

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml konsentraattia sisältää 20 mg dosetakselia (vedetön).

Yksi 1 ml:n konsentraatti-injektiopullo sisältää 20 mg dosetakselia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

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

Yksi ml sisältää 520 mg polysorbaatti 80:tä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Konsentraatti on kirkas, väritön tai vaalean kellertävä liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rintasyöpä

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

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

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

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

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

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

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

Ei-pienisoluinen keuhkosityöpä

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

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

Eturauhassyöpä

DOCETAXEL KABI yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa on tarkoitettu metastasoineen kastroaatioresistentin eturauhassyövän hoitoon.

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

Mahalaukun adenokarsinooma

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

Pään ja kaulan alueen syöpä

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

Rinta-, ei-pienisoluisessa 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).

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

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

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

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 doksorubisiin (50 mg/m²) kanssa suositeltu dosetakseliannos on 75 mg/m².

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

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 valmisteyhteenvedo).

Ei-pienisoluinen keuhkosyöpä

Aiemmin kemoterapiaa saamattomien ei-pienisoluista keuhkosyöpää 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

Metastasoinut kastroaatioresistentti eturauhassyöpä

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

Metastasoinut hormonisensitiivinen eturauhassyöpä

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

Mahalaukun adenokarsinooma

Suosittu dosetakseliannos on 75 mg/m² 1 tunnin infuusiona, jota seuraa sisplatiini 75 mg/m² 1–3 tunnin infuusiona (molemmat ainoastaan päivänä 1). Sisplatiini-infusion 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-infusion jälkeen seuraa 5-fluorourasiili 750 mg/m² päivässä jatkuvana infuusiona 5 päivän ajan. Hoito toistetaan joka 3. viikko yhteensä 4 sykliä. Solunsalpaajahoidon jälkeen potilaille tulee antaa sädehoitoa.
- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annetaan kemosädehoitoa (TAX 324).
Paikallisesti levinneen (teknisesti ei ole leikattavissa, mahdollisuudet parantaa kirurgisesti ovat huonot ja tavoitteena on elimen säilyttäminen) pään ja kaulan alueen levyepiteelisyövän (SCCHN) induktiohoitoon suositeltu dosetakseliannos on 75 mg/m² 1 tunnin infuusiona päivänä 1. Tämän jälkeen annetaan 100 mg/m² sisplatiinia 30 minuutin – 3 tunnin infuusiona, jonka jälkeen annetaan

5-fluorourasiilia 1000 mg/m²/vrk jatkuvana infuusiona päivien 1–4 ajan. Tämä hoito annetaan joka 3. viikko yhteensä 3 hoitosykliä. Kemoterapian jälkeen potilaille tulee antaa kemosädehoitoa.

Sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin annosten muuttamiseksi ks. vastaavat valmisteyhteenvedot.

Annoksen muuttaminen hoidon aikana:

Yleistä

Dosetakselia tulee antaa potilaalle silloin, kun neutrofiilimäärä on ≥ 1500 solua/mm³. Potilaiden, joilla esiintyy joko kuumeista neutropeniaa, neutrofiilimäärä < 500 solua/mm³ yli viikon ajan, vaikeita tai kumulatiivisia ihoreaktioita tai vaikeaa perifeeristä neuropatiaa dosetakselihoitoon aikana, dosetakseliannosta tulee pienentää 100 mg:sta/m² 75 mg:aan/m² ja/tai 75 mg:sta/m² 60 mg:aan/m². Jos potilas kokee edelleen näitä reaktioita annostuksella 60 mg/m², hoito on keskeytettävä.

Rintasyövän liitännäishoito

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

Yhdistelmähoito sisplatiinin kanssa

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

Yhdistelmänä kapesitabiinin kanssa

- Kapesitabiinin annosmuutokset, ks. kapesitabiinin valmisteyhteenvedo.
- Jos potilaalle ilmenee ensimmäisen kerran gradus 2 toksisuus, joka jatkuu seuraavaan dosetakseli- / 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/m².
- Minkä tahansa toksisuuden uusiutuessa tai gradus 4 toksisuuden ilmetessä keskeytä dosetakseliannos.

Trastutsumabin annoksen säätäminen, ks. trastutsumabin valmisteyhteenvedo.

Yhdistelmänä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa

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

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

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

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

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

Erikoispotilasryhmät

Potilaat, joiden maksan toiminta on heikentynyt

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

Pediatriset potilaat

DOCETAXEL KABI:n turvallisuutta ja tehoa lasten nenänielun karsinoomassa yli 1 kuukauden ja alle 18 vuoden ikäisillä lapsilla ei ole vielä osoitettu.

Ei ole asianmukaista käyttää DOCETAXEL KABIa lapsille rintasyövän, ei-pienisoluisen keuhkosityövän, eturauhassyövän, mahalaukun karsinooman tai pään ja kaulan alueen syövän, lukuun ottamatta tyyppin II ja III vähän erilaistunutta nenänielun karsinoomaa, hoidossa.

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).

Antotapa

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

Vaikea-asteinen 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 oraalisesta 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. Eturauhassyövissä esilääkitys on deksametasonia 8 mg suun kautta 12 tuntia, 3 tuntia ja 1 tunti ennen dosetakseli-infuusiota (ks. kohta 4.2).

Hematologia

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

Vaikean neutropenian sattuessa (< 500 solua/mm³ seitsemän päivää tai kauemmin) 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).

Ruoansulatuselimistön reaktiot

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

Yliherkkyysreaktiot

Yliherkkyyssreaktioiden havaitsemiseksi potilaita tulee tarkkailla tiiviisti, varsinkin ensimmäisen ja toisen dosetakseli-infuusion aikana. Yliherkkyyssreaktioita saattaa esiintyä muutaman minuutin kuluessa dosetakseli-infuusion aloittamisesta, tämän vuoksi hypotension ja bronkospasmin hoitoon on varauduttava. Mikäli yliherkkyyssreaktioita 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 yliherkkyyssreaktioita, ei tule hoitaa uudelleen dosetakselilla. Potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet yliherkkyyssreaktion paklitakselistä, voi olla suurempi riski saada yliherkkyyssreaktio dosetakselistä, mukaan lukien vaikeampi yliherkkyyssreaktio. Näitä potilaita on seurattava tarkasti dosetakselihoitoa aloituksen aikana.

Ihoreaktiot

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

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

Nesteretentio

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

Hengityselimet

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

Jos uusia keuhko-oireita ilmenee tai olemassa olevat pahenevat, potilasta on seurattava huolellisesti, tutkittava välittömästi ja hoidettava asianmukaisesti. Dosetakselihoitoa keskeyttämistä suositellaan, kunnes diagnoosi on selvillä. Tukihoitoa varhainen aloittaminen voi parantaa potilaan kliinistä tilaa. Dosetakselihoitoa 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 mahalaukan adenokarsinoomapotilaita kombinaatiohoidossa yhdessä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa, jätettiin ulkopuolelle potilaat, joiden ALAT ja/tai ASAT oli $> 1,5 \times \text{ULN}$ 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 potilaista, joilla esiintyy maksan vajaatoimintaa ja jotka ovat saaneet dosetakselia yhdistelmähoidossa muissa käyttöaiheissa.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta dosetakselilla ei ole tietoa.

Hermosto

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

Sydäntoksisuus

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

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

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

Silmät

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

Sekundaariset primaarimaligniteetit

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

Tuumorilyysioireyhtymä

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

Muut

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä raskauden ehkäisyä dosetakselihoidon aikana ja 2 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Miesten on käytettävä raskauden ehkäisyä dosetakselihoidon aikana ja 4 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.6).

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

Muuta huomioitavaa rintasyövän liittämissä hoidoissa

Komplisoitunut neutropenia

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

Ruoasulatuselimistön reaktiot

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

Sydämen vajaatoiminta (CHF)

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

Potilaat, joilla on yli 4 positiivista imusolmuketta

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

Läkkäät potilaat

Huomioitavaa rintasyövän liittämissä hoidoissa

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

Huomioitavaa kastroaatioreseptin eturauhassyövän hoidossa

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.

Huomioitavaa hormonisensitiivisen eturauhassyövän hoidossa

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

Huomioitavaa mahalaukun adenokarsinooman hoidossa

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

Apuaineet

Etanoli

Tämä lääkevalmiste sisältää 395 mg alkoholia (etanolia) per 1 ml, joka vastaa 39,5 % w/v. Alkoholimäärä 9 ml:ssa tätä valmistetta vastaa 88,9 ml:aa olutta tai 35,6 ml:aa viiniä.

Haitallinen alkoholismissa.

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

Koska tätä lääkevalmistetta annetaan tavallisesti hitaasti 1 tunnin ajan, alkoholin vaikutukset saattavat olla vähäisempiä.

Polysorbaatti 80

Tämä lääkevalmiste sisältää 520 mg polysorbaattia 80 per 1 ml. Aikuispotilaita koskeneet tapauselostukset viittaavat maksatoksisuuden merkkien (kohonneet maksaentsyymit) ilmaantumiseen 35-40 mg/kg:n kumulatiivisilla vuorokausiannoksilla.

Yli 80 mg/kg/vrk polysorbaattiannokset aiheuttivat vaikeaa (kuolemaan johtanutta) maksatoksisuutta vastasyntyneille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tämän lääkevalmisteen sisältämä alkoholimäärä voi muuttaa muiden lääkevalmisteiden vaikutuksia.

Samanaikainen anto esimerkiksi propyleeniglykolia tai etanolia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa saattaa johtaa etanolin kumuloitumiseen ja aiheuttaa haittavaikutuksia, erityisesti pienille lapsille joiden metaboliakyky on alhainen tai kehittymätön.

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 tarkkaa kliinistä 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 Fertilititeetti, raskaus ja imetys

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

Dosetakselia saavia naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava välttämään raskaaksi tulemistä, ja dosetakselia saavia miehiä on neuvottava välttämään lapsen siittämistä. Jos raskaus alkaa, tästä on välittömästi ilmoitettava hoitavalle lääkärille.

Dosetakseliin liittyvän genotoksisuuden riskin vuoksi (ks. kohta 5.3) naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää dosetakselihoidon aikana ja 2 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Miesten on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää dosetakselihoidon aikana ja 4 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen..

Raskaus

Dosetakselin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole saatavilla tietoa. Dosetakselin on osoitettu olevan sekä embryo- että fetotoksisen kaniineilla ja 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.

Imetys

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

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa on todettu, että dosetakseli saattaa muuttaa miesten fertilititeettiä (ks. kohta 5.3). Tämän vuoksi dosetakselihoitoa saavien miesten on haettava ohjeita sperman säilyttämisestä ennen hoitoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Tässä lääkevalmisteessa oleva alkoholimäärä ja valmisteen haittavaikutukset voivat heikentää ajokykyä tai koneiden käyttökykyä (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Tästä syystä potilaita on varoitettava tämän lääkevalmisteen alkoholimäärän ja haittavaikutusten mahdollisesta vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn, ja potilaita on neuvottava, että he eivät saa ajaa ajoneuvoa tai käyttää koneita, jos heillä on näitä haittavaikutuksia hoidon aikana.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto kaikkien käyttöaiheiden turvallisuudesta

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 (TAX327), jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa (kliinisesti merkittävät hoitoon liittyvät haittatapahtumat on lueteltu)
- 1276 potilaasta (744 TAX 316 -tutkimuksessa ja 532 GEICAM 9805 -tutkimuksessa), jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä doksorubisiinin ja syklofosfamidin kanssa (kliinisesti merkittävät hoitoon liittyvät haittatapahtumat on lueteltu)
- 300 mahalaukun adenokarsinoomapotilasta (221 potilasta tutkimuksen faasin III osassa ja 79 potilasta faasin II osassa), jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä sisplatiiniin ja 5-fluorourasiilin kanssa (kliinisesti merkittävät hoitoon liittyvät haittatapahtumat on lueteltu)
- 174 ja 251 pään ja kaulan alueen syöpäpotilasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä sisplatiiniin ja 5-fluorourasiilin kanssa (kliinisesti merkittävät hoitoon liittyvät haittatapahtumat on lueteltu).
- 545 potilaasta (STAMPEDE-tutkimus), jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin ja androgeenideprivaatiohoidon kanssa.

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

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

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

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

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

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

Seuraavia haittavaikutuksia on todettu usein dosetakselia käytettäessä:

Immuunijärjestelmä

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 kudokset

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

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Reaktiot infuusiopaikassa olivat yleensä lieviä ja niitä olivat hyperpigmentaatio, inflammaatio, punoitus tai ihon kuivuus, flebiitti tai ekstrasvastaatio ja laskimoturvotus. Nesteretentio käsittelen 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 DOCETAXEL KABI 100 mg/m² monoterapialla

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

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

Valittujen haittavaikutusten kuvaus rintasyövän hoidossa DOCETAXEL KABI 100 mg/m² monoterapialla

Veri ja imukudos

Harvinainen: Verenvuotojaksot, joihin liittyi G3/4 trombosytopenia.

Hermosto

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

Iho ja ihonalainen 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 haittavaikutuksista taulukossa ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa DOCETAXEL KABI 75 mg/m² monoterapialla

MedDRA-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4: 5 %)	
Veri ja imukudos	Neutropenia (G4: 54,2 %); Anemia (G3/4: 10,8 %); Trombosytopenia (G4: 1,7 %)	Kuumeinen neutropenia
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys (ei vaikea)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia	
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3/4: 0,8 %);	Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 2,5 %);
Sydän		Sydämen rytmihäiriöt (ei-vaikea)
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 DOCETAXEL KABI 75 mg/m² ja doksorubisiinin yhdistelmällä

MedDRA-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4: 7,8 %)		
Veri ja imukudos	Neutropenia (G4: 91,7 %); Anemia (G3/4: 9,4 %); Kuumainen neutropenia; Trombosytopenia (G4: 0,8 %)		
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys (G3/4: 1,2 %)	
Aineenvaihdunta ja ravitus		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 DOCETAXEL KABI 75 mg/m² ja sisplatiinin yhdistelmällä

MedDRA-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4: 5,7 %)		
Veri ja imukudos	Neutropenia (G4: 51,5 %); Anemia (G3/4: 6,9 %); Trombosytopenia (G4: 0,5 %)	Kuumeinen neutropenia	
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys (G3/4: 2,5 %)		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia		
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3: 3,7 %); Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 2 %)		
Sydän		Sydämen rytmihäiriöt (G3/4: 0,7 %)	Sydämen vajaatoiminta
Verisuonisto		Hypotensio (G3/4: 0,7 %)	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi (G3/4: 9,6 %); Oksentelu (G3/4: 7,6 %) Ripuli (G3/4: 6,4 %); Stomatiitti (G3/4: 2 %);	Ummetus	
Iho ja ihonalainen kudos	Alopesia; Kynsimuutokset (vaikea: 0,7 %); Iho-oireet (G3/4: 0,2 %);		
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihassärky (vaikea: 0,5 %)		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia (vaikea: 9,9 %); Nesteretentio (vaikea: 0,7 %); Kuume (G3/4: 1,2 %)	Infuusiokohdan reaktiot; Kipu	
Tutkimukset		G3/4 Veren bilirubiinin kohoaminen (2,1 %); G3/4 ALAT:n kohoaminen (1,3 %);	G3/4 ASAT:n kohoaminen (0,5 %); G3/4 Veren alkalisen fosfataasin kohoaminen (0,3 %)

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

MedDRA-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Veri ja imukudos	Neutropenia (G3/4: 32 %); Kuumainen neutropenia (sisältäen neutropeniat, joihin liittyy kuume ja antibioottien käyttö) tai neutropeeninen sepsis	
Aineenvaihdunta ja ravitus	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	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia; Perifeerinen turvotus; Kuume; Uupumus; Limakalvotulehdus; Kipu; Influenssan tyyppiset oireet; Rintakipu; Vilunväristykset	Letargia
Tutkimukset	Painon nousu	

Valittujen haittavaikutusten kuvaus rintasyövän hoidossa DOCETAXEL KABI 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 trastutsumabi -ryhmässä 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 DOCETAXEL KABI 75 mg/m² ja kapesitabiinin yhdistelmällä

MedDRA-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Infektiot		Suun sienitulehdus (G3/4: < 1 %)
Veri ja imukudos	Neutropenia (G3/4: 63 %); Anemia (G3/4: 10 %)	Trombosytopenia (G3/4: 3 %)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia (G3/4: 1 %); Ruokahalun heikkeneminen	Kuivuminen (G3/4: 2 %)
Hermosto	Makuhäiriöt (G3/4: < 1 %); Parestesiat (G3/4: < 1 %)	Heitehuimaus; Päänsärky (G3/4: < 1 %); Perifeerinen neuropatia
Silmät	Lisääntynyt kyynelvuoto	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nielun/kurkunpään kipu (G3/4: 2 %);	Hengenahdistus (G3/4: 1 %); Yskä (G3/4: < 1 %); Nenäverenvuoto (G3/4: < 1 %)
Ruoansulatuselimistö	Stomatiitti (G3/4: 18 %); Ripuli (G3/4: 14 %); Pahoinvointi (G3/4: 6 %); Oksentelu (G3/4: 4 %); Ummetus (G3/4: 1 %); Vatsakipu (G3/4: 2 %); Dyspepsia	Ylävatsakipu; Suun kuivuminen
Iho ja ihonalainen kudos	Käsi-jalkaoireyhtymä (G3/4: 24 %); Alopesia (G3/4: 6 %); Kynsimuutokset (G3/4: 2 %)	Dermatiitti; Ihottuma (G3/4: < 1 %); Kynsien värjäytymät; Kynsien irtoaminen (G3/4: 1 %)
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihassärky (G3/4: 2 %); Nivelsärky (G3/4: 1 %)	Raajasärky (G3/4: < 1 %); Selkäsärky (G3/4: 1 %)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia (G3/4: 3 %); Kuume (G3/4: 1 %); Uupumus/ voimattomuus (G3/4: 5 %); Perifeerinen turvotus (G3/4: 1 %)	Letargia; Kipu
Tutkimukset		Painon lasku; G3/4 Veren bilirubiinin kohoaminen (9 %)

Luettelo haittavaikutuksista taulukossa metastasoineen kastroatioresistentin eturauhassyövän hoidossa DOCETAXEL KABI 75 mg/m² ja prednisonin tai prednisolonin yhdistelmällä

MedDRA-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4: 3,3 %)	
Veri ja imukudos	Neutropenia (G3/4: 32 %); Anemia (G3/4: 4,9 %)	Trombosytopenia (G3/4: 0,6 %); Kuumeinen neutropenia
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys (G3/4: 0,6 %)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia (G3/4: 0,6 %)	
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3/4: 1,2 %); Makuhäiriöt (G3/4: 0 %)	Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 0 %)
Silmät		Lisääntynyt kyynelvuoto (G3/4: 0,6 %)
Sydän		Sydämen vasemman kammion toiminnan heikkeneminen (G3/4: 0,3 %)
Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina		Nenäverenvuoto (G3/4: 0 %); Hengenahdistus (G3/4: 0,6 %); Yskä (G3/4: 0 %)
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi (G3/4: 2,4 %); Ripuli (G3/4: 1,2 %); Stomatiitti/faryngiitti (G3/4: 0,9 %); Oksentelu (G3/4: 1,2 %)	
Iho ja ihonalainen kudos	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 suuren riskin paikallisesti edenneen tai metastasoineen hormonisensitiivisen eturauhassyövän hoidossa TAXOTERE:n 75 mg/m² ja prednisonin tai prednisolonin ja androgeenideprivaatiohoidon yhdistelmällä (STAMPEDE-tutkimus)

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Veri ja imukudos	Neutropenia (G3–4: 12 %) Anemia Kuumeinen neutropenia (G3–4: 15 %)	
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys (G3–4: 1 %)
Umpieritys		Diabetes (G3–4: 1 %)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Anoreksia

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus (G3: 1 %)	
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia (≥ G3: 2 %)a Päänsärky	Heitehuimaus
Silmät		Näön hämärtyminen
Sydän		Hypotensio (G3: 0 %)
Hengityselimet, rintakehä ja välrikarsina	Hengenahdistus (G3: 1 %) Yskä (G3: 0 %) Ylähengitystieinfektio (G3: 1 %)	Faryngiitti (G3: 0 %)
Ruoansulatuselimistö	Ripuli (G3: 3 %) Stomatiitti (G3: 0 %) Ummetus (G3: 0 %) Pahoinvointi (G3: 1 %) Dyspepsia Vatsakipu (G3: 0 %) Ilmavaivat	Oksentelu (G3: 1 %)
Iho ja ihonalainen kudος	Alopesia (G3: 3 %)a Kynsimuutokset (G3: 1 %)	Ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihassärky	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Letargia (G3–4: 2 %) Flunssan kaltaiset oireet (G3: 0 %) Astenia (G3: 0 %) Nesteretentio	Kuume (G3: 1 %) Suun sienitulehdus Hypokalsemia 0 %) Hypofosfatemia (G3–4: 1 %) Hypokalemia (G3: 0 %)

^a GETUG AFU15 -tutkimuksesta

Luettelo haittavaikutuksista taulukossa rintasyövän liittännäishoidossa DOCETAXEL KABI 75 mg/m² yhdistelmänä doksorubisiinin ja syklofosamidin kanssa potilaille, joilla oli paikallisiin imusolmukkeisiin levinnyt rintasyöpä (TAX 316) ja rintasyöpä, joka ei ollut levinnyt paikallisiin imusolmukkeisiin (GEICAM 9805) – yhdistetyt tiedot:

MedDRA-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4: 2,4 %); Neutropeeniset infektiot (G3/4: 2,6 %)		
Veri ja imukudos	Anemia (G3/4: 3 %); Neutropenia (G3/4: 59,2 %); Trombosytopenia (G3/4: 1,6 %) Kuumeinen neutropenia (G3/4: ei sovellettavissa)		
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys (G3/4: 0,6 %)	

MedDRA-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia (G3/4: 1,5 %)		
Hermosto	Makuhäiriöt (G3/4: 0,6 %); Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3/4: < 0,1 %)	Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 0 %)	Pyörtäminen (G3/4: 0 %); Neurotoksisuus (G3/4: 0 %); Uneliaisuus (G3/4: 0 %)
Silmät	Konjunktiviitti (G3/4: < 0,1 %)	Lisääntynyt kyynelvuoto (G3/4: < 0,1 %)	
Sydän		Sydämen rytmihäiriöt (G3/4: 0,2 %)	
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 kudokset	Alopesia (jatkuva: < 3 %); Ihotoksisuus (G3/4: 0,6 %); Kynsimuutokset (G3/4: 0,4 %)		
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihassärky (G3/4: 0,7 %); Nivelsärky (G3/4: 0,2 %)		
Sukupuolielimet ja rinnat	Amenorrea (G3/4: ei sovellettavissa)		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia (G3/4: 10,0 %); Kuume (G3/4: ei sovellettavissa); Perifeerinen turvotus (G3/4: 0,2 %)		

MedDRA-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Tutkimukset		Painon nousu (G3/4: 0 %); Painon lasku (G3/4: 0,2 %)	

Valittujen haittavaikutusten kuvaus liitännäishoidossa DOCETAXEL KABI 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

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

Sydän

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

Iho ja ihonalainen kudος

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

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

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

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

Sukupuolielimet ja rinnat

TAX316-tutkimuksessa amenorreaa, joka alkoi hoitojakson aikana ja jatkui seurantajaksolle kemoterapiahoidon jälkeen, ilmoitettiin 202:lla TAC-ryhmän 744 potilaasta (27,2 %) ja 125:llä FAC-ryhmän 736 potilaasta (17,0 %). Amenorrean havaittiin jatkuvan seurantajakson lopussa (seuranta-ajan mediaani oli 8 vuotta) 121:llä TAC-ryhmän 744 potilaasta (16,3 %) ja 86:lla FAC-ryhmän potilaalla (11,7 %).

GEICAM 9805 -tutkimuksessa amenorrean, joka alkoi hoitojakson aikana ja jatkui seurantajaksolle, havaittiin jatkuvan 18:lla (3,4 %) TAC-ryhmän potilaalla ja 5:llä (1,0 %) FAC-ryhmän potilaalla.

Seurantajakson lopussa (seuranta-ajan mediaani oli 10 vuotta ja 5 kuukautta) amenorrean havaittiin jatkuvan 7:llä (1,3 %) TAC-ryhmän potilaalla ja 4:llä (0,8 %) FAC-ryhmän potilaalla.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

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

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

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

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

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

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

Akuutti leukemia / Myelodysplastinen oireyhtymä

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

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

Neutropeeniset komplikaatiot

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

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

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

Neutropeeninen infektio (Gradus 3–4)	2 (1,8)	5 (1,2)
---	---------	---------

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

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

Valittujen haittavaikutusten kuvaus adenokarsinooman hoidossa DOCETAXEL KABI 75 mg/m², sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin yhdistelmällä

Veri ja imukudos

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

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

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annettiin sädehoitoa (TAX 323).

MedDRA-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haitta- vaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4: 6,3 %); Neutropeeniset infektiot		
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)		Syöpäkipu (G3/4: 0,6 %)	
Veri ja imukudos	Neutropenia (G3/4: 76,3 %); Anemia (G3/4: 9,2 %); Trombosytopenia (G3/4: 5,2 %)	Kuumeinen neutropenia	
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys (ei vakava)	
Aineenvaihdunta ja 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 %)	
Ruoansulatus- elimistö	Pahoinvointi (G3/4: 0,6 %); Stomatiitti (G3/4: 4,0 %); Ripuli (G3/4: 2,9 %); Oksentelu (G3/4: 0,6 %)	Ummetus; Esofagiitti/nielemisvaikeus/nielemis- kipu (G3/4: 0,6 %); Vatsakipu; Dyspepsia; Vatsan alueen verenvuoto (G3/4: 0,6 %);	
Iho ja ihonalainen kudos	Alopesia (G3/4: 10,9 %)	Kutiava ihottuma; Kuiva iho; Hilseilevä ihottuma (G3/4: 0,6 %)	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskipu (G3/4: 0,6 %)	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Letargia (G3/4: 3,4 %); Kuume (G3/4: 0,6 %); Nesteretentio; Turvotus		

MedDRA-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haitta- vaikutukset
Tutkimukset		Painon nousu	

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annettiin kemosädehoitoa (TAX 324)

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

MedDRA-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskipu (G3/4: 0,4 %)	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Letargia (G3/4: 4,0 %); Kuume (G3/4: 3,6 %); Nesteretentio (G3/4: 1,2); Turvotus (G3/4: 1,2 %)		
Tutkimukset	Painon lasku		Painon nousu

Markkinoilletulon jälkeinen seuranta

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

Sekundaarisia primaarimaligniteetteja (yleisyys tuntematon) mukaan lukien non-Hodgkin-lymfoomaa on ilmoitettu dosetakseliin liittyvänä, kun sitä annettiin yhdistelmänä sellaisten muiden syöpähoitojen kanssa, joihin tiedettiin liittyvän sekundaarisia primaarimaligniteetteja. Akuuttia myelooista leukemiaa ja myelodysplastista oireyhtymää on ilmoitettu (yleisyys melko harvinainen) kliinisissä rekisteröintitutkimuksissa TAC-hoitoa rintasyöpään saavassa ryhmässä.

Veri ja imukudos

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

Immuunijärjestelmä

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

Yliherkkyyssreaktioita (yleisyys tuntematon) on ilmoitettu dosetakselia saaneilla potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet yliherkkyyssreaktion paklitakselistä.

Hermosto

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

Silmät

Ohimeneviä näköhäiriöitä (salamointia, valonvälähdyksiä ja näkökenttäpuutoksia) yleensä lääkevalmisteen infuusion aikana ja liittyen yliherkkyyssreaktioihin 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

Sydäninfarkteja on raportoitu harvoin.

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

Verisuonisto

Laskimoperäisiä tromboembolioita on raportoitu harvoin.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

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

Ruoansulatuselimistö

Enterokoliittitapauksia, mukaan lukien koliitti, iskeeminen koliitti ja neutropeeninen enterokoliitti, jotka ovat mahdollisesti johtaneet kuolemaan (yleisyys tuntematon), on raportoitu harvoin. Dehydraatiotapauksia, jotka ovat johtuneet ruoansulatuskanavan haitoista, mukaan lukien enterokoliitista ja ruoansulatuskanavan perforaatiosta, on raportoitu harvoin. Ileus- ja suolen tukkeutumistapauksia on raportoitu harvoin.

Maksa ja sappi

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

Iho ja ihonalainen kudokset

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

Munuaiset ja virtsatiet

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

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Sädehoidon lopettamisoireita on harvoin raportoitu.

Injektiokohdan reaktion uusiutumista (ihoreaktion palaaminen aiempaan ekstrasasaatiokohtaan, kun dosetakselia on annettu toiseen paikkaan) on havaittu kohdissa, joissa on aiemmin esiintynyt ekstrasasaatiota (yleisyys tuntematon).

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

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

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

Muskuloskeletaaliset häiriöt

Dosetakselihoitoon yhteydessä on ilmoitettu myosiittia (yleisyys tuntematon).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

Yliannostuksesta on muutamia raportteja. Dosetakselin yliannostukseen ei ole tunnettua antidootia. Yliannostuksen sattuessa potilaan elintoimintoja on valvottava tarkasti erikoisyksikössä.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Syöpälääkkeet, kasvialkaloidit ja muut luonnontuotteet, taksaanit, ATC-koodi: L01CD02

Vaikutusmekanismi

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

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Rintasyöpä

DOCETAXEL KABI, doksorubisiini ja syklofosfamidi -yhdistelmähoito: liitännäishoitona

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

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

puolet tutkimuspotilaista oli rekrytoitu. Toinen välianalyysi tehtiin, kun kaiken kaikkiaan 400 DFS-tapahtumaa oli kirjattu, jonka tuloksena seuranta-ajan mediaani oli 55 kuukautta. Loppuanalyysi tehtiin, kun kaikki potilaat olivat käyneet 10-vuotis seuranta-tarkastuksessa (lukuun ottamatta niitä, joilla oli ollut DFS-tapahtuma, tai joiden osalta yhteydenpito oli katkennut ennen seuranta-aikaa). Tautivapaa elossaoloaika (DFS) oli ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma ja kokonaiselossaoloaika (OS) oli toissijainen tehoa 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 % ($p = 0,0043$). Kokonaiselossaoloaika 10 vuoden kohdalla oli myös merkitsevästi lisääntynyt TAC-ryhmässä verrattuna FAC-ryhmään (76 % vs. 69 %) eli absoluuttinen kuolemanriskin vähenemä oli 7 % ($p = 0,002$). Koska hyöty tautivapaaseen elossaoloaikaan (DFS) ja kokonaiselossaoloaikaan (OS) ei ollut tilastollisesti merkitsevä potilailla, joilla oli yli 4 positiivista imusolmuketta, TAC-hoidon hyöty/riski-suhdetta ei voitu täysin osoittaa loppuanalyyseissä potilaille, joilla oli yli 4 positiivista imusolmuketta.

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

TAC-potilaiden mahdollisesti pääasiallisten ennustetekijöiden analyysi:

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

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

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

Avoimen satunnaistetun monikeskustutkimuksen tulokset tukevat DOCETAXEL KABI:n 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 DOCETAXEL KABIa 75 mg/m² annettuna tunnin kuluttua doksorubisiinin 50 mg/m² ja syklofosfamidin 500 mg/m² antamisesta (539 potilasta TAC-ryhmässä) tai doksorubisiinia 50 mg/m², jota seurasi fluorourasiili 500 mg/m² ja syklofosfamidi 500 mg/m² (521 potilasta FAC-ryhmässä). Liitännäishoito annettiin leikattavissa oleville rintasyöpäpotilaille, joiden tauti ei ollut levinnyt paikallisiin imusolmukkeisiin ja joilla oli korkea 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. DOCETAXEL KABI annosteltiin 1 tunnin infuusiona, kaikki muut lääkkeet annettiin laskimonsisäisesti päivänä 1 joka 3. viikko. Primäärinen G-CSF-profylaksia tehtiin pakolliseksi TAC-ryhmässä 230 potilaan satunnaistamisen jälkeen. Gradus 4 neutropenian, kuumaisen neutropenian ja neutropeenisten infektioiden esiintyvyys pieneni potilailla, jotka saivat primäärin G-CSF-profylaksian (ks. kohta 4.8). Molemmissa hoitohaaroissa viimeisen

kemoterapiasyklin jälkeen potilaat, joilla oli ER+- ja/tai PgR+-tuumori, saivat tamoksifeeniä 20 mg kerran päivässä 5 vuoden ajan. Liitännäissädehoito annettiin paikallisten hoitosuositusten mukaan ja annettiin 57,3 %:lle potilaista, jotka saivat TAC-hoitoa ja 51,2 %:lle potilaista, jotka saivat FAC-hoitoa.

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

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

Keskimääräisellä 77 kuukauden seuranta-ajalla kokonaiselossaoloaika oli pidempi TAC-haarassa, TAC-hoitoa saaneilla potilailla oli 24 %:n alentuma kuolleisuusriskissä verrattuna FAC-hoitoa saaneisiin potilaisiin (riskisuhde = 0,76, 95 % CI (0,46–1,26, $p = 0,29$). Kuitenkaan jakauma kokonaiskuolleisuuden suhteen ei ollut merkitsevästi erilainen näiden kahden ryhmän välillä. Seurantajakson aikana, jonka mediaani oli 10 vuotta ja 5 kuukautta, TAC-hoitoa saaneiden potilaiden riski kuolla oli 9 %:a pienempi verrattuna FAC-hoitoa saaneisiin potilaisiin (suhteellinen riski = 0,91, 95 % CI (0,63–1,32)). Eloon jääneiden osuus oli 93,7 %:a TAC-ryhmässä ja 91,4 % FAC-ryhmässä 8-vuoden seurannan jälkeen sekä 91,3 %:a TAC-ryhmässä ja 89 %:a FAC-ryhmässä 10-vuoden seurannan jälkeen.

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

TAC-hoitoa saaneiden potilaiden alaryhmät analysoitiin etukäteen 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	
		Riskisuhde*	95 % CI
Kaikki potilaat	539	0,68	0,49–0,93
Ikäkatgoria 1			
< 50 vuotta	260	0,67	0,43–1,05
≥ 50 vuotta	279	0,67	0,43–1,05
Ikäkatgoria 2			
< 35 vuotta	42	0,31	0,11–0,89
≥ 35 vuotta	497	0,73	0,52–1,01
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			

Potilasjoukko	Potilaiden lukumäärä TAC-ryhmässä	Tautivapaa elossaolo	
		Riskisuhde*	95 % CI
Gradus 1 (sisältää luokittelemattoman graduksen)	64	0,79	0,24–2,6
Gradus 2	216	0,77	0,46–1,3
Gradus 3	259	0,59	0,39–0,9
Menopausaalinen status			
Premenopausaalinen	285	0,64	0,40–1
Postmenopausaalinen	254	0,72	0,47–1,12

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

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

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

TAC = dosetakseli, doksorubisiini ja syklofosfamidi

FAC = 5-fluorourasiili, doksorubisiini ja syklofosfamidi

CI = luottamusväli

ER = estrogeenireseptori

PR = progesteronireseptori

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

Riskisuhteiden arvioinnissa käytettiin Coxin verrannollisten riskisuhteiden mallia hoitoryhmän ollessa faktorina.

DOCETAXEL KABI monoterapiana

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

Potilailla, joiden alkyloiva lääkitys ei tuottanut tulosta, dosetakseli verrattiin doksorubisiiniin (75 mg/m² kolmen viikon välein). Dosetakseli paransi hoitovastetta (52 % vs. 37 %, p = 0,01) ja lyhensi vasteen saavuttamiseen kulunutta aikaa (12 viikkoa vs. 23 viikkoa, p = 0,007) vaikuttamatta kokonaiselossaoloaikaan (dosetakseli 15 kk vs. doksorubisiini 14 kk, p = 0,38) tai taudin etenemisvapaaseen aikaan (dosetakseli 27 vk vs. doksorubisiini 23 vk, p = 0,54). Dosetakseli saaneista potilaista kolme (2 %) keskeytti hoidon nesteretention vuoksi, kun taas doksorubisiinia saaneista potilaista 15 (9 %) keskeytti sydäntoksisuuden vuoksi (kolme fataalia kongestiivista sydämen vajaatoimintaa).

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

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

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

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

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

DOCETAXEL KABI ja doksorubisiini -yhdistelmähoito

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

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

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

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

DOCETAXEL KABI 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. Dosetakseli ja trastutsumabi yhdistelmä oli tehokas riippumatta siitä, olivatko potilaat saaneet aiemmin antrasykliinipohjaista kemoterapiaa liitännäishoitona. HER2-positiivisuuden määrittämiseksi käytetty testimenetelmä rekisteröintitutkimuksessa oli immunohistokemiallinen (IHC). Pieni osa potilaista testattiin käyttämällä FISH-menetelmää. Tässä tutkimuksessa 87 %:lla potilaista tauti oli IHC 3+ ja 95 %:lla

tutkimuksen potilaista tauti oli IHC 3+ ja/tai FISH-positiivinen. Tehoa kuvaavat tulokset on koottu alla olevaan taulukkoon:

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

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

¹Täydellinen analyysi (intent-to-treat)

²Arvioitu mediaani elossaoloaika

DOCETAXEL KABI 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 solunsalpaajahoido, antrasykliini mukaan lukien, ei tuottanut tulosta. Tässä tutkimuksessa 255 potilasta satunnaistettiin dosetakselin (75 mg/m² yhden tunnin iv-infuusiona joka kolmas viikko) ja kapesitabiinin (1250 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa kahden viikon ajan, jonka jälkeen viikon tauko) yhdistelmähoitoon. 256 potilasta satunnaistettiin hoitoon dosetakselilla yksinään (100 mg/m² yhden tunnin iv-infuusiona joka kolmas viikko). 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 kokonaiselossaolo olivat merkitsevästi pitempiä 75 mg/m² dosetakselilla parhaimpaan tukihoitoon verrattuna. Yhden vuoden elossaolo oli myös merkitsevästi pitempi dosetakselilla (40 %) vs paras tukihoito (16 %). Morfiinianalgeetin (p < 0,01), ei morfiinikipulääkkeiden (p < 0,01), muiden sairauteen liittyvien lääkkeiden (p = 0,06) ja sädehoidon (p < 0,01) käyttö oli vähäisempää 75 mg/m²-dosetakselilla verrattuna vastaaviin arvoihin parhaassa tukihoidossa.

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

DOCETAXEL KABI yhdistelmänä platinayhdisteiden kanssa potilaille, jotka eivät ole aiemmin saaneet kemoterapiahoitoa

Faasin III tutkimuksessa 1218 potilasta, joilla oli ei leikattavissa oleva levinneisyysasteeltaan IIIB tai IV ei-pienisoluinen keuhkosityöpä, KPS oli ≥ 70 % ja jotka eivät aiemmin olleet saaneet tautiinsa syövän kemoterapiaa, satunnaistettiin saamaan joko dosetakselia (T) 75 mg/m² 1 tunnin infuusiona, jota seurasi välittömästi sisplatiini (Cis) 75 mg/m² 30–60 minuutin kuluessa joka kolmas viikko (TCis), dosetakselia (T) 75 mg/m² 1 tunnin infuusiona yhdistettynä karboplatiiniin (AUC 6 mg/ml.min) 30–60 minuutin kuluessa joka kolmas viikko tai vinorelbiiniä (V) 25 mg/m² annettuna 6–10 minuutin aikana päivinä 1, 8, 15, 22 ja sen jälkeen sisplatiinia 100 mg/m² annettuna päivänä 1 neljän viikon välein toistuvina sykleinä (VCis).

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

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

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

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

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

Eturauhassyöpä

Metastasoanut kastroaioresistentti eturauhassyöpä

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

- Dosetakseli 75 mg/m² joka 3. viikko 10 sykliä.
 - Dosetakseli 30 mg/m² kerran viikossa 5 viikon ajan annettuna 6 viikon sykleissä, yhteensä 5 sykliä.
 - Mitoksantroni 12 mg/m² joka 3. viikko 10 sykliä.
- Kaikissa hoitoryhmissä annettiin hoidon ajan lisälääkityksenä 5 mg prednisonia tai prednisolonia kahdesti päivässä.

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

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

[†]Stratifioitu log rank -testi

*Kynnys tilastolliselle merkitsevyydelle = 0,0175

**PSA: Prostataspesifinen antigeeni

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

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

Metastasoinut hormonisensitiivinen eturauhassyöpä

STAMPEDE-tutkimus

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

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

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

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

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

Yhteenvedon tehoa koskevista tuloksista metastasoinutta eturauhassyöpää sairastaneilla potilailla dosetakseliryhmässä ja kontrolliryhmässä on esitetty seuraavassa taulukossa:

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

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

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

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

CHAARTED-tutkimus

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

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

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

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

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

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

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

Vastemuuttujat: Fisherin tarkka testi

^{*}p-arvo deskriptiivistä tarkoitusta varten.

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

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

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

Mahalaukun adenokarsinooma

Avoin satunnaistettu monikeskustutkimus suoritettiin dosetakselin turvallisuuden ja tehokkuuden arvioimiseksi niiden potilaiden hoidossa, joilla oli mahalaukun metastasoiva adenokarsinooma, mukaan lukien ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooma, ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet kemoterapiaa metastasoineeseen tautiin. Yhteensä 445 potilasta, joiden KPS oli > 70, hoidettiin joko

dosetakselilla (T) (75 mg/m² päivänä 1) yhdistettynä sisplatiiniin (C) (75 mg/m² päivänä 1) ja 5-fluorourasiiliin (F) (750 mg/m² päivässä 5 päivän ajan) tai sisplatiinilla (100 mg/m² päivänä 1) yhdistettynä 5-fluorourasiiliin (1000 mg/m² päivässä 5 päivän ajan). TCF-hoitoryhmän hoitojakso oli 3 viikkoa ja CF-hoitoryhmän 4 viikkoa. Annettujen hoitojaksojen mediaanilukumäärä potilasta kohden oli TCF-hoitoryhmässä 6 (vaihteluväli 1–16) verrattuna CF-hoitoryhmän 4:ään (vaihteluväli 1–12). Aika taudin etenemiseen (TTP) oli ensisijainen päätetapahtuma. Riskin vähenemä taudin etenemiseen oli 32,1 % pienempi ja siihen liittyi merkitsevästi pidempi TTP (p = 0,0004) TCF-hoitoryhmän eduksi. Myös kokonaiselossaoloaika, johon liittyi kuolleisuuden riskin vähenemä 22,7 %:lla, oli merkittävästi pidempi (p = 0,0201) TCF-hoitoryhmän eduksi. Tulokset hoidon tehosta on yhdistetty seuraavassa taulukossa:

Dosetakselin teho mahalaukan adenokarsinoomaa sairastavien potilaiden hoidossa

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

*Ei-stratifioitu log rank -testi

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

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

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

Pään ja kaulan alueen syöpä

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annetaan sädehoitoa (TAX 323). Dosetakselin tehoa ja turvallisuutta pään ja kaulan alueen levyepiteelisyövän (SCCHN) induktioidossa tutkittiin faasin III avoimessa satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa (TAX323). Tässä tutkimuksessa 358 potilasta, joilla oli paikallisesti levinnyt SCCHN, jota ei voinut leikata, ja joiden suorituskäylyluokka WHO:n asteikolla oli 0 tai 1, satunnaistettiin kahteen tutkimusryhmään.

Dosetakseliryhmän potilaat saivat dosetakselia 75 mg/m² yhdistettynä sisplatiiniin 75 mg/m² ja 5-fluorourasiiliin 750 mg/m² päivässä jatkuvana infuusiona 5 päivän ajan. Tätä hoitoa annettiin joka 3. viikko yhteensä 4 sykliä, jos havaittiin ainakin vähäinen vaste (≥ 25 % tuumorin koon pieneneminen bidimensionaalisessa mittauksessa) kahden syklin jälkeen. 4–7 viikkoa kemoterapian loppumisen jälkeen ne potilaat, joiden tauti ei ollut edennyt, saivat sädehoitoa 7 viikon ajan paikallisen hoitokäytännön mukaisesti. Vertailuryhmän potilaat saivat sisplatiinia 100 mg/m² yhdistettynä 5-fluorourasiiliin 1000 mg/m² päivässä 5 päivän ajan. Tätä hoitoa annettiin joka 3. viikko yhteensä 4 sykliä, jos havaittiin ainakin vähäinen vaste (≥ 25 % tuumorin koon pieneneminen bidimensionaalisessa mittauksessa) kahden syklin jälkeen. 4–7 viikkoa kemoterapian loppumisen jälkeen ne potilaat, joiden tauti ei ollut edennyt, saivat sädehoitoa 7 viikon ajan paikallisen hoitokäytännön mukaisesti. Paikallista sädehoitoa annettiin joko konventionaalisesti fraktioituna (1,8–2,0 Gy kerran päivässä, 5 päivää viikossa yhteensä kokonaisannokseen 66–70 Gy) tai kiihdytettynä/hyperfraktioituna hoitona (kahdesti päivässä, fraktioiden välillä vähintään 6 tuntia, 5 päivänä viikossa). Kokonaisannokseksi suositellaan 70 Gy kiihdytetyssä ja 74 Gy hyperfraktioidussa hoidossa. Kirurginen resektio oli sallittu kemoterapian jälkeen, ennen sädehoitoa tai sen jälkeen. Potilaat TFP-ryhmässä saivat antibioottiprofylaksiana siprofloksasiinia tai vastaavaa 500 mg suun kautta 2 kertaa vuorokaudessa 10 vuorokautta alkaen jokaisen syklin 5. päivänä. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma, aika ilman taudin etenemistä (PFS), oli merkitsevästi pitempi TPF-ryhmässä verrattuna PF-ryhmään, $p = 0,0042$ (mediaani PFS: 11,4 vs. 8,3 kuukautta, vastaavasti), keskimääräisen kokonaisseuranta-ajan ollessa 33,7 kuukautta. Mediaani kokonaiselossaoloaika oli myös merkitsevästi pitempi TPF-ryhmässä verrattuna PF-ryhmään (mediaani OS: 18,6 vs. 14,5 kuukautta) kuolleisuuden riskin vähenemän ollessa 28 %, $p = 0,0128$. Tulokset hoidon tehosta on esitetty seuraavassa taulukossa:

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

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

Päätetapahtuma	Dosetakseli + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
**p-arvo	(0,52–0,99) 0,0457	

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

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

** Log rank -testi

*** Chin neliötesti

Elämänlaatuparametrit

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

Kliiniset hyötyparametrit

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

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

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annetaan kemosädehoitoa (TAX324).

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. Teho- 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). Sätehoidon aikana annettiin karboplatiinia (AUC 1,5) viikoittain yhden tunnin laskimonsisäisenä infuusiona enintään 7 annosta. Sädetyks annettiin kerran päivässä annettavana fraktiona (2 Gy/vrk, 5 päivää viikossa 7 viikon ajan, kokonaisannoksen ollessa 70–72 Gy). Primaarikasvaimen operaatio ja/tai neck-dissektio oli mahdollista milloin tahansa kemosädehoidon lopettamisen jälkeen. Kaikki dosetakselitutkimusryhmään kuuluneet potilaat saivat antibiootteja profylaktisesti. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli elossaolo (OS, overall survival), joka oli merkittävästi pidempi (log-rank-testi, $p = 0,0058$) dosetakselia sisältävässä hoidossa verrattuna PF:ään (mediaani OS: 70,6 vs. 30,1 kuukautta). Kuolleisuuden riski väheni 30 % verrattuna PF:ään (riskisuhde (HR) = 0,70, 95 % luottamusväli (CI) = 0,54–0,90) 41,9 kuukauden mediaani seuranta-aikana. Toissijainen päätetapahtuma PFS osoitti, että riski taudin etenemiseen tai kuolemaan väheni 29 % ja PFS:n mediaani parani 22 kuukautta (35,5 kuukautta TPF:llä ja 13,1 kuukautta PF:llä). Tämä

oli merkitsevää myös tilastollisesti (HR = 0,71; 95 % CI 0,56–0,90; log-rank-testi p = 0,004).
Tehokkuustulokset on esitetty alla olevassa taulukossa.

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

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

Riskisuhde pienempi kuin 1 suosii dosetakseli + sisplatiini + fluorourasiilihoitoa

*Adjustoitun log-rank-testi

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

***Chi-neliötesti, ei adjustoitu monimuuttujille

NA-ei sovellettavissa (not applicable)

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, jossa α- ja β-vaiheiden sekä γ- eli terminaalivaiheen puoliintumisajat ovat vastaavasti 4 min, 36 min ja 11,1–17,5 tuntia, kun näytteitä otetaan 24 tunnin aikana. Vielä eräissä tutkimuksissa, jossa arvioitiin samankaltaisina annoksina (75–100 mg/m²) annetun dosetakselin farmakokinetiikkaa potilailla pidemmän ajanjakson kuluessa (22 vuorokauden aikana), todettiin terminaalisen eliminaation puoliintumisajan olevan pidempi, keskimäärin 91–120 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 l.

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

Eliminaatio

Tutkimus, jossa käytettiin ^{14}C -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.

Erytisryhmät

Ikä ja sukupuoli

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

Maksan vajaatoiminta

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

Nesteen kertyminen elimistöön

Dosetakselin puhdistuma ei muuttunut potilailla, joilla esiintyi lievästä kohtalaiseen asteista nesteretentiota eikä tietojia 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 sysklofosfamidin farmakokinetiikkaan ei vaikuttanut näiden lääkkeiden anto samanaikaisesti.

Kapesitabiini

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

Sisplatiini

Dosetakselin puhdistuma yhdistelmähoidossa sisplatiinin kanssa oli samanlainen kuin monoterapian jälkeen. Sisplatiinin farmakokineettinen profiili annosteltuna pian dosetakseli-infusion 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 deksametasoniesilääkitystä 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 genotoksinen aneugeenisella mekanismilla *in vitro* mikronukleus- ja kromosomiaberraatiotestissä 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 fertiilitettä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Polysorbaatti 80

Etanoli, vedetön

Vedetön sitruunahappo (pH:n säätöön)

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

2 vuotta.

Injektiopullon avaamisen jälkeen

Yksi injektiopullo on yhtä käyttökertaa varten ja sen sisältö on käytettävä heti avaamisen jälkeen. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikainen säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Infuusiopussiin lisäämisen jälkeen

Käyttökuntoon saattaminen/laimentaminen on mikrobiologiselta kannalta tehtävä kontrolloiduissa ja aseptisissa olosuhteissa, ja lääkevalmiste on käytettävä heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikainen säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Suosituksen mukaisesti infuusiopussiin lisätyn dosetakseli-infuusioliuoksen säilyvyys alle 25 °C:n lämpötilassa on 6 tuntia. Valmiste on käytettävä 6 tunnin kuluessa (mukaan lasketaan infuusion laskimoon antamiseen kuluva yksi tunti).

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

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

6 ml:n kirkas, väritön tyyppin I lasinen injektiopullo, joka on suljettu fluotec-kumitulpalla ja vihreällä irti napsautettavalla alumiinisinetillä ja joka sisältää 1 ml konsentraattia.

Yksi pakkaus sisältää yhden injektiopullon.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

DOCETAXEL KABI on syöpälääke ja sen käsittelyssä ja käyttökuntoon saattamisessa on muiden mahdollisesti toksisten yhdisteiden tavoin oltava varovainen. Suojakäsineiden käyttöä suositellaan.

Jos DOCETAXEL KABI -konsentraattia tai -infuusioliuosta pääsee iholle, pese alue heti perusteellisesti vedellä ja saippualla. Jos DOCETAXEL KABI -konsentraattia tai -infuusioliuosta pääsee kosketuksiin limakalvojen kanssa, pese alue heti huolellisesti vedellä.

Valmistautuminen valmisteen antamiseen laskimoon

Infuusioliuoksen valmistaminen

ÄLÄ käytä kahdesta injektiopullostä (konsentraatista ja liuottimesta) koostuvia muita dosetakselivalmisteita samanaikaisesti tämän lääkevalmisteen (DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml) infuusiokonsentraatin, liuosta varten) kanssa.

DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten, EI tarvitse laimentaa liuottimella, vaan se on valmis lisättäväksi infuusioliuokseen.

Yksi injektiopullo on yhtä käyttökertaa varten ja sen sisältö on käytettävä heti.

Jos injektiopulloja on säilytetty jääkaapissa, anna tarvittavan määrän DOCETAXEL KABI -koteloita olla huononlämmössä 25 °C viisi minuuttia ennen käyttöönottoa. Potilaan tarvitsemaan annokseen saatetaan tarvita useampia kuin yksi injektiopullo infuusiokonsentraattia, liuosta varten. Vedä tarvittava määrä DOCETAXEL KABI -infuusiokonsentraattia, liuosta varten, aseptisesti kalibroituun ruiskuun.

DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml -injektiopullon sisältämä konsentraatti sisältää 20 mg/ml dosetakselia.

Tarvittava tilavuus DOCETAXEL KABI -infuusiokonsentraattia, liuosta varten, on injisoitava kerta-injektiona (yhdeällä kertaa) 250 ml:n infuusiopussiin tai -pulloon, joka sisältää joko 5-prosenttista glukoosiliuosta tai 9 mg/ml natriumkloridi-infusioliuosta (0,9 %).

Jos tarvitaan suurempi annos kuin 190 mg dosetakselia, infuusionesteen määrää on lisättävä siten, että dosetakselipitoisuutta 0,74 mg/ml ei ylitetä.

Sekoita infuusiopussia tai -pulloa käsin keuvalla liikkeellä.

Infuusiopussin sisältämä liuos on käytettävä alle 25 °C:n lämpötilassa 6 tunnin kuluessa, mihin lasketaan mukaan infuusion antamiseen potilaalle kuluva yksi tunti.

Muiden parenteraalisten lääkevalmisteiden tavoin myös DOCETAXEL KABI -infuusioliuos on tarkistettava silmämääräisesti ennen käyttöä ja sakkaa sisältävä liuos on hävitettävä.

Dosetakseli-infusio on ylikylläinen, joten siinä saattaa ajan mittaan esiintyä kiteytymistä. Jos kiteitä ilmaantuu, liuosta ei saa enää käyttää, vaan se on hävitettävä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/770/005

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml konsentraattia sisältää 20 mg dosetakselia (vedetön).

Yksi 4 ml:n konsentraatti-injektiopullo sisältää 80 mg dosetakselia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi injektio-pullo konsentraattia sisältää 2 ml vedetöntä etanolia (1,58 g).

