

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Docetaxel Zentiva 20 mg/1 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen ml konsentraattia sisältää 20 mg dosetakselia trihydraattina.

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti liuosta varten (steriili konsentraatti).

Konsentraatti on vaalean keltainen tai ruskeankeltainen liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rintasyöpä

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

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

Docetaxel Zentiva 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 Zentiva yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa on tarkoitettu kastraatioresistentin metastasoineen eturauhassyövän hoitoon.

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

Mahalaukun adenokarsinooma

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

Pään ja kaulan alueen syöpä

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

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 kastraatioresistentissä 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 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 doksorubisiiniin (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 kapesitabiiniin 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 keuhkosityöpä

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

Eturauhassyöpä

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 sädehoitoa.

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

Annoksen muuttaminen hoidon aikana:

Yleistä

Dosetakselia tulee antaa potilaalle silloin, kun neutrofiilimäärä on ≥ 1500 solua/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, doksorubisiiniä ja syklofosfamidia (TAC). Potilaille, jotka saavat kuumeisen neutropenian ja/tai neutropeenisen infektion, dosetakseliannosta tulee pienentää 60 mg:aan/m² kaikissa myöhemmissä sykleissä (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Potilaille, joille kehittyy gradus 3 tai 4 stomatiitti, tulee annosta pienentää 60 mg:aan/m².

Yhdistelmähoito sisplatiinin kanssa

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

Yhdistelmänä kapesitabiinin kanssa

- Kapesitabiinin annosmuutokset, ks. kapesitabiinin valmisteyhteenvedo.
- Jos potilaalle ilmenee ensimmäisen kerran gradus 2 toksisuus, joka jatkuu seuraavaan dosetakseli / kapesitabiini- hoitoon asti, älä aloita hoitoa, ennen kuin oireet lievittyvät gradus 0–1:ksi. Jatka hoitoa 100 %:lla aloitusannoksella.
- Jos potilaalle ilmenee toisen kerran gradus 2 toksisuus tai ensimmäisen kerran gradus 3 toksisuus missä tahansa hoitosyklin vaiheessa, älä aloita hoitoa, ennen kuin oireet lievittyvät gradus 0–1:ksi, ja 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 hoitojaksoilla 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.

Erityispotilasryhmät

Potilaat, joiden maksan toiminta on heikentynyt

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

Rekisteröintitutkimuksessa, jossa hoidettiin mahalaukun adenokarsinoomapotilaita kombinaatiohoidossa yhdessä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa, jätettiin ulkopuolelle potilaat, joiden ALAT ja/tai ASAT oli > 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 Zentivan turvallisuutta ja tehoa ei ole vielä osoitettu lasten nenänielun karsinoomassa yli 1 kuukauden ja alle 18 vuoden ikäisillä lapsilla. Docetaxel Zentivaa ei ole relevanttia käyttää lapsille rintasyöpään, ei-pienisoluiheen keuhkosityöpään, eturauhassyöpään, mahalaukun karsinomaan tai pään ja kaulan alueen syöpään, lukuun ottamatta tyyppin II ja III vähän erilaistunutta nenänielun karsinoomaa.

Iäkkäät

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

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

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Rinta- ja ei-pienisoluisessa keuhkosityövissä annetaan oraalista kortikosteroidista koostuva esilääkitys, kuten deksametasoni, ellei se ole vasta-aiheinen, 16 mg/päivä (esim. 8 mg 2 kertaa vuorokaudessa) 3 päivän ajan aloitettuna päivää ennen dosetakselin antoa, voi vähentää nestereetention 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) dosetakselihoitoa aikana, suositellaan annoksen pienentämistä jäljellä olevien hoitoperiodien ajaksi tai asiaankuuluvien symptomaattisten hoitotoimenpiteiden käyttöä (ks. kohta 4.2).

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

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 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 nesteretentiota, 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 hoitoa 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 x ULN sekä alkalinen fosfataasi > 2,5 x ULN, ja bilirubiini > 1 x UNL; 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).