Yksi ml sisältää 520 mg polysorbaatti 80:tä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Konsentraatti on kirkas, väritön tai vaalean kellertävä liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rintasyöpä

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

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

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

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

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

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

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

Ei-pienisoluinen keuhkosityöpä

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

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

Eturauhassyöpä

DOCETAXEL KABI yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa on tarkoitettu metastasoineen kastroaatioresistentin eturauhassyövän hoitoon.

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

Mahalaukun adenokarsinooma

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

Pään ja kaulan alueen syöpä

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

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

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

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

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

Dosetakseliä annetaan yhden tunnin infuusiona joka 3. viikko.

Rintasyöpä

Leikattavissa olevan paikallisiin imusolmukkeisiin levinneen rintasyövän ja rintasyövän, joka ei ole levinnyt paikallisiin imusolmukkeisiin, liitännäishoidossa suositeltu dosetakseliannos on 75 mg/m² tunnin kuluttua 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 doksorubisiin (50 mg/m²) kanssa suositeltu dosetakseliannos on 75 mg/m².

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

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 valmisteyhteenvedo).

Ei-pienisoluinen keuhkosyöpä

Aiemmin kemoterapiaa saamattomien ei-pienisoluisista keuhkosyöpää 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

Metastasoinut kastroaatioresistentti eturauhassyöpä

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

Metastasoinut hormonisensitiivinen eturauhassyöpä

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

Mahalaukun adenokarsinooma

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

Pään ja kaulan alueen syöpä

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

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annetaan sädehoitoa (TAX 323).
Ei leikattavissa olevan paikallisesti levinneen pään ja kaulan alueen levyepiteelisyövän (SCCHN) induktiohoitoon suositeltu dosetakseliannos on 75 mg/m² 1 tunnin infuusiona, jota seuraa sisplatiini 75 mg/m² 1 tunnin infuusiona päivänä 1. Sisplatiini-infuusion jälkeen seuraa 5-fluorourasiili 750 mg/m² päivässä jatkuvana infuusiona 5 päivän ajan. Hoito toistetaan joka 3. viikko yhteensä 4 sykliä. Solunsalpaajahoidon jälkeen potilaille tulee antaa sädehoitoa.
- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annetaan kemosädehoitoa (TAX 324).
Paikallisesti levinneen (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/m² 1 tunnin infuusiona päivänä 1. Tämän jälkeen annetaan 100 mg/m² sisplatiinia 30 minuutin – 3 tunnin infuusiona, jonka jälkeen annetaan 5-fluorourasiilia 1000 mg/m²/vrk jatkuvana infuusiona päivien 1–4 ajan. Tämä hoito annetaan joka 3. viikko yhteensä 3 hoitosykliä. Kemoterapian jälkeen potilaille tulee antaa kemosädehoitoa.

Sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin annosten muuttamiseksi ks. vastaavat valmisteyhteenvedot.

Annoksen muuttaminen hoidon aikana:

Yleistä

Dosetakselia tulee antaa potilaalle silloin, kun neutrofiilimäärä on ≥ 1500 solua/mm³. Potilaiden, joilla esiintyy joko kuumeista neutropeniaa, neutrofiilimäärä < 500 solua/mm³ yli viikon ajan, vaikeita tai kumulatiivisia ihoreaktioita tai vaikeaa perifeeristä neuropatiaa dosetakselihoitoon aikana, dosetakseliannosta tulee pienentää 100 mg:sta/m² 75 mg:aan/m² ja/tai 75 mg:sta/m² 60 mg:aan/m². Jos potilas kokee edelleen näitä reaktioita annostuksella 60 mg/m², hoito on keskeytettävä.

Rintasyövän liitännäishoito

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

Yhdistelmähoito sisplatiinin kanssa

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

Yhdistelmänä kapesitabiinin kanssa

- Kapesitabiinin annosmuutokset, ks. kapesitabiinin valmisteyhteenvedo.
- Jos potilaalle ilmenee ensimmäisen kerran gradus 2 toksisuus, joka jatkuu seuraavaan dosetakseli- / 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/m².
- Minkä tahansa toksisuuden uusiutuessa tai gradus 4 toksisuuden ilmetessä keskeytä dosetakseliannos.

Trastutsumabin annoksen säätäminen, ks. trastutsumabin valmisteyhteenvedo.

Yhdistelmänä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa

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

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

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

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

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

Erikoispotilasryhmät

Potilaat, joiden maksan toiminta on heikentynyt

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

Pediatriset potilaat

DOCETAXEL KABI:n turvallisuutta ja tehoa lasten nenänielun karsinoomassa yli 1 kuukauden ja alle 18 vuoden ikäisillä lapsilla ei ole vielä osoitettu.

Ei ole asianmukaista käyttää DOCETAXEL KABIa lapsille rintasyövän, ei-pienisoluisen keuhkosityövän, eturauhassyövän, mahalaukun karsinooman tai pään ja kaulan alueen syövän, lukuun ottamatta tyyppin II ja III vähän erilaistunutta nenänielun karsinoomaa, hoidossa.

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).

Antotapa

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

Vaikea-asteinen 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 oraalisesta 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. Eturauhassyövissä esilääkitys on deksametasonia 8 mg suun kautta 12 tuntia, 3 tuntia ja 1 tunti ennen dosetakseli-infuusiota (ks. kohta 4.2).

Hematologia

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

Vaikean neutropenian sattuessa (< 500 solua/mm³ seitsemän päivää tai kauemmin) 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).

Ruoansulatuselimistön reaktiot

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

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 yliherkkyyssreaktioita 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 yliherkkyyssreaktioita, ei tule hoitaa uudelleen dosetakselilla. Potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet yliherkkyyssreaktion paklitakselistä, voi olla suurempi riski saada yliherkkyyssreaktio dosetakselistä, mukaan lukien vaikeampi yliherkkyyssreaktio. Näitä potilaita on seurattava tarkasti dosetakselihoitoa aloituksen aikana.

Ihoreaktiot

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

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

Nesteretentio

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

Hengityselimet

Akuuttia hengitysvaikeusoireyhtymää, interstitiaalista pneumoniasta/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. Dosetakselihoitoa keskeyttämistä suositellaan, kunnes diagnoosi on selvillä. Tukihoitoa varhainen aloittaminen voi parantaa potilaan kliinistä tilaa. Dosetakselihoitoa 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 fosfataasi (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 dosetakselia yhdistelmähoidossa muissa käyttöaiheissa.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta dosetakselilla ei ole tietoa.

Hermosto

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

Sydäntoksisuus

Sydämen vajaatoimintaa on todettu dosetakselia yhdessä trastutsumabin kanssa saaneilla potilailla erityisesti, jos sitä on edeltänyt antrasykliinejä (doksorubisiini tai epirubisiini) sisältävä 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.

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

Silmät

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

Sekundaariset primaarimaligniteetit

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

Tuumorilyysioireyhtymä

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

Muut

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä raskauden ehkäisyä dosetakselihoitojen aikana ja 2 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Miesten on käytettävä raskauden ehkäisyä dosetakselihoitojen aikana ja 4 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.6).

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

Muuta huomioitavaa rintasyövän liittämissä hoidoissa

Komplisoitunut neutropenia

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

Ruoansulatuselimistön reaktiot

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

Sydämen vajaatoiminta (CHF)

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

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

Äläkkäät potilaat

Huomioitavaa rintasyövän liittämissä hoidoissa

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

Huomioitavaa kastroaatioresistentin eturauhassyövän hoidossa

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

Huomioitavaa hormonisensitiivisen eturauhassyövän hoidossa

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

Huomioitavaa mahalaukun adenokarsinooman hoidossa

Mahasyöpätutkimuksessa 300 potilaan joukossa (221 potilasta tutkimuksen faasissa III ja 79 potilasta faasissa II), joita hoidettiin dosetakselilla yhdistettynä sisplatiiniin ja 5-fluorourasiiliin, 74 potilasta oli 65-vuotiaita tai vanhempia ja 4 potilasta oli 75-vuotiaita tai vanhempia. Vakavien haittavaikutusten esiintymistiheys oli korkeampi iäkkäillä verrattuna nuorempiin potilaisiin. Seuraavien

haittavaikutusten esiintymistiheys (kaikki gradukset), letargia, stomatiitti ja neutropeeniset infektiot, oli $\geq 10\%$ korkeampi 65-vuotiailla tai sitä vanhemmilla potilailla verrattuna nuorempiin potilaisiin. TCF:llä hoidettuja iäkkäitä potilaita tulee tarkkailla huolellisesti.

Apuaineet

Etanoli

Tämä lääkevalmiste sisältää 1,58 g alkoholia (etanolia) per 4 ml, joka vastaa 39,5 % w/v. Alkoholimäärä 9 ml:ssa tätä valmistetta vastaa 88,9 ml:aa olutta tai 35,6 ml:aa viiniä.

Haitallinen alkoholismissa.

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

Koska tätä lääkevalmistetta annetaan tavallisesti hitaasti 1 tunnin ajan, alkoholin vaikutukset saattavat olla vähäisempiä.

Polysorbaatti 80

Tämä lääkevalmiste sisältää 520 mg polysorbaattia 80 per 1 ml. Aikuispotilaita koskeneet tapauselostukset viittaavat maksatoksisuuden merkkien (kohonneet maksaentsyymit) ilmaantumiseen 35-40 mg/kg:n kumulatiivisilla vuorokausiannoksilla.

Yli 80 mg/kg/vrk polysorbaattiannokset aiheuttivat vaikeaa (kuolemaan johtanutta) maksatoksisuutta vastasyntyneille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tämän lääkevalmisteen sisältämä alkoholimäärä voi muuttaa muiden lääkevalmisteiden vaikutuksia.

Samanaikainen anto esimerkiksi propyleeniglykolia tai etanolia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa saattaa johtaa etanolin kumuloitumiseen ja aiheuttaa haittavaikutuksia, erityisesti pienille lapsille joiden metaboliakyky on alhainen tai kehittymätön.

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 tarkkaa kliinistä seuranta, ja dosetakselin annosmuutokset voivat olla tarpeen voimakkaan CYP3A4-inhibiittorihoidon aikana (ks. kohta 4.4). Dosetakselin antaminen yhdistelmänä voimakkaan CYP3A4-inhibiittorin, ketokonatsolin kanssa johti dosetakselipuhdistuman vähenemiseen 49 %:lla 7 potilaan farmakokineettisessä tutkimuksessa.

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

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

Dosetakselia saavia naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava välttämään raskaaksi tulemistä, ja dosetakselia saavia miehiä on neuvottava välttämään lapsen siittämistä. Jos raskaus alkaa, tästä on välittömästi ilmoitettava hoitavalle lääkärille.

Dosetakseliin liittyvän genotoksisuuden riskin vuoksi (ks. kohta 5.3) naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää dosetakselihoidon aikana ja 2 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Miesten on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää dosetakselihoidon aikana ja 4 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

Dosetakselin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole saatavilla tietoa. Dosetakselin on osoitettu olevan sekä embryo- että fetotoksisen kaniineilla ja 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.

Imetys

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

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa on todettu, että dosetakseli saattaa muuttaa miesten fertilititeettiä (ks. kohta 5.3). Tämän vuoksi dosetakselihoitoa saavien miesten on haettava ohjeita sperman säilyttämisestä ennen hoitoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Tässä lääkevalmisteessa oleva alkoholimäärä ja valmisteen haittavaikutukset voivat heikentää ajokykyä tai koneiden käyttökykyä (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Tästä syystä potilaita on varoitettava tämän lääkevalmisteen alkoholimäärän ja haittavaikutusten mahdollisesta vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn, ja potilaita on neuvottava, että he eivät saa ajaa ajoneuvoa tai käyttää koneita, jos heillä on näitä haittavaikutuksia hoidon aikana.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto kaikkien käyttöaiheiden turvallisuudesta

Haittavaikutukset, joiden katsotaan johtuvan mahdollisesti tai todennäköisesti dosetakselistasta 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 (TAX327), jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa (kliinisesti merkittävät hoitoon liittyvät haittatapahtumat on lueteltu)
- 1276 potilaasta (744 TAX 316 -tutkimuksessa ja 532 GEICAM 9805 -tutkimuksessa), jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä doksorubisiinin ja syklofosfamidin kanssa (kliinisesti merkittävät hoitoon liittyvät haittatapahtumat on lueteltu)
- 300 mahalaukun adenokarsinoomapotilasta (221 potilasta tutkimuksen faasin III osassa ja 79 potilasta faasin II osassa), jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä sisplatiiniin ja 5-fluorourasiilin kanssa (kliinisesti merkittävät hoitoon liittyvät haittatapahtumat on lueteltu)
- 174 ja 251 pään ja kaulan alueen syöpäpotilasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä sisplatiiniin ja 5-fluorourasiilin kanssa (kliinisesti merkittävät hoitoon liittyvät haittatapahtumat on lueteltu).
- 545 potilaasta (STAMPEDE-tutkimus), jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin ja androgeenideprivaatiohoidon kanssa.

Haittavaikutusten luokittelu tehtiin NCI Common Toxicity 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 (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

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

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

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

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

Seuraavia haittavaikutuksia on todettu usein dosetakselia käytettäessä:

Immuunijärjestelmä

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

raportoidut oireet ovat olleet punoitus, ihottuma, johon voi liittyä kutina, rinnan puristus, selkäkipu, dyspnea ja lääkekuume tai vilunväristykset. Vakaville reaktioille on ollut luonteenomaista hypotensio ja/tai bronkospasmi tai yleistynyt lääkeihottuma/punoitus (ks. kohta 4.4).

Hermosto

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

Iho ja ihonalainen kudos

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

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

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

Nesteretentio käsittelen 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 DOCETAXEL KABI 100 mg/m² monoterapialla

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

MedDRA-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
	Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 4 %); Makuhäiriöt (vaikea: 0,07 %)		
Sydän		Sydämen rytmihäiriö (G3/4: 0,7 %)	Sydämen vajaatoiminta
Verisuonisto		Hypotensio; Hypertensio; Verenvuoto	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus (vaikea: 2,7 %)		
Ruoansulatuselimistö	Stomatiitti (G3/4: 5,3 %); Ripuli (G3/4: 4 %); Pahoinvointi (G3/4: 4 %); Oksentelu (G3/4: 3 %)	Ummetus (vaikea: 0,2 %); Vatsakipu (vaikea: 1 %); Maha- suolikanavan verenvuoto (vaikea: 0,3 %)	Esofagiitti (vaikea: 0,4 %)
Iho ja ihonalainen 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 haittavaikutusten kuvaus rintasyövän hoidossa DOCETAXEL KABI 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 dosetaksihoidossa, kun sitä käytettiin monoterapiana 100 mg/m². Oireet helpottuivat spontaanisti 3 kuukauden kuluessa.

Iho ja ihonalainen kudokset

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

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

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

Luettelo haittavaikutuksista taulukossa ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa DOCETAXEL KABI 75 mg/m² monoterapialla

MedDRA-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4: 5 %)	
Veri ja imukudos	Neutropenia (G4: 54,2 %); Anemia (G3/4: 10,8 %); Trombosytopenia (G4: 1,7 %)	Kuumeinen neutropenia
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys (ei vaikea)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia	
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3/4: 0,8 %);	Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 2,5 %);
Sydän		Sydämen rytmihäiriöt (ei-vaikea)
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 kudokset	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 DOCETAXEL KABI 75 mg/m² ja doksorubisiinin yhdistelmällä

MedDRA-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
-----------------	---------------------------------	---------------------------	-------------------------------------

MedDRA-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4: 7,8 %)		
Veri ja imukudos	Neutropenia (G4: 91,7 %); Anemia (G3/4: 9,4 %); Kuumeinen neutropenia; Trombosytopenia (G4: 0,8 %)		
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys (G3/4: 1,2 %)	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Anoreksia	
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3: 0,4 %);	Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 0,4 %);	
Sydän		Sydämen vajaatoiminta; Sydämen rytmihäiriöt (ei-vaikea)	
Verisuonisto			Hypotensio
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi (G3/4: 5 %); Stomatiitti (G3/4: 7,8 %); Ripuli (G3/4: 6,2 %); Oksentelu (G3/4: 5 %); Ummetus		
Iho ja ihonalainen kudos	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 DOCETAXEL KABI 75 mg/m² ja sisplatiinin yhdistelmällä

MedDRA-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4: 5,7 %)		
Veri ja imukudos	Neutropenia (G4: 51,5 %); Anemia (G3/4: 6,9 %); Trombosytopenia (G4: 0,5 %)	Kuumeinen neutropenia	
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys (G3/4: 2,5 %)		
Aineenvaihdunta ja 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 %); Nesteretentio (vaikea: 0,7 %); Kuume (G3/4: 1,2 %)	Infuusiokohdan reaktiot; Kipu	
Tutkimukset		G3/4 Veren bilirubiinin kohoaminen (2,1 %); G3/4 ALAT:n kohoaminen (1,3 %);	G3/4 ASAT:n kohoaminen (0,5 %); G3/4 Veren alkalisen fosfataasin kohoaminen (0,3 %)

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

MedDRA-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Veri ja imukudos	Neutropenia (G3/4: 32 %);	

MedDRA-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
	Kuumeinen neutropenia (sisältäen neutropeniat, joihin liittyy kuume ja antibioottien käyttö) tai neutropeeninen sepsis	
Aineenvaihdunta ja ravitus	Anoreksia	
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus	
Hermosto	Parestesiat; Päänsärky; Makuhäiriöt; Heikentynyt tunto	
Silmät	Lisääntynyt kyynelvuoto; Konjunktiviitti	
Sydän		Sydämen vajaatoiminta
Verisuonisto	Lymfedeema	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nenäverenvuoto; Nielun/kurkunpään kipu; Nasofaryngiitti; Hengenahdistus; Yskä; Nuha	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi; Ripuli; Oksentelu; Ummetus; Stomatiitti; Dyspepsia; Vatsakipu	
Iho ja ihonalainen kudokset	Alopesia; Eryteema; Ihottuma; Kynsimuutokset	
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihassärky; Nivelsärky; Raajasärky; Luukipu; Selkäsärky	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia; Perifeerinen turvotus; Kuume; Uupumus; Limakalvotulehdus; Kipu; Influenssan tyyppiset oireet; Rintakipu; Vilunväristykset	Letargia
Tutkimukset	Painon nousu	

Valittujen haittavaikutusten kuvaus rintasyövän hoidossa DOCETAXEL KABI 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 trastutsumabi -ryhmässä 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 DOCETAXEL KABI 75 mg/m² ja kapesitabiinin yhdistelmällä

MedDRA-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Infektiot		Suun sienitulehdus (G3/4: < 1 %)
Veri ja imukudos	Neutropenia (G3/4: 63 %); Anemia (G3/4: 10 %)	Trombosytopenia (G3/4: 3 %)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia (G3/4: 1 %); Ruokahalun heikkeneminen	Kuivuminen (G3/4: 2 %)
Hermosto	Makuhäiriöt (G3/4: < 1 %); Parestesiat (G3/4: < 1 %)	Heitehuimaus; Päänsärky (G3/4: < 1 %); Perifeerinen neuropatia
Silmät	Lisääntynyt kyynelvuoto	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nielun/kurkunpään kipu (G3/4: 2 %);	Hengenahdistus (G3/4: 1 %); Yskä (G3/4: < 1 %); Nenäverenvuoto (G3/4: < 1 %)
Ruoansulatuselimistö	Stomatiitti (G3/4: 18 %); Ripuli (G3/4: 14 %); Pahoinvointi (G3/4: 6 %); Oksentelu (G3/4: 4 %); Ummetus (G3/4: 1 %); Vatsakipu (G3/4: 2 %); Dyspepsia	Ylävatsakipu; Suun kuivuminen
Iho ja ihonalainen kudos	Käsi-jalkaoireyhtymä (G3/4: 24 %); Alopesia (G3/4: 6 %); Kynsimuutokset (G3/4: 2 %)	Dermatiitti; Ihottuma (G3/4: < 1 %); Kynsien värjäytymät; Kynsien irtoaminen (G3/4: 1 %)
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihassärky (G3/4: 2 %); Nivelsärky (G3/4: 1 %)	Raajasärky (G3/4: < 1 %); Selkäsärky (G3/4: 1 %)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia (G3/4: 3 %); Kuume (G3/4: 1 %); Uupumus/ voimattomuus (G3/4: 5 %); Perifeerinen turvotus (G3/4: 1 %)	Letargia; Kipu
Tutkimukset		Painon lasku; G3/4 Veren bilirubiinin kohoaminen (9 %)

Luettelo haittavaikutuksista taulukossa metastasoineen kastroatioresistentin eturauhassyövän hoidossa DOCETAXEL KABI 75 mg/m² ja prednisonin tai prednisolonin yhdistelmällä

MedDRA-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
-----------------	---------------------------------	---------------------------

Infektiot	Infektiot (G3/4: 3,3 %)	
Veri ja imukudos	Neutropenia (G3/4: 32 %); Anemia (G3/4: 4,9 %)	Trombosytopenia (G3/4: 0,6 %); Kuumeinen neutropenia
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys (G3/4: 0,6 %)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia (G3/4: 0,6 %)	
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3/4: 1,2 %); Makuhäiriöt (G3/4: 0 %)	Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 0 %)
Silmät		Lisääntynyt kyynelvuoto (G3/4: 0,6 %)
Sydän		Sydämen vasemman kammion toiminnan heikkeneminen (G3/4: 0,3 %)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Nenäverenvuoto (G3/4: 0 %); Hengenahdistus (G3/4: 0,6 %); Yskä (G3/4: 0 %)
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi (G3/4: 2,4 %); Ripuli (G3/4: 1,2 %); Stomatiitti/faryngiitti (G3/4: 0,9 %); Oksentelu (G3/4: 1,2 %)	
Iho ja ihonalainen kudos	Alopesia; Kynsimuutokset (ei-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 suuren riskin paikallisesti edenneen tai metastasoineen hormonisensitiivisen eturauhassyövän hoidossa TAXOTERE:n 75 mg/m² ja prednisonin tai prednisolonin ja androgeenideprivaatiohoidon yhdistelmällä (STAMPEDE-tutkimus)

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Veri ja imukudos	Neutropenia (G3–4: 12 %) Anemia Kuumeinen neutropenia (G3–4: 15 %)	
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys (G3–4: 1 %)
Umpieritys		Diabetes (G3–4: 1 %)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Anoreksia
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus (G3: 1 %)	

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia ($\geq$ G3: 2 %) ^a Päänsärky	Heitehuimaus
Silmät		Näön hämärtyminen
Sydän		Hypotensio (G3: 0 %)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus (G3: 1 %) Yskä (G3: 0 %) Ylähengitystieinfektio (G3: 1 %)	Faryngiitti (G3: 0 %)
Ruoansulatuselimistö	Ripuli (G3: 3 %) Stomatiitti (G3: 0 %) Ummetus (G3: 0 %) Pahoinvointi (G3: 1 %) Dyspepsia Vatsakipu (G3: 0 %) Ilmavaivat	Oksentelu (G3: 1 %)
Iho ja ihonalainen kudος	Alopesia (G3: 3 %) ^a Kynsimuutokset (G3: 1 %)	Ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihassärky	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Letargia (G3–4: 2 %) Flunssan kaltaiset oireet (G3: 0 %) Astenia (G3: 0 %) Nesteretentio	Kuume (G3: 1 %) Suun sienitulehdus Hypokalsemia 0 %) Hypofosfatemia (G3–4: 1 %) Hypokalemia (G3: 0 %)

^a GETUG AFU15 -tutkimuksesta

Luettelo haittavaikutuksista taulukossa rintasyövän liittännäishoidossa DOCETAXEL KABI 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-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4: 2,4 %); Neutropeeniset infektiot (G3/4: 2,6 %)		
Veri ja imukudos	Anemia (G3/4: 3 %); Neutropenia (G3/4: 59,2 %); Trombosytopenia (G3/4: 1,6 %) Kuumeinen neutropenia (G3/4: ei sovellettavissa)		
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys (G3/4: 0,6 %)	

MedDRA-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia (G3/4: 1,5 %)		
Hermosto	Makuhäiriöt (G3/4: 0,6 %); Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3/4: < 0,1 %)	Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 0 %)	Pyörtäminen (G3/4: 0 %); Neurotoksisuus (G3/4: 0 %); Uneliaisuus (G3/4: 0 %)
Silmät	Konjunktiviitti (G3/4: < 0,1 %)	Lisääntynyt kyynelvuoto (G3/4: < 0,1 %)	
Sydän		Sydämen rytmihäiriöt (G3/4: 0,2 %)	
Verisuonisto	Kuumat aallot (G3/4: 0,5 %);	Hypotensio (G3/4: 0 %); Laskimotulehdus (G3/4: 0 %)	Lymfedeema (G3/4: 0 %)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Yskä (G3/4: 0 %)	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi (G3/4: 5,0 %); Stomatiitti (G3/4: 6,0 %); Oksentelu (G3/4: 4,2 %); Ripuli (G3/4: 3,4 %); Ummetus (G3/4: 0,5 %)	Vatsakipu (G3/4: 0,4 %);	
Iho ja ihonalainen kudos	Alopesia (jatkuva: < 3 %); Ihotoksisuus (G3/4: 0,6 %); Kynsimuutokset (G3/4: 0,4 %)		
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihassärky (G3/4: 0,7 %); Nivelsärky (G3/4: 0,2 %)		
Sukupuolielimet ja rinnat	Amenorrea (G3/4: ei sovellettavissa)		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia (G3/4: 10,0 %); Kuume (G3/4: ei sovellettavissa); Perifeerinen turvotus (G3/4: 0,2 %)		

MedDRA-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Tutkimukset		Painon nousu (G3/4: 0 %); Painon lasku (G3/4: 0,2 %)	

Valittujen haittavaikutusten kuvaus liitännäishoidossa DOCETAXEL KABI 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

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

Sydän

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

Iho ja ihonalainen kudος

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

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

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

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

Sukupuolielimet ja rinnat

TAX316-tutkimuksessa amenorreaa, joka alkoi hoitojakson aikana ja jatkui seurantajaksolle kemoterapiahoidon jälkeen, ilmoitettiin 202:lla TAC-ryhmän 744 potilaasta (27,2 %) ja 125:llä FAC-ryhmän 736 potilaasta (17,0 %). Amenorrean havaittiin jatkuvan seurantajakson lopussa (seuranta-ajan mediaani oli 8 vuotta) 121:llä TAC-ryhmän 744 potilaasta (16,3 %) ja 86:lla FAC-ryhmän potilaalla (11,7 %).

GEICAM 9805 -tutkimuksessa amenorrean, joka alkoi hoitojakson aikana ja jatkui seurantajaksolle, havaittiin jatkuvan 18:lla (3,4 %) TAC-ryhmän potilaalla ja 5:llä (1,0 %) FAC-ryhmän potilaalla.

Seurantajakson lopussa (seuranta-ajan mediaani oli 10 vuotta ja 5 kuukautta) amenorrean havaittiin jatkuvan 7:llä (1,3 %) TAC-ryhmän potilaalla ja 4:llä (0,8 %) FAC-ryhmän potilaalla.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

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

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

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

GEICAM 9805-tutkimuksessa hoitojakson aikana alkanut perifeerinen turvotus jatkui seurantajaksolle 4:llä TAC-ryhmän potilaalla (0,8 %) ja 2:lla FAC-ryhmän potilaalla (0,4 %). Seurantajakson lopussa (seuranta-ajan mediaani oli 10 vuotta ja 5 kuukautta) yhdelläkään TAC-ryhmän potilaalla (0 %) ei ollut perifeeristä turvotusta, mutta sen havaittiin jatkuvan 1:llä FAC-ryhmän potilaalla (0,2 %). Hoitojakson aikana alkanut imunesteturvotus jatkui seurantajaksolle 5:llä TAC-ryhmän potilaalla (0,9 %) ja 2:lla FAC-ryhmän potilaalla (0,4 %). Seurantajakson lopussa imunesteturvotuksen havaittiin jatkuvan 4:llä TAC-ryhmän potilaalla (0,8 %) ja 1:llä FAC-ryhmän potilaalla (0,2 %). Astenian, joka alkoi hoitojakson aikana ja jatkui seurantajaksolle havaittiin jatkuvan 12:lla TAC-ryhmän potilaalla (2,3 %) ja 4:llä FAC-ryhmän potilaalla (0,8 %). Seurantajakson lopussa astenian havaittiin jatkuvan 2:lla TAC-ryhmän potilaalla (0,4 %) ja 2:lla FAC-ryhmän potilaalla (0,4 %).

Akuutti leukemia / Myelodysplastinen oireyhtymä

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

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

Neutropeeniset komplikaatiot

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

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

	Ilman primääriä G-CSF-profylaksiaa (n = 111) n (%)	Primääri G-CSF-profylaksia (n = 421) n (%)
Neutropenia (Gradus 4)	104 (93,7)	135 (32,1)
Kuumeinen neutropenia	28 (25,2)	23 (5,5)

	Ilman primääriä G-CSF-profylaksiaa (n = 111) n (%)	Primääri G-CSF-profylaksia (n = 421) n (%)
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 DOCETAXEL KABI 75 mg/m², sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin yhdistelmällä

MedDRA-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Infektiot	Neutropeeniset infektiot; Infektiot (G3/4: 11,7 %)	
Veri ja imukudos	Anemia (G3/4: 20,9 %); Neutropenia (G3/4: 83,2 %); Trombosytopenia (G3/4: 8,8 %); Kuumeinen neutropenia	
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys (G3/4: 1,7 %)	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia (G3/4: 11,7 %)	
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3/4: 8,7 %)	Heitehuimaus (G3/4: 2,3 %); Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 1,3 %)
Silmät		Lisääntynyt kyynelvuoto (G3/4: 0 %)
Kuulo ja tasapainoelin		Kuulon heikkeneminen (G3/4: 0 %)
Sydän		Sydämen rytmihäiriöt (G3/4: 1,0 %)
Ruoansulatuselimistö	Ripuli (G3/4: 19,7 %); Pahoinvointi (G3/4: 16 %); Stomatiitti (G3/4: 23,7 %); Oksentelu (G3/4: 14,3 %)	Ummetus (G3/4: 1,0 %); Gastrointestinaalinen kipu (G3/4: 1,0 %); Esofagiitti/dysfagia/nielemiskipu (G3/4: 0,7 %)
Iho ja ihonalainen kudos	Alopesia (G3/4: 4,0 %)	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/henkeäuhkaava: 1 %)	

Valittujen haittavaikutusten kuvaus adenokarsinooman hoidossa DOCETAXEL KABI 75 mg/m², sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin yhdistelmällä

Veri ja imukudos

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

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

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annettiin sädehoitoa (TAX 323).

MedDRA-luokitus	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 ravitseminen	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 %)	
Ruoansulatus-elimistö	Pahoinvointi (G3/4: 0,6 %); Stomatiitti (G3/4: 4,0 %); Ripuli (G3/4: 2,9 %); Oksentelu (G3/4: 0,6 %)	Ummetus; Esofagiitti/nielemisvaikeus/nielemiskipu (G3/4: 0,6 %); Vatsakipu; Dyspepsia; Vatsan alueen verenvuoto (G3/4: 0,6 %);	
Iho ja ihonalainen kudos	Alopesia (G3/4: 10,9 %)	Kutiava ihottuma; Kuiva iho; Hilseilevä ihottuma (G3/4: 0,6 %)	

MedDRA-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haitta- vaikutukset
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskipu (G3/4: 0,6 %)	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Letargia (G3/4: 3,4 %); Kuume (G3/4: 0,6 %); Nesteretentio; Turvotus		
Tutkimukset		Painon nousu	

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annettiin kemosädehoitoa (TAX 324)

MedDRA-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haitta- vaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4: 3,6 %)	Neutropeeniset infektiot	
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)		Syöpäkipu (G3/4: 1,2 %)	
Veri ja imukudos	Neutropenia (G3/4: 83,5 %); Anemia (G3/4: 12,4 %); Trombosytopenia (G3/4: 4,0 %); Kuumeinen neutropenia		
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitus	Anoreksia (G3/4: 12,0 %)		
Hermosto	Makuhäiriöt /Hajuharha (G3/4: 0,4 %); Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3/4: 1,2 %)	Heitehuimaus (G3/4: 2,0 %); Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 0,4 %)	
Silmät		Lisääntynyt kyynelvuoto	Konjunktiviitti
Kuulo ja tasapainoelin	Kuulon heikkeneminen (G3/4: 1,2 %)		
Sydän		Rytmihäiriöt (G3/4: 2,0 %)	Sydänlihaksen iskemia
Verisuonisto			Laskimoiden häiriö
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi (G3/4: 13,9 %); Stomatiitti (G3/4: 20,7 %); Oksentelu (G3/4: 8,4 %);	Dyspepsia (G3/4: 0,8 %); Vatsakipu	

MedDRA-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
	Ripuli (G3/4: 6,8 %); Esofagiitti/nielemisvaikeus/nielemiskipu (G3/4: 12,0 %); Ummetus (G3/4: 0,4 %)	(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

Markkinoilletulon jälkeinen seuranta

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

Sekundaarisia primaarimaligniteetteja (yleisyys tuntematon) mukaan lukien non-Hodgkin-lymfoomaa on ilmoitettu dosetakseliin liittyvänä, kun sitä annettiin yhdistelmänä sellaisten muiden syöpähoitojen kanssa, joihin tiedettiin liittyvän Sekundaarisia primaarimaligniteetteja. Akuuttia myelooista leukemiaa ja myelodysplastista oireyhtymää on ilmoitettu (yleisyys melko harvinainen) kliinisissä rekisteröintitutkimuksissa TAC-hoitoa rintasyöpään saavassa ryhmässä.

Veri ja imukudosis

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

Immuunijärjestelmä

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

Yliherkkyyssreaktioita (yleisyys tuntematon) on ilmoitettu dosetakselia saaneilla potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet yliherkkyyssreaktion paklitakselistä.

Hermosto

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

Silmät

Ohimeneviä näköhäiriöitä (salamointia, valonvälähdyksiä ja näkökenttäpuutoksia) yleensä lääkevalmisteen infuusion aikana ja liittyen yliherkkyyssreaktioihin 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

Sydäninfarkteja on raportoitu harvoin.

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

Verisuonisto

Laskimoperäisiä tromboembolioita on raportoitu harvoin.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

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

Ruoansulatuselimistö

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

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

Ileus- ja suolen tukkeutumistapauksia on raportoitu harvoin.

Maksa ja sappi

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

Iho ja ihonalainen kudος

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

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.

Injektiokohdan reaktion uusiutumista (ihoreaktion palaaminen aiempaan ekstrasvastaatiokohtaan, kun dosetakselia on annettu toiseen paikkaan) on havaittu kohdissa, joissa on aiemmin esiintynyt ekstrasvastaatiota (yleisyys tuntematon).

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

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

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

Muskuloskeetaaliset häiriöt

Dosetakselihoitoon yhteydessä on ilmoitettu myosiittia (yleisyys tuntematon).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Syöpälääkkeet, kasviaikaloidit ja muut luonnontuotteet, taksaanit, ATC-koodi: L01CD02

Vaikutusmekanismi

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

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Rintasyöpä

DOCETAXEL KABI, doksorubisiini ja syklofosfamidi -yhdistelmähoito: liitännäishoitona

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

Avoimen satunnaistetun monikeskustutkimuksen tulokset tukevat dosetakselin käyttöä liitännäishoitona potilaille, joilla on leikattavissa oleva paikallisiin imusolmukkeisiin levinnyt rintasyöpä ja KPS ≥ 80 % ikäryhmässä 18–70-vuotiaat. Positiivisten imusolmukkeiden lukumäärän perusteella tapahtuneen luokittelun (1–3, 4+) jälkeen 1491 potilasta satunnaistettiin saamaan joko dosetakselia 75 mg/m² tunnin kuluttua doksirubisiinin 50 mg/m² ja syklofosfamidin 500 mg/m² antamisesta (TAC-ryhmä) tai doksorubisiinia 50 mg/m², jota seurasi fluorourasiili 500 mg/m² ja syklofosfamidi 500 mg/m² (FAC-ryhmä). Molempia hoitoja annettiin joka 3. viikko 6 sykliä. Dosetakseli annosteltiin 1 tunnin infuusiona, kaikki muut lääkevalmisteet annettiin laskimoboluksena

päivänä 1. G-CSF:ää annettiin sekundaarisena profylaksiana niille potilaille, jotka saivat komplisoituneen neutropenian (kuumeinen neutropenia, pitkittynyt neutropenia tai infektio). TAC-ryhmän potilaat saivat antibioottiprofylaksiana siprofloksasiinia 500 mg 2 kertaa vuorokaudessa po 10 vuorokautta alkaen jokaisen syklin 5. päivänä tai vastaavasti. Molemmissa haaroissa viimeisen kemoterapiasyklin jälkeen annettiin estrogeeni-/progesteronireseptoreita omaaville potilaille tamoksifeenia 20 mg päivittäin 5 vuoteen asti. Sätehoitoa liitännäishoitona annettiin paikallisten ohjeiden mukaisesti tutkimukseen osallistuneissa hoitopaikoissa 69 %:lle potilaista, jotka saivat TAC-hoitoa, ja 72 %:lle potilaista, jotka saivat FAC-hoitoa. Tutkimuksessa tehtiin kaksi välianalyysiä ja yksi loppuanalyysi. Ensimmäinen välianalyysi oli suunniteltu 3 vuoden päähän ajankohdasta, jolloin puolet tutkimuspotilaista oli rekrytoitu. Toinen välianalyysi tehtiin, kun kaiken kaikkiaan 400 DFS-tapahtumaa oli kirjattu, jonka tuloksena seuranta-ajan mediaani oli 55 kuukautta. Loppuanalyysi tehtiin, kun kaikki potilaat olivat käyneet 10-vuotisseurantatarkastuksessa (lukuun ottamatta niitä, joilla oli ollut DFS-tapahtuma, tai joiden osalta yhteydenpito oli katkennut ennen seurantaa). Tautivapaa elossaoloaika (DFS) oli ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma ja kokonaiselossaoloaika (OS) oli toissijainen tehoa 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 % ($p = 0,0043$). Kokonaiselossaoloaika 10 vuoden kohdalla oli myös merkitsevästi lisääntynyt TAC-ryhmässä verrattuna FAC-ryhmään (76 % vs. 69 %) eli absoluuttinen kuolemanriskin vähenemä oli 7 % ($p = 0,002$). Koska hyöty tautivapaaseen elossaolokaan (DFS) ja kokonaiselossaolokaan (OS) ei ollut tilastollisesti merkitsevä potilailla, joilla oli yli 4 positiivista imusolmuketta, TAC-hoidon hyöty/riski-suhdetta ei voitu täysin osoittaa loppuanalyysissä potilaille, joilla oli yli 4 positiivista imusolmuketta.

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

TAC-potilaiden mahdollisesti pääasiallisten ennustetekijöiden analyysi:

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

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

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

Avoimen satunnaistetun monikeskustutkimuksen tulokset tukevat DOCETAXEL KABI:n 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 DOCETAXEL KABIa 75 mg/m² annettuna tunnin kuluttua doksorubisiinin 50 mg/m² ja syklofosfamidin 500 mg/m² antamisesta (539 potilasta TAC-ryhmässä) tai doksorubisiinia 50 mg/m², jota seurasi fluorourasiili 500 mg/m² ja syklofosfamidi 500 mg/m²

(521 potilasta FAC-ryhmässä). Liitännäishoito annettiin leikattavissa oleville rintasyöpäpotilaille, joiden tauti ei ollut levinnyt paikallisiin imusolmukkeisiin ja joilla oli korkea uusiutumiskirski 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. DOCETAXEL KABI annosteltiin 1 tunnin infuusiona, kaikki muut lääkkeet annettiin laskimonsisäisesti päivänä 1 joka 3. viikko. Primäärinen G-CSF-profylaksia tehtiin pakolliseksi TAC-ryhmässä 230 potilaan satunnaistamisen jälkeen. Gradus 4 neutropenian, kumeisen neutropenian ja neutropeenisten infektioiden esiintyvyys pieneni potilailla, jotka saivat primäärin G-CSF-profylaksian (ks. kohta 4.8). Molemmissa hoitohaaroissa viimeisen kemoterapiasyklin jälkeen potilaat, joilla oli ER+ ja/tai PgR+-tuumori, saivat tamoksifeeniä 20 mg kerran päivässä 5 vuoden ajan. Liitännäissädehoito annettiin paikallisten hoitosuositusten mukaan ja annettiin 57,3 %:lle potilaista, jotka saivat TAC-hoitoa ja 51,2 %:lle potilaista, jotka saivat FAC-hoitoa.

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

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

Keskimääräisellä 77 kuukauden seuranta-ajalla kokonaiselossaoloaika oli pidempi TAC-haarassa, TAC-hoitoa saaneilla potilailla oli 24 %:n alenema kuolleisuusriskissä verrattuna FAC-hoitoa saaneisiin potilaisiin (riskisuhde = 0,76, 95 % CI (0,46–1,26), $p = 0,29$). Kuitenkaan jakauma kokonaiskuolleisuuden suhteen ei ollut merkitsevästi erilainen näiden kahden ryhmän välillä. Seurantajakson aikana, jonka mediaani oli 10 vuotta ja 5 kuukautta, TAC-hoitoa saaneiden potilaiden riski kuolla oli 9 %:a pienempi verrattuna FAC-hoitoa saaneisiin potilaisiin (suhteellinen riski = 0,91, 95 % CI (0,63–1,32)). Eloön jääneiden osuus oli 93,7 %:a TAC-ryhmässä ja 91,4 % FAC-ryhmässä 8-vuoden seurannan jälkeen sekä 91,3 %:a TAC-ryhmässä ja 89 %:a FAC-ryhmässä 10-vuoden seurannan jälkeen.

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

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

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

Potilasjoukko	Potilaiden lukumäärä TAC-ryhmässä	Tautivapaa elossaolo	
		Riskisuhde*	95 % CI
Kaikki potilaat	539	0,68	0,49–0,93
Ikäkatgoria 1			
< 50 vuotta	260	0,67	0,43–1,05
≥ 50 vuotta	279	0,67	0,43–1,05
Ikäkatgoria 2			
< 35 vuotta	42	0,31	0,11–0,89

Potilasjoukko	Potilaiden lukumäärä TAC-ryhmässä	Tautivapaa elossaolo	
		Riskisuhde*	95 % CI
≥ 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			
Gradus 1 (sisältää luokittelemattoman graduksen)	64	0,79	0,24–2,6
Gradus 2	216	0,77	0,46–1,3
Gradus 3	259	0,59	0,39–0,9
Menopausaalinen status			
Premenopausaalinen	285	0,64	0,40–1
Postmenopausaalinen	254	0,72	0,47–1,12

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

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

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

TAC = dosetakseli, doksorubisiini ja syklofosfamidi

FAC = 5-fluorourasiili, doksorubisiini ja syklofosfamidi

CI = luottamusväli

ER = estrogeenireseptori

PR = progesteronireseptori

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

Riskisuhhteiden arvioinnissa käytettiin Coxin verrannollisten riskisuhhteiden mallia hoitoryhmän ollessa faktorina.

DOCETAXEL KABI monoterapiana

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

Potilailla, joiden alkyloiva lääkitys ei tuottanut tulosta, dosetakselia verrattiin doksorubisiiniin (75 mg/m² kolmen viikon välein). Dosetakseli paransi hoitovastetta (52 % vs. 37 %, $p = 0,01$) ja lyhensi vasteen saavuttamiseen kulunutta aikaa (12 viikkoa vs. 23 viikkoa, $p = 0,007$) vaikuttamatta kokonaiselossaoloaikaan (dosetakseli 15 kk vs. doksorubisiini 14 kk, $p = 0,38$) tai taudin etenemisvapaaseen aikaan (dosetakseli 27 vk vs. doksorubisiini 23 vk, $p = 0,54$). Dosetakselia saaneista potilaista kolme (2 %) keskeytti hoidon nesteretention vuoksi, kun taas doksorubisiinia saaneista potilaista 15 (9 %) keskeytti sydäntoksisuuden vuoksi (kolme fataalia kongestiivista sydämen vajaatoimintaa).

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

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

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

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

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

DOCETAXEL KABI ja doksorubisiini -yhdistelmähoito

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

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

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

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

DOCETAXEL KABI 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/m^2) yhdessä trastutsumabin kanssa tai ilman sitä; 60 % potilaista oli aiemmin saanut antrasykliinipohjaista kemoterapiaa liitännäishoitona. Dosetakseli ja trastutsumabi yhdistelmä oli tehokas riippumatta siitä, olivatko potilaat saaneet aiemmin antrasykliinipohjaista kemoterapiaa liitännäishoitona. HER2-positiivisuuden määrittämiseksi käytetty testimenetelmä rekisteröintitutkimuksessa oli immunohistokemiallinen (IHC). Pieni osa potilaista testattiin käyttämällä FISH-menetelmää. Tässä tutkimuksessa 87 %:lla potilaista tauti oli IHC 3+ ja 95 %:lla tutkimuksen potilaista tauti oli IHC 3+ ja/tai FISH-positiivinen. Tehoa kuvaavat tulokset on koottu alla olevaan taulukkoon:

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

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

¹Täydellinen analyysi (intent-to-treat)

²Arvioitu mediaani elossaoloaika

DOCETAXEL KABI 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-infuusiona joka kolmas viikko) ja kapesitabiinin (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-infuusiona 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-pienisoluihin keuhkosyöpä

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

Faasin III tutkimuksessa aikaisemmin hoitoa saaneilla potilailla aika taudin uudelleen etenemiseen (12,3 viikkoa vs 7 viikkoa) ja kokonaiselossaolo olivat merkitsevästi pitempiä 75 mg/m^2 dosetakselilla parhaimpaan tukihoitoon verrattuna. Yhden vuoden elossaolo oli myös merkitsevästi pitempi dosetakselilla (40 %) vs paras tukihoito (16 %). Morfiinianalgeetin ($p < 0,01$), ei morfiinikipulääkkeiden ($p < 0,01$), muiden sairauteen liittyvien lääkkeiden ($p = 0,06$) ja sädehoidon

($p < 0,01$) käyttö oli vähäisempää 75 mg/m²-dosetakselilla verrattuna vastaaviin arvoihin parhaassa tukihoidossa.

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

DOCETAXEL KABI yhdistelmänä platinayhdisteiden kanssa potilaille, jotka eivät ole aiemmin saaneet kemoterapiahoitoa

Faasin III tutkimuksessa 1218 potilasta, joilla oli ei leikattavissa oleva levinneisyysasteeltaan IIIB tai IV ei-pienisolainen keuhkosityöpä, KPS oli ≥ 70 % ja jotka eivät aiemmin olleet saaneet tautiinsa syövän kemoterapiaa, satunnaistettiin saamaan joko dosetakselia (T) 75 mg/m² 1 tunnin infuusiona, jota seurasi välittömästi sisplatiini (Cis) 75 mg/m² 30–60 minuutin kuluessa joka kolmas viikko (TCis), dosetakselia (T) 75 mg/m² 1 tunnin infuusiona yhdistettynä karboplatiiniin (AUC 6 mg/ml.min) 30–60 minuutin kuluessa joka kolmas viikko tai vinorelbiiniä (V) 25 mg/m² annettuna 6–10 minuutin aikana päivinä 1, 8, 15, 22 ja sen jälkeen sisplatiinia 100 mg/m² annettuna päivänä 1 neljän viikon välein toistuvina sykleinä (VCis).

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

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

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

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

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

Eturauhassyöpä

Metastasoinut kastroaatioresistentti eturauhassyöpä

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

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

- Mitoksantroni 12 mg/m² joka 3. viikko 10 sykliä.

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

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

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

[†]Stratifioitu log rank -testi

*Kynnys tilastolliselle merkitsevyydelle = 0,0175

**PSA: Prostataspesifinen antigeeni

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

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

Metastasoanut hormonisensitiivinen eturauhassyöpä

STAMPEDE-tutkimus

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

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

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

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

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

Yhteenveto tehoa koskevista tuloksista metastasoinutta eturauhassyöpää sairastaneilla potilailla dosetakseliryhmässä ja kontrolliryhmässä on esitetty seuraavassa taulukossa:

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

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

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

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

CHAARTED-tutkimus

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

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

Kokonaiselossaoloajan mediaani oli merkittävästi pidempi dosetakselihoitoa saaneissa ryhmissä kuin pelkästään androgeenideprivaatiohoitoa saaneissa ryhmissä: dosetakselin lisääminen

androgeenideprivaatiohoitoon pidensi kokonaiselossaoloajan mediaania 13,6 kuukautta (suhteellinen riski (HR) = 0,61, 95 %:n luottamusväli (CI) = 0,47–0,80, p = 0,0003).

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

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

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

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

Vastemuuttujat: Fisherin tarkka testi

^{*}p-arvo deskriptiivistä tarkoitusta varten.

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

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

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

Mahalaukun adenokarsinooma

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

Dosetakselin teho mahalaukun adenokarsinoomaa sairastavien potilaiden hoidossa

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

*Ei-stratifioitu log rank -testi

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 merkitsevää eroa hoitohaarojen välillä, vaikkakin se oli edullisempi TCF-hoitoryhmälle ja osoitti, että TCF:n etu verrattuna CF:ään on selvästi havaittavissa 18–30 kuukauden kohdalla seurannan aikana.

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

Pään ja kaulan alueen syöpä

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annetaan sädehoitoa (TAX 323).

Dosetakselin tehoa ja turvallisuutta pään ja kaulan alueen levyepiteelisyövän (SCCHN) induktiohoidossa tutkittiin faasin III avoimessa satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa (TAX323). Tässä tutkimuksessa 358 potilasta, joilla oli paikallisesti levinnyt SCCHN, jota ei voinut leikata, ja joiden suorituskykyluokka WHO:n asteikolla oli 0 tai 1, satunnaistettiin kahteen tutkimusryhmään. Dosetakseli-ryhmän potilaat saivat dosetakselia 75 mg/m² yhdistettynä sisplatiiniin 75 mg/m² ja 5-fluorourasiiliin 750 mg/m² päivässä jatkuvana infuusiona 5 päivän ajan. Tätä hoitoa annettiin joka 3. viikko yhteensä 4 sykliä, jos havaittiin ainakin vähäinen vaste ($\geq 25\%$ 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/m² yhdistettynä 5-fluorourasiiliin 1000 mg/m² päivässä 5 päivän ajan. Tätä hoitoa annettiin joka 3. viikko yhteensä 4 sykliä, jos havaittiin ainakin vähäinen vaste ($\geq 25\%$ 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 kokonaiselossaoloaika oli myös merkitsevästi pitempi TPF-ryhmässä verrattuna PF-ryhmään (mediaani OS: 18,6 vs. 14,5 kuukautta) kuolleisuuden riskin vähenemän ollessa 28 %, $p = 0,0128$. Tulokset hoidon tehosta on esitetty seuraavassa taulukossa:

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

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

Päätetapahtuma	Dosetakseli + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Mediaani vasteen kesto kemoterapia ± sädehoito (kuukausia) (95 % CI)	n = 128 15,7 (13,4–24,6)	n = 106 11,7 (10,2–17,4)
Riskisuhde (95 % CI) **p-arvo	0,72 (0,52–0,99) 0,0457	

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

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

** Log rank -testi

*** Chin neliötesti

Elämänlaatuparametrit

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

Kliiniset hyötyparametrit

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

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

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annetaan kemosädehoitoa (TAX324).

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. Teho- ja turvallisuusarviossa keskityttiin ainoastaan elossaolopäätetapahtumiin ja ko. elimen säilyttämisen onnistumista ei virallisesti arvioitu.

Dosetakseli-ryhmään kuuluneet potilaat saivat dosetakselia (T) 75 mg/m² laskimoinfuusiona päivänä 1, jonka jälkeen annettiin sisplatiinia (P) 100 mg/m² 30 minuutin – 3 tunnin laskimonsisäisenä infuusiona, jonka jälkeen annettiin jatkuvana laskimonsisäisenä infuusiona 5-fluorourasiilia (F) 1000 mg/m²/vrk päivien 1–4 ajan. Hoito toistettiin 3 viikon välein 3 sykliä. Kaikki potilaat, joilla ei ollut etenevää tautia, saivat protokollan mukaista kemosädehoitoa. Vertailuryhmään kuuluneet potilaat saivat sisplatiinia (P) 100 mg/m² 30 minuutin – 3 tunnin laskimonsisäisenä infuusiona päivänä 1, jonka jälkeen annettiin jatkuvana laskimonsisäisenä infuusiona 5-fluorourasiilia (F) 1000 mg/m²/vrk päivien 1–5 ajan. Hoito toistettiin 3 viikon välein 3 sykliä. Kaikki potilaat, joilla ei ollut etenevää tautia, saivat protokollan mukaista kemosädehoitoa.

Molempiin hoitoryhmiin kuuluvat potilaat saivat 7 viikkoa kemosädehoitoa, jonka jälkeen annettiin induktiokemoterapiaa 3–8 viikkoa viimeisen kemoterapiasyklin alkamisen jälkeen (päivät 22–56 viimeisestä syklistä). Sädehoidon aikana annettiin karboplatiinia (AUC 1,5) viikoittain yhden tunnin laskimonsisäisenä infuusiona enintään 7 annosta. Sädetyt annettiin kerran päivässä annettavana fraktiona (2 Gy/vrk, 5 päivää viikossa 7 viikon ajan, kokonaisannoksen ollessa 70–72 Gy).

Primaarikasvaimen operaatio ja/tai neck-dissektio oli mahdollista milloin tahansa kemosädehoidon lopettamisen jälkeen. Kaikki dosetakselitutkimusryhmään kuuluneet potilaat saivat antibiootteja profylaktisesti. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli elossaolo (OS, overall survival), joka oli merkittävästi pidempi (log-rank-testi, p = 0,0058) dosetakselia sisältävässä hoidossa verrattuna PF:ään

(mediaani OS: 70,6 vs. 30,1 kuukautta). Kuolleisuuden riski väheni 30 % verrattuna PF:ään (riskisuhde (HR) = 0,70, 95 % luottamusväli (CI) = 0,54–0,90) 41,9 kuukauden mediaani seuranta-aikana. Toissijainen päätetapahtuma PFS osoitti, että 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 SCCN (Intent-to-Treat-analyysi)

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

Riskisuhde pienempi kuin 1 suosii dosetakseli + sisplatiini + fluorourasiilihoitoa

*Adjustoimaton log-rank-testi

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

***Chi-neliötesti, ei adjustoitu monimuuttujille

NA-ei sovellettavissa (not applicable)

5.2 Farmakokinetiikka

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, jossa α- ja β-vaiheiden sekä γ- eli terminaalivaiheen puoliintumisajat ovat vastaavasti 4 min, 36 min ja 11,1–17,5 tuntia, kun näytteitä otetaan 24 tunnin aikana. Vielä eräissä tutkimuksissa, jossa arvioitiin samankaltaisina annoksina (75–100 mg/m²) annetun dosetakselin farmakokinetiikkaa potilailla pidemmän ajanjakson kuluessa (22 vuorokauden aikana), todettiin terminaalisen eliminaation puoliintumisajan olevan pidempi, keskimäärin 91–120 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 l. Yksilöiden välinen vaihtelu kokonaispuhdistumassa oli keskimäärin 50 %. Dosetakseli sitoutuu yli 95 %:sti plasman proteiineihin.

Eliminaatio

Tutkimus, jossa käytettiin ¹⁴C-merkittyä dosetakseliä, 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 lievästä kohtalaiseen maksan toiminnan heikentymiseen (ALAT, ASAT vähintään 1,5 kertaa normaaliarvojen ylärajaa korkeammalla, mihin liittyi myös alkalisen fosfaatin kohoaminen vähintään 2,5 kertaa yli normaaliarvojen ylärajan) ja kokonaispuhdistumien alenemista keskimäärin 27 % (ks. kohta 4.2).

Nesteen kertyminen elimistöön

Dosetakselin puhdistuma ei muuttunut potilailla, joilla esiintyi lievästä kohtalaiseen asteista nesteretentiota eikä tietojia 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 sysklofosfamidin farmakokinetiikkaan ei vaikuttanut näiden lääkkeiden anto samanaikaisesti.

Kapesitabiini

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

Sisplatiini

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

Sisplatiini ja 5-fluorourasiili

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

Prednisoni ja deksametasoni

Prednisonin vaikutusta dosetakselin farmakokinetiikkaan käytettäessä tavanomaista deksametasoniesilääkitystä 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 genotoksinen aneugeenisella mekanismilla *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 fertiilitettä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Polysorbaatti 80

Etanoli, vedetön

Vedetön sitruunahappo (pH:n säätöön)

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

2 vuotta.

Injektiopullon avaamisen jälkeen

Yksi injektiopullo on yhtä käyttökertaa varten ja sen sisältö on käytettävä heti avaamisen jälkeen. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikainen säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Infuusiopussiin lisäämisen jälkeen

Käyttökuntoon saattaminen/laimentaminen on mikrobiologiselta kannalta tehtävä kontrolloiduissa ja aseptisissa olosuhteissa, ja lääkevalmiste on käytettävä heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikainen säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Suosituksen mukaisesti infuusiopussiin lisätyn dosetakseli-infuusioliuoksen säilyvyys alle 25 °C:n lämpötilassa on 6 tuntia. Valmiste on käytettävä 6 tunnin kuluessa (mukaan lasketaan infuusion laskimoon antamiseen kuluva yksi tunti).

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

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

6 ml:n kirkas, väritön tyypin I lasinen injektiopullo, joka on suljettu fluotec-kumitulpalla ja sinisellä irti napsautettavalla alumiinisinetillä ja joka sisältää 4 ml konsentraattia.

Yksi pakkaus sisältää yhden injektiopullon.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

DOCETAXEL KABI on syöpälääke ja sen käsittelyssä ja käyttökuntoon saattamisessa on muiden mahdollisesti toksisten yhdisteiden tavoin oltava varovainen. Suojakäsineiden käyttöä suositellaan.

Jos DOCETAXEL KABI -konsentraattia tai -infuusioliuosta pääsee iholle, pese alue heti perusteellisesti vedellä ja saippualla. Jos DOCETAXEL KABI -konsentraattia tai -infuusioliuosta pääsee kosketuksiin limakalvojen kanssa, pese alue heti huolellisesti vedellä.

Valmistautuminen valmisteen antamiseen laskimoon

Infuusioliuoksen valmistaminen

ÄLÄ käytä kahdesta injektiopullosta (konsentraatista ja liuottimesta) koostuvia muita dosetakselivalmisteita samanaikaisesti tämän lääkevalmisteen (DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml) infuusiokonsentraatin, liuosta varten) kanssa.

DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten, EI tarvitse laimentaa liuottimella, vaan se on valmis lisättäväksi infuusioliuokseen.

Yksi injektiopullo on yhtä käyttökertaa varten ja sen sisältö on käytettävä heti.

Jos injektiopulloja on säilytetty jääkaapissa, anna tarvittavan määrän DOCETAXEL KABI -kotelaita olla huononlämmössä 25 °C viisi minuuttia ennen käyttöönottoa. Potilaan tarvitsemaan annokseen saatetaan tarvita useampia kuin yksi injektiopullo infuusiokonsentraattia, liuosta varten. Vedä tarvittava määrä DOCETAXEL KABI -infuusiokonsentraattia, liuosta varten, aseptisesti kalibroituun ruiskuun.

DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml -injektiopullon sisältämä konsentraatti sisältää 20 mg/ml dosetakselia.

Tarvittava tilavuus DOCETAXEL KABI -infuusiokonsentraattia, liuosta varten, on injisoitava kerta-injektiona (yhellä kertaa) 250 ml:n infuusiopussiin tai -pulloon, joka sisältää joko 5-prosenttista glukosiliuosta tai 9 mg/ml natriumkloridi-infusioliuosta (0,9 %).

Jos tarvitaan suurempi annos kuin 190 mg dosetakselia, infuusionesteen määrää on lisättävä siten, että dosetakseliipitoisuutta 0,74 mg/ml ei ylitetä.

Sekoita infuusiopussia tai -pulloa käsin keinuvalla liikkeellä.

Infuusiopussin sisältämä liuos on käytettävä alle 25 °C:n lämpötilassa 6 tunnin kuluessa, mihin lasketaan mukaan infuusion antamiseen potilaalle kuluva yksi tunti.

Muiden parenteraalisten lääkevalmisteiden tavoin myös DOCETAXEL KABI -infuusioliuos on tarkistettava silmämääräisesti ennen käyttöä ja sakkaa sisältävä liuos on hävitettävä.

Dosetakseli-infuusio on ylikylläinen, joten siinä saattaa ajan mittaan esiintyä kiteytymistä. Jos kiteitä ilmaantuu, liuosta ei saa enää käyttää, vaan se on hävitettävä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/770/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml konsentraattia sisältää 20 mg dosetakselia (vedetön).

Yksi 6 ml:n konsentraatti-injektiopullo sisältää 120 mg dosetakselia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi injektio-pullo konsentraattia sisältää 3 ml vedetöntä etanolia (2,37 g).

Yksi ml sisältää 520 mg polysorbaatti 80:tä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Konsentraatti on kirkas, väritön tai vaalean kellertävä liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rintasyöpä

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

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

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

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

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

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

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

Ei-pienisoluinen keuhkosityöpä

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

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

Eturauhassyöpä

DOCETAXEL KABI yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa on tarkoitettu kastraatioresistentin metastasoineen eturauhassyövän hoitoon.

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

Mahalaukun adenokarsinooma

DOCETAXEL KABI 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 metastasoi-neeseen tautiin.

Pään ja kaulan alueen syöpä

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

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

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

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

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

Dosetakseliä annetaan yhden tunnin infuusiona joka 3. viikko.

Rintasyöpä

Leikattavissa olevan paikallisiin imusolmukkeisiin levinneen rintasyövän ja rintasyövän, joka ei ole levinnyt paikallisiin imusolmukkeisiin, liitännäishoidossa suositeltu dosetakseliannos on 75 mg/m² tunnin kuluttua 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 doksorubisiin (50 mg/m²) kanssa suositeltu dosetakseliannos on 75 mg/m².

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

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 valmisteyhtenveto).

Ei-pienisoluinen keuhkosyöpä

Aiemmin kemoterapiaa saamattomien ei-pienisoluista keuhkosyöpää 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

Metastasoinut kastroaatioresistentti eturauhassyöpä

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

Metastasoinut hormonisensitiivinen eturauhassyöpä

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

Mahalaukun adenokarsinooma

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

Pään ja kaulan alueen syöpä

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

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annetaan sädehoitoa (TAX 323).
Ei leikattavissa olevan paikallisesti levinneen pään ja kaulan alueen levyepiteelisyövän (SCCHN) induktiohoitoon suositeltu dosetakseliannos on 75 mg/m² 1 tunnin infuusiona, jota seuraa sisplatiini 75 mg/m² 1 tunnin infuusiona päivänä 1. Sisplatiini-infuusion jälkeen seuraa 5-fluorourasiili 750 mg/m² päivässä jatkuvana infuusiona 5 päivän ajan. Hoito toistetaan joka 3. viikko yhteensä 4 sykliä. Solunsalpaajahoidon jälkeen potilaille tulee antaa sädehoitoa.
- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annetaan kemosädehoitoa (TAX 324).
Paikallisesti levinneen (teknisesti ei ole leikattavissa, mahdollisuudet parantaa kirurgisesti ovat huonot ja tavoitteena on elimen säilyttäminen) pään ja kaulan alueen levyepiteelisyövän (SCCHN) induktiohoitoon suositeltu dosetakseliannos on 75 mg/m² 1 tunnin infuusiona päivänä 1. Tämän jälkeen annetaan 100 mg/m² sisplatiinia 30 minuutin – 3 tunnin infuusiona, jonka jälkeen annetaan

5-fluorourasiilia 1000 mg/m²/vrk jatkuvana infuusiona päivien 1–4 ajan. Tämä hoito annetaan joka 3. viikko yhteensä 3 hoitosykliä. Kemoterapian jälkeen potilaille tulee antaa kemosädehoitoa.

Sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin annosten muuttamiseksi ks. vastaavat valmisteyhteenvedot.

Annoksen muuttaminen hoidon aikana:

Yleistä

Dosetakselia tulee antaa potilaalle silloin, kun neutrofiilimäärä on ≥ 1500 solua/mm³. Potilaiden, joilla esiintyy joko kuumeista neutropeniaa, neutrofiilimäärä < 500 solua/mm³ yli viikon ajan, vaikeita tai kumulatiivisia ihoreaktioita tai vaikeaa perifeeristä neuropatiaa dosetakselihoiton aikana, dosetakseliannosta tulee pienentää 100 mg:sta/m² 75 mg:aan/m² ja/tai 75 mg:sta/m² 60 mg:aan/m². Jos potilas kokee edelleen näitä reaktioita annostuksella 60 mg/m², hoito on keskeytettävä.

Rintasyövän liitännäishoito

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

Yhdistelmähoito sisplatiinin kanssa

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

Yhdistelmänä kapesitabiinin kanssa

- Kapesitabiinin annosmuutokset, ks. kapesitabiinin valmisteyhteenvedo.
- Jos potilaalle ilmenee ensimmäisen kerran gradus 2 toksisuus, joka jatkuu seuraavaan dosetakseli- / 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/m².
- Minkä tahansa toksisuuden uusiutuessa tai gradus 4 toksisuuden ilmetessä keskeytä dosetakseliannos.

Trastutsumabin annoksen säätäminen, ks. trastutsumabin valmisteyhteenvedo.

Yhdistelmänä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa

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

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

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

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

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

Erikoispotilasryhmät

Potilaat, joiden maksan toiminta on heikentynyt

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

Pediatriset potilaat

DOCETAXEL KABI:n turvallisuutta ja tehoa lasten nenänielun karsinoomassa yli 1 kuukauden ja alle 18 vuoden ikäisillä lapsilla ei ole vielä osoitettu.

Ei ole asianmukaista käyttää DOCETAXEL KABIa lapsille rintasyövän, ei-pienisoluisen keuhkosityövän, eturauhassyövän, mahalaukun karsinooman tai pään ja kaulan alueen syövän, lukuun ottamatta tyyppin II ja III vähän erilaistunutta nenänielun karsinoomaa, hoidossa.

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).

Antotapa

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

Vaikea-asteinen 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 oraalisesta 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. Eturauhassyövissä esilääkitys on deksametasonia 8 mg suun kautta 12 tuntia, 3 tuntia ja 1 tunti ennen dosetakseli-infuusiota (ks. kohta 4.2).

Hematologia

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

Vaikean neutropenian sattuessa (< 500 solua/mm³ seitsemän päivää tai kauemmin) 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).

Ruoansulatuselimistön reaktiot

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

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 yliherkkyyssreaktioita esiintyy, lievät oireet, kuten punoitus tai paikalliset ihoreaktiot, eivät vaadi hoidon keskeyttämistä. Vaikeat reaktiot, kuten voimakas hypotensio, bronkospasmi tai yleistynyt lääkehottuma/punoitus, vaativat kuitenkin välitöntä dosetakseli-infuusion keskeyttämistä ja asiaankuuluvaa hoitoa. Potilaita, joille on kehittynyt vaikeita yliherkkyyssreaktioita, ei tule hoitaa uudelleen dosetakselilla. Potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet yliherkkyyssreaktion paklitakselista, voi olla suurempi riski saada yliherkkyyssreaktio dosetakselista, mukaan lukien vaikeampi yliherkkyyssreaktio. Näitä potilaita on seurattava tarkasti dosetakselihoitoa aloituksen aikana.

Ihoreaktiot

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

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

Nesteretentio

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

Hengityselimet

Akuuttia hengitysvaikeusoireyhtymää, interstitiaalista pneumoniasta/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. Dosetakselihoitoa keskeyttämistä suositellaan, kunnes diagnoosi on selvillä. Tukihoitoa varhainen aloittaminen voi parantaa potilaan kliinistä tilaa. Dosetakselihoitoa 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 fosfataasi (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 dosetakselia yhdistelmähoidossa muissa käyttöaiheissa.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta dosetakselilla ei ole tietoa.

Hermosto

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

Sydäntoksisuus

Sydämen vajaatoimintaa on todettu dosetakselia yhdessä trastutsumabin kanssa saaneilla potilailla erityisesti, jos sitä on edeltänyt antrasykliinejä (doksorubisiini tai epirubisiini) sisältävä 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.

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

Silmät

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

Sekundaariset primaarimaligniteetit

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

Tuumorilyysioireyhtymä

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

Muut

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä raskauden ehkäisyä dosetakselihoitojen aikana ja 2 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Miesten on käytettävä raskauden ehkäisyä dosetakselihoitojen aikana ja 4 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.6).

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

Muuta huomioitavaa rintasyövän liittämissä hoidoissa

Komplisoitunut neutropenia

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

Ruoansulatuselimistön reaktiot

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

Sydämen vajaatoiminta (CHF)

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

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

Iäkkäät potilaat

Huomioitavaa rintasyövän liittämissä hoidoissa

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

Huomioitavaa kastroaatioresistentin eturauhassyövän hoidossa

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

Huomioitavaa hormonisensitiivisen eturauhassyövän hoidossa

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

Huomioitavaa mahalaukun adenokarsinooman hoidossa

Mahasyöpätutkimuksessa 300 potilaan joukossa (221 potilasta tutkimuksen faasissa III ja 79 potilasta faasissa II), joita hoidettiin dosetakselilla yhdistettynä sisplatiiniin ja 5-fluorourasiiliin, 74 potilasta oli 65-vuotiaita tai vanhempia ja 4 potilasta oli 75-vuotiaita tai vanhempia. Vakavien haittavaikutusten esiintymistiheys oli korkeampi iäkkäillä verrattuna nuorempiin potilaisiin. Seuraavien

haittavaikutusten esiintymistiheys (kaikki gradukset), letargia, stomatiitti ja neutropeeniset infektiot, oli $\geq 10\%$ korkeampi 65-vuotiailla tai sitä vanhemmilla potilailla verrattuna nuorempiin potilaisiin. TCF:llä hoidettuja iäkkäitä potilaita tulee tarkkailla huolellisesti.

Apuaineet

Etanoli

Tämä lääkevalmiste sisältää 2,37 g alkoholia (etanolia) per 6 ml, joka vastaa 39,5 % w/v. Alkoholimäärä 9 ml:ssa tätä valmistetta vastaa 88,9 ml:aa olutta tai 35,6 ml:aa viiniä.

Haitallinen alkoholismissa.

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

Koska tätä lääkevalmistetta annetaan tavallisesti hitaasti 1 tunnin ajan, alkoholin vaikutukset saattavat olla vähäisempiä.

Polysorbaatti 80

Tämä lääkevalmiste sisältää 520 mg polysorbaattia 80 per 1 ml. Aikuispotilaita koskeneet tapauselostukset viittaavat maksatoksisuuden merkkien (kohonneet maksaentsyymit) ilmaantumiseen 35-40 mg/kg:n kumulatiivisilla vuorokausiannoksilla.

Yli 80 mg/kg/vrk polysorbaattiannokset aiheuttivat vaikeaa (kuolemaan johtanutta) maksatoksisuutta vastasyntyneille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tämän lääkevalmisteen sisältämä alkoholimäärä voi muuttaa muiden lääkevalmisteiden vaikutuksia.

Samanaikainen anto esimerkiksi propyleeniglykolia tai etanolia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa saattaa johtaa etanolin kumuloitumiseen ja aiheuttaa haittavaikutuksia, erityisesti pienille lapsille joiden metaboliakyky on alhainen tai kehittymätön.

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 tarkkaa kliinistä seuranta, ja dosetakselin annosmuutokset voivat olla tarpeen voimakkaan CYP3A4-inhibiittorihoidon aikana (ks. kohta 4.4). Dosetakselin antaminen yhdistelmänä voimakkaan CYP3A4-inhibiittorin, ketokonatsolin kanssa johti dosetakselipuhdistuman vähenemiseen 49 %:lla 7 potilaan farmakokineettisessä tutkimuksessa.

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

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

Dosetakselia saavia naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava välttämään raskaaksi tulemistä, ja dosetakselia saavia miehiä on neuvottava välttämään lapsen siittämistä. Jos raskaus alkaa, tästä on välittömästi ilmoitettava hoitavalle lääkärille.

Dosetakseliin liittyvän genotoksisuuden riskin vuoksi (ks. kohta 5.3) naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää dosetakselihoiton aikana ja 2 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Miesten on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää dosetakselihoiton aikana ja 4 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

Dosetakselin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole saatavilla tietoa. Dosetakselin on osoitettu olevan sekä embryo- että fetotoksisen kaniineilla ja 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.

Imetys

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

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa on todettu, että dosetakseli saattaa muuttaa miesten fertilititeettiä (ks. kohta 5.3). Tämän vuoksi dosetakselihoitoa saavien miesten on haettava ohjeita sperman säilyttämisestä ennen hoitoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Tässä lääkevalmisteessa oleva alkoholimäärä ja valmisteen haittavaikutukset voivat heikentää ajokykyä tai koneiden käyttökykyä (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Tästä syystä potilaita on varoitettava tämän lääkevalmisteen alkoholimäärän ja haittavaikutusten mahdollisesta vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn, ja potilaita on neuvottava, että he eivät saa ajaa ajoneuvoa tai käyttää koneita, jos heillä on näitä haittavaikutuksia hoidon aikana.

4.8 Haittavaikutukset

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

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 (TAX327), 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 syklofosamidin kanssa (kliinisesti merkittävät hoitoon liittyvät haittatapahtumat on lueteltu)
- 300 mahalaukun adenokarsinomapotilasta (221 potilasta tutkimuksen faasin III osassa ja 79 potilasta faasin II osassa), jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä sisplatiiniin ja 5-fluorourasiilin kanssa (kliinisesti merkittävät hoitoon liittyvät haittatapahtumat on lueteltu)
- 174 ja 251 pään ja kaulan alueen syöpäpotilasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä sisplatiiniin ja 5-fluorourasiilin kanssa (kliinisesti merkittävät hoitoon liittyvät haittatapahtumat on lueteltu).
- 545 potilaasta (STAMPEDE-tutkimus), jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin ja androgeenideprivaatiohoidon kanssa.

Haittavaikutusten luokittelu tehtiin NCI Common Toxicity 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 (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

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

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

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

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

Seuraavia haittavaikutuksia on todettu usein dosetakselia käytettäessä:

Immuunijärjestelmä

Yliherkkyysoireita on esiintynyt yleisesti muutaman minuutin kuluessa dosetakseli-infuusion aloittamisesta ja ne ovat olleet useimmiten vaikeusasteeltaan lievistä kohtalaiseen. Yleisimmät raportoidut oireet ovat olleet punoitus, ihottuma, johon voi liittyä kutina, rinnan puristus, selkäkipu,

dyspnea ja lääkokuume tai vilunväristykset. Vakaville reaktioille on ollut luonteenomaista hypotensio ja/tai bronkospasmi tai yleistynyt lääkeihottuma/punotus (ks. kohta 4.4).

Hermosto

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

Iho ja ihonalainen kudos

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

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Reaktiot infuusiopaikassa olivat yleensä lieviä ja niitä olivat hyperpigmentaatio, inflamaatio, punotus tai ihon kuivuus, flebiitti tai ekstravasaatio ja laskimoturvotus. Nesteretentio käsittelen 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 DOCETAXEL KABI 100 mg/m² monoterapialla

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

MedDRA-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3: 4,1 %); Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 4 %); Makuhäiriöt (vaikea: 0,07 %)		
Sydän		Sydämen rytmihäiriö (G3/4: 0,7 %)	Sydämen vajaatoiminta
Verisuonisto		Hypotensio; Hypertensio; Verenvuoto	
Hengityselimet, rintakehä ja 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 haittavaikutusten kuvaus rintasyövän hoidossa DOCETAXEL KABI 100 mg/m² monoterapialla

Veri ja imukudos

Harvinainen: Verenvuotojaksot, joihin liittyi G3/4 trombosytopenia.

Hermosto

Tiedot oireiden helpottumisesta on olemassa 35,3 % potilaista, joille kehittyi neurotoksisuus dosetakselihoitossa, 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 haittavaikutuksista taulukossa ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa DOCETAXEL KABI 75 mg/m² monoterapialla

MedDRA-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4: 5 %)	
Veri ja imukudos	Neutropenia (G4: 54,2 %); Anemia (G3/4: 10,8 %); Trombosytopenia (G4: 1,7 %)	Kuumeinen neutropenia
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys (ei vaikea)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia	
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3/4: 0,8 %);	Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 2,5 %);
Sydän		Sydämen rytmihäiriöt (ei-vaikea)
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 DOCETAXEL KABI 75 mg/m² ja doksorubisiinin yhdistelmällä

MedDRA-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4: 7,8 %)		
Veri ja imukudos	Neutropenia (G4: 91,7 %); Anemia (G3/4: 9,4 %); Kuumeinen neutropenia; Trombosytopenia (G4: 0,8 %)		
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys (G3/4: 1,2 %)	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Anoreksia	
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3: 0,4 %);	Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 0,4 %);	
Sydän		Sydämen vajaatoiminta; Sydämen rytmihäiriöt (ei-vaikea)	
Verisuonisto			Hypotensio
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi (G3/4: 5 %); Stomatiitti (G3/4: 7,8 %); Ripuli (G3/4: 6,2 %); Oksentelu (G3/4: 5 %); Ummetus		
Iho ja ihonalainen kudos	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 DOCETAXEL KABI 75 mg/m² ja sisplatiinin yhdistelmällä

MedDRA-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4: 5,7 %)		
Veri ja imukudos	Neutropenia (G4: 51,5 %); Anemia (G3/4: 6,9 %); Trombosytopenia (G4: 0,5 %)	Kuumeinen neutropenia	
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys (G3/4: 2,5 %)		
Aineenvaihdunta ja 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 %); Nesteretentio (vaikea: 0,7 %); Kuume (G3/4: 1,2 %)	Infuusiokohdan reaktiot; Kipu	
Tutkimukset		G3/4 Veren bilirubiinin kohoaminen (2,1 %); G3/4 ALAT:n kohoaminen (1,3 %);	G3/4 ASAT:n kohoaminen (0,5 %); G3/4 Veren alkalisen fosfataasin kohoaminen (0,3 %)

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

MedDRA-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Veri ja imukudos	Neutropenia (G3/4: 32 %);	

MedDRA-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
	Kuumeinen neutropenia (sisältäen neutropeniat, joihin liittyy kuume ja antibioottien käyttö) tai neutropeeninen sepsis	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia	
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus	
Hermosto	Parestesiat; Päänsärky; Makuhäiriöt; Heikentynyt tunto	
Silmät	Lisääntynyt kyynelvuoto; Konjunktiviitti	
Sydän		Sydämen vajaatoiminta
Verisuonisto	Lymfedeema	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nenäverenvuoto; Nielun/kurkunpään kipu; Nasofaryngiitti; Hengenahdistus; Yskä; Nuha	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi; Ripuli; Oksentelu; Ummetus; Stomatiitti; Dyspepsia; Vatsakipu	
Iho ja ihonalainen kudokset	Alopesia; Eryteema; Ihottuma; Kynsimuutokset	
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihassärky; Nivelsärky; Raajasärky; Luukipu; Selkäsärky	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia; Perifeerinen turvotus; Kuume; Uupumus; Limakalvotulehdus; Kipu; Influenssan tyyppiset oireet; Rintakipu; Vilunväristykset	Letargia
Tutkimukset	Painon nousu	

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

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).

Sydän

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

pelkässä dosetakseliryhmässä niitä oli saanut 55 % potilaista.

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

MedDRA-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Infektiot		Suun sienitulehdus (G3/4: < 1 %)
Veri ja imukudos	Neutropenia (G3/4: 63 %); Anemia (G3/4: 10 %)	Trombosytopenia (G3/4: 3 %)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia (G3/4: 1 %); Ruokahalun heikkeneminen	Kuivuminen (G3/4: 2 %)
Hermosto	Makuhäiriöt (G3/4: < 1 %); Parestesiat (G3/4: < 1 %)	Heitehuimaus; Päänsärky (G3/4: < 1 %); Perifeerinen neuropatia
Silmät	Lisääntynyt kyynelvuoto	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nielun/kurkunpään kipu (G3/4: 2 %);	Hengenahdistus (G3/4: 1 %); Yskä (G3/4: < 1 %); Nenäverenvuoto (G3/4: < 1 %)
Ruoansulatuselimistö	Stomatiitti (G3/4: 18 %); Ripuli (G3/4: 14 %); Pahoinvointi (G3/4: 6 %); Oksentelu (G3/4: 4 %); Ummetus (G3/4: 1 %); Vatsakipu (G3/4: 2 %); Dyspepsia	Ylävatsakipu; Suun kuivuminen
Iho ja ihonalainen kudos	Käsi-jalkaoireyhtymä (G3/4: 24 %); Alopesia (G3/4: 6 %); Kynsimuutokset (G3/4: 2 %)	Dermatiitti; Ihottuma (G3/4: < 1 %); Kynsien värjäytymät; Kynsien irtoaminen (G3/4: 1 %)
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihassärky (G3/4: 2 %); Nivelsärky (G3/4: 1 %)	Raajasärky (G3/4: < 1 %); Selkäsärky (G3/4: 1 %)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia (G3/4: 3 %); Kuume (G3/4: 1 %); Uupumus/ voimattomuus (G3/4: 5 %); Perifeerinen turvotus (G3/4: 1 %)	Letargia; Kipu
Tutkimukset		Painon lasku; G3/4 Veren bilirubiinin kohoaminen (9 %)

Luettelo haittavaikutuksista taulukossa metastasoineen kastroaatioresistentin eturauhassyövän hoidossa DOCETAXEL KABI 75 mg/m² ja prednisonin tai prednisolonin yhdistelmällä

MedDRA-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
-----------------	---------------------------------	---------------------------

Infektiot	Infektiot (G3/4: 3,3 %)	
Veri ja imukudos	Neutropenia (G3/4: 32 %); Anemia (G3/4: 4,9 %)	Trombosytopenia (G3/4: 0,6 %); Kuumeinen neutropenia
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys (G3/4: 0,6 %)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia (G3/4: 0,6 %)	
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3/4: 1,2 %); Makuhäiriöt (G3/4: 0 %)	Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 0 %)
Silmät		Lisääntynyt kyynelvuoto (G3/4: 0,6 %)
Sydän		Sydämen vasemman kammion toiminnan heikkeneminen (G3/4: 0,3 %)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Nenäverenvuoto (G3/4: 0 %); Hengenahdistus (G3/4: 0,6 %); Yskä (G3/4: 0 %)
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi (G3/4: 2,4 %); Ripuli (G3/4: 1,2 %); Stomatiitti/faryngiitti (G3/4: 0,9 %); Oksentelu (G3/4: 1,2 %)	
Iho ja ihonalainen kudos	Alopesia; Kynsimuutokset (ei-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 suuren riskin paikallisesti edenneen tai metastasoineen hormonisensitiivisen eturauhassyövän hoidossa TAXOTERE:n 75 mg/m² ja prednisonin tai prednisolonin ja androgeenideprivaatiohoidon yhdistelmällä (STAMPEDE-tutkimus)

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Veri ja imukudos	Neutropenia (G3–4: 12 %) Anemia Kuumeinen neutropenia (G3–4: 15 %)	
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys (G3–4: 1 %)
Umpieritys		Diabetes (G3–4: 1 %)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Anoreksia
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus (G3: 1 %)	

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia ($\geq$ G3: 2 %) ^a Päänsärky	Heitehuimaus
Silmät		Näön hämärtyminen
Sydän		Hypotensio (G3: 0 %)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus (G3: 1 %) Yskä (G3: 0 %) Ylähengitystieinfektio (G3: 1 %)	Faryngiitti (G3: 0 %)
Ruoansulatuselimistö	Ripuli (G3: 3 %) Stomatiitti (G3: 0 %) Ummetus (G3: 0 %) Pahoinvointi (G3: 1 %) Dyspepsia Vatsakipu (G3: 0 %) Ilmavaivat	Oksentelu (G3: 1 %)
Iho ja ihonalainen kudos	Alopesia (G3: 3 %) ^a Kynsimuutokset (G3: 1 %)	Ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihassärky	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Letargia (G3–4: 2 %) Flunssan kaltaiset oireet (G3: 0 %) Astenia (G3: 0 %) Nesteretentio	Kuume (G3: 1 %) Suun sienitulehdus Hypokalsemia 0 %) Hypofosfatemia (G3–4: 1 %) Hypokalemia (G3: 0 %)

^a GETUG AFU15 -tutkimuksesta

Luettelo haittavaikutuksista taulukossa rintasyövän liittännäishoidossa DOCETAXEL KABI 75 mg/m² yhdistelmänä doksorubisiin ja syklofosfamidin kanssa potilaille, joilla oli paikallisiin imusolmukkeisiin levinnyt rintasyöpä (TAX 316) ja rintasyöpä, joka ei ollut levinnyt paikallisiin imusolmukkeisiin (GEICAM 9805) – yhdistetyt tiedot:

MedDRA-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4: 2,4 %); Neutropeeniset infektiot (G3/4: 2,6 %)		
Veri ja imukudos	Anemia (G3/4: 3 %); Neutropenia (G3/4: 59,2 %); Trombosytopenia (G3/4: 1,6 %) Kuumainen neutropenia (G3/4: ei sovellettavissa)		
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys (G3/4: 0,6 %)	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia (G3/4: 1,5 %)		

MedDRA-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Hermosto	Makuhäiriöt (G3/4: 0,6 %); Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3/4: < 0,1 %)	Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 0 %)	Pyörtäminen (G3/4: 0 %); Neurotoksisuus (G3/4: 0 %); Uneliaisuus (G3/4: 0 %)
Silmät	Konjunktiviitti (G3/4: < 0,1 %)	Lisääntynyt kyynelvuoto (G3/4: < 0,1 %)	
Sydän		Sydämen rytmihäiriöt (G3/4: 0,2 %)	
Verisuonisto	Kuumat aallot (G3/4: 0,5 %);	Hypotensio (G3/4: 0 %); Laskimotulehdus (G3/4: 0 %)	Lymfedeema (G3/4: 0 %)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Yskä (G3/4: 0 %)	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi (G3/4: 5,0 %); Stomatiitti (G3/4: 6,0 %); Oksentelu (G3/4: 4,2 %); Ripuli (G3/4: 3,4 %); Ummetus (G3/4: 0,5 %)	Vatsakipu (G3/4: 0,4 %);	
Iho ja ihonalainen kudos	Alopesia (jatkuva: < 3 %); Ihotoksisuus (G3/4: 0,6 %); Kynsimuutokset (G3/4: 0,4 %)		
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihassärky (G3/4: 0,7 %); Nivelsärky (G3/4: 0,2 %)		
Sukupuolielimet ja rinnat	Amenorrea (G3/4: ei sovellettavissa)		
Yleisoiireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia (G3/4: 10,0 %); Kuume (G3/4: ei sovellettavissa); Perifeerinen turvotus (G3/4: 0,2 %)		

MedDRA-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Tutkimukset		Painon nousu (G3/4: 0 %); Painon lasku (G3/4: 0,2 %)	

Valittujen haittavaikutusten kuvaus liitännäishoidossa DOCETAXEL KABI 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

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

Sydän

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

Iho ja ihonalainen kudος

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

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

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

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

Sukupuolielimet ja rinnat

TAX316-tutkimuksessa amenorreaa, joka alkoi hoitojakson aikana ja jatkui seurantajaksolle kemoterapiahoidon jälkeen, ilmoitettiin 202:lla TAC-ryhmän 744 potilaasta (27,2 %) ja 125:llä FAC-ryhmän 736 potilaasta (17,0 %). Amenorrean havaittiin jatkuvan seurantajakson lopussa (seuranta-ajan mediaani oli 8 vuotta) 121:llä TAC-ryhmän 744 potilaasta (16,3 %) ja 86:lla FAC-ryhmän potilaalla (11,7 %).

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

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

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

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

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

GEICAM 9805-tutkimuksessa hoitojakson aikana alkanut perifeerinen turvotus jatkui seurantajaksolle 4:llä TAC-ryhmän potilaalla (0,8 %) ja 2:lla FAC-ryhmän potilaalla (0,4 %). Seurantajakson lopussa (seuranta-ajan mediaani oli 10 vuotta ja 5 kuukautta) yhdelläkään TAC-ryhmän potilaalla (0 %) ei ollut perifeeristä turvotusta, mutta sen havaittiin jatkuvan 1:llä FAC-ryhmän potilaalla (0,2 %). Hoitojakson aikana alkanut imunesteturvotus jatkui seurantajaksolle 5:llä TAC-ryhmän potilaalla (0,9 %) ja 2:lla FAC-ryhmän potilaalla (0,4 %). Seurantajakson lopussa imunesteturvotuksen havaittiin jatkuvan 4:llä TAC-ryhmän potilaalla (0,8 %) ja 1:llä FAC-ryhmän potilaalla (0,2 %). Astenian, joka alkoi hoitojakson aikana ja jatkui seurantajaksolle, havaittiin jatkuvan 12:lla TAC-ryhmän potilaalla (2,3 %) ja 4:llä FAC-ryhmän potilaalla (0,8 %). Seurantajakson lopussa astenian havaittiin jatkuvan 2:lla TAC-ryhmän potilaalla (0,4 %) ja 2:lla FAC-ryhmän potilaalla (0,4 %).

Akuutti leukemia / Myelodysplastinen oireyhtymä

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

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

Neutropeeniset komplikaatiot

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

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

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

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

MedDRA-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Infektiot	Neutropeeniset infektiot; Infektiot (G3/4: 11,7 %)	
Veri ja imukudos	Anemia (G3/4: 20,9 %); Neutropenia (G3/4: 83,2 %); Trombosytopenia (G3/4: 8,8 %); Kuumeinen neutropenia	
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys (G3/4: 1,7 %)	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia (G3/4: 11,7 %)	
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3/4: 8,7 %)	Heitehuimaus (G3/4: 2,3 %); Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 1,3 %)
Silmät		Lisääntynyt kyynelvuoto (G3/4: 0 %)
Kuulo ja tasapainoelin		Kuulon heikkeneminen (G3/4: 0 %)
Sydän		Sydämen rytmihäiriöt (G3/4: 1,0 %)
Ruoansulatuselimistö	Ripuli (G3/4: 19,7 %); Pahoinvointi (G3/4: 16 %); Stomatiitti (G3/4: 23,7 %); Oksentelu (G3/4: 14,3 %)	Ummetus (G3/4: 1,0 %); Gastrointestinaalinen kipu (G3/4: 1,0 %); Esofagiitti/dysfagia/nielemiskipu (G3/4: 0,7 %)
Iho ja ihonalainen kudosis	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/henkeäuhkaava: 1 %)	

Valittujen haittavaikutusten kuvaus adenokarsinooman hoidossa DOCETAXEL KABI 75 mg/m², sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin yhdistelmällä

Veri ja imukudos

Kuumeista neutropeniaa esiintyi 17,2 %:lla ja neutropeenisia infektoita 13,5 %:lla potilaista riippumatta G-CSF:n käytöstä. G-CSF:ää käytettiin sekundaariprofylaksiassa 19,3 %:lla potilaista (10,7 % hoitojaksoista). Kuumeista neutropeniaa ja neutropeenisia infektoita 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 DOCETAXEL KABI 75 mg/m², sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin yhdistelmällä

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annettiin sädehoitoa (TAX 323).

MedDRA-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4: 6,3 %); Neutropeeniset infektiot		
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)		Syöpäkipu (G3/4: 0,6 %)	
Veri ja imukudos	Neutropenia (G3/4: 76,3 %); Anemia (G3/4: 9,2 %); Trombosytopenia (G3/4: 5,2 %)	Kuumeinen neutropenia	
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys (ei vakava)	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia (G3/4: 0,6 %)		
Hermosto	Makuhäiriöt/Hajuharha; Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3/4: 0,6 %)	Heitehuimaus	
Silmät		Lisääntynyt kyynelvuoto; Konjunktiviitti	
Kuulo ja tasapainoelin		Kuulon heikkeneminen	
Sydän		Sydänlihasiskemia (G3/4: 1,7 %)	Sydämen rytmihäiriöt (G3/4: 0,6 %)
Verisuonisto		Laskimokierron häiriö (G3/4: 0,6 %)	
Ruoansulatus-elimistö	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 %)	

MedDRA-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haitta- vaikutukset
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskipu (G3/4: 0,6 %)	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Letargia (G3/4: 3,4 %); Kuume (G3/4: 0,6 %); Nesteretentio; Turvotus		
Tutkimukset		Painon nousu	

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annettiin kemosädehoitoa (TAX 324)

MedDRA-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haitta- vaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4: 3,6 %)	Neutropeeniset infektiot	
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)		Syöpäkipu (G3/4: 1,2 %)	
Veri ja imukudos	Neutropenia (G3/4: 83,5 %); Anemia (G3/4: 12,4 %); Trombosytopenia (G3/4: 4,0 %); Kuumeinen neutropenia		
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitus	Anoreksia (G3/4: 12,0 %)		
Hermosto	Makuhäiriöt /Hajuharha (G3/4: 0,4 %); Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3/4: 1,2 %)	Heitehuimaus (G3/4: 2,0 %); Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 0,4 %)	
Silmät		Lisääntynyt kyynelvuoto	Konjunktiviitti
Kuulo ja tasapainoelin	Kuulon heikkeneminen (G3/4: 1,2 %)		
Sydän		Rytmihäiriöt (G3/4: 2,0 %)	Sydänlihaksen iskemia
Verisuonisto			Laskimoiden häiriö

MedDRA-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
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 %); Kuumetta (G3/4: 3,6 %); Nestepidätys (G3/4: 1,2 %); Turvotus (G3/4: 1,2 %)		
Tutkimukset	Painon lasku		Painon nousu

Markkinoilletulon jälkeinen seuranta

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

Sekundaarisia primaarimaligniteetteja (yleisyys tuntematon) mukaan lukien non-Hodgkin-lymfoomaa on ilmoitettu dosetakseliin liittyvänä, kun sitä annettiin yhdistelmänä sellaisten muiden syöpähoitojen kanssa, joihin tiedettiin liittyvän sekundaarisia primaarimaligniteetteja. Akuuttia myelooista leukemiaa ja myelodysplastista oireyhtymää on ilmoitettu (yleisyys melko harvinainen) kliinisissä rekisteröintitutkimuksissa TAC-hoitoa rintasyöpään saavassa ryhmässä.

Veri ja imukudosis

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

Immuunijärjestelmä

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

Yliherkkyyssreaktioita (yleisyys tuntematon) on ilmoitettu dosetakseliin saaneilla potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet yliherkkyyssreaktion paklitakselista.

Hermosto

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

Silmät

Ohimeneviä näköhäiriöitä (salamointia, valonvälähdyksiä ja näkökenttäpuutoksia) yleensä lääkevalmisteen infuusion aikana ja liittyen yliherkkyyssreaktioihin 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

Sydäninfarkteja on raportoitu harvoin.

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

Verisuonisto

Laskimoperäisiä tromboembolioita on raportoitu harvoin.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

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

Ruoansulatuselimistö

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

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

Ileus- ja suolen tukkeutumistapauksia on raportoitu harvoin.

Maksa ja sappi

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

Iho ja ihonalainen kudokset

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

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.

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

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

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

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

Muskuloskeetaaliset häiriöt

Dosetakselihoidon yhteydessä on ilmoitettu myosiittia (yleisyys tuntematon).

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 luuydinloma, perifeerinen neurotoksisuus ja mukosiitti. Potilaan tulee saada terapeutista G-CSF:ää niin pian kuin mahdollista yliannostuksen toteamisen jälkeen. Muita asiaankuuluvia oireenmukaisia toimenpiteitä on käytettävä tarpeen mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Syöpälääkkeet, kasviaikaloidit ja muut luonnontuotteet, taksaanit, ATC-koodi: L01CD02

Vaikutusmekanismi

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

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

Dosetakselin on havaittu olevan sytotoksinen *in vitro* useille hiiren ja ihmisen kasvainsolulinjoille ja tuoreille eristetyille ihmisen tuumorisoluille 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

DOCETAXEL KABI, doksorubisiini ja syklofosfamidi -yhdistelmähoito: liitännäishoitona

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

Avoimen satunnaistetun monikeskustutkimuksen tulokset tukevat dosetakselin käyttöä liitännäishoitona potilaille, joilla on leikattavissa oleva paikallisiin imusolmukkeisiin levinnyt rintasyöpä ja KPS ≥ 80 % ikäryhmässä 18–70-vuotiaat. Positiivisten imusolmukkeiden lukumäärän perusteella tapahtuneen luokittelun (1–3, 4+) jälkeen 1491 potilasta satunnaistettiin saamaan joko dosetakselia 75 mg/m² tunnin kuluttua doksirubisiinin 50 mg/m² ja syklofosfamidin 500 mg/m²

antamisesta (TAC-ryhmä) tai doksorubisiinia 50 mg/m², jota seurasi fluorourasiili 500 mg/m² ja syklofosfamidi 500 mg/m² (FAC-ryhmä). Molempia hoitoja annettiin joka 3. viikko 6 sykliä. Dosetakseli annosteltiin 1 tunnin infuusiona, kaikki muut lääkevalmisteet annettiin laskimoboluksena päivänä 1. G-CSF:ää annettiin sekundaarisenä profylaksiana niille potilaille, jotka saivat komplisoituneen neutropenian (kuumeinen neutropenia, pitkittynyt neutropenia tai infektio). TAC-ryhmän potilaat saivat antibioottiprofylaksiana siprofloksasiinia 500 mg 2 kertaa vuorokaudessa po 10 vuorokautta alkaen jokaisen syklin 5. päivänä tai vastaavasti. Molemmissa haaroissa viimeisen kemoterapiasyklin jälkeen annettiin estrogeeni-/progesteronireseptoreita omaaville potilaille tamoksifeenia 20 mg päivittäin 5 vuoteen asti. Sätehoitoa liitännäishoitona annettiin paikallisten ohjeiden mukaisesti tutkimukseen osallistuneissa hoitopaikoissa 69 %:lle potilaista, jotka saivat TAC-hoitoa, ja 72 %:lle potilaista, jotka saivat FAC-hoitoa. Tutkimuksessa tehtiin kaksi välianalyysiä ja yksi loppuanalyysi. Ensimmäinen välianalyysi oli suunniteltu 3 vuoden päähän ajankohdasta, jolloin puolet tutkimuspotilaista oli rekrytoitu. Toinen välianalyysi tehtiin, kun kaiken kaikkiaan 400 DFS-tapahtumaa oli kirjattu, jonka tuloksena seuranta-ajan mediaani oli 55 kuukautta. Loppuanalyysi tehtiin, kun kaikki potilaat olivat käyneet 10-vuotisseurantatarkastuksessa (lukuun ottamatta niitä, joilla oli ollut DFS-tapahtuma, tai joiden osalta yhteydenpito oli katkennut ennen seurantaa). Tautivapaa elossaoloaika (DFS) oli ensisijainen tehoa 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). Kokonaiselossaoloaika 10 vuoden kohdalla oli myös merkitsevästi lisääntynyt TAC-ryhmässä verrattuna FAC-ryhmään (76 % vs. 69 %) eli absoluuttinen kuolemanriskin vähenemä oli 7 % (p = 0,002). Koska hyöty tautivapaaseen elossaolokaan (DFS) ja kokonaiselossaolokaan (OS) ei ollut tilastollisesti merkitsevä potilailla, joilla oli yli 4 positiivista imusolmuketta, TAC-hoidon hyöty/riski-suhdetta ei voitu täysin osoittaa loppuanalyysissä potilaille, joilla oli yli 4 positiivista imusolmuketta.

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

TAC-potilaiden mahdollisesti pääasiallisten ennustetekijöiden analyysi:

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

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

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

Avoimen satunnaistetun monikeskustutkimuksen tulokset tukevat DOCETAXEL KABIn 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 DOCETAXEL KABIa 75 mg/m² annettuna tunnin kuluttua doksorubisiin 50 mg/m² ja syklofosfamidin 500 mg/m² antamisesta (539 potilasta TAC-ryhmässä) tai doksorubisiinia 50 mg/m², jota seurasi fluorourasiili 500 mg/m² ja syklofosfamidi 500 mg/m² (521 potilasta FAC-ryhmässä). Liitännäishoito annettiin leikattavissa oleville rintasyöpäpotilaille, joiden tauti ei ollut levinnyt paikallisiin imusolmukkeisiin ja joilla oli korkea 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. DOCETAXEL KABI annosteltiin 1 tunnin infuusiona, kaikki muut lääkkeet annettiin laskimonsisäisesti päivänä 1 joka 3. viikko. Primäärinen G-CSF-profylaksia tehtiin pakolliseksi TAC-ryhmässä 230 potilaan satunnaistamisen jälkeen. Gradus 4 neutropenian, kuumeisen neutropenian ja neutropeenisten infektioiden esiintyvyys pieneni potilailla, jotka saivat primäärin G-CSF-profylaksian (ks. kohta 4.8). Molemmissa hoitohaaroissa viimeisen kemoterapiasyklin jälkeen potilaat, joilla oli ER+ ja/tai PgR+-tuumori, saivat tamoksifeeniä 20 mg kerran päivässä 5 vuoden ajan. Liitännäissädehoito annettiin paikallisten hoitosuositusten mukaan ja annettiin 57,3 %:lle potilaista, jotka saivat TAC-hoitoa ja 51,2 %:lle potilaista, jotka saivat FAC-hoitoa.

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

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

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

Seurantajakson aikana, jonka mediaani oli 10 vuotta ja 5 kuukautta, TAC-hoitoa saaneiden potilaiden riski kuolla oli 9 %:a pienempi verrattuna FAC-hoitoa saaneisiin potilaisiin (suhteellinen riski = 0,91, 95 % CI (0,63–1,32)). Eloön jääneiden osuus oli 93,7 %:a TAC-ryhmässä ja 91,4 % FAC-ryhmässä 8-vuoden seurannan jälkeen sekä 91,3 %:a TAC-ryhmässä ja 89 %:a FAC-ryhmässä 10-vuoden seurannan jälkeen.

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

TAC-hoitoa saaneiden potilaiden alaryhmät analysoitiin etukäteen 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	
		Riskisuhde*	95 % CI
Kaikki potilaat	539	0,68	0,49–0,93
Ikäkatteoria 1			

Potilasjoukko	Potilaiden lukumäärä TAC-ryhmässä	Tautivapaa elossaolo	
		Riskisuhde*	95 % CI
< 50 vuotta	260	0,67	0,43–1,05
≥ 50 vuotta	279	0,67	0,43–1,05
Ikäkatteoria 2			
< 35 vuotta	42	0,31	0,11–0,89
≥ 35 vuotta	497	0,73	0,52–1,01
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			
Gradus 1 (sisältää luokittelemattoman graduksen)	64	0,79	0,24–2,6
Gradus 2	216	0,77	0,46–1,3
Gradus 3	259	0,59	0,39–0,9
Menopausaalinen status			
Premenopausaalinen	285	0,64	0,40–1
Postmenopausaalinen	254	0,72	0,47–1,12

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

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

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

TAC = dosetakseli, doksorubisiini ja syklofosfamidi

FAC = 5-fluorourasiili, doksorubisiini ja syklofosfamidi

CI = luottamusväli

ER = estrogeenireseptori

PR = progesteronireseptori

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

Riskisuhhteiden arvioinnissa käytettiin Coxin verrannollisten riskisuhhteiden mallia hoitoryhmän ollessa faktorina.

DOCETAXEL KABI monoterapiana

Dosetakselilla on tehty kaksi satunnaistettua faasin III vertailututkimusta metastasoinneissa rintasyövässä, 326 potilaalla alkyloivan lääkityksen epäonnistuttua ja 392 potilaalla

antrasykliinilääkityksen epäonnistuttua, käyttäen suosituksenmukaista dosetakseliannosta, 100 mg/m² kolmen viikon välein.

Potilailla, joiden alkyloiva lääkitys ei tuottanut tulosta, dosetakselia verrattiin doksorubisiiniiin (75 mg/m² kolmen viikon välein). Dosetakseli paransi hoitovastetta (52 % vs. 37 %, $p = 0,01$) ja lyhensi vasteen saavuttamiseen kulunutta aikaa (12 viikkoa vs. 23 viikkoa, $p = 0,007$) vaikuttamatta kokonaiselossaoloaikaan (dosetakseli 15 kk vs. doksorubisiini 14 kk, $p = 0,38$) tai taudin etenemisvapaaseen aikaan (dosetakseli 27 vk vs. doksorubisiini 23 vk, $p = 0,54$). Dosetakselia saaneista potilaista kolme (2 %) keskeytti hoidon nesteretention vuoksi, kun taas doksorubisiinia saaneista potilaista 15 (9 %) keskeytti sydäntoksisuuden vuoksi (kolme fataalia kongestiivista sydämen vajaatoimintaa).

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

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

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

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

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

DOCETAXEL KABI ja doksorubisiini -yhdistelmähoito

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

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

Tässä tutkimuksessa AT-ryhmässä esiintyi enemmän vakavaa neutropeniaa (90 % vs 68,6 %), kuumeista neutropeniaa (33,3 % vs 10 %), infektioita (8 % vs 2,4 %), ripulia (7,5 % vs 1,4 %), asteniaa (8,5 % vs 2,4 %) ja kipua (2,8 % vs 0 %) kuin AC-ryhmässä. Ryhmässä AC esiintyi puolestaan enemmän vaikeaa anemiaa (15,8 % vs 8,5 %) kuin AT-ryhmässä ja lisäksi vakava 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 kuoliinsyynä kongestiivinen sydämen vajaatoiminta).

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

DOCETAXEL KABI 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/m^2) yhdessä trastutsumabin kanssa tai ilman sitä; 60 % potilaista oli aiemmin saanut antrasykliinipohjaista kemoterapiaa liitännäishoitona. Dosetakseli ja trastutsumabi yhdistelmä oli tehokas riippumatta siitä, olivatko potilaat saaneet aiemmin antrasykliinipohjaista kemoterapiaa liitännäishoitona. HER2-positiivisuuden määrittämiseksi käytetty testimenetelmä rekisteröintitutkimuksessa oli immunohistokemiallinen (IHC). Pieni osa potilaista testattiin käyttämällä FISH-menetelmää. Tässä tutkimuksessa 87 %:lla potilaista tauti oli IHC 3+ ja 95 %:lla tutkimuksen potilaista tauti oli IHC 3+ ja/tai FISH-positiivinen. Tehoa kuvaavat tulokset on koottu alla olevaan taulukkoon:

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

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

¹Täydellinen analyysi (intent-to-treat)

²Arvioitu mediaani elossaoloaika

DOCETAXEL KABI 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 solunsalpaajahoido, antrasykliini mukaan lukien, ei tuottanut tulosta. Tässä tutkimuksessa 255 potilasta satunnaistettiin dosetakselin (75 mg/m^2 yhden tunnin iv-infuusiona joka kolmas viikko) ja kapesitabiinin (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-infuusiona 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 kokonaiselossaolo olivat merkitsevästi pitempiä 75 mg/m^2 dosetakselilla parhaimpaan tukihoitoon verrattuna. Yhden vuoden elossaolo oli myös merkitsevästi pitempi

dosetakselilla (40 %) vs paras tukihoito (16 %). Morfiinianalgeetin ($p < 0,01$), ei morfiinikipuläläkkeiden ($p < 0,01$), muiden sairauteen liittyvien lääkkeiden ($p = 0,06$) ja sädehoidon ($p < 0,01$) käyttö oli vähäisempää 75 mg/m²-dosetakselilla verrattuna vastaaviin arvoihin parhaassa tukihoidossa.

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

DOCETAXEL KABI yhdistelmänä platinayhdisteiden kanssa potilaille, jotka eivät ole aiemmin saaneet kemoterapiahoitoa

Faasin III tutkimuksessa 1218 potilasta, joilla oli ei leikattavissa oleva levinneisyysasteeltaan IIIB tai IV ei-pienisoluihin keuhkosyöpä, KPS oli ≥ 70 % ja jotka eivät aiemmin olleet saaneet tautiinsa syövän kemoterapiaa, satunnaistettiin saamaan joko dosetakselia (T) 75 mg/m² 1 tunnin infuusiona, jota seurasi välittömästi sispilatiini (Cis) 75 mg/m² 30–60 minuutin kuluessa joka kolmas viikko (TCis), dosetakselia (T) 75 mg/m² 1 tunnin infuusiona yhdistettynä karboplatiiniin (AUC 6 mg/ml.min) 30–60 minuutin kuluessa joka kolmas viikko tai vinorelbiniä (V) 25 mg/m² annettuna 6–10 minuutin aikana päivinä 1, 8, 15, 22 ja sen jälkeen sispilatiinia 100 mg/m² annettuna päivänä 1 neljän viikon välein toistuvina sykleinä (VCis).

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

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

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

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

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

Eturauhassyöpä

Metastasoanut kastroatioresistentti eturauhassyöpä

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

- Dosetakseli 75 mg/m² joka 3. viikko 10 sykliä.