Muut

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

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

Muuta huomioitavaa rintasyövän liitännäishoidoissa

Komplisoitunut neutropenia

Potilaille, joilla esiintyy komplisoitunut neutropenia (pitkittynyt neutropenia, kuumeinen neutropenia

tai infektio) tulee harkita G-CSF:n käyttöä ja annoksen pienentämistä (ks. kohta 4.2).

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/riskisuhdetta ei voitu täysin osoittaa loppuanalyysissä potilaille, joilla oli yli 4 positiivista imusolmuketta (ks. kohta 5.1).

Läkkäät potilaat

Huomioitavaa rintasyövän liitännäishoidoissa

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

Huomioitavaa kastroatioresistentin 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, nesteretenttiota, 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, neutropeeniset infektiot oli $\geq 10\%$ korkeampi 65-vuotiailla tai sitä vanhemmilla potilailla verrattuna nuorempiin potilaisiin. TCF:llä hoidettuja iäkkäitä potilaita tulee tarkkailla huolellisesti.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää 50 tilavuus-% vedetöntä etanolia (alkoholia) eli enintään 395 mg vedetöntä etanolia injektioapulloa kohti, mikä vastaa 10 ml:aa olutta tai 4 ml:aa viiniä. Se voi olla haitallista niille, jotka sairastavat alkoholismia. Alkoholin määrä on otettava huomioon raskaana olevilla tai imettävillä naisilla, lapsilla ja

riskiryhmillä, kuten potilailla, joilla on maksasairaus tai epilepsia.

Mahdolliset vaikutukset keskushermostoon on otettava huomioon.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tämän lääkevalmisteen sisältämä alkoholimäärä voi muuttaa muiden lääkevalmisteiden vaikutuksia.

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

Annettaessa yhdistelmänä CYP3A4-inhibiittorin kanssa dosetakselin 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 proteiiniin 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

Raskaus

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

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

Imetys

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

Raskauden ehkäisy (miehet ja naiset)

Hoidon aikana on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. 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 haittavaikutuksista kaikissa käyttöaiheissa

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

- 1312 potilaasta, jotka saivat 100 mg/m² ja 121 potilaasta, jotka saivat 75 mg/m² dosetakselia monoterapiana.
- 258 potilaasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä doksorubisiinin kanssa.
- 406 potilaasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä sisplatiinin kanssa.
- 92 potilaasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä trastutsumabin kanssa.
- 255 potilaasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä kapesitabiinin kanssa.
- 332 potilaasta (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 adenokarsinoomapotilasta (221 potilasta tutkimuksen faasin III osassa ja 79 potilasta faasin II osassa), jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä sisplatiiniin ja 5-fluorourasiiliin kanssa (kliinisesti merkittävät hoitoon liittyvät haittatapahtumat on lueteltu).
- 174 ja 251 pään ja kaulan alueen syöpäpotilasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä sisplatiiniin ja 5-fluorourasiiliin kanssa (kliinisesti merkittävät hoitoon liittyvät haittatapahtumat on lueteltu).
- 545 potilaasta (STAMPEDE-tutkimus), jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin ja androgeenideprivaatiohoidon kanssa.

Haittavaikutusten luokittelu tehtiin NCI Common Toxicity Criteria:n (gradus 3 = G3, gradus 3–4 = G3/4 ja gradus 4 = G4) ja COSTART- ja MedDRA-luokittelujen mukaan. Yleisyys on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$ - $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$); tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

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

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

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

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

Seuraavia haittavaikutuksia on todettu usein dosetakselia käytettäessä:

Immuunijärjestelmä

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

Hermosto

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

Yleisoreet 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 Zentiva 100 mg/m² monoterapialla

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

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
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 Zentiva 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 kudokse

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 Zentiva 75 mg/m² monoterapialla:

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4: 5 %)	
Veri ja imukudos	Neutropenia (G4: 54,2 %); Anemia (G3/4: 10,8 %); Trombosytopenia (G4: 1,7 %)	Kuumeinen neutropenia
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys (ei vaikea)
Aineenvaihdunta- ja ravitsemus	Anoreksia	
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3/4: 0,8 %)	Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 2,5 %)
Sydän		Sydämen rytmihäiriöt (ei vakava)
Verisuonisto		Hypotensio
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi (G3/4: 3,3 %); Stomatiitti (G3/4: 1,7 %); Oksentelu (G3/4: 0,8 %); Ripuli (G3/4: 1,7 %)	Ummetus
Iho ja ihonalainen 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 Zentivan 75 mg/m² ja doksorubisiinin yhdistelmällä