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

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

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

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

[†]Stratifioitu log rank -testi

*Kynnys tilastolliselle merkitsevyydelle = 0,0175

**PSA: Prostataspesifinen antigeeni

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

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

Metastasoanut hormonisensitiivinen eturauhassyöpä

STAMPEDE-tutkimus

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

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

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

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

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

Yhteenveto tehoa koskevista tuloksista metastasoinutta eturauhassyöpää sairastaneilla potilailla dosetakseliryhmässä ja kontrolliryhmässä on esitetty seuraavassa taulukossa:

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

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

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

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

CHAARTED-tutkimus

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

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

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

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

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

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

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

Vastemuuttujat: Fisherin tarkka testi

^{*}p-arvo deskriptiivistä tarkoitusta varten.

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

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

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

Mahalaukun adenokarsinooma

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

Dosetakselin teho mahalaukun adenokarsinoomaa sairastavien potilaiden hoidossa

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

*Ei-stratifioitu log rank -testi

Alaryhmäanalyyseissä 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 merkitsevää eroa hoitohaarojen välillä, vaikkakin se oli edullisempi TCF-hoitoryhmälle ja osoitti, että TCF:n etu verrattuna CF:ään on selvästi havaittavissa 18–30 kuukauden kohdalla seurannan aikana.

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

Pään ja kaulan alueen syöpä

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annetaan sädehoitoa (TAX 323).

Dosetakselin tehoa ja turvallisuutta pään ja kaulan alueen levyepiteelisyövän (SCCHN) induktiohoidossa tutkittiin faasin III avoimessa satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa (TAX323). Tässä tutkimuksessa 358 potilasta, joilla oli paikallisesti levinnyt SCCHN, jota ei voinut leikata, ja joiden suorituskykyluokka WHO:n asteikolla oli 0 tai 1, satunnaistettiin kahteen tutkimusryhmään. Dosetakseliryhmän potilaat saivat dosetakselia 75 mg/m² yhdistettynä sisplatiiniin 75 mg/m² ja 5-fluorourasiiliin 750 mg/m² päivässä jatkuvana infuusiona 5 päivän ajan. Tätä hoitoa annettiin joka 3. viikko yhteensä 4 sykliä, jos havaittiin ainakin vähäinen vaste ($\geq 25\%$ 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/m² yhdistettynä 5-fluorourasiiliin 1000 mg/m² päivässä 5 päivän ajan. Tätä hoitoa annettiin joka 3. viikko yhteensä 4 sykliä, jos havaittiin ainakin vähäinen vaste ($\geq 25\%$ 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 kokonaiselossaoloaika oli myös merkitsevästi pitempi TPF-ryhmässä verrattuna PF-ryhmään (mediaani OS: 18,6 vs. 14,5 kuukautta) kuolleisuuden riskin vähenemän ollessa 28 %, $p = 0,0128$. Tulokset hoidon tehosta on esitetty seuraavassa taulukossa:

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

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

Päätetapahtuma	Dosetakseli + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Mediaani vasteen kesto kemoterapia ± sädehoito (kuukausia) (95 % CI)	n = 128 15,7 (13,4–24,6)	n = 106 11,7 (10,2–17,4)
Riskisuhde (95 % CI) **p-arvo	0,72 (0,52–0,99) 0,0457	

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

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

** Log rank -testi

*** Chin neliötesti

Elämänlaatuparametrit

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

Kliiniset hyötyparametrit

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

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

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annetaan kemosädehoitoa (TAX324).

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. Teho- ja turvallisuusarviossa keskityttiin ainoastaan elossaolopäätetapahtumiin ja ko. elimen säilyttämisen onnistumista ei virallisesti arvioitu.

Dosetakseli-ryhmään kuuluneet potilaat saivat dosetakselia (T) 75 mg/m² laskimoinfuusiona päivänä 1, jonka jälkeen annettiin sisplatiinia (P) 100 mg/m² 30 minuutin – 3 tunnin laskimonsisäisenä infuusiona, jonka jälkeen annettiin jatkuvana laskimonsisäisenä infuusiona 5-fluorourasiilia (F) 1000 mg/m²/vrk päivien 1–4 ajan. Hoito toistettiin 3 viikon välein 3 sykliä. Kaikki potilaat, joilla ei ollut etenevää tautia, saivat protokollan mukaista kemosädehoitoa. Vertailuryhmään kuuluneet potilaat saivat sisplatiinia (P) 100 mg/m² 30 minuutin – 3 tunnin laskimonsisäisenä infuusiona päivänä 1, jonka jälkeen annettiin jatkuvana laskimonsisäisenä infuusiona 5-fluorourasiilia (F) 1000 mg/m²/vrk päivien 1–5 ajan. Hoito toistettiin 3 viikon välein 3 sykliä. Kaikki potilaat, joilla ei ollut etenevää tautia, saivat protokollan mukaista kemosädehoitoa.

Molempiin hoitoryhmiin kuuluvat potilaat saivat 7 viikkoa kemosädehoitoa, jonka jälkeen annettiin induktiokemoterapiaa 3–8 viikkoa viimeisen kemoterapiasyklin alkamisen jälkeen (päivät 22–56 viimeisestä syklistä). Sädehoidon aikana annettiin karboplatiinia (AUC 1,5) viikoittain yhden tunnin laskimonsisäisenä infuusiona enintään 7 annosta. Sädetyt annettiin kerran päivässä annettavana fraktiona (2 Gy/vrk, 5 päivää viikossa 7 viikon ajan, kokonaisannoksen ollessa 70–72 Gy).

Primaarikasvaimen operaatio ja/tai neck-dissektio oli mahdollista milloin tahansa kemosädehoidon lopettamisen jälkeen. Kaikki dosetakselitutkimusryhmään kuuluneet potilaat saivat antibiootteja profylaktisesti. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli elossaolo (OS, overall survival), joka oli merkittävästi pidempi (log-rank-testi, p = 0,0058) dosetakselia sisältävässä hoidossa verrattuna PF:ään

(mediaani OS: 70,6 vs. 30,1 kuukautta). Kuolleisuuden riski väheni 30 % verrattuna PF:ään (riskisuhde (HR) = 0,70, 95 % luottamusväli (CI) = 0,54–0,90) 41,9 kuukauden mediaani seuranta-aikana. Toissijainen päätetapahtuma PFS osoitti, että 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 kokonaiselossaoloaika (kk) (95 % CI) Riskisuhde: (95 % CI) *p-arvo	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9–51,5)
	0,70 (0,54–0,90) 0,0058	
Mediaaniaika taudin etenemiseen (kk) (95 % CI) Riskisuhde: (95 % CI) **p-arvo	35,5 (19,3-NA)	13,1 10,6–20,2
	0,71 0,56–0,90 0,004	
Paras kokonaisvaste (CR + PR) kemoterapiaan (%) (95 % CI) ***p-arvo	71,8 (65,8–77,2)	64,2 (57,9–70,2)
	0,070	
Paras kokonaisvaste (CR + PR) tutkimushoitoon [kemoterapia +/- kemosädehoito] (%) (95 % CI) ***p-arvo	76,5 (70,8–81,5)	71,5 (65,5–77,1)
	0,209	

Riskisuhde pienempi kuin 1 suosii dosetakseli + sisplatiini + fluorourasiilihoitoa

*Adjustoimaton log-rank-testi

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

***Chi-neliötesti, ei adjustoitu monimuuttujille

NA-ei sovellettavissa (not applicable)

5.2 Farmakokinetiikka

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, jossa α- ja β-vaiheiden sekä γ- eli terminaalivaiheen puoliintumisajat ovat vastaavasti 4 min, 36 min ja 11,1–17,5 tuntia, kun näytteitä otetaan 24 tunnin aikana. Vielä eräissä tutkimuksissa, jossa arvioitiin samankaltaisina annoksina (75–100 mg/m²) annetun dosetakselin farmakokinetiikkaa potilailla pidemmän ajanjakson kuluessa (22 vuorokauden aikana), todettiin terminaalisen eliminaation puoliintumisajan olevan pidempi, keskimäärin 91–120 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 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 erityisesti 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 fosfaatin kohoaminen vähintään 2,5 kertaa yli normaaliarvojen ylärajan) ja kokonaispuhdistumien alenemista keskimäärin 27 % (ks. kohta 4.2).

Nesteen kertyminen elimistöön

Dosetakselin puhdistuma ei muuttunut potilailla, joilla esiintyi lievistä kohtalaiseen asteista nesteretentiaa 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 sysklofosamidin farmakokinetiikkaan ei vaikuttanut näiden lääkkeiden anto samanaikaisesti.

Kapesitabiini

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

Sisplatiini

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

Sisplatiini ja 5-fluorourasiili

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

Prednisoni ja deksametasoni

Prednisonin vaikutusta dosetakselin farmakokinetiikkaan käytettäessä tavanomaista deksametasoniesiläkitystä 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 genotoksinen aneugeenisella mekanismilla *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

Vedetön sitruunahappo (pH:n säätöön)

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

2 vuotta.

Injektiopullon avaamisen jälkeen

Yksi injektiopullo on yhtä käyttökertaa varten ja sen sisältö on käytettävä heti avaamisen jälkeen. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikainen säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Infuusiopussiin lisäämisen jälkeen

Käyttökuntoon saattaminen/laimentaminen on mikrobiologiselta kannalta tehtävä kontrolloiduissa ja aseptisissä olosuhteissa, ja lääkevalmiste on käytettävä heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikainen säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Suosittelun mukaisesti infuusiopussiin lisätyn dosetakseli-infuusioliuoksen säilyvyys alle 25 °C:n lämpötilassa on 6 tuntia. Valmiste on käytettävä 6 tunnin kuluessa (mukaan lasketaan infuusion laskimoon antamiseen kuluva yksi tunti).

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

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

6 ml:n kirkas, väritön tyypin I lasinen injektiopullo, joka on suljettu flurotec-kumitulpalla ja punaisella irti napsauttavalla alumiinisinetillä ja joka sisältää 6 ml konsentraattia.

Yksi pakkaus sisältää yhden injektiopullon.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

DOCETAXEL KABI on syöpälääke ja sen käsittelyssä ja käyttökuntoon saattamisessa on muiden mahdollisesti toksisten yhdisteiden tavoin oltava varovainen. Suojakäsineiden käyttöä suositellaan.

Jos DOCETAXEL KABI -konsentraattia tai -infuusioliuosta pääsee iholle, pese alue heti perusteellisesti vedellä ja saippualla. Jos DOCETAXEL KABI -konsentraattia tai -infuusioliuosta pääsee kosketuksiin limakalvojen kanssa, pese alue heti huolellisesti vedellä.

Valmistautuminen valmisteen antamiseen laskimoon

Infuusioliuoksen valmistaminen

ÄLÄ käytä kahdesta injektiopullostä (konsentraatista ja liuottimesta) koostuvia muita dosetakselivalmisteita samanaikaisesti tämän lääkevalmisteen (DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml) infuusiokonsentraatin, liuosta varten) kanssa.

DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten, EI tarvitse laimentaa liuottimella, vaan se on valmis lisättäväksi infuusioliuokseen.

Yksi injektiopullo on yhtä käyttökertaa varten ja sen sisältö on käytettävä heti.

Jos injektiopulloja säilytetään jääkaapissa, anna tarvittavan määrän DOCETAXEL KABI -koteloitua huoneenlämmössä alle 25 °C viisi minuuttia ennen käyttöönottoa. Potilaan tarvitsemaan annokseen saatetaan tarvita useampia kuin yksi injektiopullo infuusiokonsentraattia, liuosta varten. Vedä tarvittava määrä DOCETAXEL KABI -infuusiokonsentraattia, liuosta varten, aseptisesti kalibroituun ruiskuun.

DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml -injektiopullon sisältämä konsentraatti sisältää 20 mg/ml dosetakselia.

Tarvittava tilavuus DOCETAXEL KABI -infuusiokonsentraattia, liuosta varten, on injisoitava kerta-injektiona (yhellä kertaa) 250 ml:n infuusiopussiin tai -pulloon, joka sisältää joko 5-prosentista glukoosiliuosta tai 9 mg/ml natriumkloridi-infuusioliuosta (0,9 %).

Jos tarvitaan suurempi annos kuin 190 mg dosetakselia, infuusionesteen määrää on lisättävä siten, että dosetakselipitoisuutta 0,74 mg/ml ei ylitetä.

Sekoita infuusiopussia tai -pulloa käsin keinuvalla liikkeellä.

Infuusiopussin sisältämä liuos on käytettävä alle 25 °C:n lämpötilassa 6 tunnin kuluessa, mihin lasketaan mukaan infuusion antamiseen potilaalle kuluva yksi tunti.

Muiden parenteraalisten lääkevalmisteiden tavoin myös DOCETAXEL KABI -infuusioliuos on tarkistettava silmämääräisesti ennen käyttöä ja sakkaa sisältävä liuos on hävitettävä.

Dosetakseli-infuusio on ylikylläinen, joten siinä saattaa ajan mittaan esiintyä kiteytymistä. Jos kiteitä ilmaantuu, liuosta ei saa enää käyttää, vaan se on hävitettävä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/770/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml konsentraattia sisältää 20 mg dosetakselia (vedetön).

Yksi 8 ml:n konsentraatti-injektiopullo sisältää 160 mg dosetakselia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi injektio-pullo konsentraattia sisältää 4 ml vedetöntä etanolia (3,16 g).

Yksi ml sisältää 520 mg polysorbaatti 80:tä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Konsentraatti on kirkas, väritön tai vaalean kellertävä liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rintasyöpä

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

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

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

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

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

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

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

Ei-pienisoluinen keuhkosityöpä

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

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

Eturauhassyöpä

DOCETAXEL KABI yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa on tarkoitettu metastasoineen kastreatioresistentin eturauhassyövän hoitoon.

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

Mahalaukun adenokarsinooma

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

Pään ja kaulan alueen syöpä

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

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

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

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

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

Dosetakselia annetaan yhden tunnin infuusiona joka 3. viikko.

Rintasyöpä

Leikattavissa olevan paikallisiin imusolmukkeisiin levinneen rintasyövän ja rintasyövän, joka ei ole levinnyt paikallisiin imusolmukkeisiin, liitännäishoidossa 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 doksorubisiin (50 mg/m²) kanssa suositeltu dosetakseliannos on 75 mg/m².

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

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 valmisteyhteenvedo).

Ei-pienisoluinen keuhkosyöpä

Aiemmin kemoterapiaa saamattomien ei-pienisoluista keuhkosyöpää 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

Metastasoinut kastroaioresistentti eturauhassyöpä

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

Metastasoinut hormonisensitiivinen eturauhassyöpä

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

Mahalaukun adenokarsinooma

Suosittu dosetakseliannos on 75 mg/m² 1 tunnin infuusiona, jota seuraa sisplatiini 75 mg/m² 1–3 tunnin infuusiona (molemmat ainoastaan päivänä 1). Sisplatiini-infusion 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-infusion jälkeen seuraa 5-fluorourasiili 750 mg/m² päivässä jatkuvana infuusiona 5 päivän ajan. Hoito toistetaan joka 3. viikko yhteensä 4 sykliä. Solunsalpaajahoidon jälkeen potilaille tulee antaa sädehoitoa.
- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annetaan kemosädehoitoa (TAX 324).
Paikallisesti levinneen (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/m² 1 tunnin infuusiona päivänä 1. Tämän jälkeen annetaan 100 mg/m² sisplatiinia 30 minuutin – 3 tunnin infuusiona, jonka jälkeen annetaan

5-fluorourasiilia 1000 mg/m²/vrk jatkuvana infuusiona päivien 1–4 ajan. Tämä hoito annetaan joka 3. viikko yhteensä 3 hoitosykliä. Kemoterapian jälkeen potilaille tulee antaa kemosädehoitoa.

Sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin annosten muuttamiseksi ks. vastaavat valmisteyhteenvedot.

Annoksen muuttaminen hoidon aikana:

Yleistä

Dosetakselia tulee antaa potilaalle silloin, kun neutrofiilimäärä on ≥ 1500 solua/mm³. Potilaiden, joilla esiintyy joko kuumeista neutropeniaa, neutrofiilimäärä < 500 solua/mm³ yli viikon ajan, vaikeita tai kumulatiivisia ihoreaktioita tai vaikeaa perifeeristä neuropatiaa dosetakselihoiton aikana, dosetakseliannosta tulee pienentää 100 mg:sta/m² 75 mg:aan/m² ja/tai 75 mg:sta/m² 60 mg:aan/m². Jos potilas kokee edelleen näitä reaktioita annostuksella 60 mg/m², hoito on keskeytettävä.

Rintasyövän liitännäishoito

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

Yhdistelmähoito sisplatiinin kanssa

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

Yhdistelmänä kapesitabiinin kanssa

- Kapesitabiinin annosmuutokset, ks. kapesitabiinin valmisteyhteenvedo.
- Jos potilaalle ilmenee ensimmäisen kerran gradus 2 toksisuus, joka jatkuu seuraavaan dosetakseli- / 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/m².
- Minkä tahansa toksisuuden uusiutuessa tai gradus 4 toksisuuden ilmetessä keskeytä dosetakseliannos.

Trastutsumabin annoksen säätäminen, ks. trastutsumabin valmisteyhteenvedo.

Yhdistelmänä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa

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

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

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

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

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

Erikoispotilasryhmät

Potilaat, joiden maksan toiminta on heikentynyt

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

Pediatriset potilaat

DOCETAXEL KABI:n turvallisuutta ja tehoa lasten nenänielun karsinoomassa yli 1 kuukauden ja alle 18 vuoden ikäisillä lapsilla ei ole vielä osoitettu.

Ei ole asianmukaista käyttää DOCETAXEL KABIa lapsille rintasyövän, ei-pienisoluisen keuhkosityövän, eturauhassyövän, mahalaukun karsinooman tai pään ja kaulan alueen syövän, lukuun ottamatta tyyppin II ja III vähän erilaistunutta nenänielun karsinoomaa, hoidossa.

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).

Antotapa

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

Vaikea-asteinen 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 oraalisesta 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. Eturauhassyövissä esilääkitys on deksametasonia 8 mg suun kautta 12 tuntia, 3 tuntia ja 1 tunti ennen dosetakseli-infuusiota (ks. kohta 4.2).

Hematologia

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

Vaikean neutropenian sattuessa (< 500 solua/mm³ seitsemän päivää tai kauemmin) 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).

Ruoansulatuselimistön reaktiot

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

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 yliherkkyyssreaktioita 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 yliherkkyyssreaktioita, ei tule hoitaa uudelleen dosetakselilla. Potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet yliherkkyyssreaktion paklitakselistä, voi olla suurempi riski saada yliherkkyyssreaktio dosetakselistä, mukaan lukien vaikeampi yliherkkyyssreaktio. Näitä potilaita on seurattava tarkasti dosetakselihoitoa aloituksen aikana.

Ihoreaktiot

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

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

Nesteretentio

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

Hengityselimet

Akuuttia hengitysvaikeusoireyhtymää, interstitiaalista pneumoniasta/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. Dosetakselihoitoa keskeyttämistä suositellaan, kunnes diagnoosi on selvillä. Tukihoitoa varhainen aloittaminen voi parantaa potilaan kliinistä tilaa. Dosetakselihoitoa 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 fosfataasi (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 dosetakselia yhdistelmähoidossa muissa käyttöaiheissa.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta dosetakselilla ei ole tietoa.

Hermosto

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

Sydäntoksisuus

Sydämen vajaatoimintaa on todettu dosetakselia yhdessä trastutsumabin kanssa saaneilla potilailla erityisesti, jos sitä on edeltänyt antrasykliinejä (doksorubisiini tai epirubisiini) sisältävä 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.

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

Silmät

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

Sekundaariset primaarimaligniteetit

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

Tuumorilyysioireyhtymä

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

Muut

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä raskauden ehkäisyä dosetakselihoitoa aikana ja 2 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Miesten on käytettävä raskauden ehkäisyä dosetakselihoitoa aikana ja 4 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.6).

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

Muuta huomioitavaa rintasyövän liittämissä hoidoissa

Komplisoitunut neutropenia

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

Ruoansulatuselimistön reaktiot

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

Sydämen vajaatoiminta (CHF)

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

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

Iäkkäät potilaat

Huomioitavaa rintasyövän liittämissä hoidoissa

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

Huomioitavaa kastroaatioresistentin eturauhassyövän hoidossa

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

Huomioitavaa hormonisensitiivisen eturauhassyövän hoidossa

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

Huomioitavaa mahalaukun adenokarsinooman hoidossa

Mahasyöpätutkimuksessa 300 potilaan joukossa (221 potilasta tutkimuksen faasissa III ja 79 potilasta faasissa II), joita hoidettiin dosetakselilla yhdistettynä sisplatiiniin ja 5-fluorourasiiliin, 74 potilasta oli 65-vuotiaita tai vanhempia ja 4 potilasta oli 75-vuotiaita tai vanhempia. Vakavien haittavaikutusten esiintymistiheys oli korkeampi iäkkäillä verrattuna nuorempiin potilaisiin. Seuraavien

haittavaikutusten esiintymistiheys (kaikki gradukset), letargia, stomatiitti ja neutropeeniset infektiot, oli $\geq 10\%$ korkeampi 65-vuotiailla tai sitä vanhemmilla potilailla verrattuna nuorempiin potilaisiin. TCF:llä hoidettuja iäkkäitä potilaita tulee tarkkailla huolellisesti.

Apuaineet

Etanoli

Tämä lääkevalmiste sisältää 3,16 g alkoholia (etanolia) per 8 ml, joka vastaa 39,5 % w/v. Alkoholimäärä 9 ml:ssa tätä valmistetta vastaa 88,9 ml:aa olutta tai 35,6 ml:aa viiniä.

Haitallinen alkoholismissa.

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

Koska tätä lääkevalmistetta annetaan tavallisesti hitaasti 1 tunnin ajan, alkoholin vaikutukset saattavat olla vähäisempiä.

Polysorbaatti 80

Tämä lääkevalmiste sisältää 520 mg polysorbaattia 80 per 1 ml. Aikuispotilaita koskeneet tapauselostukset viittaavat maksatoksisuuden merkkien (kohonneet maksaentsyymit) ilmaantumiseen 35-40 mg/kg:n kumulatiivisilla vuorokausiannoksilla.

Yli 80 mg/kg/vrk polysorbaattiannokset aiheuttivat vaikeaa (kuolemaan johtanutta) maksatoksisuutta vastasyntyneille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tämän lääkevalmisteen sisältämä alkoholimäärä voi muuttaa muiden lääkevalmisteiden vaikutuksia.

Samanaikainen anto esimerkiksi propyleeniglykolia tai etanolia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa saattaa johtaa etanolin kumuloitumiseen ja aiheuttaa haittavaikutuksia, erityisesti pienille lapsille joiden metaboliakyky on alhainen tai kehittymätön.

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 tarkkaa kliinistä seuranta, ja dosetakselin annosmuutokset voivat olla tarpeen voimakkaan CYP3A4-inhibiittorihoidon aikana (ks. kohta 4.4). Dosetakselin antaminen yhdistelmänä voimakkaan CYP3A4-inhibiittorin, ketokonatsolin kanssa johti dosetakselipuhdistuman vähenemiseen 49 %:lla 7 potilaan farmakokineettisessä tutkimuksessa.

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

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

Dosetakselia saavia naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava välttämään raskaaksi tulemistä, ja dosektaksia saavia miehiä on neuvottava välttämään lapsen siittämistä. Jos raskaus alkaa, tästä on välittömästi ilmoitettava hoitavalle lääkärille.

Dosetakseliin liittyvän genotoksisuuden riskin vuoksi (ks. kohta 5.3) naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää dosetakselihoidon aikana ja 2 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Miesten on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää dosetakselihoidon aikana ja 4 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja dosetakselin käytöstä raskaana oleville naisille. Dosetakselin on osoitettu olevan sekä embryo- että fetotoksisen kaniineilla ja 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.

Imetys

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

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa on todettu, että dosetakseli saattaa muuttaa miesten fertilitteettiä (ks. kohta 5.3). Tämän vuoksi dosetakselihoitoa saavien miesten on haettava ohjeita sperman säilyttämisestä ennen hoitoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Tässä lääkevalmisteessa oleva alkoholimäärä ja valmisteen haittavaikutukset voivat heikentää ajokykyä tai koneiden käyttökykyä (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Tästä syystä potilaita on varoitettava tämän lääkevalmisteen alkoholimäärän ja haittavaikutusten mahdollisesta vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn, ja potilaita on neuvottava, että he eivät saa ajaa ajoneuvoa tai käyttää koneita, jos heillä on näitä haittavaikutuksia hoidon aikana.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto kaikkien käyttöaiheiden turvallisuusprofiilista.

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 (TAX327), jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa (kliinisesti merkittävät hoitoon liittyvät haittatapahtumat on lueteltu)
- 1276 potilaasta (744 TAX 316 -tutkimuksessa ja 532 GEICAM 9805 -tutkimuksessa), jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä doksorubisiinin ja syklofosfamidin kanssa (kliinisesti merkittävät hoitoon liittyvät haittatapahtumat on lueteltu)
- 300 mahalaukun adenokarsinoomapotilasta (221 potilasta tutkimuksen faasin III osassa ja 79 potilasta faasin II osassa), jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä sisplatiiniin ja 5-fluorourasiilin kanssa (kliinisesti merkittävät hoitoon liittyvät haittatapahtumat on lueteltu)
- 174 ja 251 pään ja kaulan alueen syöpäpotilasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä sisplatiiniin ja 5-fluorourasiilin kanssa (kliinisesti merkittävät hoitoon liittyvät haittatapahtumat on lueteltu).
- 545 potilaasta (STAMPEDE-tutkimus), jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin ja androgeenideprivaatiohoidon kanssa.

Haittavaikutusten luokittelu tehtiin NCI Common Toxicity 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 (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

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

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

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

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

Seuraavia haittavaikutuksia on todettu usein dosetakselia käytettäessä:

Immuunijärjestelmä

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

raportoidut oireet ovat olleet punoitus, ihottuma, johon voi liittyä kutina, rinnan puristus, selkäkipu, dyspnea ja lääkemuume tai vilunväristykset. Vakaville reaktioille on ollut luonteenomaista hypotensio ja/tai bronkospasmi tai yleistynyt lääkeihottuma/punoitus (ks. kohta 4.4).

Hermosto

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

Iho ja ihonalainen kudos

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

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

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

Luettelo haittavaikutuksista taulukossa rintasyövän hoidossa DOCETAXEL KABI 100 mg/m² monoterapialla

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

MedDRA-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3: 4,1 %); Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 4 %); Makuhäiriöt (vaikea: 0,07 %)		
Sydän		Sydämen rytmihäiriö (G3/4: 0,7 %)	Sydämen vajaatoiminta
Verisuonisto		Hypotensio; Hypertensio; Verenvuoto	
Hengityselimet, rintakehä ja 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 haittavaikutusten kuvaus rintasyövän hoidossa DOCETAXEL KABI 100 mg/m² monoterapialla

Veri ja imukudos

Harvinainen: Verenvuotojaksot, joihin liittyi G3/4 trombosytopenia.

Hermosto

Tiedot oireiden helpottumisesta on olemassa 35,3 % potilaista, joille kehittyi neurotoksisuus dosetakselihoitossa, 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 haittavaikutuksista taulukossa ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa DOCETAXEL KABI 75 mg/m² monoterapialla

MedDRA-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4: 5 %)	
Veri ja imukudos	Neutropenia (G4: 54,2 %); Anemia (G3/4: 10,8 %); Trombosytopenia (G4: 1,7 %)	Kuumeinen neutropenia
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys (ei vaikea)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia	
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3/4: 0,8 %);	Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 2,5 %);
Sydän		Sydämen rytmihäiriöt (ei-vaikea)
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 DOCETAXEL KABI 75 mg/m² ja doksorubisiinin yhdistelmällä

MedDRA-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4: 7,8 %)		
Veri ja imukudos	Neutropenia (G4: 91,7 %); Anemia (G3/4: 9,4 %); Kuumeinen neutropenia; Trombosytopenia (G4: 0,8 %)		
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys (G3/4: 1,2 %)	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Anoreksia	
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3: 0,4 %);	Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 0,4 %);	
Sydän		Sydämen vajaatoiminta; Sydämen rytmihäiriöt (ei-vaikea)	
Verisuonisto			Hypotensio
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi (G3/4: 5 %); Stomatiitti (G3/4: 7,8 %); Ripuli (G3/4: 6,2 %); Oksentelu (G3/4: 5 %); Ummetus		
Iho ja ihonalainen kudos	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 DOCETAXEL KABI 75 mg/m² ja sisplatiinin yhdistelmällä

MedDRA-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4: 5,7 %)		
Veri ja imukudos	Neutropenia (G4: 51,5 %); Anemia (G3/4: 6,9 %); Trombosytopenia (G4: 0,5 %)	Kuumeinen neutropenia	
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys (G3/4: 2,5 %)		
Aineenvaihdunta ja 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 %); Nesteretentio (vaikea: 0,7 %); Kuume (G3/4: 1,2 %)	Infuusiokohdan reaktiot; Kipu	
Tutkimukset		G3/4 Veren bilirubiinin kohoaminen (2,1 %); G3/4 ALAT:n kohoaminen (1,3 %);	G3/4 ASAT:n kohoaminen (0,5 %); G3/4 Veren alkalisen fosfataasin kohoaminen (0,3 %)

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

MedDRA-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Veri ja imukudos	Neutropenia (G3/4: 32 %); Kuumainen 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	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia; Perifeerinen turvotus; Kuume; Uupumus; Limakalvotulehdus; Kipu; Influenssan tyyppiset oireet; Rintakipu; Vilunväristykset	Letargia
Tutkimukset	Painon nousu	

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

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).

Sydän

Symptomaattista sydämen vajaatoimintaa raportoitiin dosetakselia ja trastutsumabia saaneista

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

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

MedDRA-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Infektiot		Suun sienitulehdus (G3/4: < 1 %)
Veri ja imukudos	Neutropenia (G3/4: 63 %); Anemia (G3/4: 10 %)	Trombosytopenia (G3/4: 3 %)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia (G3/4: 1 %); Ruokahalun heikkeneminen	Kuivuminen (G3/4: 2 %)
Hermosto	Makuhäiriöt (G3/4: < 1 %); Parestesiat (G3/4: < 1 %)	Heitehuimaus; Päänsärky (G3/4: < 1 %); Perifeerinen neuropatia
Silmät	Lisääntynyt kyynelvuoto	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nielun/kurkunpään kipu (G3/4: 2 %);	Hengenahdistus (G3/4: 1 %); Yskä (G3/4: < 1 %); Nenäverenvuoto (G3/4: < 1 %)
Ruoansulatuselimistö	Stomatiitti (G3/4: 18 %); Ripuli (G3/4: 14 %); Pahoinvointi (G3/4: 6 %); Oksentelu (G3/4: 4 %); Ummetus (G3/4: 1 %); Vatsakipu (G3/4: 2 %); Dyspepsia	Ylävatsakipu; Suun kuivuminen
Iho ja ihonalainen kudos	Käsi-jalkaoireyhtymä (G3/4: 24 %); Alopesia (G3/4: 6 %); Kynsimuutokset (G3/4: 2 %)	Dermatiitti; Ihottuma (G3/4: < 1 %); Kynsien värjäytymät; Kynsien irtoaminen (G3/4: 1 %)
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihassärky (G3/4: 2 %); Nivelsärky (G3/4: 1 %)	Raajasärky (G3/4: < 1 %); Selkäsärky (G3/4: 1 %)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia (G3/4: 3 %); Kuume (G3/4: 1 %); Uupumus/ voimattomuus (G3/4: 5 %); Perifeerinen turvotus (G3/4: 1 %)	Letargia; Kipu
Tutkimukset		Painon lasku; G3/4 Veren bilirubiinin kohoaminen (9 %)

Luettelo haittavaikutuksista taulukossa metastasoineen kastroatioresistentin eturauhassyövän hoidossa DOCETAXEL KABI 75 mg/m² ja prednisonin tai prednisolonin yhdistelmällä

MedDRA-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4: 3,3 %)	
Veri ja imukudos	Neutropenia (G3/4: 32 %); Anemia (G3/4: 4,9 %)	Trombosytopenia (G3/4: 0,6 %); Kuumeinen neutropenia
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys (G3/4: 0,6 %)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia (G3/4: 0,6 %)	
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3/4: 1,2 %); Makuhäiriöt (G3/4: 0 %)	Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 0 %)
Silmät		Lisääntynyt kyynelvuoto (G3/4: 0,6 %)
Sydän		Sydämen vasemman kammion toiminnan heikkeneminen (G3/4: 0,3 %)
Hengityselimet, rintakehä ja välrikarsina		Nenäverenvuoto (G3/4: 0 %); Hengenahdistus (G3/4: 0,6 %); Yskä (G3/4: 0 %)
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi (G3/4: 2,4 %); Ripuli (G3/4: 1,2 %); Stomatiitti/faryngiitti (G3/4: 0,9 %); Oksentelu (G3/4: 1,2 %)	
Iho ja ihonalainen kudos	Alopesia; Kynsimuutokset (ei-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 suuren riskin paikallisesti edenneen tai metastasoineen hormonisensitiivisen eturauhassyövän hoidossa TAXOTERE:n 75 mg/m² ja prednisonin tai prednisolonin ja androgeenideprivaatiohoidon yhdistelmällä (STAMPEDE-tutkimus)

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Veri ja imukudos	Neutropenia (G3–4: 12 %) Anemia Kuumeinen neutropenia (G3–4: 15 %)	
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys (G3–4: 1 %)
Umpieritys		Diabetes (G3–4: 1 %)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Anoreksia

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus (G3: 1 %)	
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia ($\geq$ G3: 2 %) ^a Päänsärky	Heitehuimaus
Silmät		Näön hämärtyminen
Sydän		Hypotensio (G3: 0 %)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus (G3: 1 %) Yskä (G3: 0 %) Ylähengitystieinfektio (G3: 1 %)	Faryngiitti (G3: 0 %)
Ruoansulatuselimistö	Ripuli (G3: 3 %) Stomatiitti (G3: 0 %) Ummetus (G3: 0 %) Pahoinvointi (G3: 1 %) Dyspepsia Vatsakipu (G3: 0 %) Ilmavaivat	Oksentelu (G3: 1 %)
Iho ja ihonalainen kudος	Alopesia (G3: 3 %) ^a Kynsimuutokset (G3: 1 %)	Ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihassärky	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Letargia (G3–4: 2 %) Flunssan kaltaiset oireet (G3: 0 %) Astenia (G3: 0 %) Nesteretentio	Kuume (G3: 1 %) Suun sienitulehdus Hypokalsemia 0 %) Hypofosfatemia (G3–4: 1 %) Hypokalemia (G3: 0 %)

^a GETUG AFU15 -tutkimuksesta

Luettelo haittavaikutuksista taulukossa rintasyövän liittämissä hoidossa DOCETAXEL KABI 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-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4: 2,4 %); Neutropeeniset infektiot (G3/4: 2,6 %)		
Veri ja imukudos	Anemia (G3/4: 3 %); Neutropenia (G3/4: 59,2 %); Trombosytopenia (G3/4: 1,6 %) Kuumeinen neutropenia (G3/4: ei sovellettavissa)		
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys (G3/4: 0,6 %)	

MedDRA-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia (G3/4: 1,5 %)		
Hermosto	Makuhäiriöt (G3/4: 0,6 %); Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3/4: < 0,1 %)	Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 0 %)	Pyörtäminen (G3/4: 0 %); Neurotoksisuus (G3/4: 0 %); Uneliaisuus (G3/4: 0 %)
Silmät	Konjunktiviitti (G3/4: < 0,1 %)	Lisääntynyt kyynelvuoto (G3/4: < 0,1 %)	
Sydän		Sydämen rytmihäiriöt (G3/4: 0,2 %)	
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 kudokset	Alopesia (jatkuva: < 3 %); Ihotoksisuus (G3/4: 0,6 %); Kynsimuutokset (G3/4: 0,4 %)		
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihassärky (G3/4: 0,7 %); Nivelsärky (G3/4: 0,2 %)		
Sukupuolielimet ja rinnat	Amenorrea (G3/4: ei sovellettavissa)		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia (G3/4: 10,0 %); Kuume (G3/4: ei sovellettavissa); Perifeerinen turvotus (G3/4: 0,2 %)		

MedDRA-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Tutkimukset		Painon nousu (G3/4: 0 %); Painon lasku (G3/4: 0,2 %)	

Valittujen haittavaikutusten kuvaus liitännäishoidossa DOCETAXEL KABI 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

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

Sydän

TAX316-tutkimuksessa, 26 potilaalle (3,5 %) TAC-ryhmässä ja 17 potilaalle (2,3 %) FAC-ryhmässä ilmaantui sydämen vajaatoiminta. Kummassakin tutkimusryhmässä yhtä potilasta lukuun ottamatta kaikilla potilailla todettiin sydämen vajaatoiminta yli 30 päivän kuluttua hoitajakson jälkeen. Kaksi potilasta TAC-ryhmässä ja neljä potilasta FAC-ryhmässä kuolivat sydämen vajaatoiminnan takia. GEICAM 9805 -tutkimuksessa 3 potilaalle (0,6 %) TAC-ryhmässä ja 3 potilaalle (0,6 %) FAC-ryhmässä kehittyi sydämen vajaatoiminta seurantajakson aikana. Seurantajakson lopussa (todellinen seuranta-ajan mediaani oli 10 vuotta ja 5 kuukautta) kenelläkään TAC-ryhmän potilaalla ei ollut kongestiivista sydämen vajaatoimintaa, mutta 1 TAC-ryhmän potilas kuoli dilatoivaan kardiomyopatiaan ja kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan havaittiin jatkuvan 1:llä (0,2 %) FAC-ryhmän potilaalla.

Iho ja ihonalainen kudος

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

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

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

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

Sukupuolielimet ja rinnat

TAX316-tutkimuksessa amenorreaa, joka alkoi hoitojakson aikana ja jatkui seurantajaksolle kemoterapiahoidon jälkeen, ilmoitettiin 202:lla TAC-ryhmän 744 potilaasta (27,2 %) ja 125:llä FAC-ryhmän 736 potilaasta (17,0 %). Amenorrean havaittiin jatkuvan seurantajakson lopussa (seuranta-ajan mediaani oli 8 vuotta) 121:llä TAC-ryhmän 744 potilaasta (16,3 %) ja 86:lla FAC-ryhmän potilaalla (11,7 %).

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

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

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

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

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

GEICAM 9805-tutkimuksessa hoitojakson aikana alkanut perifeerinen turvotus jatkui seurantajaksolle 4:llä TAC-ryhmän potilaalla (0,8 %) ja 2:lla FAC-ryhmän potilaalla (0,4 %). Seurantajakson lopussa (seuranta-ajan mediaani oli 10 vuotta ja 5 kuukautta) yhdelläkään TAC-ryhmän potilaalla (0 %) ei ollut perifeeristä turvotusta, mutta sen havaittiin jatkuvan 1:llä FAC-ryhmän potilaalla (0,2 %). Hoitojakson aikana alkanut imunesteturvotus jatkui seurantajaksolle 5:llä TAC-ryhmän potilaalla (0,9 %) ja 2:lla FAC-ryhmän potilaalla (0,4 %). Seurantajakson lopussa imunesteturvotuksen havaittiin jatkuvan 4:llä TAC-ryhmän potilaalla (0,8 %) ja 1:llä FAC-ryhmän potilaalla (0,2 %). Astenian, joka alkoi hoitojakson aikana ja jatkui seurantajaksolle, havaittiin jatkuvan 12:lla TAC-ryhmän potilaalla (2,3 %) ja 4:llä FAC-ryhmän potilaalla (0,8 %). Seurantajakson lopussa astenian havaittiin jatkuvan 2:lla TAC-ryhmän potilaalla (0,4 %) ja 2:lla FAC-ryhmän potilaalla (0,4 %).

Akuutti leukemia / Myelodysplastinen oireyhtymä

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

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

Neutropeeniset komplikaatiot

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

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

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

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

MedDRA-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Infektiot	Neutropeeniset infektiot; Infektiot (G3/4: 11,7 %)	
Veri ja imukudos	Anemia (G3/4: 20,9 %); Neutropenia (G3/4: 83,2 %); Trombosytopenia (G3/4: 8,8 %); Kuumeinen neutropenia	
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys (G3/4: 1,7 %)	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia (G3/4: 11,7 %)	
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3/4: 8,7 %)	Heitehuimaus (G3/4: 2,3 %); Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 1,3 %)
Silmät		Lisääntynyt kyynelvuoto (G3/4: 0 %)
Kuulo ja tasapainoelin		Kuulon heikkeneminen (G3/4: 0 %)
Sydän		Sydämen rytmihäiriöt (G3/4: 1,0 %)
Ruoansulatuselimistö	Ripuli (G3/4: 19,7 %); Pahoinvointi (G3/4: 16 %); Stomatiitti (G3/4: 23,7 %); Oksentelu (G3/4: 14,3 %)	Ummetus (G3/4: 1,0 %); Gastrointestinaalinen kipu (G3/4: 1,0 %); Esofagiitti/dysfagia/nielemiskipu (G3/4: 0,7 %)
Iho ja ihonalainen kudosis	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/henkeäuhkaava: 1 %)	

Valittujen haittavaikutusten kuvaus adenokarsinooman hoidossa DOCETAXEL KABI 75 mg/m², sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin yhdistelmällä

Veri ja imukudos

Kuumeista neutropeniaa esiintyi 17,2 %:lla ja neutropeenisia infektioita 13,5 %:lla potilaista riippumatta G-CSF:n käytöstä. G-CSF:ää käytettiin sekundaariprofylaksiassa 19,3 %:lla potilaista (10,7 % hoitojaksoista). Kuumeista neutropeniaa ja neutropeenisia infektioita esiintyi 12,1 %:lla ja

vastaavasti 3,4 %:lla potilaista, kun potilaat saivat profylaktisesti G-CSF:ää, 15,6 %:lla ja 12,9 %:lla potilaista ilman profylaktista G-CSF:ää (ks. kohta 4.2).

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

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annettiin sädehoitoa (TAX 323).

MedDRA-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4: 6,3 %); Neutropeeniset infektiot		
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)		Syöpäkipu (G3/4: 0,6 %)	
Veri ja imukudos	Neutropenia (G3/4: 76,3 %); Anemia (G3/4: 9,2 %); Trombosytopenia (G3/4: 5,2 %)	Kuumeinen neutropenia	
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys (ei vakava)	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia (G3/4: 0,6 %)		
Hermosto	Makuhäiriöt/Hajuharha; Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3/4: 0,6 %)	Heitehuimaus	
Silmät		Lisääntynyt kyynelvuoto; Konjunktiviitti	
Kuulo ja tasapainoelin		Kuulon heikkeneminen	
Sydän		Sydänlihasiskemia (G3/4: 1,7 %)	Sydämen rytmihäiriöt (G3/4: 0,6 %)
Verisuonisto		Laskimokierron häiriö (G3/4: 0,6 %)	
Ruoansulatus-elimistö	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 %)	

MedDRA-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haitta- vaikutukset
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskipu (G3/4: 0,6 %)	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Letargia (G3/4: 3,4 %); Kuume (G3/4: 0,6 %); Nesteretentio; Turvotus		
Tutkimukset		Painon nousu	

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annettiin kemosädehoitoa (TAX 324)

MedDRA-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haitta- vaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4: 3,6 %)	Neutropeeniset infektiot	
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)		Syöpäkipu (G3/4: 1,2 %)	
Veri ja imukudos	Neutropenia (G3/4: 83,5 %); Anemia (G3/4: 12,4 %); Trombosytopenia (G3/4: 4,0 %); Kuumeinen neutropenia		
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitus	Anoreksia (G3/4: 12,0 %)		
Hermosto	Makuhäiriöt /Hajuharha (G3/4: 0,4 %); Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3/4: 1,2 %)	Heitehuimaus (G3/4: 2,0 %); Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 0,4 %)	
Silmät		Lisääntynyt kyynelvuoto	Konjunktiviitti
Kuulo ja tasapainoelin	Kuulon heikkeneminen (G3/4: 1,2 %)		
Sydän		Rytmihäiriöt (G3/4: 2,0 %)	Sydänlihaksen iskemia
Verisuonisto			Laskimoiden häiriö

MedDRA-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
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 %); Kuumetta (G3/4: 3,6 %); Nesteretentio (G3/4: 1,2); Turvotus (G3/4: 1,2 %)		
Tutkimukset	Painon lasku		Painon nousu

Markkinoilletulon jälkeinen seuranta

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

Sekundaarisia primaarimaligniteetteja (yleisyys tuntematon) mukaan lukien non-Hodgkin-lymfoomaa on ilmoitettu dosetakseliin liittyvänä, kun sitä annettiin yhdistelmänä sellaisten muiden syöpähoitojen kanssa, joihin tiedettiin liittyvän sekundaarisia primaarimaligniteetteja. Akuuttia myelooista leukemiaa ja myelodysplastista oireyhtymää on ilmoitettu (yleisyys melko harvinainen) kliinisissä rekisteröintitutkimuksissa TAC-hoitoa rintasyöpään saavassa ryhmässä.

Veri ja imukudosis

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

Immuunijärjestelmä

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

Yliherkkyyssreaktioita (yleisyys tuntematon) on ilmoitettu dosetakselia saaneilla potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet yliherkkyyssreaktion paklitakselista.

Hermosto

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

Silmät

Ohimeneviä näköhäiriöitä (salamointia, valonvälähdyksiä ja näkökenttäpuutoksia) yleensä lääkevalmisteen infuusion aikana ja liittyen yliherkkyyssreaktioihin 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

Sydäninfarkteja on raportoitu harvoin.

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

Verisuonisto

Laskimoperäisiä tromboembolioita on raportoitu harvoin.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

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

Ruoansulatuselimistö

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

Dehydraatitapauksia, jotka ovat johtuneet ruoansulatuskanavan haitoista, mukaan lukien enterokoliitista tai ruoansulatuskanavan perforaatiosta, on raportoitu harvoin.

Ileus- ja suolen tukkeutumistapauksia on raportoitu harvoin.

Maksa ja sappi

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

Iho ja ihonalainen kudokset

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

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.

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

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

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

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

Muskuloskeetaaliset häiriöt

Dosetakselihoidon yhteydessä on ilmoitettu myosiittia (yleisyys tuntematon).

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 luuydinloma, perifeerinen neurotoksisuus ja mukosiitti. Potilaan tulee saada terapeutista G-CSF:ää niin pian kuin mahdollista yliannostuksen toteamisen jälkeen. Muita asiaankuuluvia oireenmukaisia toimenpiteitä on käytettävä tarpeen mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Syöpälääkkeet, kasviaikaloidit ja muut luonnontuotteet, taksaanit, ATC-koodi: L01CD02

Vaikutusmekanismi

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

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Rintasyöpä

DOCETAXEL KABI, doksorubisiini ja syklofosfamidi -yhdistelmähoito: liitännäishoitona

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

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

dosetakselia 75 mg/m² tunnin kuluttua doksirubisiin 50 mg/m² ja syklofosfamidin 500 mg/m² antamisesta (TAC-ryhmä) tai doksorubisiin 50 mg/m², jota seurasi fluorourasiili 500 mg/m² ja syklofosfamidi 500 mg/m² (FAC-ryhmä). Molempia hoitoja annettiin joka 3. viikko 6 sykliä. Dosetakseli annosteltiin 1 tunnin infuusiona, kaikki muut lääkevalmisteet annettiin laskimoboluksena päivänä 1. G-CSF:ää annettiin 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 po 10 vuorokautta alkaen jokaisen syklin 5. päivänä tai vastaavasti. Molemmissa haaroissa viimeisen kemoterapiasyklin jälkeen annettiin estrogeeni-/progesteronireseptoreita omaaville potilaille tamoksifeenia 20 mg päivittäin 5 vuoteen asti. Sätehoitoa liittämällähoitona annettiin paikallisten ohjeiden mukaisesti tutkimukseen osallistuneissa hoitopaikoissa 69 %:lle potilaista, jotka saivat TAC-hoitoa, ja 72 %:lle potilaista, jotka saivat FAC-hoitoa. Tutkimuksessa tehtiin kaksi välianalyysiä ja yksi loppuanalyysi. Ensimmäinen välianalyysi oli suunniteltu 3 vuoden päähän ajankohdasta, jolloin puolet tutkimuspotilaista oli rekrytoitu. Toinen välianalyysi tehtiin, kun kaiken kaikkiaan 400 DFS-tapahtumaa oli kirjattu, jonka tuloksena seuranta-ajan mediaani oli 55 kuukautta. Loppuanalyysi tehtiin, kun kaikki potilaat olivat käyneet 10-vuotisseurantatarkastuksessa (lukuun ottamatta niitä, joilla oli ollut DFS-tapahtuma, tai joiden osalta yhteydenpito oli katkennut ennen seurantaa). Tautivapaa elossaoloaika (DFS) oli ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma ja kokonaiselossaoloaika (OS) oli toissijainen tehoa 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). Kokonaiselossaoloaika 10 vuoden kohdalla oli myös merkitsevästi lisääntynyt TAC-ryhmässä verrattuna FAC-ryhmään (76 % vs. 69 %) eli absoluuttinen kuolemanriskin vähenemä oli 7 % (p = 0,002). Koska hyöty tautivapaaseen elossaoloaikaan (DFS) ja kokonaiselossaoloaikaan (OS) ei ollut tilastollisesti merkitsevä potilailla, joilla oli yli 4 positiivista imusolmuketta, TAC-hoidon hyöty/riski-suhdetta ei voitu täysin osoittaa loppuanalyysissä potilaille, joilla oli yli 4 positiivista imusolmuketta.

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

TAC-potilaiden mahdollisesti pääasiallisten ennustetekijöiden analyysi:

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

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

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

Avoimen satunnaistetun monikeskustutkimuksen tulokset tukevat DOCETAXEL KABIn käyttöä liittämällähoitona potilaille, joilla on leikattavissa oleva rintasyöpä, joka ei ole levinnyt paikallisiin

imusolmukkeisiin ja jotka ovat soveltuvia kemoterapiaan. 1060 potilasta satunnaistettiin saamaan liitännäishoitona joko DOCETAXEL KABIa 75 mg/m² annettuna tunnin kuluttua doksorubiiniin 50 mg/m² ja syklofosfamidin 500 mg/m² antamisesta (539 potilasta TAC-ryhmässä) tai doksorubiiniä 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 uusiutumiseriski 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. DOCETAXEL KABI annosteltiin 1 tunnin infuusiona, kaikki muut lääkkeet annettiin laskimonsisäisesti päivänä 1 joka 3. viikko. Primäärinen G-CSF-profylaksia tehtiin pakolliseksi TAC-ryhmässä 230 potilaan satunnaistamisen jälkeen. Gradus 4 neutropenian, kuumeisen neutropenian ja neutropeenisten infektioiden esiintyvyys pieneni potilailla, jotka saivat primäärin G-CSF-profylaksian (ks. kohta 4.8). Molemmissa hoitohaaroissa viimeisen kemoterapiasyklin jälkeen potilaat, joilla oli ER+- ja/tai PgR+-tuumori, saivat tamoksifeeniä 20 mg kerran päivässä 5 vuoden ajan. Liitännäissädehoito annettiin paikallisten hoitosuosituksen mukaan ja annettiin 57,3 %:lle potilaista, jotka saivat TAC-hoitoa ja 51,2 %:lle potilaista, jotka saivat FAC-hoitoa.

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

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

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

Seurantajakson aikana, jonka mediaani oli 10 vuotta ja 5 kuukautta, TAC-hoitoa saaneiden potilaiden riski kuolla oli 9 %:a pienempi verrattuna FAC-hoitoa saaneisiin potilaisiin (suhteellinen riski = 0,91, 95 % CI (0,63–1,32)). Eloön jääneiden osuus oli 93,7 %:a TAC-ryhmässä ja 91,4 % FAC-ryhmässä 8-vuoden seurannan jälkeen sekä 91,3 %:a TAC-ryhmässä ja 89 %:a FAC-ryhmässä 10-vuoden seurannan jälkeen.

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

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

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

Potilasjoukko	Potilaiden lukumäärä TAC-ryhmässä	Tautivapaa elossaolo	
		Riskisuhde*	95 % CI
Kaikki potilaat	539	0,68	0,49–0,93
Ikäkattegoria 1			
< 50 vuotta	260	0,67	0,43–1,05
≥ 50 vuotta	279	0,67	0,43–1,05
Ikäkattegoria 2			
< 35 vuotta	42	0,31	0,11–0,89
≥ 35 vuotta	497	0,73	0,52–1,01
Hormonaalinen reseptoristatus			
Negatiivinen	195	0,7	0,45–1,1
Positiivinen	344	0,62	0,4–0,97
Tuumorin koko			
≤ 2 cm	285	0,69	0,43–1,1
> 2 cm	254	0,68	0,45–1,04
Histologinen gradus			
Gradus 1 (sisältää luokittelemattoman graduksen)	64	0,79	0,24–2,6
Gradus 2	216	0,77	0,46–1,3
Gradus 3	259	0,59	0,39–0,9
Menopausaalinen status			
Premenopausaalinen	285	0,64	0,40–1
Postmenopausaalinen	254	0,72	0,47–1,12

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

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

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

TAC = dosetakseli, doksorubisiini ja syklofosfamidi

FAC = 5-fluorourasiili, doksorubisiini ja syklofosfamidi

CI = luottamusväli

ER = estrogeenireseptori

PR = progesteronireseptori

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

Riskisuhhteiden arvioinnissa käytettiin Coxin verrannollisten riskisuhhteiden mallia hoitoryhmän ollessa faktorina.

DOCETAXEL KABI monoterapiana

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

Potilailla, joiden alkyloiva lääkitys ei tuottanut tulosta, dosetakselia verrattiin doksorubisiiniiin (75 mg/m² kolmen viikon välein). Dosetakseli paransi hoitovastetta (52 % vs. 37 %, $p = 0,01$) ja lyhensi vasteen saavuttamiseen kulunutta aikaa (12 viikkoa vs. 23 viikkoa, $p = 0,007$) vaikuttamatta kokonaiselossaoloaikaan (dosetakseli 15 kk vs. doksorubisiini 14 kk, $p = 0,38$) tai taudin etenemisvapaaseen aikaan (dosetakseli 27 vk vs. doksorubisiini 23 vk, $p = 0,54$). Dosetakselia saaneista potilaista kolme (2 %) keskeytti hoidon nesteretention vuoksi, kun taas doksorubisiinia saaneista potilaista 15 (9 %) keskeytti sydäntoksisuuden vuoksi (kolme fataalia kongestiivista sydämen vajaatoimintaa).

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

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

Avoimessa satunnaistetussa faasin III monikeskustutkimuksessa verrattiin dosetakselia ja paklitakselia ainoana sytostaattina hoidettaessa levinnyttä rintasyöpää potilailla, joiden aiempaan syöväen 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 %).

DOCETAXEL KABI ja doksorubisiini -yhdistelmähoito

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

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

Tässä tutkimuksessa AT-ryhmässä esiintyi enemmän vakavaa neutropeniaa (90 % vs 68,6 %), kuumeista neutropeniaa (33,3 % vs 10 %), infektioita (8 % vs 2,4 %), ripulia (7,5 % vs 1,4 %), asteniaa (8,5 % vs 2,4 %) ja kipua (2,8 % vs 0 %) kuin AC-ryhmässä. Ryhmässä AC esiintyi puolestaan enemmän vaikeaa anemiaa (15,8 % vs 8,5 %) kuin AT-ryhmässä ja lisäksi vakava 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.

DOCETAXEL KABI 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. Dosetakseli ja trastutsumabi yhdistelmä oli tehokas riippumatta siitä, olivatko potilaat saaneet aiemmin antrasykliinipohjaista kemoterapiaa liitännäishoitona. HER2-positiivisuuden määrittämiseksi käytetty testimenetelmä rekisteröintitutkimuksessa oli immunohistokemiallinen (IHC). Pieni osa potilaista testattiin käyttämällä FISH-menetelmää. Tässä tutkimuksessa 87 %:lla potilaista tauti oli IHC 3+ ja 95 %:lla tutkimuksen potilaista tauti oli IHC 3+ ja/tai FISH-positiivinen. Tehoa kuvaavat tulokset on koottu alla olevaan taulukkoon:

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

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

¹Täydellinen analyysi (intent-to-treat)

²Arvioitu mediaani elossaoloaika

DOCETAXEL KABI 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/m² yhden tunnin iv-infuusiona joka kolmas viikko) ja kapesitabiinin (1250 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa kahden viikon ajan, jonka jälkeen viikon tauko) yhdistelmähoitoon. 256 potilasta satunnaistettiin hoitoon dosetakselilla yksinään (100 mg/m² yhden tunnin iv-infuusiona joka kolmas viikko). 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 kokonaiselossaolo olivat merkitsevästi pitempiä 75 mg/m² dosetakselilla parhaimpaan tukihoitoon verrattuna. Yhden vuoden elossaolo oli myös merkitsevästi pitempi dosetakselilla (40 %) vs paras tukihoito (16 %). Morfiinianalgeetin (p < 0,01), ei morfiinikipulääkkeiden (p < 0,01), muiden sairauteen liittyvien lääkkeiden (p = 0,06) ja sädehoidon (p < 0,01) käyttö oli vähäisempää 75 mg/m²-dosetakselilla verrattuna vastaaviin arvoihin parhaassa tukihoitossa.

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

DOCETAXEL KABI yhdistelmänä platinayhdisteiden kanssa potilaille, jotka eivät ole aiemmin saaneet kemoterapiahoitoa

Faasin III tutkimuksessa 1218 potilasta, joilla oli ei leikattavissa oleva levinneisyysasteeltaan IIIB tai IV ei-pienisoluihin keuhkosityöpä, KPS oli ≥ 70 % ja jotka eivät aiemmin olleet saaneet tautiinsa syövän kemoterapiaa, satunnaistettiin saamaan joko dosetakselia (T) 75 mg/m² 1 tunnin infuusiona, jota seurasi välittömästi sisplatiini (Cis) 75 mg/m² 30–60 minuutin kuluessa joka kolmas viikko (TCis), dosetakselia (T) 75 mg/m² 1 tunnin infuusiona yhdistettynä karboplatiiniin (AUC 6 mg/ml.min) 30–60 minuutin kuluessa joka kolmas viikko tai vinorelbiiniä (V) 25 mg/m² annettuna 6–10 minuutin aikana päivinä 1, 8, 15, 22 ja sen jälkeen sisplatiinia 100 mg/m² annettuna päivänä 1 neljän viikon välein toistuvina sykleinä (VCis).

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

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

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

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

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

Eturauhassyöpä

Metastasoivat kastroaioresistentti eturauhassyöpä

Randomoidussa faasi III monikeskustutkimuksessa (TAX 327) tutkittiin dosetakselin tehoa ja turvallisuutta yhdistettynä prednisoniin tai prednisoloniin potilailla, joilla oli metastasoivat

kastraatioresistentti eturauhassyöpä. 1006 potilasta, joilla KPS oli ≥ 60 , randomoitiin seuraaviin hoitoryhmiin:

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

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

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

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

[†]Stratifioitu log rank -testi

*Kynnys tilastolliselle merkitsevyydelle = 0,0175

**PSA: Prostataspesifinen antigeeni

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

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

Metastasoinut hormonisensitiivinen eturauhassyöpä

STAMPEDE-tutkimus

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

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

- pelkästään tavanomainen hoito.

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

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

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

Yhteenveto tehoa koskevista tuloksista metastasoinutta eturauhassyöpää sairastaneilla potilailla dosetakseliryhmässä ja kontrolliryhmässä on esitetty seuraavassa taulukossa:

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

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

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

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

CHAARTED-tutkimus

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

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

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

Yhteenveto tehoa koskevista tuloksista dosetakseli-ryhmässä ja kontrolliryhmässä on esitetty seuraavassa taulukossa:

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

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

Päätetapahtuma	Dosetakseli + ADT	Pelkkä ADT
----------------	-------------------	------------

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

Vastemuuttujat: Fisherin tarkka testi

* p-arvo deskriptiivistä tarkoitusta varten.

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

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

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

Mahalaukun adenokarsinooma

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

Dosetakselin teho mahalaukun adenokarsinoomaa sairastavien potilaiden hoidossa

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

*Ei-stratifioitu log rank -testi

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

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

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

Pään ja kaulan alueen syöpä

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annetaan sädehoitoa (TAX 323). Dosetakselin tehoa ja turvallisuutta pään ja kaulan alueen levyepiteelisyövän (SCCHN) induktiohoidossa tutkittiin faasin III avoimessa satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa (TAX323). Tässä tutkimuksessa 358 potilasta, joilla oli paikallisesti levinnyt SCCHN, jota ei voinut leikata, ja joiden suorituskykyluokka WHO:n asteikolla oli 0 tai 1, satunnaistettiin kahteen tutkimusryhmään. Dosetakseli-ryhmän 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 kokonaiselossaoloaika oli myös merkitsevästi pitempi TPF-ryhmässä verrattuna PF-ryhmään (mediaani OS: 18,6 vs. 14,5 kuukautta) kuolleisuuden riskin vähenemän ollessa 28 %, $p = 0,0128$. Tulokset hoidon tehosta on esitetty seuraavassa taulukossa:

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

Päätetapahtuma	Dosetakseli + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Mediaaniaika taudin etenemiseen (kuukausia) (95 % CI)	11,4 (10,1–14,0)	8,3 (7,4–9,1)

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

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

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

** Log rank -testi

*** Chin neliötesti

Elämänlaatuparametrit

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

Kliiniset hyötyparametrit

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

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

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annetaan kemosädehoitoa (TAX324).

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. Teho- ja turvallisuusarviossa keskityttiin ainoastaan elossaolopäätetapahtumiin ja ko. elimen säilyttämisen onnistumista ei virallisesti arvioitu.

Dosetakseliryhmään kuuluneet potilaat saivat dosetakselia (T) 75 mg/m² laskimoinfuusiona päivänä 1, jonka jälkeen annettiin sisplatiinia (P) 100 mg/m² 30 minuutin – 3 tunnin laskimonsisäisenä infuusiona, jonka jälkeen annettiin jatkuvana laskimonsisäisenä infuusiona 5-fluorourasiilia (F) 1000 mg/m²/vrk päivien 1–4 ajan. Hoito toistettiin 3 viikon välein 3 sykliä. Kaikki potilaat, joilla ei ollut etenevää tautia, saivat protokollan mukaista kemosädehoitoa. Vertailuryhmään kuuluneet potilaat saivat sisplatiinia (P) 100 mg/m² 30 minuutin – 3 tunnin laskimonsisäisenä infuusiona päivänä 1, jonka jälkeen annettiin jatkuvana laskimonsisäisenä infuusiona 5-fluorourasiilia (F) 1000 mg/m²/vrk päivien 1–5 ajan. Hoito toistettiin 3 viikon välein 3 sykliä. Kaikki potilaat, joilla ei ollut etenevää tautia, saivat protokollan mukaista kemosädehoitoa.

Molempiin hoitoryhmiin kuuluvat potilaat saivat 7 viikkoa kemosädehoitoa, jonka jälkeen annettiin induktiokemoterapiaa 3–8 viikkoa viimeisen kemoterapiasyklin alkamisen jälkeen (päivät 22–56 viimeisestä syklistä). Sätehoidon aikana annettiin karboplatiinia (AUC 1,5) viikoittain yhden tunnin laskimonsisäisenä infuusiona enintään 7 annosta. Sädetyt annettiin kerran päivässä annettavana fraktiona (2 Gy/vrk, 5 päivää viikossa 7 viikon ajan, kokonaisannoksen ollessa 70–72 Gy). Primaarikasvaimen operaatio ja/tai neck-dissektio oli mahdollista milloin tahansa kemosädehoidon lopettamisen jälkeen. Kaikki dosetakselitutkimusryhmään kuuluneet potilaat saivat antibiootteja profylaktisesti. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli elossaolo (OS, overall survival), joka oli merkittävästi pidempi (log-rank-testi, $p = 0,0058$) dosetakselia sisältävässä hoidossa verrattuna PF:ään (mediaani OS: 70,6 vs. 30,1 kuukautta). Kuolleisuuden riski väheni 30 % verrattuna PF:ään (riskisuhde (HR) = 0,70, 95 % luottamusväli (CI) = 0,54–0,90) 41,9 kuukauden mediaani seuranta-aikana. Toissijainen päätetapahtuma PFS osoitti, että riski taudin etenemiseen tai kuolemaan väheni 29 % ja PFS:n mediaani parani 22 kuukautta (35,5 kuukautta TPF:llä ja 13,1 kuukautta PF:llä). Tämä oli merkitsevää myös tilastollisesti (HR = 0,71; 95 % CI 0,56–0,90; log-rank-testi $p = 0,004$). Tehokkuustulokset on esitetty alla olevassa taulukossa.

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

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

Riskisuhde pienempi kuin 1 suosii dosetakseli + sisplatiini + fluorourasiilihoitoa

*Adjustoimaton log-rank-testi

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

***Chi-neliötesti, ei adjustoitu monimuuttujille

NA-ei sovellettavissa (not applicable)

5.2 Farmakokinetiikka

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, jossa α - ja β -vaiheiden sekä γ - eli terminaalivaiheen puoliintumisajat ovat vastaavasti 4 min, 36 min ja 11,1–17,5 tuntia, kun näytteitä otetaan 24 tunnin aikana. Vielä eräissä tutkimuksissa, jossa arvioitiin samankaltaisina annoksina (75–100 mg/m²) annetun dosetakselin farmakokinetiikkaa potilailla pidemmän ajanjakson kuluessa (22 vuorokauden aikana), todettiin terminaalisen eliminaation puoliintumisajan olevan pidempi, keskimäärin 91–120 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 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 fosfaatin kohoaminen vähintään 2,5 kertaa yli normaaliarvojen ylärajan) ja kokonaispuhdistumien alenemista keskimäärin 27 % (ks. kohta 4.2).

Nesteen kertyminen elimistöön

Dosetakselin puhdistuma ei muuttunut potilailla, joilla esiintyi lievistä kohtalaiseen asteista nesteretentiaa 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 sysklofosfamidin farmakokinetiikkaan ei vaikuttanut näiden lääkkeiden anto samanaikaisesti.

Kapesitabiini

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

Sisplatiini

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

Sisplatiini ja 5-fluorourasiili

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

Prednisoni ja deksametasoni

Prednisonin vaikutusta dosetakselin farmakokinetiikkaan käytettäessä tavanomaista deksametasoniesilääkitystä 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 genotoksinen aneugeenisella mekanismilla *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
Vedetön sitruunahappo (pH:n säätöön)

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

2 vuotta.

Injektiopullon avaamisen jälkeen

Yksi injektiopullo on yhtä käyttökertaa varten ja sen sisältö on käytettävä heti avaamisen jälkeen. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikainen säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Infuusiopussiin lisäämisen jälkeen

Käyttökuntoon saattaminen/laimentaminen on mikrobiologiselta kannalta tehtävä kontrolloiduissa ja aseptisissa olosuhteissa, ja lääkevalmiste on käytettävä heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikainen säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Suosittelun mukaisesti infuusiopussiin lisätyn dosetakseli-infuusioliuoksen säilyvyys alle 25 °C:n lämpötilassa on 6 tuntia. Valmiste on käytettävä 6 tunnin kuluessa (mukaan lasketaan infuusion laskimoon antamiseen kuluva yksi tunti).

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

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

10 ml:n kirkas, väritön tyyppin I lasinen injektiopullo, joka on suljettu fluotec-kumitulpalla ja keltaisella irti napsautettavalla alumiinisinetillä ja joka sisältää 8 ml konsentraattia.

Yksi pakkaus sisältää yhden injektiopullon.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

DOCETAXEL KABI on syöpälääke ja sen käsittelyssä ja käyttökuntoon saattamisessa on muiden mahdollisesti toksisten yhdisteiden tavoin oltava varovainen. Suojakäsineiden käyttöä suositellaan.

Jos DOCETAXEL KABI -konsentraattia tai -infuusioliuosta pääsee iholle, pese alue heti perusteellisesti vedellä ja saippualla. Jos DOCETAXEL KABI -konsentraattia tai -infuusioliuosta pääsee kosketuksiin limakalvojen kanssa, pese alue heti huolellisesti vedellä.

Valmistautuminen valmisteen antamiseen laskimoon

Infuusioliuoksen valmistaminen

ÄLÄ käytä kahdesta injektiopullostä (konsentraatista ja liuottimesta) koostuvia muita dosetakselivalmisteita samanaikaisesti tämän lääkevalmisteen (DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml) infuusiokonsentraatin, liuosta varten) kanssa.

DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten, EI tarvitse laimentaa liuottimella, vaan se on valmis lisättäväksi infuusioliuokseen.

Yksi injektiopullo on yhtä käyttökertaa varten ja sen sisältö on käytettävä heti.

Jos injektiopulloja on säilytetty jääkaapissa, anna tarvittavan määrän DOCETAXEL KABI -kotelaita olla huoneenlämmössä alle 25 °C viisi minuuttia ennen käyttöönottoa. Potilaan tarvitsemaan annokseen saatetaan tarvita useampia kuin yksi injektiopullo infuusiokonsentraattia, liuosta varten. Vedä tarvittava määrä DOCETAXEL KABI -infuusiokonsentraattia, liuosta varten, aseptisesti kalibroituun ruiskuun.

DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml -injektiopullon sisältämä konsentraatti sisältää 20 mg/ml dosetakselia.

Tarvittava tilavuus DOCETAXEL KABI -infuusiokonsentraattia, liuosta varten, on injisoitava kerta-injektiona (yhellä kertaa) 250 ml:n infuusiopussiin tai -pulloon, joka sisältää joko 5-prosenttista glukoosiliuosta tai 9 mg/ml natriumkloridi-infuusioliuosta (0,9 %).

Jos tarvitaan suurempi annos kuin 190 mg dosetakselia, infuusionesteen määrää on lisättävä siten, että dosetakselipitoisuutta 0,74 mg/ml ei ylitetä.

Sekoita infuusiopussia tai -pulloa käsin keinuvalla liikkeellä.

Infuusiopussin sisältämä liuos on käytettävä alle 25 °C:n lämpötilassa 6 tunnin kuluessa, mihin lasketaan mukaan infuusion antamiseen potilaalle kuluva yksi tunti.

Muiden parenteraalisten lääkevalmisteiden tavoin myös DOCETAXEL KABI -infuusioliuos on tarkistettava silmämääräisesti ennen käyttöä ja sakkaa sisältävä liuos on hävitettävä.

Dosetakseli-infuusio on ylikylläinen, joten siinä saattaa ajan mittaan esiintyä kiteytymistä. Jos kiteitä ilmaantuu, liuosta ei saa enää käyttää, vaan se on hävitettävä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/770/003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml konsentraattia sisältää 20 mg dosetakselia (vedetön).

Yksi 9 ml:n konsentraatti-injektiopullo sisältää 180 mg dosetakselia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi injektiopullo konsentraattia sisältää 4,5 ml vedetöntä etanolia (3,55 g).

Yksi ml sisältää 520 mg polysorbaatti 80:tä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Konsentraatti on kirkas, väritön tai vaalean kellertävä liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rintasyöpä

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

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

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

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

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

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

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

Ei-pienisoluinen keuhkosityöpä

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

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

Eturauhassyöpä

DOCETAXEL KABI yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa on tarkoitettu metastasoineen kastratioresistentin eturauhassyövän hoitoon.

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

Mahalaukun adenokarsinooma

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

Pään ja kaulan alueen syöpä

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

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

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

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

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

Dosetakselia annetaan yhden tunnin infuusiona joka 3. viikko.

Rintasyöpä

Leikattavissa olevan paikallisiin imusolmukkeisiin levinneen rintasyövän ja rintasyövän, joka ei ole levinnyt paikallisiin imusolmukkeisiin, liitännäishoidossa suositeltu dosetakseliannos on 75 mg/m² tunnin kuluttua doksorubisiinin 50 mg/m² ja syklofosamidin 500 mg/m² antamisesta joka 3. viikko kuuden syklin ajan (TAC-hoito) (ks. myös annoksen muuttaminen hoidon aikana). Paikallisesti

levinneen tai metastasoineen rintasyövän hoidossa yksinään käytettynä suositeltu dosetakseliannos on 100 mg/m². Ensi linjan hoidossa yhdistelmänä doksorubisiin (50 mg/m²) kanssa suositeltu dosetakseliannos on 75 mg/m².

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

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 valmisteyhteenvedo).

Ei-pienisoluinen keuhkosyöpä

Aiemmin kemoterapiaa saamattomien ei-pienisoluista keuhkosyöpää 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

Metastasoinut kastroaatioresistentti eturauhassyöpä

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

Metastasoinut hormonisensitiivinen eturauhassyöpä

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

Mahalaukun adenokarsinooma

Suosittu dosetakseliannos on 75 mg/m² 1 tunnin infuusiona, jota seuraa sisplatiini 75 mg/m² 1–3 tunnin infuusiona (molemmat ainoastaan päivänä 1). Sisplatiini-infusion 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-infusion jälkeen seuraa 5-fluorourasiili 750 mg/m² päivässä jatkuvana infuusiona 5 päivän ajan. Hoito toistetaan joka 3. viikko yhteensä 4 sykliä. Solunsalpaajahoidon jälkeen potilaille tulee antaa sädehoitoa.
- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annetaan kemosädehoitoa (TAX 324).
Paikallisesti levinneen (teknisesti ei ole leikattavissa, mahdollisuudet parantaa kirurgisesti ovat huonot ja tavoitteena on elimen säilyttäminen) pään ja kaulan alueen levyepiteelisyövän (SCCHN) induktiohoitoon suositeltu dosetakseliannos on 75 mg/m² 1 tunnin infuusiona päivänä 1. Tämän jälkeen annetaan 100 mg/m² sisplatiinia 30 minuutin – 3 tunnin infuusiona, jonka jälkeen annetaan

5-fluorourasiilia 1000 mg/m²/vrk jatkuvana infuusiona päivien 1–4 ajan. Tämä hoito annetaan joka 3. viikko yhteensä 3 hoitosykliä. Kemoterapian jälkeen potilaille tulee antaa kemosädehoitoa.

Sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin annosten muuttamiseksi ks. vastaavat valmisteyhteenvedot.

Annoksen muuttaminen hoidon aikana:

Yleistä

Dosetakselia tulee antaa potilaalle silloin, kun neutrofiilimäärä on ≥ 1500 solua/mm³. Potilaiden, joilla esiintyy joko kuumeista neutropeniaa, neutrofiilimäärä < 500 solua/mm³ yli viikon ajan, vaikeita tai kumulatiivisia ihoreaktioita tai vaikeaa perifeeristä neuropatiaa dosetakselihoiton aikana, dosetakseliannosta tulee pienentää 100 mg:sta/m² 75 mg:aan/m² ja/tai 75 mg:sta/m² 60 mg:aan/m². Jos potilas kokee edelleen näitä reaktioita annostuksella 60 mg/m², hoito on keskeytettävä.

Rintasyövän liitännäishoito

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

Yhdistelmähoito sisplatiinin kanssa

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

Yhdistelmänä kapesitabiinin kanssa

- Kapesitabiinin annosmuutokset, ks. kapesitabiinin valmisteyhteenvedo.
- Jos potilaalle ilmenee ensimmäisen kerran gradus 2 toksisuus, joka jatkuu seuraavaan dosetakseli- / 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/m².
- Minkä tahansa toksisuuden uusiutuessa tai gradus 4 toksisuuden ilmetessä keskeytä dosetakseliannos.

Trastutsumabin annoksen säätäminen, ks. trastutsumabin valmisteyhteenvedo.

Yhdistelmänä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa

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

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

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

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

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

Erikoispotilasryhmät

Potilaat, joiden maksan toiminta on heikentynyt

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

Pediatriset potilaat

DOCETAXEL KABI:n turvallisuutta ja tehoa lasten nenänielun karsinoomassa yli 1 kuukauden ja alle 18 vuoden ikäisillä lapsilla ei ole vielä osoitettu.

Ei ole asianmukaista käyttää DOCETAXEL KABIa lapsille rintasyövän, ei-pienisoluisen keuhkosityövän, eturauhassyövän, mahalaukun karsinooman tai pään ja kaulan alueen syövän, lukuun ottamatta tyyppin II ja III vähän erilaistunutta nenänielun karsinoomaa, hoidossa.

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).

Antotapa

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

Vaikea-asteinen maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Rinta- ja ei-pienisoluisessa keuhkosityövässä annetaan oraalisesta 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).

Ruoansulatuselimistön reaktiot

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

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 yliherkkyyssreaktioita 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 yliherkkyyssreaktioita, ei tule hoitaa uudelleen dosetakselilla. Potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet yliherkkyyssreaktion paklitakselista, voi olla suurempi riski saada yliherkkyyssreaktio dosetakselista, mukaan lukien vaikeampi yliherkkyyssreaktio. Näitä potilaita on seurattava tarkasti dosetakselihoitoa aloituksen aikana.

Ihoreaktiot

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

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

Nesteretentio

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

Hengityselimet

Akuuttia hengitysvaikeusoireyhtymää, interstitiaalista pneumoniia/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. Dosetakselihoitoa keskeyttämistä suositellaan, kunnes diagnoosi on selvillä. Tukihoitoa varhainen aloittaminen voi parantaa potilaan kliinistä tilaa. Dosetakselihoitoa 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 fosfataasi (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 dosetakselia yhdistelmähoidossa muissa käyttöaiheissa.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta dosetakselilla ei ole tietoa.

Hermosto

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

Sydäntoksisuus

Sydämen vajaatoimintaa on todettu dosetakselia yhdessä trastutsumabin kanssa saaneilla potilailla erityisesti, jos sitä on edeltänyt antrasykliinejä (doksorubisiini tai epirubisiini) sisältävä 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.

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

Silmät

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

Sekundaariset primaarimaligniteetit

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

Tuumorilyysioireyhtymä

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

Muut

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä raskauden ehkäisyä dosetakselihoitojen aikana ja 2 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Miesten on käytettävä raskauden ehkäisyä dosetakselihoitojen aikana ja 4 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.6).

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

Muuta huomioitavaa rintasyövän liittämissä hoidoissa

Komplisoitunut neutropenia

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

Ruoansulatuselimistön reaktiot

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

Sydämen vajaatoiminta (CHF)

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

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

Iäkkäät potilaat

Huomioitavaa rintasyövän liittämissä hoidoissa

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

Huomioitavaa kastroaatioresistentin eturauhassyövän hoidossa

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

Huomioitavaa hormonisensitiivisen eturauhassyövän hoidossa

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

Huomioitavaa mahalaukun adenokarsinooman hoidossa

Mahasyöpätutkimuksessa 300 potilaan joukossa (221 potilasta tutkimuksen faasissa III ja 79 potilasta faasissa II), joita hoidettiin dosetakselilla yhdistettynä sisplatiiniin ja 5-fluorourasiiliin, 74 potilasta oli 65-vuotiaita tai vanhempia ja 4 potilasta oli 75-vuotiaita tai vanhempia. Vakavien haittavaikutusten esiintymistiheys oli korkeampi iäkkäillä verrattuna nuorempiin potilaisiin. Seuraavien

haittavaikutusten esiintymistiheys (kaikki gradukset), letargia, stomatiitti ja neutropeeniset infektiot, oli $\geq 10\%$ korkeampi 65-vuotiailla tai sitä vanhemmilla potilailla verrattuna nuorempiin potilaisiin. TCF:llä hoidettuja iäkkäitä potilaita tulee tarkkailla huolellisesti.

Apuaineet

Etanoli

Tämä lääkevalmiste sisältää 3,55 g alkoholia (etanolia) per 9 ml, joka vastaa 39,5 % w/v. Alkoholimäärä 9 ml:ssa tätä valmistetta vastaa 88,9 ml:aa olutta tai 35,6 ml:aa viiniä.

Haitallinen alkoholismissa.

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

Koska tätä lääkevalmistetta annetaan tavallisesti hitaasti 1 tunnin ajan, alkoholin vaikutukset saattavat olla vähäisempiä.

Polysorbaatti 80

Tämä lääkevalmiste sisältää 520 mg polysorbaattia 80 per 1 ml. Aikuispotilaita koskeneet tapauselostukset viittaavat maksatoksisuuden merkkien (kohonneet maksaentsyymit) ilmaantumiseen 35-40 mg/kg:n kumulatiivisilla vuorokausiannoksilla.

Yli 80 mg/kg/vrk polysorbaattiannokset aiheuttivat vaikeaa (kuolemaan johtanutta) maksatoksisuutta vastasyntyneille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tämän lääkevalmisteen sisältämä alkoholimäärä voi muuttaa muiden lääkevalmisteiden vaikutuksia.

Samanaikainen anto esimerkiksi propyleeniglykolia tai etanolia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa saattaa johtaa etanolin kumuloitumiseen ja aiheuttaa haittavaikutuksia, erityisesti pienille lapsille joiden metaboliakyky on alhainen tai kehittymätön.

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 tarkkaa kliinistä seuranta, ja dosetakselin annosmuutokset voivat olla tarpeen voimakkaan CYP3A4-inhibiittorihoidon aikana (ks. kohta 4.4). Dosetakselin antaminen yhdistelmänä voimakkaan CYP3A4-inhibiittorin, ketokonatsolin kanssa johti dosetakselipuhdistuman vähenemiseen 49 %:lla 7 potilaan farmakokineettisessä tutkimuksessa.

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

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

Dosetakselia saavia naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava välttämään raskaaksi tulemistä, ja dosetakselia saavia miehiä on neuvottava välttämään lapsen siittämistä. Jos raskaus alkaa, tästä on välittömästi ilmoitettava hoitavalle lääkärille.

Dosetakseliin liittyvän genotoksisuuden riskin vuoksi (ks. kohta 5.3) naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää dosetakselihoidon aikana ja 2 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Miesten on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää dosetakselihoidon aikana ja 4 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja dosetakselin käytöstä raskaana oleville naisille. Dosetakselin on osoitettu olevan sekä embryo- että fetotoksisen kaniineilla ja 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.

Imetys

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

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa on todettu, että dosetakseli saattaa muuttaa miesten fertilititeettiä (ks. kohta 5.3). Tämän vuoksi dosetakselihoitoa saavien miesten on haettava ohjeita sperman säilyttämisestä ennen hoitoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Tässä lääkevalmisteessa oleva alkoholimäärä ja valmisteen haittavaikutukset voivat heikentää ajokykyä tai koneiden käyttökykyä (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Tästä syystä potilaita on varoitettava tämän lääkevalmisteen alkoholimäärän ja haittavaikutusten mahdollisesta vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn, ja potilaita on neuvottava, että he eivät saa ajaa ajoneuvoa tai käyttää koneita, jos heillä on näitä haittavaikutuksia hoidon aikana.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto kaikkien käyttöaiheiden turvallisuusprofiilista.

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 (TAX327), jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa (kliinisesti merkittävät hoitoon liittyvät haittatapahtumat on lueteltu)
- 1276 potilaasta (744 TAX 316 -tutkimuksessa ja 532 GEICAM 9805 -tutkimuksessa), jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä doksorubisiinin ja syklofosfamidin kanssa (kliinisesti merkittävät hoitoon liittyvät haittatapahtumat on lueteltu)
- 300 mahalaukun adenokarsinoomapotilasta (221 potilasta tutkimuksen faasin III osassa ja 79 potilasta faasin II osassa), jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä sisplatiiniin ja 5-fluorourasiilin kanssa (kliinisesti merkittävät hoitoon liittyvät haittatapahtumat on lueteltu)
- 174 ja 251 pään ja kaulan alueen syöpäpotilasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä sisplatiiniin ja 5-fluorourasiilin kanssa (kliinisesti merkittävät hoitoon liittyvät haittatapahtumat on lueteltu).
- 545 potilaasta (STAMPEDE-tutkimus), jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin ja androgeenideprivaatiohoidon kanssa.

Haittavaikutusten luokittelu tehtiin NCI Common Toxicity 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 (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

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

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

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

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

Seuraavia haittavaikutuksia on todettu usein dosetakselia käytettäessä:

Immuunijärjestelmä

Yliherkkyysoireita on esiintynyt yleisesti muutaman minuutin kuluessa dosetakseli-infuusion aloittamisesta ja ne ovat olleet useimmiten vaikeusasteeltaan lievistä kohtalaiseen. Yleisimmät raportoidut oireet ovat olleet punoitus, ihottuma, johon voi liittyä kutina, rinnan puristus, selkäkipu,

dyspnea ja lääkekuume tai vilunväristykset. Vakaville reaktioille on ollut luonteenomaista hypotensio ja/tai bronkospasmi tai yleistynyt lääkeihottuma/punotus (ks. kohta 4.4).

Hermosto

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

Iho ja ihonalainen kudos

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

Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat

Reaktiot infuusiopaikassa olivat yleensä lieviä ja niitä olivat hyperpigmentaatio, inflamaatio, punotus tai ihon kuivuus, flebiitti tai ekstravasaatio ja laskimoturvotus. Nesteretentio käsittelen 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 DOCETAXEL KABI 100 mg/m² monoterapialla

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

MedDRA-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3: 4,1 %); Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 4 %); Makuhäiriöt (vaikea: 0,07 %)		
Sydän		Sydämen rytmihäiriö (G3/4: 0,7 %)	Sydämen vajaatoiminta
Verisuonisto		Hypotensio; Hypertensio; Verenvuoto	
Hengityselimet, rintakehä ja 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 haittavaikutusten kuvaus rintasyövän hoidossa DOCETAXEL KABI 100 mg/m² monoterapialla

Veri ja imukudos

Harvinainen: Verenvuotojaksot, joihin liittyi G3/4 trombosytopenia.

Hermosto

Tiedot oireiden helpottumisesta on olemassa 35,3 % potilaista, joille kehittyi neurotoksisuus dosetakselihoitossa, 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 haittavaikutuksista taulukossa ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa DOCETAXEL KABI 75 mg/m² monoterapialla

MedDRA-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4: 5 %)	
Veri ja imukudos	Neutropenia (G4: 54,2 %); Anemia (G3/4: 10,8 %); Trombosytopenia (G4: 1,7 %)	Kuumeinen neutropenia
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys (ei vaikea)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia	
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3/4: 0,8 %);	Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 2,5 %);
Sydän		Sydämen rytmihäiriöt (ei-vaikea)
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 DOCETAXEL KABI 75 mg/m² ja doksorubisiinin yhdistelmällä

MedDRA-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4: 7,8 %)		
Veri ja imukudos	Neutropenia (G4: 91,7 %); Anemia (G3/4: 9,4 %); Kuumeinen neutropenia; Trombosytopenia (G4: 0,8 %)		
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys (G3/4: 1,2 %)	
Aineenvaihdunta ja ravitus		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 DOCETAXEL KABI 75 mg/m² ja sisplatiinin yhdistelmällä

MedDRA-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4: 5,7 %)		
Veri ja imukudos	Neutropenia (G4: 51,5 %); Anemia (G3/4: 6,9 %); Trombosytopenia (G4: 0,5 %)	Kuumeinen neutropenia	
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys (G3/4: 2,5 %)		
Aineenvaihdunta ja 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 %); Nesteretentio (vaikea: 0,7 %); Kuume (G3/4: 1,2 %)	Infuusiokohdan reaktiot; Kipu	
Tutkimukset		G3/4 Veren bilirubiinin kohoaminen (2,1 %); G3/4 ALAT:n kohoaminen (1,3 %);	G3/4 ASAT:n kohoaminen (0,5 %); G3/4 Veren alkalisen fosfataasin kohoaminen (0,3 %)

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

MedDRA-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Veri ja imukudos	Neutropenia (G3/4: 32 %);	

MedDRA-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
	Kuumeinen neutropenia (sisältäen neutropeniat, joihin liittyy kuume ja antibioottien käyttö) tai neutropeeninen sepsis	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia	
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus	
Hermosto	Parestesiat; Päänsärky; Makuhäiriöt; Heikentynyt tunto	
Silmät	Lisääntynyt kyynelvuoto; Konjunktiviitti	
Sydän		Sydämen vajaatoiminta
Verisuonisto	Lymfedeema	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nenäverenvuoto; Nielun/kurkunpään kipu; Nasofaryngiitti; Hengenahdistus; Yskä; Nuha	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi; Ripuli; Oksentelu; Ummetus; Stomatiitti; Dyspepsia; Vatsakipu	
Iho ja ihonalainen kudokset	Alopesia; Eryteema; Ihottuma; Kynsimuutokset	
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihassärky; Nivelsärky; Raajasärky; Luukipu; Selkäsärky	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia; Perifeerinen turvotus; Kuume; Uupumus; Limakalvotulehdus; Kipu; Influenssan tyyppiset oireet; Rintakipu; Vilunväristykset	Letargia
Tutkimukset	Painon nousu	

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

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).

Sydän

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

pelkässä dosetakseliryhmässä niitä oli saanut 55 % potilaista.

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

MedDRA-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Infektiot		Suun sienitulehdus (G3/4: < 1 %)
Veri ja imukudos	Neutropenia (G3/4: 63 %); Anemia (G3/4: 10 %)	Trombosytopenia (G3/4: 3 %)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia (G3/4: 1 %); Ruokahalun heikkeneminen	Kuivuminen (G3/4: 2 %)
Hermosto	Makuhäiriöt (G3/4: < 1 %); Parestesiat (G3/4: < 1 %)	Heitehuimaus; Päänsärky (G3/4: < 1 %); Perifeerinen neuropatia
Silmät	Lisääntynyt kyynelvuoto	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nielun/kurkunpään kipu (G3/4: 2 %);	Hengenahdistus (G3/4: 1 %); Yskä (G3/4: < 1 %); Nenäverenvuoto (G3/4: < 1 %)
Ruoansulatuselimistö	Stomatiitti (G3/4: 18 %); Ripuli (G3/4: 14 %); Pahoinvointi (G3/4: 6 %); Oksentelu (G3/4: 4 %); Ummetus (G3/4: 1 %); Vatsakipu (G3/4: 2 %); Dyspepsia	Ylävatsakipu; Suun kuivuminen
Iho ja ihonalainen kudos	Käsi-jalkaoireyhtymä (G3/4: 24 %); Alopesia (G3/4: 6 %); Kynsimuutokset (G3/4: 2 %)	Dermatiitti; Ihottuma (G3/4: < 1 %); Kynsien värjäytymät; Kynsien irtoaminen (G3/4: 1 %)
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihassärky (G3/4: 2 %); Nivelsärky (G3/4: 1 %)	Raajasärky (G3/4: < 1 %); Selkäsärky (G3/4: 1 %)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia (G3/4: 3 %); Kuume (G3/4: 1 %); Uupumus/ voimattomuus (G3/4: 5 %); Perifeerinen turvotus (G3/4: 1 %)	Letargia; Kipu
Tutkimukset		Painon lasku; G3/4 Veren bilirubiinin kohoaminen (9 %)

Luettelo haittavaikutuksista taulukossa metastasoineen kastroatioresistentin eturauhassyövän hoidossa DOCETAXEL KABI 75 mg/m² ja prednisonin tai prednisolonin yhdistelmällä

MedDRA-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
-----------------	---------------------------------	---------------------------

Infektiot	Infektiot (G3/4: 3,3 %)	
Veri ja imukudos	Neutropenia (G3/4: 32 %); Anemia (G3/4: 4,9 %)	Trombosytopenia (G3/4: 0,6 %); Kuumeinen neutropenia
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys (G3/4: 0,6 %)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia (G3/4: 0,6 %)	
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3/4: 1,2 %); Makuhäiriöt (G3/4: 0 %)	Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 0 %)
Silmät		Lisääntynyt kyynelvuoto (G3/4: 0,6 %)
Sydän		Sydämen vasemman kammion toiminnan heikkeneminen (G3/4: 0,3 %)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Nenäverenvuoto (G3/4: 0 %); Hengenahdistus (G3/4: 0,6 %); Yskä (G3/4: 0 %)
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi (G3/4: 2,4 %); Ripuli (G3/4: 1,2 %); Stomatiitti/faryngiitti (G3/4: 0,9 %); Oksentelu (G3/4: 1,2 %)	
Iho ja ihonalainen kudos	Alopesia; Kynsimuutokset (ei-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 suuren riskin paikallisesti edenneen tai metastasoineen hormonisensitiivisen eturauhassyövän hoidossa TAXOTERE:n 75 mg/m² ja prednisonin tai prednisolonin ja androgeenideprivaatiohoidon yhdistelmällä (STAMPEDE-tutkimus)

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Veri ja imukudos	Neutropenia (G3–4: 12 %) Anemia Kuumeinen neutropenia (G3–4: 15 %)	
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys (G3–4: 1 %)
Umpieritys		Diabetes (G3–4: 1 %)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Anoreksia
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus (G3: 1 %)	

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia ($\geq$ G3: 2 %) ^a Päänsärky	Heitehuimaus
Silmät		Näön hämärtyminen
Sydän		Hypotensio (G3: 0 %)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus (G3: 1 %) Yskä (G3: 0 %) Ylähengitystieinfektio (G3: 1 %)	Faryngiitti (G3: 0 %)
Ruoansulatuselimistö	Ripuli (G3: 3 %) Stomatiitti (G3: 0 %) Ummetus (G3: 0 %) Pahoinvointi (G3: 1 %) Dyspepsia Vatsakipu (G3: 0 %) Ilmavaivat	Oksentelu (G3: 1 %)
Iho ja ihonalainen kudος	Alopesia (G3: 3 %) ^a Kynsimuutokset (G3: 1 %)	Ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihassärky	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Letargia (G3–4: 2 %) Flunssan kaltaiset oireet (G3: 0 %) Astenia (G3: 0 %) Nesteretentio	Kuume (G3: 1 %) Suun sienitulehdus Hypokalsemia 0 %) Hypofosfatemia (G3–4: 1 %) Hypokalemia (G3: 0 %)

^a GETUG AFU15 -tutkimuksesta

Luettelo haittavaikutuksista taulukossa rintasyövän liittännäishoidossa DOCETAXEL KABI 75 mg/m² yhdistelmänä doksorubisiin ja syklofosfamidin kanssa potilaille, joilla oli paikallisiin imusolmukkeisiin levinnyt rintasyöpä (TAX 316) ja rintasyöpä, joka ei ollut levinnyt paikallisiin imusolmukkeisiin (GEICAM 9805) – yhdistetyt tiedot:

MedDRA-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4: 2,4 %); Neutropeeniset infektiot (G3/4: 2,6 %)		
Veri ja imukudos	Anemia (G3/4: 3 %); Neutropenia (G3/4: 59,2 %); Trombosytopenia (G3/4: 1,6 %) Kuumainen neutropenia (G3/4: ei sovellettavissa)		
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys (G3/4: 0,6 %)	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia (G3/4: 1,5 %)		

MedDRA-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Hermosto	Makuhäiriöt (G3/4: 0,6 %); Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3/4: < 0,1 %)	Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 0 %)	Pyörtäminen (G3/4: 0 %); Neurotoksisuus (G3/4: 0 %); Uneliaisuus (G3/4: 0 %)
Silmät	Konjunktiviitti (G3/4: < 0,1 %)	Lisääntynyt kyynelvuoto (G3/4: < 0,1 %)	
Sydän		Sydämen rytmihäiriöt (G3/4: 0,2 %)	
Verisuonisto	Kuumat aallot (G3/4: 0,5 %);	Hypotensio (G3/4: 0 %); Laskimotulehdus (G3/4: 0 %)	Lymfedeema (G3/4: 0 %)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Yskä (G3/4: 0 %)	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi (G3/4: 5,0 %); Stomatiitti (G3/4: 6,0 %); Oksentelu (G3/4: 4,2 %); Ripuli (G3/4: 3,4 %); Ummetus (G3/4: 0,5 %)	Vatsakipu (G3/4: 0,4 %);	
Iho ja ihonalainen kudos	Alopesia (jatkuva: < 3 %); Ihotoksisuus (G3/4: 0,6 %); Kynsimuutokset (G3/4: 0,4 %)		
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihassärky (G3/4: 0,7 %); Nivelsärky (G3/4: 0,2 %)		
Sukupuolielimet ja rinnat	Amenorrea (G3/4: ei sovellettavissa)		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia (G3/4: 10,0 %); Kuume (G3/4: ei sovellettavissa); Perifeerinen turvotus (G3/4: 0,2 %)		

MedDRA-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Tutkimukset		Painon nousu (G3/4: 0 %); Painon lasku (G3/4: 0,2 %)	

Valittujen haittavaikutusten kuvaus liitännäishoidossa DOCETAXEL KABI 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

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

Sydän

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

Iho ja ihonalainen kudος

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

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

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

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

Sukupuolielimet ja rinnat

TAX316-tutkimuksessa amenorreaa, joka alkoi hoitojakson aikana ja jatkui seurantajaksolle kemoterapiahoidon jälkeen, ilmoitettiin 202:lla TAC-ryhmän 744 potilaasta (27,2 %) ja 125:llä FAC-ryhmän 736 potilaasta (17,0 %). Amenorrean havaittiin jatkuvan seurantajakson lopussa (seuranta-ajan mediaani oli 8 vuotta) 121:llä TAC-ryhmän 744 potilaasta (16,3 %) ja 86:lla FAC-ryhmän potilaalla (11,7 %).

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

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

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

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

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

GEICAM 9805-tutkimuksessa hoitojakson aikana alkanut perifeerinen turvotus jatkui seurantajaksolle 4:llä TAC-ryhmän potilaalla (0,8 %) ja 2:lla FAC-ryhmän potilaalla (0,4 %). Seurantajakson lopussa (seuranta-ajan mediaani oli 10 vuotta ja 5 kuukautta) yhdelläkään TAC-ryhmän potilaalla (0 %) ei ollut perifeeristä turvotusta, mutta sen havaittiin jatkuvan 1:llä FAC-ryhmän potilaalla (0,2 %). Hoitojakson aikana alkanut imunesteturvotus jatkui seurantajaksolle 5:llä TAC-ryhmän potilaalla (0,9 %) ja 2:lla FAC-ryhmän potilaalla (0,4 %). Seurantajakson lopussa imunesteturvotuksen havaittiin jatkuvan 4:llä TAC-ryhmän potilaalla (0,8 %) ja 1:llä FAC-ryhmän potilaalla (0,2 %). Astenian, joka alkoi hoitojakson aikana ja jatkui seurantajaksolle, havaittiin jatkuvan 12:lla TAC-ryhmän potilaalla (2,3 %) ja 4:llä FAC-ryhmän potilaalla (0,8 %). Seurantajakson lopussa astenian havaittiin jatkuvan 2:lla TAC-ryhmän potilaalla (0,4 %) ja 2:lla FAC-ryhmän potilaalla (0,4 %).

Akuutti leukemia / Myelodysplastinen oireyhtymä

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

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

Neutropeeniset komplikaatiot

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

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

	Ilman primääriä G-CSF-profylaksiaa (n = 111) n (%)	Primääri G-CSF-profylaksia (n = 421) n (%)
Neutropenia (Gradus 4)	104 (93,7)	135 (32,1)

Kuumeinen neutropenia	28 (25,2)	23 (5,5)
Neutropeeninen infektio	14 (12,6)	21 (5,0)
Neutropeeninen infektio (Gradus 3–4)	2 (1,8)	5 (1,2)

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

MedDRA-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Infektiot	Neutropeeniset infektiot; Infektiot (G3/4: 11,7 %)	
Veri ja imukudos	Anemia (G3/4: 20,9 %); Neutropenia (G3/4: 83,2 %); Trombosytopenia (G3/4: 8,8 %); Kuumeinen neutropenia	
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys (G3/4: 1,7 %)	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia (G3/4: 11,7 %)	
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3/4: 8,7 %)	Heitehuimaus (G3/4: 2,3 %); Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 1,3 %)
Silmät		Lisääntynyt kyynelvuoto (G3/4: 0 %)
Kuulo ja tasapainoelin		Kuulon heikkeneminen (G3/4: 0 %)
Sydän		Sydämen rytmihäiriöt (G3/4: 1,0 %)
Ruoansulatuselimistö	Ripuli (G3/4: 19,7 %); Pahoinvointi (G3/4: 16 %); Stomatiitti (G3/4: 23,7 %); Oksentelu (G3/4: 14,3 %)	Ummetus (G3/4: 1,0 %); Gastrointestinaalinen kipu (G3/4: 1,0 %); Esofagiitti/dysfagia/nielemiskipu (G3/4: 0,7 %)
Iho ja ihonalainen kudosis	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/henkeäuhkaava: 1 %)	

Valittujen haittavaikutusten kuvaus adenokarsinooman hoidossa DOCETAXEL KABI 75 mg/m², sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin yhdistelmällä

Veri ja imukudos

Kuumeista neutropeniaa esiintyi 17,2 %:lla ja neutropeenisia infektoita 13,5 %:lla potilaista riippumatta G-CSF:n käytöstä. G-CSF:ää käytettiin sekundaariprofylaksiassa 19,3 %:lla potilaista (10,7 % hoitojaksoista). Kuumeista neutropeniaa ja neutropeenisia infektoita 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 DOCETAXEL KABI 75 mg/m², sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin yhdistelmällä

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annettiin sädehoitoa (TAX 323).

MedDRA-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haitta- vaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4: 6,3 %); Neutropeeniset infektiot		
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)		Syöpäkipu (G3/4: 0,6 %)	
Veri ja imukudos	Neutropenia (G3/4: 76,3 %); Anemia (G3/4: 9,2 %); Trombosytopenia (G3/4: 5,2 %)	Kuumeinen neutropenia	
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys (ei vakava)	
Aineenvaihdunta ja 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 %)	
Ruoansulatus- elimistö	Pahoinvointi (G3/4: 0,6 %); Stomatiitti (G3/4: 4,0 %); Ripuli (G3/4: 2,9 %); Oksentelu (G3/4: 0,6 %)	Ummetus; Esofagiitti/nielemisvaikeus/nielemis- kipu (G3/4: 0,6 %); Vatsakipu; Dyspepsia; Vatsan alueen verenvuoto (G3/4: 0,6 %);	
Iho ja ihonalainen kudos	Alopesia (G3/4: 10,9 %)	Kutiava ihottuma; Kuiva iho; Hilseilevä ihottuma (G3/4: 0,6 %)	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskipu (G3/4: 0,6 %)	

MedDRA-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haitta- vaikutukset
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Letargia (G3/4: 3,4 %); Kuume (G3/4: 0,6 %); Nesteretentio; Turvotus		
Tutkimukset		Painon nousu	

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annettiin kemosädehoitoa (TAX 324)

MedDRA-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haitta- vaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4: 3,6 %)	Neutropeeniset infektiot	
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)		Syöpäkipu (G3/4: 1,2 %)	
Veri ja imukudos	Neutropenia (G3/4: 83,5 %); Anemia (G3/4: 12,4 %); Trombosytopenia (G3/4: 4,0 %); Kuumeinen neutropenia		
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	Anoreksia (G3/4: 12,0 %)		
Hermosto	Makuhäiriöt /Hajuharha (G3/4: 0,4 %); Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3/4: 1,2 %)	Heitehuimaus (G3/4: 2,0 %); Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 0,4 %)	
Silmät		Lisääntynyt kyynelvuoto	Konjunktiviitti
Kuulo ja tasapainoelin	Kuulon heikkeneminen (G3/4: 1,2 %)		
Sydän		Rytmihäiriöt (G3/4: 2,0 %)	Sydänlihaksen iskemia
Verisuonisto			Laskimoiden häiriö

MedDRA-luokitus	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi (G3/4: 13,9 %); Stomatiitti (G3/4: 20,7 %); Oksentelu (G3/4: 8,4 %); Ripuli (G3/4: 6,8 %); Esofagiitti/nielemisvaikeus/nielemiskipu (G3/4: 12,0 %); Ummetus (G3/4: 0,4 %)	Dyspepsia (G3/4: 0,8 %); Vatsakipu (G3/4: 1,2 %); Vatsan alueen verenvuoto (G3/4: 0,4 %)	
Iho ja ihonalainen kudos	Alopesia (G3/4: 4,0 %); Kutiava ihottuma	Kuiva iho; Hilseilevä ihottuma	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskipu (G3/4: 0,4 %)	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Letargia (G3/4: 4,0 %); Kuume (G3/4: 3,6 %); Nesteretentio (G3/4: 1,2); Turvotus (G3/4: 1,2 %)		
Tutkimukset	Painon lasku		Painon nousu

Markkinoilletulon jälkeinen seuranta

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

Sekundaarisia primaarimaligniteetteja (yleisyys tuntematon) mukaan lukien non-Hodgkin lymfoomaa on ilmoitettu dosetakseliin liittyvänä, kun sitä annettiin yhdistelmänä sellaisten muiden syöpähoitojen kanssa, joihin tiedettiin liittyvän sekundaarisia primaarimaligniteetteja. Akuuttia myelooista leukemiaa ja myelodysplastista oireyhtymää on ilmoitettu (yleisyys melko harvinainen) kliinisissä rekisteröintitutkimuksissa TAC-hoitoa rintasyöpään saavassa ryhmässä.

Veri ja imukudos

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

Immuunijärjestelmä

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

Yliherkkyyssreaktioita (yleisyys tuntematon) on ilmoitettu dosetakselia saaneilla potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet yliherkkyyssreaktion paklitakselistä.

Hermosto

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

Silmät

Ohimeneviä näköhäiriöitä (salamointia, valonvälähdyksiä ja näkökenttäpuutoksia) yleensä lääkevalmisteen infuusion aikana ja liittyen yliherkkyyssreaktioihin 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

Sydäninfarkteja on raportoitu harvoin.

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

Verisuonisto

Laskimoperäisiä tromboembolioita on raportoitu harvoin.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

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

Ruoansulatuselimistö

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

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

Ileus- ja suolen tukkeutumistapauksia on raportoitu harvoin.

Maksa ja sappi

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

Iho ja ihonalainen kudος

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

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.

Injektiokohdan reaktion uusiutumista (ihoreaktion palaaminen aiempaan ekstrasastaatiokohtaan, kun dosetakselia on annettu toiseen paikkaan) on havaittu kohdissa, joissa on aiemmin esiintynyt ekstrasastaatiota (yleisyys tuntematon).

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

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

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

Muskuloskeletaaliset häiriöt

Dosetakselihoitoon yhteydessä on ilmoitettu myosiittia (yleisyys tuntematon).

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 luuydinloma, perifeerinen neurotoksisuus ja mukosiitti. Potilaan tulee saada terapeutista G-CSF:ää niin pian kuin mahdollista yliannostuksen toteamisen jälkeen. Muita asiaankuuluvia oireenmukaisia toimenpiteitä on käytettävä tarpeen mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Syöpälääkkeet, kasviaikaloidit ja muut luonnontuotteet, taksaanit, ATC-koodi: L01CD02

Vaikutusmekanismi

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

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Rintasyöpä

DOCETAXEL KABI, doksorubisiini ja syklofosfamidi -yhdistelmähoito: liitännäishoitona

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

Avoimen satunnaistetun monikeskustutkimuksen tulokset tukevat dosetakselin käyttöä liitännäishoitona potilaille, joilla on leikattavissa oleva paikallisiin imusolmukkeisiin levinnyt rintasyöpä ja KPS ≥ 80 % ikäryhmässä 18–70-vuotiaat. Positiivisten imusolmukkeiden lukumäärän perusteella tapahtuneen luokittelun (1–3, 4+) jälkeen 1491 potilasta satunnaistettiin saamaan joko dosetakselia 75 mg/m² tunnin kuluttua doksorubisiinin 50 mg/m² ja syklofosfamidin 500 mg/m² antamisesta (TAC-ryhmä) tai doksorubisiinia 50 mg/m², jota seurasi fluorourasiili 500 mg/m² ja syklofosfamidi 500 mg/m² (FAC-ryhmä). Molempia hoitoja annettiin joka 3. viikko 6 sykliä.