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4: 7,8 %)		
Veri ja imukudos	Neutropenia (G4: 91,7 %); Anemia (G3/4: 9,4 %); Kuumeinen neutropenia; Trombosytopenia (G4: 0,8 %)		
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys (G3/4: 1,2 %)	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Anoreksia	
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3: 0,4 %)	Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 0,4 %)	
Sydän		Sydämen vajaatoiminta; Sydämen rytmihäiriöt (ei vaikea)	
Verisuonisto			Hypotensio

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi (G3/4: 5 %); Stomatiitti (G3/4: 7,8 %); Ripuli (G3/4: 6,2 %); Oksentelu (G3/4: 5 %); Ummetus		
Iho ja ihonalainen kudokset	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 Zentivan 75 mg/m² ja sisplatiinin yhdistelmällä

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

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
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 %); Kuumu (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 Zentivan 100 mg/m² ja trastutsumabin yhdistelmällä

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Veri ja imukudos	Neutropenia (G3/4: 32 %); Kuumainen neutropenia (sisältäen neutropeniat, joihin liittyy kuume ja antibiootien käyttö) tai neutropeninen sepsis;	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia	
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus	
Hermosto	Parestesiat; Päänsärky; Makuhäiriöt; Heikentynyt tunto	
Silmät	Lisääntynyt kyynelvuoto; Konjunktiviitti	
Sydän		Sydämen vajaatoiminta
Verisuonisto	Lymfedeema	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nenäverenvuoto; Nielun/kurkunpään kipu; Nasofaryngiitti; Hengenahdistus; Yskä; Nuha	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi; Ripuli; Oksentelu; Ummetus; Stomatiitti; Dyspepsia; Vatsakipu	
Iho ja ihonalainen kudos	Alopesia; Eryteema; Ihottuma; Kynsimuutokset	
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihassärky; Nivelsärky; Raajasärky; Luukipu; Selkäsärky	

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
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 Zentivan 100 mg/m² ja trastutsumabin yhdistelmällä

Veri ja imukudos

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

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 Zentivan 75 mg/m² ja kapesitabiinin yhdistelmällä

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

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
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 kudος	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 Zentivan 75 mg/m² ja prednisonin tai prednisolonin yhdistelmällä

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4: 3,3 %)	
Veri ja imukudos	Neutropenia (G3/4: 32 %); Anemia (G3/4: 4,9 %)	Trombosytopenia; (G3/4: 0,6 %); Kuumeinen neutropenia
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys (G3/4: 0,6 %)
Aineenvaihdunta ja ravitus	Anoreksia (G3/4: 0,6 %)	
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3/4: 1,2 %); Makuhäiriöt (G3/4: 0 %)	Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 0 %)
Silmät		Lisääntynyt kyynelvuoto (G3/4: 0,6 %)
Sydän		Sydämen vasemman kammion toiminnan heikkeneminen (G3/4: 0,3 %)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Nenäverenvuoto (G3/4: 0 %); Hengenahdistus (G3/4: 0,6 %); Yskä (G3/4: 0 %)
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi (G3/4: 2,4 %); Ripuli (G3/4: 1,2 %); Stomatiitti/faryngiitti (G3/4: 0,9 %); Oksentelu (G3/4: 1,2 %)	
Iho ja ihonalainen kudος	Alopesia; Kynsimuutokset (ei-vaikea)	Hilseilevä ihottuma (G3/4: 0,3 %)

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
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 Docetaxel Zentivan 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 %)	
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia (≥ 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 %)