Dosetakseli annosteltiin 1 tunnin infuusiona, kaikki muut lääkevalmisteet annettiin laskimoboluksena päivänä 1. G-CSF:ää annettiin 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 po 10 vuorokautta alkaen jokaisen syklin 5. päivänä tai vastaavasti. Molemmissa haaroissa viimeisen kemoterapiasyklin jälkeen annettiin estrogeeni-/progesteronireseptoreita omaaville potilaille tamoksifeenia 20 mg päivittäin 5 vuoteen asti. Sätehoitoa liitännäishoitona annettiin paikallisten ohjeiden mukaisesti tutkimukseen osallistuneissa hoitopaikoissa 69 %:lle potilaista, jotka saivat TAC-hoitoa, ja 72 %:lle potilaista, jotka saivat FAC-hoitoa. Tutkimuksessa tehtiin kaksi välianalyysiä ja yksi loppuanalyysi. Ensimmäinen välianalyysi oli suunniteltu 3 vuoden päähän ajankohdasta, jolloin puolet tutkimuspotilaista oli rekrytoitu. Toinen välianalyysi tehtiin, kun kaiken kaikkiaan 400 DFS-tapahtumaa oli kirjattu, jonka tuloksena seuranta-ajan mediaani oli 55 kuukautta. Loppuanalyysi tehtiin, kun kaikki potilaat olivat käyneet 10-vuotisseurantatarkastuksessa (lukuun ottamatta niitä, joilla oli ollut DFS-tapahtuma, tai joiden osalta yhteydenpito oli katkennut ennen seurantaa). Tautivapaa elossaoloaika (DFS) oli ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma ja kokonaiselossaoloaika (OS) oli toissijainen tehoa 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 % ($p = 0,0043$). Kokonaiselossaoloaika 10 vuoden kohdalla oli myös merkitsevästi lisääntynyt TAC-ryhmässä verrattuna FAC-ryhmään (76 % vs. 69 %) eli absoluuttinen kuolemanriskin vähenemä oli 7 % ($p = 0,002$). Koska hyöty tautivapaaseen elossaolokaan (DFS) ja kokonaiselossaolokaan (OS) ei ollut tilastollisesti merkitsevä potilailla, joilla oli yli 4 positiivista imusolmuketta, TAC-hoidon hyöty/riski-suhdetta ei voitu täysin osoittaa loppuanalyysissä potilaille, joilla oli yli 4 positiivista imusolmuketta.

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

TAC-potilaiden mahdollisesti pääasiallisten ennustetekijöiden analyysi:

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

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

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

Avoimen satunnaistetun monikeskustutkimuksen tulokset tukevat DOCETAXEL KABI:n 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 DOCETAXEL KABIa 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 uusiutumiskorkeus 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. DOCETAXEL KABI annosteltiin 1 tunnin infuusiona, kaikki muut lääkkeet annettiin laskimonsisäisesti päivänä 1 joka 3. viikko. Primäärinen G-CSF-profylaksia tehtiin pakolliseksi TAC-ryhmässä 230 potilaan satunnaistamisen jälkeen. Gradus 4 neutropenian, kumeisen neutropenian ja neutropeenisten infektioiden esiintyvyys pieneni potilailla, jotka saivat primäärin G-CSF-profylaksian (ks. kohta 4.8). Molemmissa hoitoaaroissa viimeisen kemoterapiasyklin jälkeen potilaat, joilla oli ER+ ja/tai PgR+-tuumori, saivat tamoksifeeniä 20 mg kerran päivässä 5 vuoden ajan. Liitännäissädehoito annettiin paikallisten hoitosuositusten mukaan ja annettiin 57,3 %:lle potilaista, jotka saivat TAC-hoitoa ja 51,2 %:lle potilaista, jotka saivat FAC-hoitoa.

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

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

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

Seurantajakson aikana, jonka mediaani oli 10 vuotta ja 5 kuukautta, TAC-hoitoa saaneiden potilaiden riski kuolla oli 9 %:a pienempi verrattuna FAC-hoitoa saaneisiin potilaisiin (suhteellinen riski = 0,91, 95 % CI (0,63–1,32)). Elooon jääneiden osuus oli 93,7 %:a TAC-ryhmässä ja 91,4 % FAC-ryhmässä 8-vuoden seurannan jälkeen sekä 91,3 %:a TAC-ryhmässä ja 89 %:a FAC-ryhmässä 10-vuoden seurannan jälkeen.

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

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

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

Potilasjoukko	Potilaiden lukumäärä TAC-ryhmässä	Tautivapaa elossaolo	
		Riskisuhde*	95 % CI
Kaikki potilaat	539	0,68	0,49–0,93
Ikäkatgoria 1			
< 50 vuotta	260	0,67	0,43–1,05
≥ 50 vuotta	279	0,67	0,43–1,05

Potilasjoukko	Potilaiden lukumäärä TAC-ryhmässä	Tautivapaa elossaolo	
		Riskisuhde*	95 % CI
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			
Gradus 1 (sisältää luokittelemattoman graduksen)	64	0,79	0,24–2,6
Gradus 2	216	0,77	0,46–1,3
Gradus 3	259	0,59	0,39–0,9
Menopausaalinen status			
Premenopausaalinen	285	0,64	0,40–1
Postmenopausaalinen	254	0,72	0,47–1,12

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

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

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

TAC = dosetakseli, doksorubisiini ja syklofosfamidi

FAC = 5-fluorourasiili, doksorubisiini ja syklofosfamidi

CI = luottamusväli

ER = estrogeenireseptori

PR = progesteronireseptori

^aER/PR-negatiivinen tai Gradus 3 tai tuumorin koko > 5 cm

Riskisuhhteiden arvioinnissa käytettiin Coxin verrannollisten riskisuhhteiden mallia hoitoryhmän ollessa faktorina.

DOCETAXEL KABI monoterapiana

Dosetakselilla on tehty kaksi satunnaistettua faasin III vertailututkimusta metastasoinneissa rintasyövässä, 326 potilaalla alkyloivan lääkityksen epäonnistuttua ja 392 potilaalla antrasykliinilääkityksen epäonnistuttua, käyttäen suosituksenmukaista dosetakseliannosta, 100 mg/m² kolmen viikon välein.

Potilailla, joiden alkyloiva lääkitys ei tuottanut tulosta, dosetakselia verrattiin doksorubisiiniin (75 mg/m² kolmen viikon välein). Dosetakseli paransi hoitovastetta (52 % vs. 37 %, $p = 0,01$) ja lyhensi vasteen saavuttamiseen kulunutta aikaa (12 viikkoa vs. 23 viikkoa, $p = 0,007$) vaikuttamatta kokonaiselossaoloaikaan (dosetakseli 15 kk vs. doksorubisiini 14 kk, $p = 0,38$) tai taudin etenemisvapaaseen aikaan (dosetakseli 27 vk vs. doksorubisiini 23 vk, $p = 0,54$). Dosetakselia saaneista potilaista kolme (2 %) keskeytti hoidon nesteretention vuoksi, kun taas doksorubisiinia saaneista potilaista 15 (9 %) keskeytti sydäntoksisuuden vuoksi (kolme fataalia kongestiivista sydämen vajaatoimintaa).

Potilailla, joiden antrasykliinilääkitys ei tuottanut tulosta, dosetakselia verrattiin mitomysiini C:n ja vinblastiinin yhdistelmään (12 mg/m² kuuden viikon välein ja 6 mg/m² kolmen viikon välein). Dosetakseli paransi hoitovastetta (33 % vs. 12 %, $p < 0,0001$), pidensi taudin etenemisvapaata aikaa (19 vk vs. 11 vk, $p = 0,0004$) ja pidensi kokonaiselossaoloaikaan (11 kk vs. 9 kk, $p = 0,01$).

Näissä kahdessa faasin III tutkimuksessa dosetakselin turvallisuusprofiili oli faasin II tutkimuksissa todetun turvallisuusprofiilin mukainen (ks. kohta 4.8).

Avoimessa satunnaistetussa faasin III monikeskustutkimuksessa verrattiin dosetakselia ja paklitakselia ainoana sytostaattina hoidettaessa levinnyttä rintasyöpää potilailla, joiden aiempaan syövän kemoterapiaan oli pitänyt kuulua antrasykliini. Yhteensä 449 potilasta satunnaistettiin saamaan joko pelkästään dosetakselia 100 mg/m² yhden tunnin infuusiona tai paklitakselia 175 mg/m² kolmen tunnin infuusiona. Molempia hoitoja annettiin joka kolmas viikko. Vaikuttamatta ensisijaiseen päätetapahtumaan, kokonaisvasteeseen (32 % vs 25 %, $p = 0,10$) dosetakseli pidensi taudin etenemisvapaata aikaa (24,6 viikkoa vs 15,6 viikkoa; $p < 0,01$) ja elossaoloajan mediaania (15,3 kuukautta vs 12,7 kuukautta; $p = 0,03$).

Pelkkää dosetakselia saaneessa ryhmässä havaittiin enemmän G3/4 haittavaikutuksia (55,4 %) verrattuna paklitakseliryhmään (23,0 %).

DOCETAXEL KABI ja doksorubisiini -yhdistelmähoito

Laaja satunnaistettu faasin III tutkimus, johon osallistui 429 aikaisemmin hoitamattomaa, metastasoivaa tautia sairastavaa potilasta, on suoritettu käyttämällä seuraavia yhdistelmiä: doksorubisiini (50 mg/m²) yhdistettynä dosetakseliin (75 mg/m²) (AT-ryhmä) vs doksorubisiini (60 mg/m²) syklofosfamidiin (600 mg/m²) liitettynä (AC-ryhmä). Molempia hoitoja annettiin joka 3. viikko päivänä 1.

- Aika taudin uudelleen etenemiseen (TTP) oli merkitsevästi pidempi AT-ryhmässä kuin AC-ryhmässä, $p = 0,0138$. Mediaani TTP oli 37,3 viikkoa (95 % CI: 33,4–42,1) AT-ryhmässä ja 31,9 viikkoa (95 % CI: 27,4–36,0) AC-ryhmässä.
- Kokonaisvasteen määrä (ORR) oli merkitsevästi korkeampi AT-ryhmässä kuin AC-ryhmässä, $p = 0,009$. ORR oli 59,3 % (95 % CI: 52,8–65,9) AT-ryhmässä vs 46,5 % (95 % CI: 39,8–53,2) AC-ryhmässä.

Tässä tutkimuksessa AT-ryhmässä esiintyi enemmän vakavaa neutropeniaa (90 % vs 68,6 %), kuumeista neutropeniaa (33,3 % vs 10 %), infektioita (8 % vs 2,4 %), ripulia (7,5 % vs 1,4 %), asteniaa (8,5 % vs 2,4 %) ja kipua (2,8 % vs 0 %) kuin AC-ryhmässä. Ryhmässä AC esiintyi puolestaan enemmän vaikeaa anemiaa (15,8 % vs 8,5 %) kuin AT-ryhmässä ja lisäksi vakavaa sydäntoksisuutta esiintyi enemmän: kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (3,8 % vs 2,8 %), absoluuttinen LVEF:n aleneminen ≥ 20 % (13,1 % vs 6,1 %), absoluuttinen LVEF:n aleneminen ≥ 30 % (6,2 % vs 1,1 %). Toksisuuteen kuoli yksi potilas AT-ryhmässä (kongestiivinen sydämen vajaatoiminta) ja 4 potilasta AC-ryhmässä (yksi potilaista kuoli septiseen shokkiin ja kolmella oli kuoliinsyynä kongestiivinen sydämen vajaatoiminta).

Molemmissa ryhmissä EORTC-kyselyllä mitattu elämänlaatu oli vertailukelpoinen ja stabiili hoidon ja sitä seuraavan seurantavaiheen aikana.

DOCETAXEL KABI 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. Dosetakseli ja trastutsumabi yhdistelmä oli tehokas riippumatta siitä, olivatko potilaat saaneet aiemmin antrasykliinipohjaista kemoterapiaa liitännäishoitona. HER2-positiivisuuden määrittämiseksi käytetty testimenetelmä rekisteröintitutkimuksessa oli immunohistokemiallinen (IHC). Pieni osa potilaista testattiin käyttämällä FISH-menetelmää. Tässä tutkimuksessa 87 %:lla potilaista tauti oli IHC 3+ ja 95 %:lla tutkimuksen potilaista tauti oli IHC 3+ ja/tai FISH-positiivinen. Tehoa kuvaavat tulokset on koottu alla olevaan taulukkoon:

Parametri	Dosetakseli + trastutsumabi ¹ n = 92	Dosetakseli ¹ n = 94
Vaste (95 % CI)	61 % (50–71)	34 % (25–45)
Mediaani vasteen keston pituus (kk) (95 % CI)	11,4 (9,2–15,0)	5,1 (4,4–6,2)
Mediaani TTP (kk) (95 % CI)	10,6 (7,6–12,9)	5,7 (5,0–6,5)
Mediaani elossaoloaika (kk) (95 % CI)	30,5 ² (26,8-ne)	22,1 ² (17,6–28,9)

(TTP) = Aika taudin uudelleen etenemiseen: ”ne” tarkoittaa, että sitä ei voitu määrittää tai sitä ei oltu vielä saavutettu.

¹Täydellinen analyysi (intent-to-treat)

²Arvioitu mediaani elossaoloaika

DOCETAXEL KABI 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 solunsalpaajahoido, antrasykliini mukaan lukien, ei tuottanut tulosta. Tässä tutkimuksessa 255 potilasta satunnaistettiin dosetakselin (75 mg/m² yhden tunnin iv-infusiona joka kolmas viikko) ja kapesitabiinin (1250 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa kahden viikon ajan, jonka jälkeen viikon tauko) yhdistelmähoitoon. 256 potilasta satunnaistettiin hoitoon dosetakselilla yksinään (100 mg/m² yhden tunnin iv-infusiona joka kolmas viikko). 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-pienisoluihin keuhkosyöpä

Potilaat, jotka aikaisemmin ovat saaneet syövän kemoterapiaa sädehoitoon yhdistettynä tai ilman sitä

Faasin III tutkimuksessa aikaisemmin hoitoa saaneilla potilailla aika taudin uudelleen etenemiseen (12,3 viikkoa vs 7 viikkoa) ja kokonaiselossaolo olivat merkitsevästi pitempiä 75 mg/m² dosetakselilla parhaimpaan tukihoitoon verrattuna. Yhden vuoden elossaolo oli myös merkitsevästi pitempi dosetakselilla (40 %) vs paras tukihoito (16 %). Morfiinianalgeetin (p < 0,01), ei

morfiinikipulääkkeiden ($p < 0,01$), muiden sairauteen liittyvien lääkkeiden ($p = 0,06$) ja sädehoidon ($p < 0,01$) käyttö oli vähäisempää 75 mg/m²-dosetakselilla verrattuna vastaaviin arvoihin parhaassa tukihoidossa.

Kokonaisvasteen määrä oli 6,8 % arviointiin kelpuutetuilla potilailla ja vasteen kesto (mediaani) 26,1 viikkoa.

DOCETAXEL KABI yhdistelmänä platinayhdisteiden kanssa potilaille, jotka eivät ole aiemmin saaneet kemoterapiahoitoa

Faasin III tutkimuksessa 1218 potilasta, joilla oli ei leikattavissa oleva levinneisyysasteeltaan IIIB tai IV ei-pienisoluihin keuhkosityöpä, KPS oli ≥ 70 % ja jotka eivät aiemmin olleet saaneet tautiinsa syövän kemoterapiaa, satunnaistettiin saamaan joko dosetakselia (T) 75 mg/m² 1 tunnin infuusiona, jota seurasi välittömästi sisplatiini (Cis) 75 mg/m² 30–60 minuutin kuluessa joka kolmas viikko (TCis), dosetakselia (T) 75 mg/m² 1 tunnin infuusiona yhdistettynä karboplatiiniin (AUC 6 mg/ml.min) 30–60 minuutin kuluessa joka kolmas viikko tai vinorelbiiniä (V) 25 mg/m² annettuna 6–10 minuutin aikana päivinä 1, 8, 15, 22 ja sen jälkeen sisplatiinia 100 mg/m² annettuna päivänä 1 neljän viikon välein toistuvina sykleinä (VCis).

Elossaoloajat, mediaaniaika taudin etenemiseen ja hoitovaste tutkimusryhmille on esitetty seuraavassa taulukossa:

	TCis n = 408	VCis n = 404	Tilastollinen analyysi
Kokonaiselossaoloaika (Ensisijainen päätetapahtuma):			
Mediaani elossaoloaika (kk)	11,3	10,1	Riskisuhde: 1,122 [97,2 % CI: 0,937; 1,342]*
1 vuoden elossaolo (%)	46	41	Hoitojen välinen ero: 5,4 % [95 % CI: -1,1; 12,0]
2 vuoden elossaolo (%)	21	14	Hoitojen välinen ero: 6,2 % [95 % CI: 0,2; 12,3]
Mediaaniaika taudin etenemiseen (viikkoa):	22,0	23,0	Riskisuhde: 1,032 [95 % CI: 0,876; 1,216]
Kokonaisvaste (%):	31,6	24,5	Hoitojen välinen ero: 7,1 % [95 % CI: 0,7; 13,5]

*: Mukautettu korjauskertoimilla (taudin aste ja hoidon alue), jotka perustuivat arvioituun potilasjoukkoon.

Toissijaisiin päätetapahtumiin kuului muutos kivussa, globaalissa elämänlaatuarviossa EuroQoL-5D:n mukaan, keuhkosityövän oireiden mitta-asteikossa ja muutokset Karnofskyn suorituskyvyssä. Tulokset näistä päätetapahtumista tukivat ensisijaisten päätetapahtumien tuloksia.

Dosetakseli-karboplatiiniyhdistelmähoidolle ei voitu osoittaa samanarvoista eikä vähintään samanarvoista tehoa verrattuna VCis-yhdistelmähoitoon.

Eturauhassyöpä

Metastasoinut kastroaioresistentti eturauhassyöpä

Randomoidussa faasi III monikeskustutkimuksessa (TAX 327) tutkittiin dosetakselin tehoa ja turvallisuutta yhdistettynä prednisoniin tai prednisoloniin potilailla, joilla oli metastasoinut kastroaioresistentti eturauhassyöpä. 1006 potilasta, joilla KPS oli ≥ 60 , randomoitiin seuraaviin hoitoryhmiin:

- Dosetakseli 75 mg/m² joka 3. viikko 10 sykliä.

- Dosetakseli 30 mg/m² kerran viikossa 5 viikon ajan annettuna 6 viikon sykleissä, yhteensä 5 sykliä.
- Mitoksantroni 12 mg/m² joka 3. viikko 10 sykliä.

Kaikissa hoitoryhmissä annettiin hoidon ajan lisälääkityksenä 5 mg prednisonia tai prednisolonia kahdesti päivässä.

Potilailla, jotka saivat dosetakselia joka 3. viikko oli merkittävästi pidempi kokonaiselossaoloaika kuin mitoksantrioniryhmässä. Viikoittain dosetakselia saaneen hoitoryhmän elossaolon lisääntyminen ei poikennut tilastollisesti merkittävästi mitoksantrioniryhmästä. Tehoa osoittavat päätetapahtumat dosetakseliyhmissä verrattuna kontrolliryhmään on esitetty seuraavassa taulukossa:

Päätetapahtuma	Dosetakseli joka 3. viikko	Dosetakseli viikoittain	Mitoksantroni joka 3. viikko
Potilaiden lukumäärä	335	334	337
Mediaani elossaoloaika (kk)	18,9	17,4	16,5
95 % CI	(17,0–21,2)	(15,7–19,0)	(14,4–18,6)
Riskisuhde	0,761	0,912	-
95 % CI	(0,619–0,936)	(0,747–1,113)	-
p-arvo [†] *	0,0094	0,3624	-
Potilaiden lukumäärä	291	282	300
PSA** -vaste (%)	45,4	47,9	31,7
95 % CI	(39,5–51,3)	(41,9–53,9)	(26,4–37,3)
p-arvo*	0,0005	< 0,0001	-
Potilaiden lukumäärä	153	154	157
Kipuvaste (%)	34,6	31,2	21,7
95 % CI	(27,1–42,7)	(24,0–39,1)	(15,5–28,9)
p-arvo*	0,0107	0,0798	-
Potilaiden lukumäärä	141	134	137
Kasvainten vaste (%)	12,1	8,2	6,6
95 % CI	(7,2–18,6)	(4,2–14,2)	(3,0–12,1)
p-arvo*	0,1112	0,5853	-

[†]Stratifioitu log rank -testi

*Kynnys tilastolliselle merkitsevyydelle = 0,0175

**PSA: Prostataspesifinen antigeeni

Koska viikoittaisen dosetakselihoiton turvallisuusprofiili oli hieman parempi kuin dosetakselin annettuna 3 viikon välein, on mahdollista, että tietyt potilaat voivat hyötyä viikoittaisesta dosetakselihoitosta.

Tilastollisesti merkitseviä eroja elämänlaatuun liittyen ei voitu todeta eri hoitoryhmien välillä.

Metastasoanut hormonisensitiivinen eturauhassyöpä

STAMPEDE-tutkimus

Satunnaistetussa, monihaarisessa, monivaiheisessa monikeskustutkimuksessa (MAMS), jossa oli vaiheiden II ja III suhteen saumaton tutkimusasetelma (STAMPEDE – MRC PR08), arvioitiin dosetakselin turvallisuutta ja tehoa, kun sitä annettiin samanaikaisesti tavanomaisen hoidon (androgeenideprivaatiohoidon) kanssa potilaille, joilla oli suuren riskin paikallisesti edennyt tai metastasoanut hormonisensitiivinen eturauhassyöpä. Yhteensä 1 776 miespotilasta jaettiin tarkasteltaviin tutkimusryhmiin:

- tavanomainen hoito +dosetakseli 75 mg/m² joka 3. viikko kuuden syklin ajan
- pelkästään tavanomainen hoito.

Dosetakselihoito annettiin yhdessä 5 mg:n prednisoni- tai prednisolonihoidon kanssa, joka annosteltiin kaksi kertaa vuorokaudessa yhtäjaksoisesti.

1 776:sta satunnaistetusta potilaasta 1 086:lla (61 %:lla) oli metastasoinut tauti. Heistä 362 satunnaistettiin saamaan dosetakselia yhdistelmänä tavanomaisen hoidon kanssa, ja 724 sai pelkästään tavanomaista hoitoa.

Näillä metastasoinutta eturauhassyöpää sairastaneilla potilailla kokonaiselossaoloajan mediaani oli merkitsevästi pidempi dosetakselihoitoa saaneissa ryhmissä kuin pelkästään tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä: dosetakselin lisääminen tavanomaiseen hoitoon pidensi kokonaiselossaoloajan mediaania 19 kuukautta (suhteellinen riski = 0,76, 95 %:n luottamusväli = 0,62–0,92, $p = 0,005$).

Yhteenveto tehoa koskevista tuloksista metastasoinutta eturauhassyöpää sairastaneilla potilailla dosetakseliryhmässä ja kontrolliryhmässä on esitetty seuraavassa taulukossa:

Prednisoniin tai prednisoloniin ja tavanomaiseen hoitoon yhdistetyn dosetakselin teho metastasoinutta hormonisensitiivistä eturauhassyöpää sairastavien potilaiden hoidossa (STAMPEDE)

Päätetapahtuma	Dosetakseli + tavanomainen hoito	Pelkkä tavanomainen hoito
Metastasoinutta eturauhassyöpää sairastavien potilaiden lukumäärä	362	724
Kokonaiselossaoloajan mediaani (kk)	62	43
95 % CI	51–73	40–48
Mukautettu suhteellinen riski	0,76	
95 % CI	(0,62–0,92)	
p-arvo ^a	0,005	
FFS ^b		
Mediaani (kuukausia)	20,4	12
95 % CI	16,8–25,2	9,6–12
Mukautettu suhteellinen riski	0,66	
95 % CI	(0,57–0,76)	
p-arvo ^a	< 0,001	

^aUskottavuusosamäärätestin perusteella laskettu p-arvo, joka on mukautettu kaikkien korjauskertoimien (paitsi keskuksen ja suunnitellun hormonihoiton) suhteen ja stratifioitu tutkimusvaiheen mukaan

^bFFS (failure-free survival): aika satunnaistamisesta siihen, että ilmeni ensimmäisen kerran näyttöä vähintään yhdestä seuraavista tapahtumista: biokemiallinen epäonnistuminen (määriteltiin PSA-arvon suurenemiseksi 50 % 24 viikon pohjalukemaan verrattuna siten, että arvo on suurempi kuin 4 ng/ml ja se on vahvistettu uusintatutkimuksella tai hoidolla); taudin eteneminen joko paikallisesti, imusolmukkeissa tai systeemissä etäpesäkkeissä; luustoon liittyvä tapahtuma tai eturauhassyövän aiheuttama kuolema.

CHAARTED-tutkimus

Satunnaistetussa vaiheen III monikeskustutkimuksessa (CHAARTED) arvioitiin dosetakselin turvallisuutta ja tehoa, kun sitä annettiin androgeenideprivaatiohoidon (ADT) alussa potilaille, joilla oli metastasoinut hormonisensitiivinen eturauhassyöpä. Yhteensä 790 miespotilasta jaettiin kahteen hoitoryhmään:

- androgeenideprivaatiohoito + androgeenideprivaatiohoidon alussa joka 3. viikko kuuden syklin ajan annettu dosetakseli 75 mg/m²
- pelkkä androgeenideprivaatiohoito.

Kokonaiselossaoloajan mediaani oli merkitsevästi pidempi dosetakselihoitoa saaneessa ryhmässä kuin pelkästään androgeenideprivaatiohoitoa saaneessa ryhmässä: dosetakselin lisääminen androgeenideprivaatiohoitoon pidensi kokonaiselossaoloajan mediaania 13,6 kuukautta (suhteellinen riski (HR) = 0,61, 95 %:n luottamusväli (CI) = 0,47–0,80, p = 0,0003).

Yhteenveto tehoa koskevista tuloksista dosetakseli-ryhmässä ja kontrolliryhmässä on esitetty seuraavassa taulukossa:

Dosetakselin ja androgeenideprivaatiohoidon teho metastasoinutta hormonisensitiivistä eturauhassyöpää sairastavien potilaiden hoidossa (CHAARTED)

Päätetapahtuma	Dosetakseli + ADT	Pelkkä ADT
Potilaiden lukumäärä	397	393
Kokonaiselossaoloajan mediaani (kk)		
Kaikki potilaat	57,6	44,0
95 % CI	49,1–72,8	34,4–49,1
Mukautettu suhteellinen riski	0,61	--
95 % CI	(0,47–0,80)	--
p-arvo ^a	0,0003	--
Etenemisvapaa elossaoloaika		
Mediaani (kuukausia)	19,8	11,6
95 % CI	16,7–22,8	10,8–14,3
Mukautettu suhteellinen riski	0,60	--
95 % CI	0,51–0,72	--
p-arvo [*]	p < 0,0001	--
PSA-vaste** 6 kuukauden kohdalla – N (%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p-arvo ^{a*}	< 0,0001	--
PSA-vaste** 12 kuukauden kohdalla – N (%)	110 (27,7)	66 (16,8)
p-arvo ^{a*}	< 0,0001	--
Aika kastratioresistentin eturauhassyövän kehittymiseen ^b		
Mediaani (kuukausia)	20,2	11,7
95 % CI	(17,2–23,6)	(10,8–14,7)
Mukautettu suhteellinen riski	0,61	--
95 % CI	(0,51–0,72)	--
p-arvo ^{a*}	< 0,0001	--
Aika kliiniseen etenemiseen ^c		
Mediaani (kuukausia)	33,0	19,8
95 % CI	(27,3–41,2)	(17,9–22,8)
Mukautettu suhteellinen riski	0,61	--
95 % CI	(0,50–0,75)	--
p-arvo ^{a*}	< 0,0001	--

Päätetapahtuma	Dosetakseli + ADT	Pelkkä ADT
----------------	-------------------	------------

^aAikaa tapahtumaan kuvaavat muuttujat: Stratifioitu log rank -testi.

Vastemuuttujat: Fisherin tarkka testi

* p-arvo deskriptiivistä tarkoitusta varten.

**PSA-vaste: Prostataspesifiseen antigeeniin liittyvä vaste: PSA-arvo < 0,2 ng/ml kahdessa vähintään 4 viikon välein tehdyssä peräkkäisessä mittauksessa.

^bAika kastroatioresistentin eturauhassyövän kehittymiseen = aika satunnaistamisesta taudin etenemiseen PSA-pitoisuuden perusteella tai kliiniseen etenemiseen (oireisten luustometastaasien lisääntymiseen, RECIST-kriteerien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) mukaan määriteltyn etenemiseen tai syövästä johtuvaan kliinisen tilan heikkenemiseen tutkijalääkärin arvion perusteella), sen mukaan, mikä tapahtui ensin.

^cAika kliiniseen etenemiseen = aika satunnaistamisesta taudin kliiniseen etenemiseen (luustometastaasien aiheuttamien oireiden lisääntymiseen; RECIST-kriteerien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) mukaan määriteltyn etenemiseen tai syövästä johtuvaan kliinisen tilan heikkenemiseen tutkijalääkärin arvion perusteella).

Mahalaukun adenokarsinooma

Avoin satunnaistettu monikeskustutkimus suoritettiin dosetakselin turvallisuuden ja tehokkuuden arvioimiseksi niiden potilaiden hoidossa, joilla oli mahalaukun metastasoiva adenokarsinooma, mukaan lukien ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooma, ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet kemoterapiaa metastasoineeseen tautiin. Yhteensä 445 potilasta, joiden KPS oli > 70, hoidettiin joko dosetakselilla (T) (75 mg/m² päivänä 1) yhdistettynä sisplatiiniin (C) (75 mg/m² päivänä 1) ja 5-fluorourasiiliin (F) (750 mg/m² päivässä 5 päivän ajan) tai sisplatiinilla (100 mg/m² päivänä 1) yhdistettynä 5-fluorourasiiliin (1000 mg/m² päivässä 5 päivän ajan). TCF-hoitoryhmän hoitojakso oli 3 viikkoa ja CF-hoitoryhmän 4 viikkoa. Annettujen hoitojaksojen mediaanilukumäärä potilasta kohden oli TCF-hoitoryhmässä 6 (vaihteluväli 1–16) verrattuna CF-hoitoryhmän 4:ään (vaihteluväli 1–12). Aika taudin etenemiseen (TTP) oli ensisijainen päätetapahtuma. Riskin vähenemä taudin etenemiseen oli 32,1 % pienempi ja siihen liittyi merkitsevästi pidempi TTP (p = 0,0004) TCF-hoitoryhmän eduksi. Myös kokonaiselossaoloaika, johon liittyi kuolleisuuden riskin vähenemä 22,7 %:lla, oli merkittävästi pidempi (p = 0,0201) TCF-hoitoryhmän eduksi. Tulokset hoidon tehosta on yhdistetty seuraavassa taulukossa:

Dosetakselin teho mahalaukun adenokarsinoomaa sairastavien potilaiden hoidossa

Päätetapahtuma	TCF n = 221	CF n = 224
Mediaani TTP (kuukausia) (95 % CI)	5,6 (4,86–5,91)	3,7 (3,45–4,47)
Riskisuhde (95 % CI)	1,473 (1,189–1,825)	
*p-arvo	0,0004	
Mediaani elossaoloaika (kk) (95 % CI)	9,2 (8,38–10,58)	8,6 (7,16–9,46)
2 vuoden arvio (%)	18,4	8,8
Riskisuhde (95 % CI)	1,293 (1,041–1,606)	
*p-arvo	0,0201	
Kokonaisvaste (CR+PR) (%)	36,7	25,4
p-arvo	0,0106	
Etenevän taudin paras kokonaisvaste (%)	16,7	25,9

*Ei-stratifioitu log rank -testi

Alaryhmäanalyyssit iän, sukupuolen ja rodun suhteen olivat edullisempia TCF-hoitoryhmälle verrattuna CF-hoitoryhmään.

Elossaoloajan päivittävä analyysi, joka suoritettiin 41,6 kuukauden mediaaniseuranta-ajalla, ei enää osoittanut tilastollisesti merkitsevää 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 suorituskyvyn lopulliseen huononemiseen ($p = 0,0088$).

Pään ja kaulan alueen syöpä

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annetaan sädehoitoa (TAX 323). Dosetakselin tehoa ja turvallisuutta pään ja kaulan alueen levyepiteelisyövän (SCCHN) induktiohoidossa tutkittiin faasin III avoimessa satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa (TAX323). Tässä tutkimuksessa 358 potilasta, joilla oli paikallisesti levinnyt SCCHN, jota ei voinut leikata, ja joiden suorituskyluokka WHO:n asteikolla oli 0 tai 1, satunnaistettiin kahteen tutkimusryhmään. Dosetakseli-ryhmän 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 kokonaiselossaoloaika oli myös merkitsevästi pitempi TPF-ryhmässä verrattuna PF-ryhmään (mediaani OS: 18,6 vs. 14,5 kuukautta) kuolleisuuden riskin vähenemän ollessa 28 %, $p = 0,0128$. Tulokset hoidon tehosta on esitetty seuraavassa taulukossa:

Dosetakselin teho ei leikattavissa olevan paikallisesti levinneen pään ja kaulan alueen levyepiteelisyövän (SCCHN) alkuhoidossa (Intent-to-Treat-analyysi)

Päätetapahtuma	Dosetakseli + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Mediaaniaika taudin etenemiseen (kuukausia) (95 % CI)	11,4 (10,1–14,0)	8,3 (7,4–9,1)

Päätetapahtuma	Dosetakseli + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Mukautettu riskisuhde (95 % CI) *p-arvo	0,70 (0,55–0,89) 0,0042	
Mediaani elossaoloaika (kuukausia) (95 % CI) Riskisuhde (95 % CI) **p-arvo	18,6 (15,7–24,0)	14,5 (11,6–18,7)
	0,72 (0,56–0,93) 0,0128	
Paras kokonaisvaste kemoterapiaan (%) (95 % CI) ***p-arvo	67,8 (60,4–74,6)	53,6 (46,0–61,0)
	0,006	
Paras kokonaisvaste tutkimushoitoon [kemoterapia+/- sädehoito] (%) (95 % CI) ***p-arvo	72,3 (65,1–78,8)	58,6 (51,0–65,8)
	0,006	
Mediaani vasteen kesto kemoterapia ± sädehoito (kuukausia) (95 % CI) Riskisuhde (95 % CI) **p-arvo	n = 128 15,7 (13,4–24,6)	n = 106 11,7 (10,2–17,4)
	0,72 (0,52–0,99) 0,0457	

Riskisuhde alle 1 suosii dosetakseli + sisplatiini + 5 FU:n kombinaation hyödyllisyyttä

* Cox-malli (vakiointi primäärikasvaimen paikan, TN-luokkien sekä WHO-suorituskyvyn mukaan)

** Log rank -testi

*** Chin neliötesti

Elämänlaatuparametrit

TPF-hoitoa saaneet potilaat kokivat merkitsevästi vähemmän huonontumista elämänlaatua mittaavissa parametreissa verrattuna PF-hoitoryhmään (p = 0,01, käyttäen EORTC QLQ-C30 -mittaria).

Kliiniset hyötyparametrit

Toimintakykyä mittaavissa pään- ja kaulan (PSS-HN)-testeissä, jotka on suunniteltu mittaamaan puheen ymmärrettävyyttä, kykyä syödä julkisella paikalla ja ruokavalion laatua, tulokset olivat merkitsevästi paremmat TPF-ryhmässä verrattuna PF-ryhmään.

Mediaaniaika WHO-suorituskykyluokan ensimmäiseen huonontumiseen oli merkitsevästi pitempi TPF-ryhmässä verrattuna PF-ryhmään. Kivun voimakkuuspisteet paranivat hoidon aikana molemmissa ryhmissä viitaten kivun hoidon olleen riittävää.

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annetaan kemosädehoitoa (TAX324).

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. Teho- ja turvallisuusarviossa keskityttiin ainoastaan elossaolopäätetapahtumiin ja ko. elimen säilyttämisen onnistumista ei virallisesti arvioitu.

Dosetakseliryhmään kuuluneet potilaat saivat dosetakselia (T) 75 mg/m² laskimoinfuusiona päivänä 1, jonka jälkeen annettiin sisplatiinia (P) 100 mg/m² 30 minuutin – 3 tunnin laskimonsisäisenä infuusiona, jonka jälkeen annettiin jatkuvana laskimonsisäisenä infuusiona 5-fluorourasiilia (F) 1000 mg/m²/vrk päivien 1–4 ajan. Hoito toistettiin 3 viikon välein 3 sykliä. Kaikki potilaat, joilla ei ollut etenevää tautia, saivat protokollan mukaista kemosädehoitoa. Vertailuryhmään kuuluneet potilaat saivat sisplatiinia (P) 100 mg/m² 30 minuutin – 3 tunnin laskimonsisäisenä infuusiona päivänä 1, jonka jälkeen annettiin jatkuvana laskimonsisäisenä infuusiona 5-fluorourasiilia (F) 1000 mg/m²/vrk päivien 1–5 ajan. Hoito toistettiin 3 viikon välein 3 sykliä. Kaikki potilaat, joilla ei ollut etenevää tautia, saivat protokollan mukaista kemosädehoitoa.

Molempiin hoitoryhmiin kuuluvat potilaat saivat 7 viikkoa kemosädehoitoa, jonka jälkeen annettiin induktiokemoterapiaa 3–8 viikkoa viimeisen kemoterapiasyklin alkamisen jälkeen (päivät 22–56 viimeisestä syklistä). Sätehoidon aikana annettiin karboplatiinia (AUC 1,5) viikoittain yhden tunnin laskimonsisäisenä infuusiona enintään 7 annosta. Sädetyt annettiin kerran päivässä annettavana fraktiona (2 Gy/vrk, 5 päivää viikossa 7 viikon ajan, kokonaisannoksen ollessa 70–72 Gy). Primaarikasvaimen operaatio ja/tai neck-dissektio oli mahdollista milloin tahansa kemosädehoidon lopettamisen jälkeen. Kaikki dosetakselitutkimusryhmään kuuluneet potilaat saivat antibiootteja profylaktisesti. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli elossaolo (OS, overall survival), joka oli merkittävästi pidempi (log-rank-testi, $p = 0,0058$) dosetakselia sisältävässä hoidossa verrattuna PF:ään (mediaani OS: 70,6 vs. 30,1 kuukautta). Kuolleisuuden riski väheni 30 % verrattuna PF:ään (riskisuhde (HR) = 0,70, 95 % luottamusväli (CI) = 0,54–0,90) 41,9 kuukauden mediaani seuranta-aikana. Toissijainen päätetapahtuma PFS osoitti, että riski taudin etenemiseen tai kuolemaan väheni 29 % ja PFS:n mediaani parani 22 kuukautta (35,5 kuukautta TPF:llä ja 13,1 kuukautta PF:llä). Tämä oli merkitsevää myös tilastollisesti (HR = 0,71; 95 % CI 0,56–0,90; log-rank-testi $p = 0,004$). Tehokkuustulokset on esitetty alla olevassa taulukossa.

Dosetakselin tehokkuus induktiohoidossa potilailla, joilla on paikallisesti levinnyt SCCHN (Intent-to-Treat-analyysi)

Päätetapahtuma	Dosetakseli + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Mediaani kokonaiselossaoloaika (kk) (95 % CI) Riskisuhde: (95 % CI) *p-arvo	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9–51,5)
	0,70 (0,54–0,90) 0,0058	
Mediaaniaika taudin etenemiseen (kk) (95 % CI) Riskisuhde: (95 % CI) **p-arvo	35,5 (19,3-NA)	13,1 10,6–20,2
	0,71 0,56–0,90 0,004	
Paras kokonaisvaste (CR + PR) kemoterapiaan (%) (95 % CI) ***p-arvo	71,8 (65,8–77,2)	64,2 (57,9–70,2)
	0,070	
Paras kokonaisvaste (CR + PR) tutkimushoitoon [kemoterapia +/- kemosädehoito] (%) (95 % CI) ***p-arvo	76,5 (70,8–81,5)	71,5 (65,5–77,1)
	0,209	

Riskisuhde pienempi kuin 1 suosii dosetakseli + sisplatiini + fluorourasiilihoitoa

*Adjustoimaton log-rank-testi

**Adjustoimaton log-rank-testi, ei adjustoitu monimuuttujille

***Chi-neliötesti, ei adjustoitu monimuuttujille

NA-ei sovellettavissa (not applicable)

5.2 Farmakokinetiikka

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, jossa α - ja β -vaiheiden sekä γ - eli terminaalivaiheen puoliintumisajat ovat vastaavasti 4 min, 36 min ja 11,1–17,5 tuntia, kun näytteitä otetaan 24 tunnin aikana. Vielä eräissä tutkimuksissa, jossa arvioitiin samankaltaisina annoksina (75–100 mg/m²) annetun dosetakselin farmakokinetiikkaa potilailla pidemmän ajanjakson kuluessa (22 vuorokauden aikana), todettiin terminaalisen eliminaation puoliintumisajan olevan pidempi, keskimäärin 91–120 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 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 fosfaatin kohoaminen vähintään 2,5 kertaa yli normaaliarvojen ylärajan) ja kokonaispuhdistumien alenemista keskimäärin 27 % (ks. kohta 4.2).

Nesteen kertyminen elimistöön

Dosetakselin puhdistuma ei muuttunut potilailla, joilla esiintyi lievistä kohtalaiseen asteista nesteretentiaa eikä tietoja potilaista, joilla nesteretentio oli vaikeaa, ole saatavilla.

Yhdistelmähoito

Doksorubisiini

Yhdistelmänä käytettäessä dosetakseli ei vaikuta doksorubisiin puhdistumaan eikä doksorubisiinolin (doksorubisiinin metaboliitti) tasoihin plasmassa. Dosetakselin, doksorubisiin ja sysklofosfamidin farmakokinetiikkaan ei vaikuttanut näiden lääkkeiden anto samanaikaisesti.

Kapesitabiini

Faasi I -tutkimuksessa, jossa selvitettiin kapesitabiinin vaikutusta dosetakselin farmakokinetiikkaan ja päinvastoin, ei havaittu kapesitabiinilla olevan vaikutusta dosetakselin farmakokinetiikkaan ($C_{\max}$ ja AUC) eikä dosetakselilla kapesitabiinin päämetaboliitin, 5'-DFUR:n, farmakokinetiikkaan.

Sisplatiini

Dosetakselin puhdistuma yhdistelmähoidossa sisplatiinin kanssa oli samanlainen kuin monoterapian jälkeen. Sisplatiinin farmakokineettinen profiili annosteltuna pian dosetakseli-infuusion jälkeen on samanlainen kuin sisplatiinilla yksinään.

Sisplatiini ja 5-fluorourasiili

Dosetakselin, sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin yhteisannostelulla 12 potilaalle, joilla oli kiinteitä kasvaimia, ei ollut vaikutusta yksittäisten lääkkeiden farmakokinetiikkaan.

Prednisoni ja deksametasoni

Prednisonin vaikutusta dosetakselin farmakokinetiikkaan käytettäessä tavanomaista deksametasoniesilääkitystä 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 genotoksinen aneugeenisella mekanismilla *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

Vedetön sitruunahappo (pH:n säätöön)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

2 vuotta.

Injektiopullon avaamisen jälkeen

Yksi injektiopullo on yhtä käyttökertaa varten ja sen sisältö on käytettävä heti avaamisen jälkeen. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikainen säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Infuusiopussiin lisäämisen jälkeen

Käyttökuntoon saattaminen/laimentaminen on mikrobiologiselta kannalta tehtävä kontrolloiduissa ja aseptisissä olosuhteissa, ja lääkevalmiste on käytettävä heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikainen säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Suosittelusten mukaisesti infuusiopussiin lisätyn dosetakseli-infuusioliuoksen säilyvyys alle 25 °C:n lämpötilassa on 6 tuntia. Valmiste on käytettävä 6 tunnin kuluessa (mukaan lasketaan infuusion laskimoon antamiseen kuluva yksi tunti).

Tämän lisäksi ohjeiden mukaan valmistetun infuusioliuoksen fysikaalinen ja kemiallinen stabiilius on osoitettu ei-PVC pusseissa 48 tuntiin saakka, kun infuusioliuos säilytetään 2–8 °C:ssa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

10 ml:n kirkas, väritön tyyppin I lasinen injektiopullo, joka on suljettu flurotec-kumitulpalla ja oranssilla irti napsautettavalla alumiinisinetillä ja joka sisältää 9 ml konsentraattia.

Yksi pakkaus sisältää yhden injektiopullon.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

DOCETAXEL KABI on syöpälääke ja sen käsittelyssä ja käyttökuntoon saattamisessa on muiden mahdollisesti toksisten yhdisteiden tavoin oltava varovainen. Suojakäsineiden käyttöä suositellaan.

Jos DOCETAXEL KABI -konsentraattia tai -infuusioliuosta pääsee iholle, pese alue heti perusteellisesti vedellä ja saippualla. Jos DOCETAXEL KABI -konsentraattia tai -infuusioliuosta pääsee kosketuksiin limakalvojen kanssa, pese alue heti huolellisesti vedellä.

Valmistautuminen valmisteen antamiseen laskimoon

Infuusioliuoksen valmistaminen

ÄLÄ käytä kahdesta injektiopullost (konsentraatista ja liuottimesta) koostuvia muita dosetakselivalmisteita samanaikaisesti tämän lääkevalmisteen (DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml) infuusiokonsentraatin, liuosta varten) kanssa.

DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten, EI tarvitse laimentaa liuottimella, vaan se on valmis lisättäväksi infuusioliuokseen.

Yksi injektiopullo on yhtä käyttökertaa varten ja sen sisältö on käytettävä heti.

Jos injektiopulloja on säilytetty jääkaapissa, anna tarvittavan määrän DOCETAXEL KABI -kotelaita olla huoneenlämmössä alle 25 °C viisi minuuttia ennen käyttöönottoa. Potilaan tarvitsemaan annokseen saatetaan tarvita useampia kuin yksi injektiopullo infuusiokonsentraattia, liuosta varten. Vedä tarvittava määrä DOCETAXEL KABI -infuusiokonsentraattia, liuosta varten, aseptisesti kalibroituun ruiskuun.

DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml -injektiopullon sisältämä konsentraatti sisältää 20 mg/ml dosetakselia.

Tarvittava tilavuus DOCETAXEL KABI -infuusiokonsentraattia, liuosta varten, on injisoitava kerta-injektiona (yhellä kertaa) 250 ml:n infuusiopussiin tai -pulloon, joka sisältää joko 5-prosenttista glukoosiliuosta tai 9 mg/ml natriumkloridi-infusioliuosta (0,9 %).

Jos tarvitaan suurempi annos kuin 190 mg dosetakselia, infuusionesteen määrää on lisättävä siten, että dosetakseli-pitoisuutta 0,74 mg/ml ei ylitetä.

Sekoita infuusiopussia tai -pulloa käsin keinuvalla liikkeellä.

Infuusiopussin sisältämä liuos on käytettävä alle 25 °C:n lämpötilassa 6 tunnin kuluessa, mihin lasketaan mukaan infuusion antamiseen potilaalle kuluva yksi tunti.

Muiden parenteraalisten lääkevalmisteiden tavoin myös DOCETAXEL KABI -infusioliuos on tarkistettava silmämääräisesti ennen käyttöä ja sakkaa sisältävä liuos on hävitettävä.

Dosetakseli-infuusio on ylikylläinen, joten siinä saattaa ajan mittaan esiintyä kiteytymistä. Jos kiteitä ilmaantuu, liuosta ei saa enää käyttää, vaan se on hävitettävä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/770/004

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22. toukokuuta 2012
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23. helmikuuta 2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT JA RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfingstweide 53
61169 Friedberg
Saksa

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT

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 määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT JA 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 sovitujen 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

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

dosetakseli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi ml konsentraattia sisältää 20 mg vedetöntä dosetakselia.

Yksi 1 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää 20 mg dosetakselia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: polysorbaatti 80, vedetön etanoli (ks. lisätietoja pakkausselosteesta), vedetön sitruunahappo (pH:n säätöön).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

1 injektiopullo 1 ml = 20 mg

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Valmis lisättäväksi infuusionesteeseen.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon.

Kerta-annosinjektiopullo.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytostaatti

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Exp

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/770/005

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

dosetakseli

Laskimoon

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Exp

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 ml = 20 mg

6. MUUTA

Sytostaatti

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

dosetakseli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi ml konsentraattia sisältää 20 mg vedetöntä dosetakselia.

Yksi 4 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää 80 mg dosetakselia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: polysorbaatti 80, vedetön etanoli (ks. lisätietoja pakkausselosteesta), vedetön sitruunahappo (pH:n säätöön).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

1 injektiopullo 4 ml = 80 mg

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Valmis lisättäväksi infuusionesteeseen.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon.

Kerta-annosinjektiopullo.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytostaatti

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Exp

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/770/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

dosetakseli

Laskimoon

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Exp

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

4 ml = 80 mg

6. MUUTA

Sytostaatti

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

DOCETAXEL KABI 120 mg 6 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

dosetakseli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi ml konsentraattia sisältää 20 mg vedetöntä dosetakselia.

Yksi 6 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää 120 mg dosetakselia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: polysorbaatti 80, vedetön etanoli (ks. lisätietoja pakkausselosteesta), vedetön sitruunahappo (pH:n säätöön).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

1 injektiopullo 6 ml = 120 mg

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Valmis lisättäväksi infuusionesteeseen.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon.

Kerta-annosinjektiopullo.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytostaatti

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Exp

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/770/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

DOCETAXEL KABI 120 mg 6 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

dosetakseli

Laskimoon

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Exp

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6 ml = 120 mg

6. MUUTA

Sytostaatti

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

dosetakseli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi ml konsentraattia sisältää 20 mg vedetöntä dosetakselia.

Yksi 8 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää 160 mg dosetakselia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: polysorbaatti 80, vedetön etanoli (ks. lisätietoja pakkausselosteesta), vedetön sitruunahappo (pH:n säätöön).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

1 injektiopullo 8 ml = 160 mg

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Valmis lisättäväksi infuusionesteeseen.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon.

Kerta-annosinjektiopullo.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytostaatti

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Exp

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/770/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

dosetakseli

Laskimoon

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Exp

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

8 ml = 160 mg

6. MUUTA

Sytostaatti

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

dosetakseli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi ml konsentraattia sisältää 20 mg vedetöntä dosetakselia.

Yksi 9 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää 180 mg dosetakselia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: polysorbaatti 80, vedetön etanoli (ks. lisätietoja pakkausselosteesta), vedetön sitruunahappo (pH:n säätöön).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

1 injektiopullo 9 ml = 180 mg

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Valmis lisättäväksi infuusionesteeseen.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon.

Kerta-annosinjektiopullo.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytostaatti

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Exp

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/770/004

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

dosetakseli

Laskimoon

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Exp

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

9 ml = 180 mg

6. MUUTA

Sytostaatti

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

DOCETAXEL KABI 20 mg/1 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 DOCETAXEL KABI on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät DOCETAXEL KABI -valmistetta
3. Miten DOCETAXEL KABI -valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. DOCETAXEL KABI -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä DOCETAXEL KABI on ja mihin sitä käytetään

Lääkkeen nimi on DOCETAXEL KABI. Sen vaikuttava aine on dosetakseli. Dosetakselia uutetaan marjakuusen neulasista.

Dosetakseli kuuluu taksoidit-nimiseen syöpälääkkeiden ryhmään.

Lääkärisi on määrännyt DOCETAXEL KABI -valmistetta rintasyövän, tiettyntyyppisen keuhkosityövän (ei-pienisoluisen keuhkosityövän), eturauhassyövän, mahasyövän tai pään ja kaulan alueen syövän hoitoon:

- edenneen rintasyövän hoidossa DOCETAXEL KABI voidaan antaa joko yksinään tai yhdistelmänä doksorubisiinin, trastutsumabin tai kapesitabiinin kanssa
- varhaisvaiheessa todetun rintasyövän, joka on levinnyt tai ei ole levinnyt paikallisiin imusolmukkeisiin, hoidossa DOCETAXEL KABI voidaan antaa yhdessä doksorubisiinin ja syklofosamidin kanssa
- keuhkosityövän hoidossa DOCETAXEL KABI voidaan antaa joko yksinään tai yhdistelmänä sisplatiinin kanssa
- eturauhassyövän hoidossa DOCETAXEL KABI annetaan yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa
- etäpesäkkeisen mahasyövän hoidossa DOCETAXEL KABI annetaan yhdistelmänä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa
- pään ja kaulan alueen syövässä DOCETAXEL KABI annetaan yhdistelmänä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät DOCETAXEL KABI -valmistetta

Sinulle ei saa antaa DOCETAXEL KABI -valmistetta

- jos olet allerginen (yliherkkä) dosetakselille tai DOCETAXEL KABI -valmisteen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos veren valkosolujen määrä on liian alhainen
- jos sinulla on vakava maksasairaus.

Varoitukset ja varotoimet

Ennen jokaista DOCETAXEL KABI -hoitoa sinulta tullaan ottamaan verikoe, jotta varmistuttaisiin siitä, että sinulla on DOCETAXEL KABI -hoitoa varten tarpeeksi verisoluja ja että maksasi toiminta on riittävä. Sinulla saattaa ilmetä kuumetta tai tulehduksia, jos veren valkosolumäärissä on häiriöitä.

Kerro lääkärille, sairaala-apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle välittömästi, jos sinulla on vatsakipua tai vatsan arkuutta, ripulia, verenvuotoa peräsuolesta, verta ulosteessa tai kuumetta. Nämä oireet voivat olla ensimmäisiä merkkejä vakavasta ruoansulatuskanavan myrkkyyvaikutuksesta, joka voi johtaa kuolemaan. Lääkärin on huomioitava nämä oireet välittömästi.

Kerro lääkärille, sairaala-apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos sinulla on näköhäiriötä. Jos sinulla on näköhäiriöitä, erityisesti näön hämärtymistä, silmäsi ja näkösi on tutkittava välittömästi.

Kerro lääkärille, sairaala-apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos olet aiemmin saanut allergisen reaktion paklitakselihoidosta.

Kerro lääkärille, sairaala-apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos sinulla on sydänongelmia.

Jos sinulle kehittyy äkillisiä keuhko-ongelmia tai olemassa olevat pahenevat (kuume, hengenahdistus, yskä), kerro välittömästi lääkärille, sairaala-apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Lääkäri saattaa lopettaa hoitosi välittömästi.

Sinua pyydetään ottamaan esilääkityksenä kortisonitabletteja, kuten deksametasonia, päivää ennen DOCETAXEL KABI -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 DOCETAXEL KABI -infuusion jälkeen.

Hoidon aikana sinulle voidaan antaa muita lääkkeitä verisolumäärän ylläpitämiseksi.

DOCETAXEL KABI -hoidon yhteydessä on raportoitu vakavia ihovaivoja, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN) ja akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP):

- Stevens-Johnsonin oireyhtymän ja toksisen epidermaalisen nekrolyysin oireita voivat olla rakkalamuodostus, hilseily tai verenvuoto millä tahansa ihoalueella (mukaan lukien huulet, silmät, suu, nenä, sukupuolielimet, kädet ja jalat), ja niiden yhteydessä saattaa ilmetä ihottumaa. Samanaikaisesti saattaa ilmetä flunssan kaltaisia oireita, kuten kuumetta, vilunväristyksiä tai lihaskipuja.
- Akuutin yleistyneen eksantematoottisen pustuloosin oireita voivat olla punoittava, hilseilevä, laajalle levinnyt ihottuma, johon liittyy paukamia turvonneen ihon alla (myös ihopoimuissa, vartalolla ja yläraajoissa), sekä rakkulat, joiden yhteydessä ilmenee kuumetta.