Luettelo haittavaikutuksista taulukossa liitännäishoidossa, Docetaxel Zentiva 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-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4: 2,4 %); Neutropeeniset infektiot (G3/4: 2,7 %)		
Veri ja imukudos	Anemia (G3/4: 3 %); Neutropenia (G3/4: 59,2 %); Trombosytopenia (G3/4: 1,6 %); Kuumainen neutropenia (G3/4: ei sovellettavissa)		
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys (G3/4: 0,6 %)	
Aineenvaihdunta ja ravitus	Anoreksia (G3/4: 1,5 %)		
Hermosto	Makuhäiriöt (G3/4: 0,6 %); Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3/4: < 0,1 %)	Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 0 %)	Pyörtyminen (G3/4: 0 %); Neurotoksisuus (G3/4: 0 %); Uneliaisuus (G3/4: 0 %)
Silmät	Konjunktiviitti (G3/4: < 0,1 %)	Lisääntynyt kyynelvuoto (G3/4: 0,1 %);	
Sydän		Sydämen rytmihäiriöt (G3/4: 0,2 %);	
Verisuonisto	Kuumat aallot (G3/4: 0,5 %)	Hypotensio (G3/4: 0 %); Laskimotulehdus (G3/4: 0 %)	Lymfedeema (G3/4: 0 %)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Yskä (G3/4: 0 %)	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi (G3/4: 5,0 %); Stomatiitti (G3/4: 6,0 %); Oksentelu (G3/4: 4,2 %); Ripuli (G3/4: 3,4 %); Ummetus (G3/4: 0,5 %)	Vatsakipu (G3/4: 0,4 %)	
Iho ja ihonalainen 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 (G 3/4: ei sovellettavissa)		

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia (G3/4: 10,0 %); Kuumu (G3/4: ei sovellettavissa); Perifeerinen turvotus (G3/4: 0,2 %)		
Tutkimukset		Painon nousu (G3/4: 0 %) Painon lasku (G3/4: 0,2 %)	

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

Hermosto

TAX 316-tutkimuksessa perifeerinen sensorinen neuropatia alkoi hoitojakson aikana ja jatkui seurantajakson 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 seurantajakson 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 kudokset

TAX316-tutkimuksen seurantajakson aikana raportoitiin kemoterapiahoidon jälkeen jatkunutta alopesiaa 687:llä TAC-ryhmän 744 potilaasta (92,3 %) ja 645:llä FAC-ryhmän 736 potilaasta (87,6 %). Seurantajakson lopussa (todellinen seuranta-ajan mediaani oli 8 vuotta) alopesian todettiin jatkuvan 29:llä TAC-ryhmän potilaalla (3,9 %) ja 16:lla FAC-ryhmän potilaalla (2,2 %). GEICAM 9805 -tutkimuksessa alopesia, joka alkoi hoitojakson aikana ja jatkui seurantajakson 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 seurantajakson 202:lla TAC-ryhmän 744 potilaasta (27,2 %) ja 125:llä FAC-

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

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

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:llä TAC-ryhmän potilaalla (0,4 %) ja 2:lla FAC-ryhmän potilaalla (0,4 %).

Akuutti leukemia / Myelodysplastinen oireyhtymä

TAX316-tutkimuksen 10-vuotis seurannan jälkeen raportoitiin akuuttia leukemiaa 43 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 profylaksiaa (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 Zentivan 75 mg/m², sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin yhdistelmällä

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

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Iho ja ihonalainen kudos	Alopesia (G3/4: 4,0 %)	Ihottuma, kutina (G3/4: 0,7 %); Kynsimuutokset (G3/4: 0,7 %); Hilseilevä ihottuma (G3/4: 0 %)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Letargia (G3/4: 19,0 %); Kuume (G3/4: 2,3 %); Nesteretentio (vaikea/henkeä- uhkaava: 1 %)	

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

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annettiin sädehoitoa (TAX 323)

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

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Sydän		Sydänlihaskeskemia (G3/4: 1,7 %)	Sydämen rytmihäiriöt (G3/4: 0,6 %)
Verisuonisto		Laskimokierron häiriö (G3/4: 0,6 %)	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi (G3/4: 0,6 %); Stomatiitti (G3/4: 4,0 %); Ripuli (G3/4: 2,9 %); Oksentelu (G3/4: 0,6 %)	Ummetus; Esofagiitti/nielemisvaikeus/ nielemiskipu (G3/4: 0,6 %); Vatsakipu; Dyspepsia; Vatsan alueen verenvuoto (G3/4: 0,6 %)	
Iho ja ihonalainen kudos	Alopesia (G3/4: 10,9 %)	Kutiava ihottuma; Kuiva iho; Hilseilevä ihottuma (G3/4: 0,6 %)	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskipu (G3/4: 0,6 %)	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Letargia (G3/4: 3,4 %); Kuume (G3/4: 0,6 %); Nesteretentio; Turvotus		
Tutkimukset		Painon nousu	