Jos sinulla ilmenee vaikea ihoreaktio tai mikä tahansa edellä kuvatuista reaktioista, ota välittömästi yhteys lääkäriin tai muuhun terveydenhuollon ammattilaiseen.

Kerro lääkärille, sairaala-apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle ennen DOCETAXEL KABI -hoidon aloittamista, jos sinulla on munuaisvaivoja tai suurentunut veren virtsahappopitoisuus.

DOCETAXEL KABI sisältää alkoholia. Käänny lääkärin puoleen, jos sinulla on alkoholiriippuvuus, epilepsia tai maksan vajaatoimintaa. Ks. myös kohta DOCETAXEL KABI sisältää etanolia (alkoholia).

Muut lääkevalmisteet ja DOCETAXEL KABI

Tämän lääkevalmisteen sisältämä alkoholi saattaa muuttaa muiden lääkkeiden vaikutusta. Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, jos parhaillaan käytät muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille tai sairaala-apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt. Tämä siksi, että DOCETAXEL KABI tai muut lääkkeet eivät mahdollisesti vaikuta niin tehokkaasti kuin oletetaan ja saatat helpommin saada haittavaikutuksia.

Raskaus, imetys ja suvunjatkamiskyky

Kysy lääkäriltä neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden ja imetyksen aikana.

DOCETAXEL KABI -valmistetta EI saa antaa raskauden aikana, ellei lääkäri ole sitä selvästi määrännyt.

Et saa tulla raskaaksi tämän lääkehoidon aikana etkä 2 kuukauden kuluessa hoidon päättymisen jälkeen. Sinun täytyy käyttää tehokasta raskauden ehkäisyä hoidon aikana ja 2 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen, koska DOCETAXEL KABI voi olla haitallista syntymättömälle lapselle. Jos tulet raskaaksi DOCETAXEL KABI -hoidon aikana, sinun täytyy välittömästi ilmoittaa siitä lääkärillesi.

Sinä et saa imettää DOCETAXEL KABI -hoidon aikana.

Jos olet mies ja saat DOCETAXEL KABI -valmistetta, et saa siittää lasta hoidon aikana etkä 4 kuukauden kuluessa tämän lääkehoidon päättymisestä, ja sinun täytyy käyttää tänä aikana tehokasta raskauden ehkäisyä. On suositeltavaa hakea ohjeita sperman säilyttämiseksi ennen hoitoa, koska dosetakseli voi muuttaa miesten fertiilitettä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tämän lääkevalmisteen sisältämä alkoholimäärä voi vaikuttaa ajokykyysi tai koneiden käyttökykyysi. Voit saada tästä lääkevalmisteesta haittavaikutuksia, jotka voivat haitata kykyäsi ajaa, käyttää työvälineitä tai koneita (ks. kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”). Jos näin tapahtuu, älä aja ajoneuvoa tai käytä mitään työvälineitä tai koneita ennen kuin keskustele lääkärin, sairaanhoitajan tai sairaala-apteekkihenkilökunnan kanssa.

DOCETAXEL KABI sisältää etanolia (alkoholia)

Tämä lääkevalmiste sisältää 395 mg alkoholia (etanolia) per 1 ml, joka vastaa 39,5 % w/v. Alkoholimäärä 9 ml:ssa tätä lääkevalmistetta vastaa 88,9 ml:aa olutta tai 35,6 ml:aa viiniä.

On todennäköistä, että tämän lääkevalmisteen sisältämä alkoholi vaikuttaa lapsiin. Vaikutuksia voivat olla uneliaisuus ja muutokset käytöksessä. Valmiste saattaa myös vaikuttaa keskittymiskykyyn ja fyysiseen suoriutumiskykyyn.

Jos sinulla on epilepsia tai maksan toimintahäiriöitä, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Jos olet riippuvainen alkoholista, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

DOCETAXEL KABI sisältää polysorbaatti 80:tä

Tämä lääkevalmiste sisältää 520 mg polysorbaattia 80 per 1 ml. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Polysorbaatit saattavat vaikuttaa maksaan.

Jos sinulla on maksasairaus, kysy lääkäriltäsi tai apteekkihenkilökunnalta neuvoa.

Jos sinulla on allergioita, kerro asiasta lääkärille.

3. Miten DOCETAXEL KABI -valmistetta käytetään

DOCETAXEL KABI -valmisteen antaa sinulle terveydenhuollon ammattilainen.

Tavallinen annos

Annoksen suuruus tulee riippumaan painostasi ja yleiskunnostasi. Lääkärisi laskee kehosi pinta-alan neliömetreinä (m²) ja määrittää annoksen, joka sinun tulee saada.

Annostus ja antotapa

DOCETAXEL KABI tullaan antamaan infuusiona laskimoon (suonensisäinen käyttö). Infuusio kestää tunnin, minkä aikaa olet sairaalassa.

Annostiheys

Tavallisesti dosetakseli-infuusio annetaan kolmen viikon välein.

Lääkärisi voi muuttaa annostusta ja annostiheyttä. Tämä riippuu verikokeista ja siitä, kuinka sinä voit ja kuinka reagoit DOCETAXEL KABI -hoitoon. Kerro lääkärillesi etenkin, jos sinulla on ripulia, suun haavaumia, tunnottomuuden tai pistelyn tunnetta, kuumetta ja anna lääkäriille verikokeidesi tulokset. Tällaisen tiedon perusteella lääkärin on mahdollista arvioida annoksen pienentämisen tarve. Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaala-apteekkikihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Lääkäri keskustelee näistä kanssasi ja selvittää sinulle mahdolliset haitat ja hoidosta saatavat hyödyt.

Yleisimmin raportoidut, ainoastaan DOCETAXEL KABIn liittyvät haittavaikutukset ovat: veren puna- ja valkosolujen määrän väheneminen, hiustenlähtö, pahoinvointi, oksentelu, suun haavaumat, ripuli ja väsymys.

DOCETAXEL KABIn haittavaikutusten vakavuus saattaa lisääntyä, kun DOCETAXEL KABI -valmistetta annetaan yhdessä muiden kemoterapia-aineiden kanssa.

Sairaalassa infuusion aikana seuraavia yliherkkyysoireita saattaa esiintyä (yli yhdellä 10 potilasta kohti):

- punoitusta kasvoilla, ihoreaktioita, kutinaa
- painon tunnetta rinnassa; hengitysvaikeuksia
- kuumetta tai vilunväristyksiä
- selkäkipua
- verenpaineen laskua.

Vakavampia reaktioita saattaa esiintyä.

Jos olet saanut allergisen reaktion paklitakselistä, voit saada allergisen reaktion myös dosetakselistä, joka voi olla vaikeampi.

Sairaalan henkilökunta seuraa sinun yleistilaasi tarkasti hoidon aikana. Kerro heille heti, jos huomaat jonkun näistä haittavaikutuksista.

DOCETAXEL KABI -infusioiden välillä voi ilmetä seuraavia haittavaikutuksia ja niiden yleisyys saattaa vaihdella riippuen käytetystä lääkeyhdistelmästä:

Hyvin yleinen (yli yhdellä 10 potilasta kohti):

- tulehdukset, punaisten (anemia) ja valkoisten verisolujen määrän vähenemistä (valkoisilla verisoluilla on tärkeä tehtävä kehon taistelussa infektioita vastaan) ja verihiutaleiden määrän vähenemistä
- kuume; jos kuume nousee, sinun täytyy ilmoittaa siitä välittömästi lääkärillesi
- yllä kuvattuja allergisia reaktioita
- ruokahaluttomuus (anoreksia)
- unettomuus
- tunnottomuutta, kihelmöintiä ja pistelyä tai kipua nivelissä tai lihaksissa
- päänsärky
- makuaistin häiriöt
- silmätulehdus tai lisääntynyt kyynelvuoto
- turvotus johtuen heikentyneestä imunesteen virtauksesta
- hengästyminen
- nuha, nenä-nielun tulehdus, yskä
- nenäverenvuoto
- suun haavaumat
- vatsavaivat, mukaan lukien pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ummetus
- vatsakipu
- ruoansulatusvaivat
- hiustenlähtö: useimmissa tapauksissa hiusten kasvu palautuu. Joissakin tapauksissa (yleisyys tuntematon) hiustenlähtö on ollut pysyvää.
- kämmenien 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
- ylähengitystieinfektio.

Yleinen (alle yhdellä 10 potilasta kohti, mutta yli yhdellä 100 potilasta kohti):

- suun sienitulehdus
- nestehukka
- heitehuimaus
- kuulon heikkeneminen
- verenpaineen laskua, epäsäännöllisyyttä sydämen rytmissä (pulssissa)
- sydämen vajaatoiminta
- esofagiitti (ruokatorvitulehdus)
- suun kuivuminen
- vaikea tai kivulias nieleminen
- verenvuoto
- maksaentsyymien arvojen kohoaminen (sitien seurantaan tarvitaan säännöllisiä verikokeita)
- verensokeriarvojen suureneminen (diabetes)
- veren kalium-, kalsium- ja/tai fosfaattipitoisuuden pieneneminen.

Melko harvinainen (yli yhdellä 1000 potilasta kohti, mutta alle yhdellä 100 potilasta kohti):

- pyörtyminen
- pistoskohdassa ihoreaktiot, flebiitti (verisuonitulehdus) tai turvotusta
- veritulpat
- akuuttia myelooista leukemiaa ja myelodysplastista oireyhtymää (verisyöpiä) voi ilmaantua potilaille, jotka saavat dosetakselihoitoa yhdessä tiettyjen muiden syöpähoitojen kanssa.

Harvinainen (yli yhdellä 10 000 potilasta kohti, mutta alle yhdellä 1000 potilasta kohti):

- paksusuolen tai ohutsuolen tulehdus, joka voi johtaa kuolemaan (yleisyys tuntematon), suolenpukkeama.

Yleisyys tuntematon (ei pystytä arvioimaan saatavilla olevan tiedon perusteella):

- interstitiaali keuhkosairaus (keuhkotulehdus, joka aiheuttaa yskää ja hengitysvaikeuksia. Keuhkotulehdus voi ilmaantua myös, jos dosetakselihoitoa annetaan sädehoidon kanssa)
- keuhkokuume (keuhkoinfektio)
- keuhkofibroosi (keuhkojen arpeutuminen ja paksuneminen, joihin liittyy hengenahdistus).
- näön hämärtyminen johtuen silmän verkkokalvon turvotuksesta (rakkulainen makulaturvotus)
- veren natrium- ja/tai magnesium-pitoisuuden pieneneminen (elektrolyyttitasapainon häiriöt)
- kammion rytmihäiriö tai kammiotakykardia (ilmenee epäsäännöllisenä ja/tai nopeana sydämen sykkeenä, vaikeana hengenahdistuksena, huimauksena ja/tai pyörtymisenä). Jotkut näistä oireista voivat olla vakavia. Sinun on kerrottava näistä tapahtumista välittömästi lääkärillesi
- injektiokohdan reaktio kohdassa, jossa on aiemmin ollut reaktio
- non-Hodgkin-lymfoomaa (immuunijärjestelmään vaikuttava syöpä) ja muita syöpiä voi ilmaantua potilaille, jotka saavat dosetakselihoitoa yhdessä tiettyjen muiden syöpähoitojen kanssa.
- Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS) ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN) (rakkulamuodostus, hilseily tai verenvuoto, johon saattaa liittyä ihottumaa, millä tahansa ihoalueella (mukaan lukien huulet, silmät, suu, nenä, sukupuolielimet, kädet ja jalat). Samanaikaisesti saattaa ilmetä flunssan kaltaisia oireita, kuten kuumetta, vilunväristyksiä tai lihaskipuja.)
- Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP) (punoittava, hilseilevä, laajalle levinnyt ihottuma, johon liittyy paukamia turvonneen ihon alla (myös ihopoimuissa, vartalolla ja yläraajoissa) sekä rakkulat, joiden yhteydessä ilmenee kuumetta).
- Tuumorilyysioireyhtymä on vakava tila, joka havaitaan verikokeella veriarvojen muutoksina, kuten suurentuneena virtsahappo-, kalium- ja fosforipitoisuutena ja pienentyneenä kalsiumpitoisuutena. Tuumorilyysioireyhtymän yhteydessä ilmeneviä oireita voivat olla kouristuskohaukset, munuaisten vajaatoiminta (virtsamäärän vähentyminen ja virtsan tumma väri) ja sydämen rytmihäiriöt. Sinun on kerrottava näistä tapahtumista välittömästi lääkärillesi.
- Myosiitti (lihastulehdus – lihasten kuumetus, punoitus ja turvotus – joka aiheuttaa lihaskipua ja -heikkoutta)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, sairaala-apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. DOCETAXEL KABI -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Käytä injektiopullon sisältö heti avaamisen jälkeen. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikainen säilytysaika ja olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Käyttökuntoon saattaminen/laimentaminen on mikrobiologiselta kannalta tehtävä kontrolloiduissa ja aseptisissä olosuhteissa.

Käytä lääke heti, kun se on lisätty infuusiopussiin. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikainen säilytysaika ja olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi alle 25 °C:n lämpötilassa tavallisesti ylittää 6 tuntia, mihin lasketaan mukaan infuusion yhden tunnin kesto aika.

Dosetakseli-infuusio on ylikylläinen, joten siinä saattaa ajan mittaan esiintyä kiteytymistä. Jos kiteitä ilmaantuu, liuosta ei saa enää käyttää, vaan se on hävitettävä.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä DOCETAXEL KABI sisältää

- Vaikuttava aine on vedetön dosetakseli. Yksi ml infuusiokonsentraattia sisältää 20 mg dosetakselia.
- Muut aineet ovat polysorbaatti 80, vedetön etanoli (ks. kohta 2) ja vedetön sitruunahappo (pH:n säätöön).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

DOCETAXEL KABI -infuusiokonsentraatti, liuosta varten, on kirkas, väritön tai vaalean keltainen liuos.

6 ml:n kirkas, väritön tyypin I lasinen injektiopullo, joka on suljettu flurotec-kumitulpalla ja vihreällä, irti napsautettavalla alumiinisinetillä ja joka sisältää 1 ml konsentraattia.

Yksi pakkaus sisältää yhden 1 ml:n konsentraattia (20 mg dosetakselia) sisältävän injektiopullon.

Myyntiluvan haltija

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Saksa

Valmistaja

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfungstweide 53
61169 Friedberg
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

VALMISTUSOHJE DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml INFUUSIOKONSENTRAATILLE, LIUOSTA VARTEN

On tärkeää, että luet tämän ohjeen kokonaan läpi ennen DOCETAXEL KABI -infuusionesteen valmistamista.

Valmisteen turvalliseen käsittelyyn liittyvät suositukset

DOCETAXEL KABI on syöpälääke ja sen käsittelyssä ja käyttökuntoon saattamisessa on muiden mahdollisesti toksisten yhdisteiden tavoin oltava varovainen. Suojakäsineiden käyttöä suositellaan.

Jos DOCETAXEL KABI -konsentraattia tai -infuusioliuosta pääsee iholle, pese alue heti perusteellisesti vedellä ja saippualla. Jos sitä pääsee kosketuksiin limakalvojen kanssa, pese alue heti huolellisesti vedellä.

Valmistautuminen valmisteen antamiseen laskimoon

Infuusioliuoksen valmistaminen

ÄLÄ käytä kahdesta injektiopullosta (konsentraatista ja liuottimesta) koostuvia muita dosetakselivalmisteita samanaikaisesti tämän lääkkeen (DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten, joka koostuu vain 1 injektiopullosta) kanssa.

DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten, EI tarvitse laimentaa liuottimella, vaan se on valmis lisättäväksi infuusioliuokseen.

- Yksi injektiopullo on yhtä käyttökertaa varten ja sen sisältö on käytettävä heti avaamisen jälkeen. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikainen säilytysaika ja olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla. Potilaan tarvitsemaan annokseen saatetaan tarvita useampia kuin yksi injektiopullo infuusiokonsentraattia, liuosta varten. Esimerkiksi 140 mg:n dosetakseliannokseen tarvitaan 7 ml dosetakseli-infuusiokonsentraattia, liuosta varten.
- Vedä tarvittava määrä infuusiokonsentraattia, liuosta varten, aseptisesti kalibroituun ruiskuun.

Yksi DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten, sisältävä injektiopullo sisältää 20 mg/ml dosetakselia.

- Injisoi liuos sitten kerta-injektiona (yhdellä kertaa) 250 ml:n infuusiopussiin tai -pulloon, joka sisältää joko 5-prosenttista glukoosiliuosta tai 9 mg/ml natriumkloridi-infusioliuosta (0,9 %). Jos tarvitaan suurempi annos kuin 190 mg dosetakselia, infuusionesteen määrää on lisättävä siten, että dosetakseli-pitoisuutta 0,74 mg/ml ei ylitetä.
- Sekoita infuusiopussia tai -pulloa käsin keuhavalla liikkeellä.
- Käyttökuntoon saattaminen/laimentaminen on mikrobiologiselta kannalta tehtävä kontrolloiduissa ja aseptisissä olosuhteissa, ja infuusioliuos on käytettävä heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikainen säilytysaika ja olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla. Suositusten mukaisesti infuusiopussiin lisätyn dosetakseli-infuusioliuoksen säilyvyys alle 25 °C:n lämpötilassa on 6 tuntia. Valmiste on käytettävä 6 tunnin kuluessa (mukaan lasketaan infuusion laskimoon antamiseen kuluva yksi tunti). Dosetakseli-infuusioliuos on ylikyllästynyt, joten se saattaa ajan mittaan kiteytyä. Jos liuoksessa on kiteitä, sitä ei saa käyttää, vaan se on hävitettävä.
- Infuusioliuos on muiden parenteraalisten lääkevalmisteiden tavoin tarkistettava ennen käyttöä myös silmämääräisesti, ja sakkaa sisältävä liuos on hävitettävä.

Hävittäminen

Kaikki valmisteen laimentamiseen ja antoon käytettävät materiaalit on hävitettävä tavanomaisten toimintatapojen mukaisesti. Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

DOCETAXEL KABI 80 mg/4 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 DOCETAXEL KABI on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät DOCETAXEL KABI -valmistetta
3. Miten DOCETAXEL KABI -valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. DOCETAXEL KABI -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä DOCETAXEL KABI on ja mihin sitä käytetään

Lääkkeen nimi on DOCETAXEL KABI. Sen vaikuttava aine on dosetakseli. Dosetakselia uutetaan marjakuusen neulasista.

Dosetakseli kuuluu taksoidit-nimiseen syöpälääkkeiden ryhmään.

Lääkärisi on määrännyt DOCETAXEL KABI -valmistetta rintasyövän, tiettyntyyppisen keuhkosityövän (ei-pienisoluisen keuhkosityövän), eturauhassyövän, mahasyövän tai pään ja kaulan alueen syövän hoitoon:

- edenneen rintasyövän hoidossa DOCETAXEL KABI voidaan antaa joko yksinään tai yhdistelmänä doksorubisiinin, trastutsumabin tai kapesitabiinin kanssa
- varhaisvaiheessa todetun rintasyövän, joka on levinnyt tai ei ole levinnyt paikallisiin imusolmukkeisiin, hoidossa DOCETAXEL KABI voidaan antaa yhdessä doksorubisiinin ja syklofosamidin kanssa
- keuhkosityövän hoidossa DOCETAXEL KABI voidaan antaa joko yksinään tai yhdistelmänä sisplatiinin kanssa
- eturauhassyövän hoidossa DOCETAXEL KABI annetaan yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa
- etäpesäkkeisen mahasyövän hoidossa DOCETAXEL KABI annetaan yhdistelmänä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa
- pään ja kaulan alueen syövässä DOCETAXEL KABI annetaan yhdistelmänä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät DOCETAXEL KABI -valmistetta

Sinulle ei saa antaa DOCETAXEL KABI -valmistetta

- jos olet allerginen (yliherkkä) dosetakselille tai DOCETAXEL KABI -valmisteen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos veren valkosolujen määrä on liian alhainen
- jos sinulla on vakava maksasairaus.

Varoitukset ja varotoimet

Ennen jokaista DOCETAXEL KABI -hoitoa sinulta tullaan ottamaan verikoe, jotta varmistuttaisiin siitä, että sinulla on DOCETAXEL KABI -hoitoa varten tarpeeksi verisoluja ja että maksasi toiminta on riittävä. Sinulla saattaa ilmetä kuumetta tai tulehduksia, jos veren valkosolumäärissä on häiriöitä.

Kerro lääkärille, sairaala-apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle välittömästi, jos sinulla on vatsakipua tai vatsan arkuutta, ripulia, verenvuotoa peräsuolesta, verta ulosteessa tai kuumetta. Nämä oireet voivat olla ensimmäisiä merkkejä vakavasta ruoansulatuskanavan myrkkyyvaikutuksesta, joka voi johtaa kuolemaan. Lääkärin on huomioitava nämä oireet välittömästi.

Kerro lääkärille, sairaala-apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos sinulla on näköhäiriötä. Jos sinulla on näköhäiriöitä, erityisesti näön hämärtymistä, silmäsi ja näkösi on tutkittava välittömästi.

Kerro lääkärille, sairaala-apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos olet aiemmin saanut allergisen reaktion paklitakselihoidosta.

Kerro lääkärille, sairaala-apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos sinulla on sydänongelmia.

Jos sinulle kehittyy äkillisiä keuhko-ongelmia tai olemassa olevat pahenevat (kuume, hengenahdistus, yskä), kerro välittömästi lääkärille, sairaala-apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Lääkäri saattaa lopettaa hoitosi välittömästi.

Sinua pyydetään ottamaan esilääkityksenä kortisonitabletteja, kuten deksametasonia, päivää ennen DOCETAXEL KABI -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 DOCETAXEL KABI -infuusion jälkeen.

Hoidon aikana sinulle voidaan antaa muita lääkkeitä verisolumäärän ylläpitämiseksi.

DOCETAXEL KABI -hoidon yhteydessä on raportoitu vakavia ihovaivoja, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN) ja akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP):

- Stevens-Johnsonin oireyhtymän ja toksisen epidermaalisen nekrolyysin oireita voivat olla rakkalamuodostus, hilseily tai verenvuoto millä tahansa ihoalueella (mukaan lukien huulet, silmät, suu, nenä, sukupuolielimet, kädet ja jalat), ja niiden yhteydessä saattaa ilmetä ihottumaa. Samanaikaisesti saattaa ilmetä flunssan kaltaisia oireita, kuten kuumetta, vilunväristyksiä tai lihaskipuja.
- Akuutin yleistyneen eksantematoottisen pustuloosin oireita voivat olla punoittava, hilseilevä, laajalle levinnyt ihottuma, johon liittyy paukamia turvonneen ihon alla (myös ihopoimuissa, vartalolla ja yläraajoissa), sekä rakkulat, joiden yhteydessä ilmenee kuumetta.

Jos sinulla ilmenee vaikea ihoreaktio tai mikä tahansa edellä kuvatuista reaktioista, ota välittömästi yhteys lääkäriin tai muuhun terveydenhuollon ammattilaiseen.

Kerro lääkärille, sairaala-apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle ennen DOCETAXEL KABI -hoidon aloittamista, jos sinulla on munuaisvaivoja tai suurentunut veren virtsahappopitoisuus.

DOCETAXEL KABI sisältää alkoholia. Käänny lääkärin puoleen, jos sinulla on alkoholiriippuvuus, epilepsia tai maksan vajaatoimintaa. Ks. myös kohta DOCETAXEL KABI sisältää etanolia (alkoholia).

Muut lääkevalmisteet ja DOCETAXEL KABI

Tämän lääkevalmisteen sisältämä alkoholi saattaa muuttaa muiden lääkkeiden vaikutusta. Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, jos parhaillaan käytät muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille tai sairaala-apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt. Tämä siksi, että DOCETAXEL KABI tai muut lääkkeet eivät mahdollisesti vaikuta niin tehokkaasti kuin oletetaan ja saatat helpommin saada haittavaikutuksia.

Raskaus, imetys ja suvunjatkamiskyky

Kysy lääkäriltä neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden ja imetyksen aikana.

DOCETAXEL KABI -valmistetta EI saa antaa raskauden aikana, ellei lääkäri ole sitä selvästi määrännyt.

Et saa tulla raskaaksi tämän lääkehoidon aikana etkä 2 kuukauden kuluessa hoidon päättymisen jälkeen. Sinun täytyy käyttää tehokasta raskauden ehkäisyä hoidon aikana ja 2 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen, koska DOCETAXEL KABI voi olla haitallista syntymättömälle lapselle. Jos tulet raskaaksi DOCETAXEL KABI -hoidon aikana, sinun täytyy välittömästi ilmoittaa siitä lääkärillesi.

Sinä et saa imettää DOCETAXEL KABI -hoidon aikana.

Jos olet mies ja saat DOCETAXEL KABI -valmistetta, et saa siittää lasta hoidon aikana etkä 4 kuukauden kuluessa tämän lääkehoidon päättymisestä, ja sinun täytyy käyttää tänä aikana tehokasta raskauden ehkäisyä. On suositeltavaa hakea ohjeita sperman säilyttämiseksi ennen hoitoa, koska dosetakseli voi muuttaa miesten fertiilitettä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tämän lääkevalmisteen sisältämä alkoholimäärä voi vaikuttaa ajokykyysi tai koneiden käyttökykyysi. Voit saada tästä lääkevalmisteesta haittavaikutuksia, jotka voivat haitata kykyäsi ajaa, käyttää työvälineitä tai koneita (ks. kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”). Jos näin tapahtuu, älä aja ajoneuvoa tai käytä mitään työvälineitä tai koneita ennen kuin keskustele lääkärin, sairaanhoitajan tai sairaala-apteekkihenkilökunnan kanssa.

DOCETAXEL KABI sisältää etanolia (alkoholia)

Tämä lääkevalmiste sisältää 1,58 g alkoholia (etanolia) per 4 ml, joka vastaa 39,5 % w/v. Alkoholimäärä 9 ml:ssa tätä lääkevalmistetta vastaa 88,9 ml:aa olutta tai 35,6 ml:aa viiniä.

On todennäköistä, että tämän lääkevalmisteen sisältämä alkoholi vaikuttaa lapsiin. Vaikutuksia voivat olla uneliaisuus ja muutokset käytöksessä. Valmiste saattaa myös vaikuttaa keskittymiskykyyn ja fyysiseen suoriutumiskykyyn.

Jos sinulla on epilepsia tai maksan toimintahäiriöitä, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Jos olet riippuvainen alkoholista, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

DOCETAXEL KABI sisältää polysorbaatti 80:tä

Tämä lääkevalmiste sisältää 520 mg polysorbaattia 80 per 1 ml. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Polysorbaatit saattavat vaikuttaa maksaan.

Jos sinulla on maksasairaus, kysy lääkäriltäsi tai apteekkihenkilökunnalta neuvoa.

Jos sinulla on allergioita, kerro asiasta lääkärille.

3. Miten DOCETAXEL KABI -valmistetta käytetään

DOCETAXEL KABI -valmisteen antaa sinulle terveydenhuollon ammattilainen.

Tavallinen annos

Annoksen suuruus tulee riippumaan painostasi ja yleiskunnostasi. Lääkärisi laskee kehosi pinta-alan neliömetreinä (m²) ja määrittää annoksen, joka sinun tulee saada.

Annostus ja antotapa

DOCETAXEL KABI tullaan antamaan infuusiona laskimoon (suonensisäinen käyttö). Infuusio kestää tunnin, minkä aikaa olet sairaalassa.

Annostiheys

Tavallisesti dosetakseli-infuusio annetaan kolmen viikon välein.

Lääkärisi voi muuttaa annostusta ja annostiheyttä. Tämä riippuu verikokeista ja siitä, kuinka sinä voit ja kuinka reagoit DOCETAXEL KABI -hoitoon. Kerro lääkärillesi etenkin, jos sinulla on ripulia, suun haavaumia, tunnottomuuden tai pistelyn tunnetta, kuumetta ja anna lääkäriille verikokeidesi 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 keskustelee näistä kanssasi ja selvittää sinulle mahdolliset haitat ja hoidosta saatavat hyödyt.

Yleisimmin raportoidut, ainoastaan DOCETAXEL KABIin liittyvät haittavaikutukset ovat: veren puna- ja valkosolujen määrän väheneminen, hiustenlähtö, pahoinvointi, oksentelu, suun haavaumat, ripuli ja väsymys.

DOCETAXEL KABIin haittavaikutusten vakavuus saattaa lisääntyä, kun DOCETAXEL KABI -valmistetta annetaan yhdessä muiden kemoterapia-aineiden kanssa.

Sairaalassa infuusion aikana seuraavia yliherkkyyksireaktioita saattaa esiintyä (yli yhdellä 10 potilasta kohti):

- punoitusta kasvoilla, ihoreaktioita, kutinaa
- painon tunnetta rinnassa; hengitysvaikeuksia
- kuumetta tai vilunväristyksiä
- selkäkipua
- verenpaineen laskua.

Vakavampia reaktioita saattaa esiintyä.

Jos olet saanut allergisen reaktion paklitakselista, voit saada allergisen reaktion myös dosetakselistä, joka voi olla vaikeampi.

Sairaalan henkilökunta seuraa sinun yleistilaasi tarkasti hoidon aikana. Kerro heille heti, jos huomaat jonkun näistä haittavaikutuksista.

DOCETAXEL KABI -infusioiden välillä voi ilmetä seuraavia haittavaikutuksia ja niiden yleisyyttä saattaa vaihdella riippuen käytetystä lääkeyhdistelmästä:

Hyvin yleinen (yli yhdellä 10 potilasta kohti):

- tulehdukset, punaisten (anemia) ja valkoisten verisolujen määrän vähenemistä (valkoisilla verisoluilla on tärkeä tehtävä kehon taistelussa infektioita vastaan) ja verihiutaleiden määrän vähenemistä
- kuume; jos kuume nousee, sinun täytyy ilmoittaa siitä välittömästi lääkärillesi
- yllä kuvattuja allergisia reaktioita
- ruokahaluttomuus (anoreksia)
- unettomuus
- tunnottomuutta, kihelmöintiä ja pistelyä tai kipua nivelissä tai lihaksissa
- päänsärky
- makuaistin häiriöt
- silmätulehdus tai lisääntynyt kyynelvuoto
- turvotus johtuen heikentyneestä imunesteen virtauksesta
- hengästyminen
- nuha, nenä-nielun tulehdus, yskä
- nenäverenvuoto
- suun haavaumat
- vatsavaivat, mukaan lukien pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ummetus
- vatsakipu
- ruoansulatusvaivat
- hiustenlähtö: useimmissa tapauksissa hiusten kasvu palautuu. Joissakin tapauksissa (yleisyys tuntematon) hiustenlähtö on ollut pysyvää.
- kämmenien 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
- ylähengitystieinfektio.

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)
- verensokeriarvojen suureneminen (diabetes)
- veren kalium-, kalsium- ja/tai fosfaattipitoisuuden pieneneminen.

Melko harvinainen (yli yhdellä 1000 potilasta kohti, mutta alle yhdellä 100 potilasta kohti):

- pyörtyminen
- pistoskohdassa ihoreaktiot, flebiitti (verisuonitulehdus) tai turvotusta
- veritulpat
- akuuttia myelooista leukemiaa ja myelodysplastista oireyhtymää (verisyöpiä) voi ilmaantua potilaille, jotka saavat dosetakselihoitoa yhdessä tiettyjen muiden syöpähoitojen kanssa.

Harvinainen (yli yhdellä 10 000 potilasta kohti, mutta alle yhdellä 1000 potilasta kohti):

- paksusuolen tai ohutsuolen tulehdus, joka voi johtaa kuolemaan (yleisyys tuntematon), suolenpukkeama.

Yleisyys tuntematon (ei pystytä arvioimaan saatavilla olevan tiedon perusteella):

- interstitiaali keuhkosairaus (keuhkotulehdus, joka aiheuttaa yskää ja hengitysvaikeuksia. Keuhkotulehdus voi ilmaantua myös, jos dosetakselihoitoa annetaan sädehoidon kanssa)
- keuhkokuume (keuhkoinfektio)
- keuhkofibroosi (keuhkojen arpeutuminen ja paksuneminen, joihin liittyy hengenahdistus).
- näön hämärtyminen johtuen silmän verkkokalvon turvotuksesta (rakkulainen makulaturvotus)
- veren natrium- ja/tai magnesiumpitoisuuden pieneneminen (elektrolyyttitasapainon häiriöt)
- kammion rytmihäiriö tai kammiotakykardia (ilmenee epäsäännöllisenä ja/tai nopeana sydämen sykkeenä, vaikeana hengenahdistuksena, huimauksena ja/tai pyörtymisenä). Jotkut näistä oireista voivat olla vakavia. Sinun on kerrottava näistä tapahtumista välittömästi lääkärillesi
- injektiokohdan reaktio kohdassa, jossa on aiemmin ollut reaktio
- non-Hodgkin-lymfoomaa (immuunijärjestelmään vaikuttava syöpä) ja muita syöpiä voi ilmaantua potilaille, jotka saavat dosetakselihoitoa yhdessä tiettyjen muiden syöpähoitojen kanssa.
- Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS) ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN) (rakkulamuodostus, hilseily tai verenvuoto, johon saattaa liittyä ihottumaa, millä tahansa ihoalueella (mukaan lukien huulet, silmät, suu, nenä, sukupuolielimet, kädet ja jalat). Samanaikaisesti saattaa ilmetä flunssan kaltaisia oireita, kuten kuumetta, vilunväristyksiä tai lihaskipuja.)
- Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP) (punoittava, hilseilevä, laajalle levinnyt ihottuma, johon liittyy paukamia turvonneen ihon alla (myös ihopoimuissa, vartalolla ja yläraajoissa) sekä rakkulat, joiden yhteydessä ilmenee kuumetta).
- Tuumorilyysioireyhtymä on vakava tila, joka havaitaan verikokeella veriarvojen muutoksina, kuten suurentuneena virtsahappo-, kalium- ja fosforipitoisuutena ja pienentyneenä kalsiumpitoisuutena. Tuumorilyysioireyhtymän yhteydessä ilmeneviä oireita voivat olla kouristuskohaukset, munuaisten vajaatoiminta (virtsamäärän vähentyminen ja virtsan tumma väri) ja sydämen rytmihäiriöt. Sinun on kerrottava näistä tapahtumista välittömästi lääkärillesi.
- Myosiitti (lihastulehdus – lihasten kuumetus, punoitus ja turvotus – joka aiheuttaa lihaskipua ja -heikkoutta)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, sairaala-apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. DOCETAXEL KABI -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Käytä injektiopullon sisältö heti avaamisen jälkeen. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikainen säilytysaika ja olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Käyttökuntoon saattaminen/laimentaminen on mikrobiologiselta kannalta tehtävä kontrolloiduissa ja aseptisissa olosuhteissa.

Käytä lääke heti, kun se on lisätty infuusiopussiin. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikainen säilytysaika ja olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi alle 25 °C:n lämpötilassa tavallisesti ylittää 6 tuntia, mihin lasketaan mukaan infuusion yhden tunnin kesto aika.

Dosetakseli-infuusio on ylikylläinen, joten siinä saattaa ajan mittaan esiintyä kiteytymistä. Jos kiteitä ilmaantuu, liuosta ei saa enää käyttää, vaan se on hävitettävä.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä DOCETAXEL KABI sisältää

- Vaikuttava aine on vedetön dosetakseli. Yksi ml infuusiokonsentraattia sisältää 20 mg dosetakselia.
- Muut aineet ovat polysorbaatti 80, vedetön etanoli (ks. kohta 2) ja vedetön sitruunahappo (pH:n säätöön).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

DOCETAXEL KABI -infuusiokonsentraatti, liuosta varten, on kirkas, väritön tai vaalean keltainen liuos.

6 ml:n kirkas, väritön tyypin I lasinen injektiopullo, joka on suljettu flurotec-kumitulpalla ja sinisellä, irti napsautettavalla alumiinisinetillä ja joka sisältää 4 ml konsentraattia.

Yksi pakkaus sisältää yhden 4 ml:n konsentraattia (80 mg dosetakselia) sisältävän injektiopullon.

Myyntiluvan haltija

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Saksa

Valmistaja

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfingstweide 53
61169 Friedberg
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

VALMISTUSOHJE DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml INFUUSIOKONSENTRAATILLE, LIUOSTA VARTEN

On tärkeää, että luet tämän ohjeen kokonaan läpi ennen DOCETAXEL KABI -infuusionesteen valmistamista.

Valmisteen turvalliseen käsittelyyn liittyvät suositukset

DOCETAXEL KABI on syöpälääke ja sen käsittelyssä ja käyttökuntoon saattamisessa on muiden mahdollisesti toksisten yhdisteiden tavoin oltava varovainen. Suojakäsineiden käyttöä suositellaan.

Jos DOCETAXEL KABI -konsentraattia tai -infuusioliuosta pääsee iholle, pese alue heti perusteellisesti vedellä ja saippualla. Jos sitä pääsee kosketuksiin limakalvojen kanssa, pese alue heti huolellisesti vedellä.

Valmistautuminen valmisteen antamiseen laskimoon

Infuusioliuoksen valmistaminen

ÄLÄ käytä kahdesta injektiopullosta (konsentraatista ja liuottimesta) koostuvia muita dosetakselivalmisteita samanaikaisesti tämän lääkkeen (DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten, joka koostuu vain 1 injektiopullosta) kanssa.

DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten, EI tarvitse laimentaa liuottimella, vaan se on valmis lisättäväksi infuusioliuokseen.

- Yksi injektiopullo on yhtä käyttökertaa varten ja sen sisältö on käytettävä heti avaamisen jälkeen. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikainen säilytysaika ja olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla. Potilaan tarvitsemaan annokseen saatetaan tarvita useampia kuin yksi injektiopullo infuusiokonsentraattia, liuosta varten. Esimerkiksi 140 mg:n dosetakseliannokseen tarvitaan 7 ml dosetakseli-infuusiokonsentraattia, liuosta varten.
- Vedä tarvittava määrä infuusiokonsentraattia, liuosta varten, aseptisesti kalibroituun ruiskuun.

Yksi DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten, sisältävä injektiopullo sisältää 20 mg/ml dosetakselia.

- Injisoi liuos sitten kerta-injektiona (yhdellä kertaa) 250 ml:n infuusiopussiin tai -pulloon, joka sisältää joko 5-prosenttista glukoosiliuosta tai 9 mg/ml natriumkloridi-infusioliuosta (0,9 %). Jos tarvitaan suurempi annos kuin 190 mg dosetakselia, infuusionesteen määrää on lisättävä siten, että dosetakseli-pitoisuutta 0,74 mg/ml ei ylitetä.
- Sekoita infuusiopussia tai -pulloa käsin keuvalla liikkeellä.
- Käyttökuntoon saattaminen/laimentaminen on mikrobiologiselta kannalta tehtävä kontrolloiduissa ja aseptisissä olosuhteissa, ja infusioliuos on käytettävä heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikainen säilytysaika ja olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla. Suositusten mukaisesti infuusiopussiin lisätyn dosetakseli-infusioliuoksen säilyvyys alle 25 °C:n lämpötilassa on 6 tuntia. Valmiste on käytettävä 6 tunnin kuluessa (mukaan lasketaan infuusion laskimoon antamiseen kuluva yksi tunti). Dosetakseli-infusioliuos on ylikyllästynyt, joten se saattaa ajan mittaan kiteytyä. Jos liuoksessa on kiteitä, sitä ei saa käyttää, vaan se on hävitettävä.
- Infusioliuos on muiden parenteraalisten lääkevalmisteiden tavoin tarkistettava ennen käyttöä myös silmämääräisesti, ja sakkaa sisältävä liuos on hävitettävä.

Hävittäminen

Kaikki valmisteen laimentamiseen ja antoon käytettävät materiaalit on hävitettävä tavanomaisten toimintatapojen mukaisesti. Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

DOCETAXEL KABI 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 DOCETAXEL KABI on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät DOCETAXEL KABI -valmistetta
3. Miten DOCETAXEL KABI -valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. DOCETAXEL KABI -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä DOCETAXEL KABI on ja mihin sitä käytetään

Lääkkeen nimi on DOCETAXEL KABI. Sen vaikuttava aine on dosetakseli. Dosetakselia uutetaan marjakuusen neulasista.

Dosetakseli kuuluu taksoidit-nimiseen syöpälääkkeiden ryhmään.

Lääkärisi on määrännyt DOCETAXEL KABI -valmistetta rintasyövän, tiettyntyyppisen keuhkosityövän (ei-pienisoluisen keuhkosityövän), eturauhassyövän, mahasyövän tai pään ja kaulan alueen syövän hoitoon:

- edenneen rintasyövän hoidossa DOCETAXEL KABI voidaan antaa joko yksinään tai yhdistelmänä doksorubisiinin, trastutsumabin tai kapesitabiinin kanssa
- varhaisvaiheessa todetun rintasyövän, joka on levinnyt tai ei ole levinnyt paikallisiin imusolmukkeisiin, hoidossa DOCETAXEL KABI voidaan antaa yhdessä doksorubisiinin ja syklofosamidin kanssa
- keuhkosityövän hoidossa DOCETAXEL KABI voidaan antaa joko yksinään tai yhdistelmänä sisplatiinin kanssa
- eturauhassyövän hoidossa DOCETAXEL KABI annetaan yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa
- etäpesäkkeisen mahasyövän hoidossa DOCETAXEL KABI annetaan yhdistelmänä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa
- pään ja kaulan alueen syövässä DOCETAXEL KABI annetaan yhdistelmänä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät DOCETAXEL KABI -valmistetta

Sinulle ei saa antaa DOCETAXEL KABI -valmistetta

- jos olet allerginen (yliherkkä) dosetakselille tai DOCETAXEL KABI -valmisteen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos veren valkosolujen määrä on liian alhainen
- jos sinulla on vakava maksasairaus.

Varoitukset ja varotoimet

Ennen jokaista DOCETAXEL KABI -hoitoa sinulta tullaan ottamaan verikoe, jotta varmistuttaisiin siitä, että sinulla on DOCETAXEL KABI -hoitoa varten tarpeeksi verisoluja ja että maksasi toiminta on riittävä. Sinulla saattaa ilmetä kuumetta tai tulehduksia, jos veren valkosolumäärissä on häiriöitä.

Kerro lääkärille, sairaala-apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle välittömästi, jos sinulla on vatsakipua tai vatsan arkuutta, ripulia, verenvuotoa peräsuolesta, verta ulosteessa tai kuumetta. Nämä oireet voivat olla ensimmäisiä merkkejä vakavasta ruoansulatuskanavan myrkkövaikutuksesta, joka voi johtaa kuolemaan. Lääkärin on huomioitava nämä oireet välittömästi.

Kerro lääkärille, sairaala-apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos sinulla on näköhäiriötä. Jos sinulla on näköhäiriöitä, erityisesti näön hämärtymistä, silmäsi ja näkösi on tutkittava välittömästi.

Kerro lääkärille, sairaala-apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos olet aiemmin saanut allergisen reaktion paklitakselihoidosta.

Kerro lääkärille, sairaala-apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos sinulla on sydänongelmia.

Jos sinulle kehittyy äkillisiä keuhko-ongelmia tai olemassa olevat pahenevat (kuume, hengenahdistus, yskä), kerro välittömästi lääkärille, sairaala-apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Lääkäri saattaa lopettaa hoitosi välittömästi.

Sinua pyydetään ottamaan esilääkityksenä kortisonitabletteja, kuten deksametasonia, päivää ennen DOCETAXEL KABI -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 DOCETAXEL KABI -infuusion jälkeen.

Hoidon aikana sinulle voidaan antaa muita lääkkeitä verisolumäärän ylläpitämiseksi.

DOCETAXEL KABI -hoidon yhteydessä on raportoitu vakavia ihovaivoja, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN) ja akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP):

- Stevens-Johnsonin oireyhtymän ja toksisen epidermaalisen nekrolyysin oireita voivat olla rakkalamuodostus, hilseily tai verenvuoto millä tahansa ihoalueella (mukaan lukien huulet, silmät, suu, nenä, sukupuolielimet, kädet ja jalat), ja niiden yhteydessä saattaa ilmetä ihottumaa. Samanaikaisesti saattaa ilmetä flunssan kaltaisia oireita, kuten kuumetta, vilunväristyksiä tai lihaskipuja.
- Akuutin yleistyneen eksantematoottisen pustuloosin oireita voivat olla punoittava, hilseilevä, laajalle levinnyt ihottuma, johon liittyy paukamia turvonneen ihon alla (myös ihopoimuissa, vartalolla ja yläraajoissa), sekä rakkulat, joiden yhteydessä ilmenee kuumetta.

Jos sinulla ilmenee vaikea ihoreaktio tai mikä tahansa edellä kuvatuista reaktioista, ota välittömästi yhteys lääkäriin tai muuhun terveydenhuollon ammattilaiseen.

Kerro lääkärille, sairaala-apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle ennen DOCETAXEL KABI -hoidon aloittamista, jos sinulla on munuaisvaivoja tai suurentunut veren virtsahappopitoisuus.

DOCETAXEL KABI sisältää alkoholia. Käänny lääkärin puoleen, jos sinulla on alkoholiriippuvuus, epilepsia tai maksan vajaatoimintaa. Ks. myös kohta DOCETAXEL KABI sisältää etanolia (alkoholia).

Muut lääkevalmisteet ja DOCETAXEL KABI

Tämän lääkevalmisteen sisältämä alkoholi saattaa muuttaa muiden lääkkeiden vaikutusta. Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, jos parhaillaan käytät muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille tai sairaala-apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt. Tämä siksi, että DOCETAXEL KABI tai muut lääkkeet eivät mahdollisesti vaikuta niin tehokkaasti kuin oletetaan ja saatat helpommin saada haittavaikutuksia.

Raskaus, imetys ja suvunjatkamiskyky

Kysy lääkäriltä neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden ja imetyksen aikana.

DOCETAXEL KABI -valmistetta EI saa antaa raskauden aikana, ellei lääkäri ole sitä selvästi määrännyt.

Et saa tulla raskaaksi tämän lääkehoidon aikana etkä 2 kuukauden kuluessa hoidon päättymisen jälkeen. Sinun täytyy käyttää tehokasta raskauden ehkäisyä hoidon aikana ja 2 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen, koska DOCETAXEL KABI voi olla haitallista syntymättömälle lapselle. Jos tulet raskaaksi DOCETAXEL KABI -hoidon aikana, sinun täytyy välittömästi ilmoittaa siitä lääkärillesi.

Sinä et saa imettää DOCETAXEL KABI -hoidon aikana.

Jos olet mies ja saat DOCETAXEL KABI -valmistetta, et saa siittää lasta hoidon aikana etkä 4 kuukauden kuluessa tämän lääkehoidon päättymisestä, ja sinun täytyy käyttää tänä aikana tehokasta raskauden ehkäisyä. On suositeltavaa hakea ohjeita sperman säilyttämiseksi ennen hoitoa, koska dosetakseli voi muuttaa miesten fertiilitettä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tämän lääkevalmisteen sisältämä alkoholimäärä voi vaikuttaa ajokykyysi tai koneiden käyttökykyysi. Voit saada tästä lääkevalmisteesta haittavaikutuksia, jotka voivat haitata kykyäsi ajaa, käyttää työvälineitä tai koneita (ks. kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”). Jos näin tapahtuu, älä aja ajoneuvoa tai käytä mitään työvälineitä tai koneita ennen kuin keskustele lääkärin, sairaanhoitajan tai sairaala-apteekkihenkilökunnan kanssa.

DOCETAXEL KABI sisältää etanolia (alkoholia)

Tämä lääkevalmiste sisältää 2,37 g alkoholia (etanolia) per 6 ml, joka vastaa 39,5 % w/v. Alkoholimäärä 9 ml:ssa tätä lääkevalmistetta vastaa 88,9 ml:aa olutta tai 35,6 ml:aa viiniä.

On todennäköistä, että tämän lääkevalmisteen sisältämä alkoholi vaikuttaa lapsiin. Vaikutuksia voivat olla uneliaisuus ja muutokset käytöksessä. Valmiste saattaa myös vaikuttaa keskittymiskykyyn ja fyysiseen suoriutumiskykyyn.

Jos sinulla on epilepsia tai maksan toimintahäiriöitä, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Jos olet riippuvainen alkoholista, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

DOCETAXEL KABI sisältää polysorbaatti 80:tä

Tämä lääkevalmiste sisältää 520 mg polysorbaattia 80 per 1 ml. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Polysorbaatit saattavat vaikuttaa maksaan.

Jos sinulla on maksasairaus, kysy lääkäriltäsi tai apteekkihenkilökunnalta neuvoa.

Jos sinulla on allergioita, kerro asiasta lääkärille.

3. Miten DOCETAXEL KABI -valmistetta käytetään

DOCETAXEL KABI -valmisteen antaa sinulle terveydenhuollon ammattilainen.

Tavallinen annos

Annoksen suuruus tulee riippumaan painostasi ja yleiskunnostasi. Lääkärisi laskee kehosi pinta-alan neliömetreinä (m²) ja määrittää annoksen, joka sinun tulee saada.

Annostus ja antotapa

DOCETAXEL KABI tullaan antamaan infuusiona laskimoon (suonensisäinen käyttö). Infuusio kestää tunnin, minkä aikaa olet sairaalassa.

Annostiheys

Tavallisesti dosetakseli-infuusio annetaan kolmen viikon välein.

Lääkärisi voi muuttaa annostusta ja annostiheyttä. Tämä riippuu verikokeista ja siitä, kuinka sinä voit ja kuinka reagoit DOCETAXEL KABI -hoitoon. Kerro lääkärillesi etenkin, jos sinulla on ripulia, suun haavaumia, tunnottomuuden tai pistelyn tunnetta, kuumetta ja anna lääkäriille verikokeidesi tulokset. Tällaisen tiedon perusteella lääkärin on mahdollista arvioida annoksen pienentämisen tarve. Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaala-apteekkikihenkilökunnan 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.

Yleisimmin raportoidut, ainoastaan DOCETAXEL KABIn liittyvät haittavaikutukset ovat: veren puna- ja valkosolujen määrän väheneminen, hiustenlähtö, pahoinvointi, oksentelu, suun haavaumat, ripuli ja väsymys.

DOCETAXEL KABIn haittavaikutusten vakavuus saattaa lisääntyä, kun DOCETAXEL KABI -valmistetta annetaan yhdessä muiden kemoterapia-aineiden kanssa.

Sairaalassa infuusion aikana seuraavia yliherkkyysoireita saattaa esiintyä (yli yhdellä 10 potilasta kohti):

- punoitusta kasvoilla, ihoreaktioita, kutinaa
- painon tunnetta rinnassa; hengitysvaikeuksia
- kuumetta tai vilunväristyksiä
- selkäkipua
- verenpaineen laskua.

Vakavampia reaktioita saattaa esiintyä.

Jos olet saanut allergisen reaktion paklitakselistä, voit saada allergisen reaktion myös dosetakselistä, joka voi olla vaikeampi.

Sairaalan henkilökunta seuraa sinun yleistilaasi tarkasti hoidon aikana. Kerro heille heti, jos huomaat jonkun näistä haittavaikutuksista.

DOCETAXEL KABI -infusioiden välillä voi ilmetä seuraavia haittavaikutuksia ja niiden yleisyys saattaa vaihdella riippuen käytetystä lääkeyhdistelmästä:

Hyvin yleinen (yli yhdellä 10 potilasta kohti):

- tulehdukset, punaisten (anemia) ja valkoisten verisolujen määrän vähenemistä (valkoisilla verisoluilla on tärkeä tehtävä kehon taistelussa infektioita vastaan) ja verihiutaleiden määrän vähenemistä
- kuume; jos kuume nousee, sinun täytyy ilmoittaa siitä välittömästi lääkärillesi
- yllä kuvattuja allergisia reaktioita
- ruokahaluttomuus (anoreksia)
- unettomuus
- tunnottomuutta, kihelmöintiä ja pistelyä tai kipua nivelissä tai lihaksissa
- päänsärky
- makuaistin häiriöt
- silmätulehdus tai lisääntynyt kyynelvuoto
- turvotus johtuen heikentyneestä imunesteen virtauksesta
- hengästyminen
- nuha, nenä-nielun tulehdus, yskä
- nenäverenvuoto
- suun haavaumat
- vatsavaivat, mukaan lukien pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ummetus
- vatsakipu
- ruoansulatusvaivat
- hiustenlähtö: useimmissa tapauksissa hiusten kasvu palautuu. Joissakin tapauksissa (yleisyys tuntematon) hiustenlähtö on ollut pysyvää.
- kämmenien 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
- ylähengitystieinfektio.

Yleinen (alle yhdellä 10 potilasta kohti, mutta yli yhdellä 100 potilasta kohti):

- suun sienitulehdus
- nestehukka
- heitehuimaus
- kuulon heikkeneminen
- verenpaineen laskua, epäsäännöllisyyttä sydämen rytmissä (pulssissa)
- sydämen vajaatoiminta
- esofagiitti (ruokatorvitulehdus)
- suun kuivuminen
- vaikea tai kivulias nieleminen
- verenvuoto
- maksaentsyymien arvojen kohoaminen (sitien seurantaan tarvitaan säännöllisiä verikokeita)
- verensokeriarvojen suureneminen (diabetes)
- veren kalium-, kalsium- ja/tai fosfaattipitoisuuden pieneneminen.

Melko harvinainen (yli yhdellä 1000 potilasta kohti, mutta alle yhdellä 100 potilasta kohti):

- pyörtyminen
- pistoskohdassa ihoreaktiot, flebiitti (verisuonitulehdus) tai turvotusta
- veritulpat
- akuuttia myelooista leukemiaa ja myelodysplastista oireyhtymää (verisyöpiä) voi ilmaantua potilaille, jotka saavat dosetakselihoitoa yhdessä tiettyjen muiden syöpähoitojen kanssa.

Harvinainen (yli yhdellä 10 000 potilasta kohti, mutta alle yhdellä 1000 potilasta kohti):

- paksusuolen tai ohutsuolen tulehdus, joka voi johtaa kuolemaan (yleisyys tuntematon), suolenpukkeama.

Yleisyys tuntematon (ei pystytä arvioimaan saatavilla olevan tiedon perusteella):

- interstitiaali keuhkosairaus (keuhkotulehdus, joka aiheuttaa yskää ja hengitysvaikeuksia. Keuhkotulehdus voi ilmaantua myös, jos dosetakselihoitoa annetaan sädehoidon kanssa)
- keuhkokuume (keuhkoinfektio)
- keuhkofibroosi (keuhkojen arpeutuminen ja paksuneminen, joihin liittyy hengenahdistus)
- näön hämärtyminen johtuen silmän verkkokalvon turvotuksesta (rakkulainen makulaturvotus)
- veren natrium- ja/tai magnesiumipitoisuuden pieneneminen (elektrolyyttitasapainon häiriöt)
- kammion rytmihäiriö tai kammiotakykardia (ilmenee epäsäännöllisenä ja/tai nopeana sydämen sykkeenä, vaikeana hengenahdistuksena, huimauksena ja/tai pyörtymisenä). Jotkut näistä oireista voivat olla vakavia. Sinun on kerrottava näistä tapahtumista välittömästi lääkärillesi
- injektiokohdan reaktio kohdassa, jossa on aiemmin ollut reaktio
- non-Hodgkin-lymfoomaa (immuunijärjestelmään vaikuttava syöpä) ja muita syöpiä voi ilmaantua potilaille, jotka saavat dosetakselihoitoa yhdessä tiettyjen muiden syöpähoitojen kanssa.
- Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS) ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN) (rakkulamuodostus, hilseily tai verenvuoto, johon saattaa liittyä ihottumaa, millä tahansa ihoalueella (mukaan lukien huulet, silmät, suu, nenä, sukupuolielimet, kädet ja jalat). Samanaikaisesti saattaa ilmetä flunssan kaltaisia oireita, kuten kuumetta, vilunväristyksiä tai lihaskipuja.)
- Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP) (punoittava, hilseilevä, laajalle levinnyt ihottuma, johon liittyy paukamia turvonneen ihon alla (myös ihopoimuissa, vartalolla ja yläraajoissa) sekä rakkulat, joiden yhteydessä ilmenee kuumetta).
- Tuumorilyysioireyhtymä on vakava tila, joka havaitaan verikokeella veriarvojen muutoksina, kuten suurentuneena virtsahappo-, kalium- ja fosforipitoisuutena ja pienentyneenä kalsiumpitoisuutena. Tuumorilyysioireyhtymän yhteydessä ilmeneviä oireita voivat olla kouristuskohaukset, munuaisten vajaatoiminta (virtsamäärän vähentyminen ja virtsan tumma väri) ja sydämen rytmihäiriöt. Sinun on kerrottava näistä tapahtumista välittömästi lääkärillesi.
- Myosiitti (lihastulehdus – lihasten kuumetus, punoitus ja turvotus – joka aiheuttaa lihaskipua ja -heikkoutta)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, sairaala-apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. DOCETAXEL KABI -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Käytä injektiopullon sisältö heti avaamisen jälkeen. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikainen säilytysaika ja olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Käyttökuntoon saattaminen/laimentaminen on mikrobiologiselta kannalta tehtävä kontrolloiduissa ja aseptisissä olosuhteissa.

Käytä lääke heti, kun se on lisätty infuusiopussiin. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikainen säilytysaika ja olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi alle 25 °C:n lämpötilassa tavallisesti ylittää 6 tuntia, mihin lasketaan mukaan infuusion yhden tunnin kesto aika.

Dosetakseli-infuusio on ylikylläinen, joten siinä saattaa ajan mittaan esiintyä kiteytymistä. Jos kiteitä ilmaantuu, liuosta ei saa enää käyttää, vaan se on hävitettävä.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä DOCETAXEL KABI sisältää

- Vaikuttava aine on vedetön dosetakseli. Yksi ml infuusiokonsentraattia sisältää 20 mg dosetakselia.
- Muut aineet ovat polysorbaatti 80, vedetön etanoli (ks. kohta 2) ja vedetön sitruunahappo (pH:n säätöön).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

DOCETAXEL KABI -infuusiokonsentraatti, liuosta varten, on kirkas, väritön tai vaalean keltainen liuos.

6 ml:n kirkas, väritön tyypin I lasinen injektiopullo, joka on suljettu flurotec-kumitulpalla ja punaisella, irti napsautettavalla alumiinisinetillä ja joka sisältää 6 ml konsentraattia.

Yksi pakkaus sisältää yhden 6 ml:n konsentraattia (120 mg dosetakselia) sisältävän injektiopullon.

Myyntiluvan haltija

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Saksa

Valmistaja

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfingstweide 53
61169 Friedberg
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

VALMISTUSOHJE DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml INFUUSIOKONSENTRAATILLE, LIUOSTA VARTEN

On tärkeää, että luet tämän ohjeen kokonaan läpi ennen DOCETAXEL KABI -infuusionesteen valmistamista.

Valmisteen turvalliseen käsittelyyn liittyvät suositukset

DOCETAXEL KABI on syöpälääke ja sen käsittelyssä ja käyttökuntoon saattamisessa on muiden mahdollisesti toksisten yhdisteiden tavoin oltava varovainen. Suojakäsineiden käyttöä suositellaan.

Jos DOCETAXEL KABI -konsentraattia tai -infuusioliuosta pääsee iholle, pese alue heti perusteellisesti vedellä ja saippualla. Jos sitä pääsee kosketuksiin limakalvojen kanssa, pese alue heti huolellisesti vedellä.

Valmistautuminen valmisteeseen laskimoon

Infuusioliuoksen valmistaminen

ÄLÄ käytä kahdesta injektiopullosta (konsentraatista ja liuottimesta) koostuvia muita dosetakselivalmisteita samanaikaisesti tämän lääkkeen (DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten, joka koostuu vain 1 injektiopullosta) kanssa.

DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten, EI tarvitse laimentaa liuottimella, vaan se on valmis lisättäväksi infuusioliuokseen.

- Yksi injektiopullo on yhtä käyttökertaa varten ja sen sisältö on käytettävä heti avaamisen jälkeen. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikainen säilytysaika ja olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla. Potilaan tarvitsemaan annokseen saatetaan tarvita useampia kuin yksi injektiopullo infuusiokonsentraattia, liuosta varten. Esimerkiksi 140 mg:n dosetakseliannokseen tarvitaan 7 ml dosetakseli-infuusiokonsentraattia, liuosta varten.
- Vedä tarvittava määrä infuusiokonsentraattia, liuosta varten, aseptisesti kalibroituun ruiskuun.

Yksi DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten, sisältävä injektiopullo sisältää 20 mg/ml dosetakselia.

- Injisoi liuos sitten kerta-injektiona (yhdeällä kertaa) 250 ml:n infuusiopussiin tai -pulloon, joka sisältää joko 5-prosentista glukoosiliuosta tai 9 mg/ml natriumkloridi-infusioliuosta (0,9 %). Jos tarvitaan suurempi annos kuin 190 mg dosetakselia, infuusionesteen määrää on lisättävä siten, että dosetakseli-pitoisuutta 0,74 mg/ml ei ylitetä.
- Sekoita infuusiopussia tai -pulloa käsin keinuvalla liikkeellä.
- Käyttökuntoon saattaminen/laimentaminen on mikrobiologiselta kannalta tehtävä kontrolloiduissa ja aseptisissä olosuhteissa, ja infuusioliuos on käytettävä heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikainen säilytysaika ja olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla. Suositusten mukaisesti infuusiopussiin lisätyn dosetakseli-infuusioliuoksen säilyvyys alle 25 °C:n lämpötilassa on 6 tuntia. Valmiste on käytettävä 6 tunnin kuluessa (mukaan lasketaan infuusion laskimoon antamiseen kuluva yksi tunti). Dosetakseli-infuusioliuos on ylikyllästynyt, joten se saattaa ajan mittaan kiteytyä. Jos liuoksessa on kiteitä, sitä ei saa käyttää, vaan se on hävitettävä.
- Infuusioliuos on muiden parenteraalisten lääkevalmisteiden tavoin tarkistettava ennen käyttöä myös silmämääräisesti, ja sakkaa sisältävä liuos on hävitettävä.

Hävittäminen

Kaikki valmisteeseen laimentamiseen ja antoon käytettävät materiaalit on hävitettävä tavanomaisten toimintatapojen mukaisesti. Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

dosetakseli

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, sairaala-apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, sairaala-apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä DOCETAXEL KABI on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät DOCETAXEL KABI -valmistetta
3. Miten DOCETAXEL KABI -valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. DOCETAXEL KABI -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä DOCETAXEL KABI on ja mihin sitä käytetään

Lääkkeen nimi on DOCETAXEL KABI. Sen vaikuttava aine on dosetakseli. Dosetakselia uutetaan marjakuusen neulasista.

Dosetakseli kuuluu taksoidit-nimiseen syöpälääkkeiden ryhmään.

Lääkärisi on määrännyt DOCETAXEL KABI -valmistetta rintasyövän, tietyntyyppisen keuhkosityövän (ei-pienisoluisen keuhkosityövän), eturauhassyövän, mahasyövän tai pään ja kaulan alueen syövän hoitoon:

- edenneen rintasyövän hoidossa DOCETAXEL KABI voidaan antaa joko yksinään tai yhdistelmänä doksorubisiinin, trastutsumabin tai kapesitabiinin kanssa
- varhaisvaiheessa todetun rintasyövän, joka on levinnyt tai ei ole levinnyt paikallisiin imusolmukkeisiin, hoidossa DOCETAXEL KABI voidaan antaa yhdessä doksorubisiinin ja syklofosamidin kanssa
- keuhkosityövän hoidossa DOCETAXEL KABI voidaan antaa joko yksinään tai yhdistelmänä sisplatiinin kanssa
- eturauhassyövän hoidossa DOCETAXEL KABI annetaan yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa
- etäpesäkkeisen mahasyövän hoidossa DOCETAXEL KABI annetaan yhdistelmänä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa
- pään ja kaulan alueen syövässä DOCETAXEL KABI annetaan yhdistelmänä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät DOCETAXEL KABI -valmistetta

Sinulle ei saa antaa DOCETAXEL KABI -valmistetta

- jos olet allerginen (yliherkkä) dosetakselille tai DOCETAXEL KABI -valmisteen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos veren valkosolujen määrä on liian alhainen
- jos sinulla on vakava maksasairaus.

Varoitukset ja varotoimet

Ennen jokaista DOCETAXEL KABI -hoitoa sinulta tullaan ottamaan verikoe, jotta varmistuttaisiin siitä, että sinulla on DOCETAXEL KABI -hoitoa varten tarpeeksi verisoluja ja että maksasi toiminta on riittävä. Sinulla saattaa ilmetä kuumetta tai tulehduksia, jos veren valkosolumäärissä on häiriöitä.

Kerro lääkärille, sairaala-apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle välittömästi, jos sinulla on vatsakipua tai vatsan arkuutta, ripulia, verenvuotoa peräsuolesta, verta ulosteessa tai kuumetta. Nämä oireet voivat olla ensimmäisiä merkkejä vakavasta ruoansulatuskanavan myrkkyyvaikutuksesta, joka voi johtaa kuolemaan. Lääkärin on huomioitava nämä oireet välittömästi.

Kerro lääkärille, sairaala-apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos sinulla on näköhäiriötä. Jos sinulla on näköhäiriöitä, erityisesti näön hämärtymistä, silmäsi ja näkösi on tutkittava välittömästi.

Kerro lääkärille, sairaala-apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos olet aiemmin saanut allergisen reaktion paklitakselihoidosta.

Kerro lääkärille, sairaala-apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos sinulla on sydänongelmia.

Jos sinulle kehittyä äkillisiä keuhko-ongelmia tai olemassa olevat pahenevat (kuume, hengenahdistus, yskä), kerro välittömästi lääkärille, sairaala-apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Lääkäri saattaa lopettaa hoitosi välittömästi.

Sinua pyydetään ottamaan esilääkityksenä kortisonitabletteja, kuten deksametasonia, päivää ennen DOCETAXEL KABI -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 DOCETAXEL KABI -infuusion jälkeen.

Hoidon aikana sinulle voidaan antaa muita lääkkeitä verisolumäärän ylläpitämiseksi.

DOCETAXEL KABI -hoidon yhteydessä on raportoitu vakavia ihovaivoja, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN) ja akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP):

- Stevens-Johnsonin oireyhtymän ja toksisen epidermaalisen nekrolyysin oireita voivat olla rakkalamuodostus, hilseily tai verenvuoto millä tahansa ihoalueella (mukaan lukien huulet, silmät, suu, nenä, sukupuolielimet, kädet ja jalat), ja niiden yhteydessä saattaa ilmetä ihottumaa. Samanaikaisesti saattaa ilmetä flunssan kaltaisia oireita, kuten kuumetta, vilunväristyksiä tai lihaskipuja.
- Akuutin yleistyneen eksantematoottisen pustuloosin oireita voivat olla punoittava, hilseilevä, laajalle levinnyt ihottuma, johon liittyy paukamia turvonneen ihon alla (myös ihopoimuissa, vartalolla ja yläraajoissa), sekä rakkulat, joiden yhteydessä ilmenee kuumetta.

Jos sinulla ilmenee vaikea ihoreaktio tai mikä tahansa edellä kuvatuista reaktioista, ota välittömästi yhteys lääkäriin tai muuhun terveydenhuollon ammattilaiseen.

Kerro lääkärille, sairaala-apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle ennen DOCETAXEL KABI -hoidon aloittamista, jos sinulla on munuaisvaivoja tai suurentunut veren virtsahappopitoisuus.

DOCETAXEL KABI sisältää alkoholia. Käänny lääkärin puoleen, jos sinulla on alkoholiriippuvuus, epilepsia tai maksan vajaatoimintaa. Ks. myös kohta DOCETAXEL KABI sisältää etanolia (alkoholia).

Muut lääkevalmisteet ja DOCETAXEL KABI

Tämän lääkevalmisteen sisältämä alkoholi saattaa muuttaa muiden lääkkeiden vaikutusta. Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, jos parhaillaan käytät muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille tai sairaala-apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt. Tämä siksi, että DOCETAXEL KABI tai muut lääkkeet eivät mahdollisesti vaikuta niin tehokkaasti kuin oletetaan ja saatat helpommin saada haittavaikutuksia.

Raskaus, imetys ja suvunjatkamiskyky

Kysy lääkäriltä neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden ja imetyksen aikana.

DOCETAXEL KABI -valmistetta EI saa antaa raskauden aikana, ellei lääkäri ole sitä selvästi määrännyt.

Et saa tulla raskaaksi tämän lääkehoidon aikana etkä 2 kuukauden kuluessa hoidon päättymisen jälkeen. Sinun täytyy käyttää tehokasta raskauden ehkäisyä hoidon aikana ja 2 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen, koska DOCETAXEL KABI voi olla haitallista syntymättömälle lapselle. Jos tulet raskaaksi DOCETAXEL KABI -hoidon aikana, sinun täytyy välittömästi ilmoittaa siitä lääkärillesi.

Sinä et saa imettää DOCETAXEL KABI -hoidon aikana.

Jos olet mies ja saat DOCETAXEL KABI -valmistetta, et saa siittää lasta hoidon aikana etkä 4 kuukauden kuluessa tämän lääkehoidon päättymisestä, ja sinun täytyy käyttää tänä aikana tehokasta raskauden ehkäisyä. On suositeltavaa hakea ohjeita sperman säilyttämiseksi ennen hoitoa, koska dosetakseli voi muuttaa miesten fertiliteettiä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tämän lääkevalmisteen sisältämä alkoholimäärä voi vaikuttaa ajokykyysi tai koneiden käyttökykyysi. Voit saada tästä lääkevalmisteesta haittavaikutuksia, jotka voivat haitata kykyäsi ajaa, käyttää työvälineitä tai koneita (ks. kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”). Jos näin tapahtuu, älä aja ajoneuvoa tai käytä mitään työvälineitä tai koneita ennen kuin keskustelet lääkärin, sairaanhoitajan tai sairaala-apteekkihenkilökunnan kanssa.

DOCETAXEL KABI sisältää etanolia (alkoholia)

Tämä lääkevalmiste sisältää 3,16 g alkoholia (etanolia) per 8 ml, joka vastaa 39,5 % w/v. Alkoholimäärä 9 ml:ssa tätä lääkevalmistetta vastaa 88,9 ml:aa olutta tai 35,6 ml:aa viiniä.

On todennäköistä, että tämän lääkevalmisteen sisältämä alkoholi vaikuttaa lapsiin. Vaikutuksia voivat olla uneliaisuus ja muutokset käytöksessä. Valmiste saattaa myös vaikuttaa keskittymiskykyyn ja fyysiseen suoriutumiskykyyn.

Jos sinulla on epilepsia tai maksan toimintahäiriöitä, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Jos olet riippuvainen alkoholista, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

DOCETAXEL KABI sisältää polysorbaatti 80:tä

Tämä lääkevalmiste sisältää 520 mg polysorbaattia 80 per 1 ml. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Polysorbaatit saattavat vaikuttaa maksaan.

Jos sinulla on maksasairaus, kysy lääkäriltäsi tai apteekkihenkilökunnalta neuvoa.

Jos sinulla on allergioita, kerro asiasta lääkärille.

3. Miten DOCETAXEL KABI -valmistetta käytetään

DOCETAXEL KABI -valmisteen antaa sinulle terveydenhuollon ammattilainen.

Tavallinen annos

Annoksen suuruus tulee riippumaan painostasi ja yleiskunnostasi. Lääkärisi laskee kehosi pinta-alan neliömetreinä (m²) ja määrittää annoksen, joka sinun tulee saada.

Annostus ja antotapa

DOCETAXEL KABI tullaan antamaan infuusiona laskimoon (suonensisäinen käyttö). Infuusio kestää tunnin, minkä aikaa olet sairaalassa.

Annostiheys

Tavallisesti dosetakseli-infuusio annetaan kolmen viikon välein.

Lääkärisi voi muuttaa annostusta ja annostiheyttä. Tämä riippuu verikokeista ja siitä, kuinka sinä voit ja kuinka reagoit DOCETAXEL KABI -hoitoon. Kerro lääkärillesi etenkin, jos sinulla on ripulia, suun haavaumia, tunnottomuuden tai pistelyn tunnetta, kuumetta ja anna lääkärille verikokeidesi tulokset. Tällaisen tiedon perusteella lääkärin on mahdollista arvioida annoksen pienentämisen tarve. Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaala-apteekkikihenkilökunnan 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.

Yleisimmin raportoidut, ainoastaan DOCETAXEL KABIin liittyvät haittavaikutukset ovat: veren puna- ja valkosolujen määrän väheneminen, hiustenlähtö, pahoinvointi, oksentelu, suun haavaumat, ripuli ja väsymys.

DOCETAXEL KABIin haittavaikutusten vakavuus saattaa lisääntyä, kun DOCETAXEL KABI -valmistetta annetaan yhdessä muiden kemoterapia-aineiden kanssa.

Sairaalassa infuusion aikana seuraavia yliherkkyyksireaktioita saattaa esiintyä (yli yhdellä 10 potilasta kohti):

- punoitusta kasvoilla, ihoreaktioita, kutinaa
- painon tunnetta rinnassa; hengitysvaikeuksia
- kuumetta tai vilunväristyksiä
- selkikipua
- verenpaineen laskua.

Vakavampia reaktioita saattaa esiintyä.

Jos olet saanut allergisen reaktion paklitakselista, voit saada allergisen reaktion myös dosetakselistä, joka voi olla vaikeampi.

Sairaalan henkilökunta seuraa sinun yleistilaasi tarkasti hoidon aikana. Kerro heille heti, jos huomaat jonkun näistä haittavaikutuksista.

DOCETAXEL KABI -infusioiden välillä voi ilmetä seuraavia haittavaikutuksia ja niiden yleisyys saattaa vaihdella riippuen käytetystä lääkeyhdistelmästä:

Hyvin yleinen (yli yhdellä 10 potilasta kohti):

- tulehdukset, punaisten (anemia) ja valkoisten verisolujen määrän vähenemistä (valkoisilla verisoluilla on tärkeä tehtävä kehon taistelussa infektioita vastaan) ja verihiutaleiden määrän vähenemistä

- kuume; jos kuume nousee, sinun täytyy ilmoittaa siitä välittömästi lääkärillesi
- yllä kuvattuja allergisia reaktioita
- ruokahaluttomuus (anoreksia)
- unettomuus
- tunnottomuutta, kihelmöintiä ja pistelyä tai kipua nivelissä tai lihaksissa
- päänsärky
- makuaistin häiriöt
- silmätulehdus tai lisääntynyt kyynelvuoto
- turvotus johtuen heikentyneestä imunesteen virtauksesta
- hengästyminen
- nuha, nenä-nielun tulehdus, yskä
- nenäverenvuoto
- suun haavaumat
- vatsavaivat, mukaan lukien pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ummetus
- vatsakipu
- ruoansulatusvaivat
- hiustenlähtö: useimmissa tapauksissa hiusten kasvu palautuu. Joissakin tapauksissa (yleisyys tuntematon) hiustenlähtö on ollut pysyvää.
- kämmenien ja jalkapohjien punoitusta ja turvotusta, mikä saattaa aiheuttaa ihon kuoriutumista (tätä voi esiintyä myös käsivarsissa, kasvoissa tai keholla)
- kynsiesi väri saattaa muuttua ja kynsi voi irrota
- lihaskivut, selkäsärky tai luukipu
- kuukautiskierron muuttuminen tai poisjääminen
- käsien, jalkojen, säärien turvotus
- väsymys, flunssan kaltaiset oireet
- painon nousu tai lasku
- ylähengitystieinfektio.

Yleinen (alle yhdellä 10 potilasta kohti, mutta yli yhdellä 100 potilasta kohti):

- suun sienitulehdus
- nestehukka
- heitehuimaus
- kuulon heikkeneminen
- verenpaineen laskua, epäsäännöllisyyttä sydämen rytmissä (pulssissa)
- sydämen vajaatoiminta
- esofagiitti (ruokatorvitulehdus)
- suun kuivuminen
- vaikea tai kivulias nieleminen
- verenvuoto
- maksaentsyymien arvojen kohoaminen (sitien seurantaan tarvitaan säännöllisiä verikokeita)
- verensokeriarvojen suureneminen (diabetes)
- veren kalium-, kalsium- ja/tai fosfaattipitoisuuden pieneneminen.

Melko harvinainen (yli yhdellä 1000 potilasta kohti, mutta alle yhdellä 100 potilasta kohti):

- pyörtyminen
- pistoskohdassa ihoreaktiot, flebiitti (verisuonitulehdus) tai turvotusta
- veritulpat
- akuuttia myelooista leukemiaa ja myelodysplastista oireyhtymää (verisyöpiä) voi ilmaantua potilaille, jotka saavat dosetaksihoitoa yhdessä tiettyjen muiden syöpähoitojen kanssa.

Harvinainen (yli yhdellä 10 000 potilasta kohti, mutta alle yhdellä 1000 potilasta kohti):

- paksusuolen tai ohutsuolen tulehdus, joka voi johtaa kuolemaan (yleisyys tuntematon), suolenpukkeama.

Yleisyys tuntematon (ei pystytä arvioimaan saatavilla olevan tiedon perusteella):

- interstitiaali keuhkosairaus (keuhkotulehdus, joka aiheuttaa yskää ja hengitysvaikeuksia. Keuhkotulehdus voi ilmaantua myös, jos dosetaksihoitoa annetaan sädehoidon kanssa)

- keuhkokuume (keuhkoinfektio)
- keuhkofibroosi (keuhkojen arpeutuminen ja paksuneminen, joihin liittyy hengenahdistus)
- näön hämärtyminen johtuen silmän verkkokalvon turvotuksesta (rakkulainen makulaturvotus)
- veren natrium- ja/tai magnesiumpitoisuuden pieneneminen (elektrolyyttitasapainon häiriöt)
- kammion rytmihäiriö tai kammiotakykardia (ilmenee epäsäännöllisenä ja/tai nopeana sydämen sykkeenä, vaikeana hengenahdistuksena, huimauksena ja/tai pyörtymisenä). Jotkut näistä oireista voivat olla vakavia. Sinun on kerrottava näistä tapahtumista välittömästi lääkärillesi
- injektiokohdan reaktio kohdassa, jossa on aiemmin ollut reaktio
- non-Hodgkin-lymfoomaa (immuunijärjestelmään vaikuttava syöpä) ja muita syöpiä voi ilmaantua potilaille, jotka saavat dosetakselihoitoa yhdessä tiettyjen muiden syöpähoitojen kanssa.
- Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS) ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN) (rakkulamudostus, hilseily tai verenvuoto, johon saattaa liittyä ihottumaa, millä tahansa ihoalueella (mukaan lukien huulet, silmät, suu, nenä, sukupuolielimet, kädet ja jalat). Samanaikaisesti saattaa ilmetä flunssan kaltaisia oireita, kuten kuumetta, vilunväristyksiä tai lihaskipuja.)
- Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP) (punoittava, hilseilevä, laajalle levinnyt ihottuma, johon liittyy paukumia turvonneen ihon alla (myös ihopoimuissa, vartalolla ja yläraajoissa) sekä rakkulat, joiden yhteydessä ilmenee kuumetta).
- Tuumorilyysioireyhtymä on vakava tila, joka havaitaan verikokeella veriarvojen muutoksina, kuten suurentuneena virtsahappo-, kalium- ja fosforipitoisuutena ja pienentyneenä kalsiumpitoisuutena. Tuumorilyysioireyhtymän yhteydessä ilmeneviä oireita voivat olla kouristuskohaukset, munuaisten vajaatoiminta (virtsamäärän vähentyminen ja virtsan tumma väri) ja sydämen rytmihäiriöt. Sinun on kerrottava näistä tapahtumista välittömästi lääkärillesi.
- Myosiitti (lihastulehdus – lihasten kuumotus, punoitus ja turvotus – joka aiheuttaa lihaskipua ja -heikkoutta)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, sairaala-apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. DOCETAXEL KABI -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Käytä injektiopullon sisältö heti avaamisen jälkeen. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikainen säilytysaika ja olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Käyttökuntoon saattaminen/laimentaminen on mikrobiologiselta kannalta tehtävä kontrolloiduissa ja aseptisissa olosuhteissa.

Käytä lääke heti, kun se on lisätty infuusiopussiin. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikainen säilytysaika ja olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi alle 25 °C:n lämpötilassa tavallisesti ylittää 6 tuntia, mihin lasketaan mukaan infuusion yhden tunnin kesto aika.

Dosetakseli-infuusio on ylikylläinen, joten siinä saattaa ajan mittaan esiintyä kiteytymistä. Jos kiteitä ilmaantuu, liuosta ei saa enää käyttää, vaan se on hävitettävä.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä DOCETAXEL KABI sisältää

- Vaikuttava aine on vedetön dosetakseli. Yksi ml infuusiokonsentraattia sisältää 20 mg dosetakselia.
- Muut aineet ovat polysorbaatti 80, vedetön etanoli (ks. kohta 2) ja vedetön sitruunahappo (pH:n säätöön).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

DOCETAXEL KABI -infuusiokonsentraatti, liuosta varten, on kirkas, väritön tai vaalean keltainen liuos.

10 ml:n kirkas, väritön tyyppin I lasinen injektiopullo, joka on suljettu flurotec-kumitulpalla ja keltaisella, irti napsautettavalla alumiinisinetillä ja joka sisältää 8 ml konsentraattia.

Yksi pakkaus sisältää yhden 8 ml:n konsentraattia (160 mg dosetakselia) sisältävän injektiopullon.

Myyntiluvan haltija

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Saksa

Valmistaja

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfungstweide 53
61169 Friedberg
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

VALMISTUSOHJE DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml INFUUSIOKONSENTRAATILLE, LIUOSTA VARTEN

On tärkeää, että luet tämän ohjeen kokonaan läpi ennen DOCETAXEL KABI -infuusionesteen valmistamista.

Valmisteen turvalliseen käsittelyyn liittyvät suositukset

DOCETAXEL KABI on syöpälääke ja sen käsittelyssä ja käyttökuntoon saattamisessa on muiden mahdollisesti toksisten yhdisteiden tavoin oltava varovainen. Suojakäsineiden käyttöä suositellaan.

Jos DOCETAXEL KABI -konsentraattia tai -infuusioliuosta pääsee iholle, pese alue heti perusteellisesti vedellä ja saippualla. Jos sitä pääsee kosketuksiin limakalvojen kanssa, pese alue heti huolellisesti vedellä.

Valmistautuminen valmisteiden antamiseen laskimoon

Infuusioliuoksen valmistaminen

ÄLÄ käytä kahdesta injektiopullosta (konsentraatista ja liuottimesta) koostuvia muita dosetakselivalmisteita samanaikaisesti tämän lääkkeen (DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten, joka koostuu vain 1 injektiopullosta) kanssa.

DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten, EI tarvitse laimentaa liuottimella, vaan se on valmis lisättäväksi infuusioliuokseen.

- Yksi injektiopullo on yhtä käyttökertaa varten ja sen sisältö on käytettävä heti avaamisen jälkeen. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikainen säilytysaika ja olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla. Potilaan tarvitsemaan annokseen saatetaan tarvita useampia kuin yksi injektiopullo infuusiokonsentraattia, liuosta varten. Esimerkiksi 140 mg:n dosetakseliannokseen tarvitaan 7 ml dosetakseli-infuusiokonsentraattia, liuosta varten.
- Vedä tarvittava määrä infuusiokonsentraattia, liuosta varten, aseptisesti kalibroituun ruiskuun.

Yksi DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten, sisältävä injektiopullo sisältää 20 mg/ml dosetakselia.

- Injisoi liuos sitten kerta-injektiona (yhdeällä kertaa) 250 ml:n infuusiopussiin tai -pulloon, joka sisältää joko 5-prosenttista glukoosiliuosta tai 9 mg/ml natriumkloridi-infusioliuosta (0,9 %). Jos tarvitaan suurempi annos kuin 190 mg dosetakselia, infuusionesteen määrää on lisättävä siten, että dosetakseli-pitoisuutta 0,74 mg/ml ei ylitetä.
- Sekoita infuusiopussia tai -pulloa käsin keuvalla liikkeellä.
- Käyttökuntoon saattaminen/laimentaminen on mikrobiologiselta kannalta tehtävä kontrolloiduissa ja aseptisissä olosuhteissa, ja infuusioliuos on käytettävä heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikainen säilytysaika ja olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla. Suositusten mukaisesti infuusiopussiin lisätyn dosetakseli-infusioliuoksen säilyvyys alle 25 °C:n lämpötilassa on 6 tuntia. Valmiste on käytettävä 6 tunnin kuluessa (mukaan lasketaan infuusion laskimoon antamiseen kuluva yksi tunti). Dosetakseli-infusioliuos on ylikyllästynyt, joten se saattaa ajan mittaan kiteytyä. Jos liuoksessa on kiteitä, sitä ei saa käyttää, vaan se on hävitettävä.
- Infusioliuos on muiden parenteraalisten lääkevalmisteiden tavoin tarkistettava ennen käyttöä myös silmämääräisesti, ja sakkaa sisältävä liuos on hävitettävä.

Hävittäminen

Kaikki valmisteiden laimentamiseen ja antoon käytettävät materiaalit on hävitettävä tavanomaisten toimintatapojen mukaisesti. Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

DOCETAXEL KABI 180 mg/9 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 DOCETAXEL KABI on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät DOCETAXEL KABI -valmistetta
3. Miten DOCETAXEL KABI -valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. DOCETAXEL KABI -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä DOCETAXEL KABI on ja mihin sitä käytetään

Lääkkeen nimi on DOCETAXEL KABI. Sen vaikuttava aine on dosetakseli. Dosetakselia uutetaan marjakuusen neulasista.

Dosetakseli kuuluu taksoidit-nimiseen syöpälääkkeiden ryhmään.

Lääkärisi on määrännyt DOCETAXEL KABI -valmistetta rintasyövän, tietyntyyppisen keuhkosityövän (ei-pienisoluisen keuhkosityövän), eturauhassyövän, mahasyövän tai pään ja kaulan alueen syövän hoitoon:

- edenneen rintasyövän hoidossa DOCETAXEL KABI voidaan antaa joko yksinään tai yhdistelmänä doksorubisiinin, trastutsumabin tai kapesitabiinin kanssa
- varhaisvaiheessa todetun rintasyövän, joka on levinnyt tai ei ole levinnyt paikallisiin imusolmukkeisiin, hoidossa DOCETAXEL KABI voidaan antaa yhdessä doksorubisiinin ja syklofosamidin kanssa
- keuhkosityövän hoidossa DOCETAXEL KABI voidaan antaa joko yksinään tai yhdistelmänä sisplatiinin kanssa
- eturauhassyövän hoidossa DOCETAXEL KABI annetaan yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa
- etäpesäkkeisen mahasyövän hoidossa DOCETAXEL KABI annetaan yhdistelmänä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa
- pään ja kaulan alueen syövässä DOCETAXEL KABI annetaan yhdistelmänä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät DOCETAXEL KABI -valmistetta

Sinulle ei saa antaa DOCETAXEL KABI -valmistetta

- jos olet allerginen (yliherkkä) dosetakselille tai DOCETAXEL KABI -valmisteen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos veren valkosolujen määrä on liian alhainen
- jos sinulla on vakava maksasairaus.

Varoitukset ja varotoimet

Ennen jokaista DOCETAXEL KABI -hoitoa sinulta tullaan ottamaan verikoe, jotta varmistuttaisiin siitä, että sinulla on DOCETAXEL KABI -hoitoa varten tarpeeksi verisoluja ja että maksasi toiminta on riittävä. Sinulla saattaa ilmetä kuumetta tai tulehduksia, jos veren valkosolumäärissä on häiriöitä.

Kerro lääkärille, sairaala-apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle välittömästi, jos sinulla on vatsakipua tai vatsan arkuutta, ripulia, verenvuotoa peräsuolesta, verta ulosteessa tai kuumetta. Nämä oireet voivat olla ensimmäisiä merkkejä vakavasta ruoansulatuskanavan myrkkyyvaikutuksesta, joka voi johtaa kuolemaan. Lääkärin on huomioitava nämä oireet välittömästi.

Kerro lääkärille, sairaala-apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos sinulla on näköhäiriötä. Jos sinulla on näköhäiriöitä, erityisesti näön hämärtymistä, silmäsi ja näkösi on tutkittava välittömästi.

Kerro lääkärille, sairaala-apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos olet aiemmin saanut allergisen reaktion paklitakselihoidosta.

Kerro lääkärille, sairaala-apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos sinulla on sydänongelmia.

Jos sinulle kehittyy äkillisiä keuhko-ongelmia tai olemassa olevat pahenevat (kuume, hengenahdistus, yskä), kerro välittömästi lääkärille, sairaala-apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Lääkäri saattaa lopettaa hoitosi välittömästi.

Sinua pyydetään ottamaan esilääkityksenä kortisonitabletteja, kuten deksametasonia, päivää ennen DOCETAXEL KABI -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 DOCETAXEL KABI -infuusion jälkeen.

Hoidon aikana sinulle voidaan antaa muita lääkkeitä verisolumäärän ylläpitämiseksi.

DOCETAXEL KABI -hoidon yhteydessä on raportoitu vakavia ihovaivoja, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN) ja akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP):

- Stevens-Johnsonin oireyhtymän ja toksisen epidermaalisen nekrolyysin oireita voivat olla rakkalamuodostus, hilseily tai verenvuoto millä tahansa ihoalueella (mukaan lukien huulet, silmät, suu, nenä, sukupuolielimet, kädet ja jalat), ja niiden yhteydessä saattaa ilmetä ihottumaa. Samanaikaisesti saattaa ilmetä flunssan kaltaisia oireita, kuten kuumetta, vilunväristyksiä tai lihaskipuja.
- Akuutin yleistyneen eksantematoottisen pustuloosin oireita voivat olla punoittava, hilseilevä, laajalle levinnyt ihottuma, johon liittyy paukamia turvonneen ihon alla (myös ihopoimuissa, vartalolla ja yläraajoissa), sekä rakkulat, joiden yhteydessä ilmenee kuumetta.

Jos sinulla ilmenee vaikea ihoreaktio tai mikä tahansa edellä kuvatuista reaktioista, ota välittömästi yhteys lääkäriin tai muuhun terveydenhuollon ammattilaiseen.

Kerro lääkärille, sairaala-apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle ennen DOCETAXEL KABI -hoidon aloittamista, jos sinulla on munuaisvaivoja tai suurentunut veren virtsahappopitoisuus.

DOCETAXEL KABI sisältää alkoholia. Käänny lääkärin puoleen, jos sinulla on alkoholiriippuvuus, epilepsia tai maksan vajaatoimintaa. Ks. myös kohta DOCETAXEL KABI sisältää etanolia (alkoholia).

Muut lääkevalmisteet ja DOCETAXEL KABI

Tämän lääkevalmisteen sisältämä alkoholi saattaa muuttaa muiden lääkkeiden vaikutusta. Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, jos parhaillaan käytät muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille tai sairaala-apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt. Tämä siksi, että DOCETAXEL KABI tai muut lääkkeet eivät mahdollisesti vaikuta niin tehokkaasti kuin oletetaan ja saatat helpommin saada haittavaikutuksia.

Raskaus, imetys ja suvunjakamiskyky

Kysy lääkäriltä neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden ja imetyksen aikana.

DOCETAXEL KABI -valmistetta EI saa antaa raskauden aikana, ellei lääkäri ole sitä selvästi määrännyt.

Et saa tulla raskaaksi tämän lääkehoidon aikana etkä 2 kuukauden kuluessa hoidon päättymisen jälkeen. Sinun täytyy käyttää tehokasta raskauden ehkäisyä hoidon aikana ja 2 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen, koska DOCETAXEL KABI voi olla haitallista syntymättömälle lapselle. Jos tulet raskaaksi DOCETAXEL KABI -hoidon aikana, sinun täytyy välittömästi ilmoittaa siitä lääkärillesi.

Sinä et saa imettää DOCETAXEL KABI -hoidon aikana.

Jos olet mies ja saat DOCETAXEL KABI -valmistetta, et saa siittää lasta hoidon aikana etkä 4 kuukauden kuluessa tämän lääkehoidon päättymisestä, ja sinun täytyy käyttää tänä aikana tehokasta raskauden ehkäisyä. On suositeltavaa hakea ohjeita sperman säilyttämiseksi ennen hoitoa, koska dosetakseli voi muuttaa miesten fertiliteettiä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tämän lääkevalmisteen sisältämä alkoholimäärä voi vaikuttaa ajokykyysi tai koneiden käyttökykyysi. Voit saada tästä lääkevalmisteesta haittavaikutuksia, jotka voivat haitata kykyäsi ajaa, käyttää työvälineitä tai koneita (ks. kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”). Jos näin tapahtuu, älä aja ajoneuvoa tai käytä mitään työvälineitä tai koneita ennen kuin keskustelet lääkärin, sairaanhoitajan tai sairaala-apteekkihenkilökunnan kanssa.

DOCETAXEL KABI sisältää etanolia (alkoholia)

Tämä lääkevalmiste sisältää 3,55 g alkoholia (etanolia) per 9 ml, joka vastaa 39,5 % w/v. Alkoholimäärä 9 ml:ssa tätä lääkevalmistetta vastaa 88,9 ml:aa olutta tai 35,6 ml:aa viiniä.

On todennäköistä, että tämän lääkevalmisteen sisältämä alkoholi vaikuttaa lapsiin. Vaikutuksia voivat olla uneliaisuus ja muutokset käytöksessä. Valmiste saattaa myös vaikuttaa keskittymiskykyyn ja fyysiseen suoriutumiskykyyn.

Jos sinulla on epilepsia tai maksan toimintahäiriöitä, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Jos olet riippuvainen alkoholista, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

DOCETAXEL KABI sisältää polysorbaatti 80:tä

Tämä lääkevalmiste sisältää 520 mg polysorbaattia 80 per 1 ml. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Polysorbaatit saattavat vaikuttaa maksaan.

Jos sinulla on maksasairaus, kysy lääkäriltäsi tai apteekkihenkilökunnalta neuvoa.

Jos sinulla on allergioita, kerro asiasta lääkärille.

3. Miten DOCETAXEL KABI -valmistetta käytetään

DOCETAXEL KABI -valmisteen antaa sinulle terveydenhuollon ammattilainen.

Tavallinen annos

Annoksen suuruus tulee riippumaan painostasi ja yleiskunnostasi. Lääkärisi laskee kehosi pinta-alan neliömetreinä (m²) ja määrittää annoksen, joka sinun tulee saada.

Annostus ja antotapa

DOCETAXEL KABI tullaan antamaan infuusiona laskimoon (suonensisäinen käyttö). Infuusio kestää tunnin, minkä aikaa olet sairaalassa.

Annostiheys

Tavallisesti dosetakseli-infuusio annetaan kolmen viikon välein.

Lääkärisi voi muuttaa annostusta ja annostiheyttä. Tämä riippuu verikokeista ja siitä, kuinka sinä voit ja kuinka reagoit DOCETAXEL KABI -hoitoon. Kerro lääkärillesi etenkin, jos sinulla on ripulia, suun haavaumia, tunnottomuuden tai pistelyn tunnetta, kuumetta ja anna lääkäriille verikokeidesi tulokset. Tällaisen tiedon perusteella lääkärin on mahdollista arvioida annoksen pienentämisen tarve. Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaala-apteekkikihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Lääkäri keskustelee näistä kanssasi ja selvittää sinulle mahdolliset haitat ja hoidosta saatavat hyödyt.

Yleisimmin raportoidut, ainoastaan DOCETAXEL KABIin liittyvät haittavaikutukset ovat: veren puna- ja valkosolujen määrän väheneminen, hiustenlähtö, pahoinvointi, oksentelu, suun haavaumat, ripuli ja väsymys.

DOCETAXEL KABIin haittavaikutusten vakavuus saattaa lisääntyä, kun DOCETAXEL KABI -valmistetta annetaan yhdessä muiden kemoterapia-aineiden kanssa.

Sairaalassa infuusion aikana seuraavia yliherkkyyksireaktioita saattaa esiintyä (yli yhdellä 10 potilasta kohti):

- punoitusta kasvoilla, ihoreaktioita, kutinaa
- painon tunnetta rinnassa; hengitysvaikeuksia
- kuumetta tai vilunväristyksiä
- selkikipua
- verenpaineen laskua.

Vakavampia reaktioita saattaa esiintyä.

Jos olet saanut allergisen reaktion paklitakselista, voit saada allergisen reaktion myös dosetakselistä, joka voi olla vaikeampi.

Sairaalan henkilökunta seuraa sinun yleistilaasi tarkasti hoidon aikana. Kerro heille heti, jos huomaat jonkun näistä haittavaikutuksista.

DOCETAXEL KABI -infusioiden välillä voi ilmetä seuraavia haittavaikutuksia ja niiden yleisyys saattaa vaihdella riippuen käytetystä lääkeyhdistelmästä:

Hyvin yleinen (yli yhdellä 10 potilasta kohti):

- tulehdukset, punaisten (anemia) ja valkoisten verisolujen määrän vähenemistä (valkoisilla verisoluilla on tärkeä tehtävä kehon taistelussa infektioita vastaan) ja verihiutaleiden määrän vähenemistä

- kuume; jos kuume nousee, sinun täytyy ilmoittaa siitä välittömästi lääkärillesi
- yllä kuvattuja allergisia reaktioita
- ruokahaluttomuus (anoreksia)
- unettomuus
- tunnottomuutta, kihelmöintiä ja pistelyä tai kipua nivelissä tai lihaksissa
- päänsärky
- makuaistin häiriöt
- silmätulehdus tai lisääntynyt kyynelvuoto
- turvotus johtuen heikentyneestä imunesteen virtauksesta
- hengästyminen
- nuha, nenä-nielun tulehdus, yskä
- nenäverenvuoto
- suun haavaumat
- vatsavaivat, mukaan lukien pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ummetus
- vatsakipu
- ruoansulatusvaivat
- hiustenlähtö: useimmissa tapauksissa hiusten kasvu palautuu. Joissakin tapauksissa (yleisyys tuntematon) hiustenlähtö on ollut pysyvää.
- kämmenien ja jalkapohjien punoitusta ja turvotusta, mikä saattaa aiheuttaa ihon kuoriutumista (tätä voi esiintyä myös käsivarsissa, kasvoissa tai keholla)
- kynsiesi väri saattaa muuttua ja kynsi voi irrota
- lihaskivut, selkäsärky tai luukipu
- kuukautiskierron muuttuminen tai poisjääminen
- käsien, jalkojen, säärien turvotus
- väsymys, flunssan kaltaiset oireet
- painon nousu tai lasku
- ylähengitystieinfektio.

Yleinen (alle yhdellä 10 potilasta kohti, mutta yli yhdellä 100 potilasta kohti):

- suun sienitulehdus
- nestehukka
- heitehuimaus
- kuulon heikkeneminen
- verenpaineen laskua, epäsäännöllisyyttä sydämen rytmissä (pulssissa)
- sydämen vajaatoiminta
- esofagiitti (ruokatorvitulehdus)
- suun kuivuminen
- vaikea tai kivulias nieleminen
- verenvuoto
- maksaentsyymien arvojen kohoaminen (sitien seurantaan tarvitaan säännöllisiä verikokeita)
- verensokeriarvojen suureneminen (diabetes)
- veren kalium-, kalsium- ja/tai fosfaattipitoisuuden pieneneminen.

Melko harvinainen (yli yhdellä 1000 potilasta kohti, mutta alle yhdellä 100 potilasta kohti):

- pyörtyminen
- pistoskohdassa ihoreaktiot, flebiitti (verisuonitulehdus) tai turvotusta
- veritulpat
- akuuttia myelooista leukemiaa ja myelodysplastista oireyhtymää (verisyöpiä) voi ilmaantua potilaille, jotka saavat dosetaksihoitoa yhdessä tiettyjen muiden syöpähoitojen kanssa.

Harvinainen (yli yhdellä 10 000 potilasta kohti, mutta alle yhdellä 1000 potilasta kohti):

- paksusuolen tai ohutsuolen tulehdus, joka voi johtaa kuolemaan (yleisyys tuntematon), suolenpukkeama.

Yleisyys tuntematon (ei pystytä arvioimaan saatavilla olevan tiedon perusteella):

- interstitiaali keuhkosairaus (keuhkotulehdus, joka aiheuttaa yskää ja hengitysvaikeuksia. Keuhkotulehdus voi ilmaantua myös, jos dosetaksihoitoa annetaan sädehoidon kanssa)

- keuhkokuume (keuhkoinfektio)
- keuhkofibroosi (keuhkojen arpeutuminen ja paksuneminen, joihin liittyy hengenahdistus)
- näön hämärtyminen johtuen silmän verkkokalvon turvotuksesta (rakkulainen makulaturvotus)
- veren natrium- ja/tai magnesiumpitoisuuden pieneneminen (elektrolyyttitasapainon häiriöt)
- kammion rytmihäiriö tai kammiotakykardia (ilmenee epäsäännöllisenä ja/tai nopeana sydämen sykkeenä, vaikeana hengenahdistuksena, huimauksena ja/tai pyörtymisenä). Jotkut näistä oireista voivat olla vakavia. Sinun on kerrottava näistä tapahtumista välittömästi lääkärillesi
- injektiokohdan reaktio kohdassa, jossa on aiemmin ollut reaktio
- non-Hodgkin-lymfoomaa (immuunijärjestelmään vaikuttava syöpä) ja muita syöpiä voi ilmaantua potilaille, jotka saavat dosetakselihoitoa yhdessä tiettyjen muiden syöpähoitojen kanssa.
- Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS) ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN) (rakkulamudostus, hilseily tai verenvuoto, johon saattaa liittyä ihottumaa, millä tahansa ihoalueella (mukaan lukien huulet, silmät, suu, nenä, sukupuolielimet, kädet ja jalat). Samanaikaisesti saattaa ilmetä flunssan kaltaisia oireita, kuten kuumetta, vilunväristyksiä tai lihaskipuja.)
- Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP) (punoittava, hilseilevä, laajalle levinnyt ihottuma, johon liittyy paukumia turvonneen ihon alla (myös ihopoimuissa, vartalolla ja yläraajoissa) sekä rakkulat, joiden yhteydessä ilmenee kuumetta).
- Tuumorilyysioireyhtymä on vakava tila, joka havaitaan verikokeella veriarvojen muutoksina, kuten suurentuneena virtsahappo-, kalium- ja fosforipitoisuutena ja pienentyneenä kalsiumpitoisuutena. Tuumorilyysioireyhtymän yhteydessä ilmeneviä oireita voivat olla kouristuskohaukset, munuaisten vajaatoiminta (virtsamäärän vähentyminen ja virtsan tumma väri) ja sydämen rytmihäiriöt. Sinun on kerrottava näistä tapahtumista välittömästi lääkärillesi.
- Myosiitti (lihastulehdus – lihasten kuumotus, punoitus ja turvotus – joka aiheuttaa lihaskipua ja -heikkoutta)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, sairaala-apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. DOCETAXEL KABI -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Käytä injektiopullon sisältö heti avaamisen jälkeen. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikainen säilytysaika ja olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Käyttökuntoon saattaminen/laimentaminen on mikrobiologiselta kannalta tehtävä kontrolloiduissa ja aseptisissa olosuhteissa.

Käytä lääke heti, kun se on lisätty infuusiopussiin. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikainen säilytysaika ja olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi alle 25 °C:n lämpötilassa tavallisesti ylittää 6 tuntia, mihin lasketaan mukaan infuusion yhden tunnin kesto aika.

Dosetakseli-infuusio on ylikylläinen, joten siinä saattaa ajan mittaan esiintyä kiteytymistä. Jos kiteitä ilmaantuu, liuosta ei saa enää käyttää, vaan se on hävitettävä.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä DOCETAXEL KABI sisältää

- Vaikuttava aine on vedetön dosetakseli. Yksi ml infuusiokonsentraattia sisältää 20 mg dosetakselia.
- Muut aineet ovat polysorbaatti 80, vedetön etanoli (ks. kohta 2) ja vedetön sitruunahappo (pH:n säätöön).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

DOCETAXEL KABI -infuusiokonsentraatti, liuosta varten, on kirkas, väritön tai vaalean keltainen liuos.

10 ml:n kirkas, väritön tyypin I lasinen injektiopullo, joka on suljettu flurotec-kumitulpalla ja oranssilla, irti napsautettavalla alumiinisinetillä ja joka sisältää 9 ml konsentraattia.

Yksi pakkaus sisältää yhden 9 ml:n konsentraattia (180 mg dosetakselia) sisältävän injektiopullon.

Myyntiluvan haltija

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Saksa

Valmistaja

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfingstweide 53
61169 Friedberg
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

VALMISTUSOHJE DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml INFUUSIOKONSENTRAATILLE, LIUOSTA VARTEN

On tärkeää, että luet tämän ohjeen kokonaan läpi ennen DOCETAXEL KABI -infuusionesteen valmistamista.

Valmisteen turvalliseen käsittelyyn liittyvät suositukset

DOCETAXEL KABI on syöpälääke ja sen käsittelyssä ja käyttökuntoon saattamisessa on muiden mahdollisesti toksisten yhdisteiden tavoin oltava varovainen. Suojakäsineiden käyttöä suositellaan.

Jos DOCETAXEL KABI -konsentraattia tai -infuusioliuosta pääsee iholle, pese alue heti perusteellisesti vedellä ja saippualla. Jos sitä pääsee kosketuksiin limakalvojen kanssa, pese alue heti huolellisesti vedellä.

Valmistautuminen valmisteiden antamiseen laskimoon

Infuusioliuoksen valmistaminen

ÄLÄ käytä kahdesta injektiopullosta (konsentraatista ja liuottimesta) koostuvia muita dosetakselivalmisteita samanaikaisesti tämän lääkkeen (DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten, joka koostuu vain 1 injektiopullosta) kanssa.

DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten, EI tarvitse laimentaa liuottimella, vaan se on valmis lisättäväksi infuusioliuokseen.

- Yksi injektiopullo on yhtä käyttökertaa varten ja sen sisältö on käytettävä heti avaamisen jälkeen. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikainen säilytysaika ja olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla. Potilaan tarvitsemaan annokseen saatetaan tarvita useampia kuin yksi injektiopullo infuusiokonsentraattia, liuosta varten. Esimerkiksi 140 mg:n dosetakseliannokseen tarvitaan 7 ml dosetakseli-infuusiokonsentraattia, liuosta varten.
- Vedä tarvittava määrä infuusiokonsentraattia, liuosta varten, aseptisesti kalibroituun ruiskuun.

Yksi DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten, sisältävä injektiopullo sisältää 20 mg/ml dosetakselia.

- Injisoi liuos sitten kerta-injektiona (yhdeällä kertaa) 250 ml:n infuusiopussiin tai -pulloon, joka sisältää joko 5-prosenttista glukoosiliuosta tai 9 mg/ml natriumkloridi-infusioliuosta (0,9 %). Jos tarvitaan suurempi annos kuin 190 mg dosetakselia, infuusionesteen määrää on lisättävä siten, että dosetakseli-pitoisuutta 0,74 mg/ml ei ylitetä.
- Sekoita infuusiopussia tai -pulloa käsin keuhkavälillä.
- Käyttökuntoon saattaminen/laimentaminen on mikrobiologisesti kannalta tehtävä kontrolloiduissa ja aseptisissä olosuhteissa, ja infuusioliuos on käytettävä heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikainen säilytysaika ja olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla. Suositusten mukaisesti infuusiopussiin lisätyn dosetakseli-infusioliuoksen säilyvyys alle 25 °C:n lämpötilassa on 6 tuntia. Valmiste on käytettävä 6 tunnin kuluessa (mukaan lasketaan infuusion laskimoon antamiseen kuluva yksi tunti). Dosetakseli-infusioliuos on ylikyllästynyt, joten se saattaa ajan mittaan kiteytyä. Jos liuoksessa on kiteitä, sitä ei saa käyttää, vaan se on hävitettävä.
- Infusioliuos on muiden parenteraalisten lääkevalmisteiden tavoin tarkistettava ennen käyttöä myös silmämääräisesti, ja sakkaa sisältävä liuos on hävitettävä.

Hävittäminen

Kaikki valmisteiden laimentamiseen ja antoon käytettävät materiaalit on hävitettävä tavanomaisten toimintatapojen mukaisesti. Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.