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annettiin kemosädehoitoa (TAX 324)

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4: 3,6 %)	Neutropeniset infektiot	
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyypit)		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; Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3/4: 1,2 %)	Heitehuimaus (G3/4: 2,0 %); Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 0,4 %)	
Silmät		Lisääntynyt kyynelvuoto	Konjunktiviitti

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Kuulo ja tasapainoelin	Kuulon heikkeneminen (G3/4: 1,2 %)		
Sydän		Rytmihäiriöt (G3/4: 2,0 %)	Sydänlihasiskemia
Verisuonisto			Laskimoiden häiriö
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi (G3/4: 13,9 %); Stomatiitti (G3/4: 20,7 %); Oksentelu (G3/4: 8,4 %); Ripuli (G3/4: 6,8 %); Esofagiitti/nielemisvaikeus/nielemiskipu (G3/4: 12,0 %); Ummetus (G3/4: 0,4 %)	Dyspepsia (G3/4: 0,8 %); Vatsakipu (G3/4: 1,2 %); Vatsan alueen verenvuoto (G3/4: 0,4 %)	
Iho ja ihonalainen kudος	Alopesia (G3/4: 4,0 %); Kutiava ihottuma	Kuiva iho; Hilseilevä ihottuma	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskipu (G3/4: 0,4 %)	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Letargia (G3/4: 4,0 %); Kuume (G3/4: 3,6 %); Nesteretentio (G3/4: 1,2 %); Turvotus (G3/4: 1,2 %)		
Tutkimukset	Painon lasku		Painon nousu

Markkinoilletulon jälkeinen seuranta

Hyvän- ja pahanlaatuiset neoplasmat (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.

Yliherkkyysoireita (yleisyys tuntematon) on ilmoitettu dosetakselia saaneilla potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet yliherkkyysoireita paklitakselista.

Hermosto

Harvoin on raportoitu kouristuskohouksia 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 yliherkkyysoireisiin 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 aiheuttanutta, 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.

Dehydraattitapauksia, jotka ovat johtuneet ruoansulatuskanavan halloista, 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, vakavien ihoreaktioiden, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymän (SJS), toksisen epidermaalisen nekrolyysin (TEN) ja akuutin yleistyneen eksantematoottisen pustuloosin (AGEP) tapauksia. Dosetakselin yhteydessä on raportoitu skleroderman kaltaisia muutoksia, joita usein edeltää perifeerinen lymfedeema. Pysyvää alopesiaa on raportoitu.

Munuaiset ja virtsatiet

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

Yleisoreet 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.

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 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: Taksaanit, ATC-koodi: L01CD02

Vaikutusmekanismi

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

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

Dosetakselin on havaittu olevan sytotoksinen *in vitro* useille hiiren ja ihmisen kasvainsolulinjoille ja tuoreille eristetyille ihmisen tuumorisolulle 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 Zentiva, 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 laskimobolusena

päivänä 1. G-CSF:ää annettiin sekundaarisenä profylaksiana niille potilaille, jotka saivat komplisoituneen neutropenian (kuumeinen neutropenia, pitkittynyt neutropenia tai infektio). TAC-ryhmän potilaat saivat antibioottiprofylaksiana siprofloksasiinia 500 mg 2 kertaa vuorokaudessa p.o. 10 vuorokautta alkaen jokaisen syklin 5. päivänä tai vastaavasti. Molemmissa haaroissa viimeisen kemoterapiasyklin jälkeen annettiin estrogeeni-/progesteronireseptoreita omaaville potilaille tamoksifeenia 20 mg päivittäin 5 vuoteen asti. Sätehoitoa liitännäishoitona annettiin paikallisten ohjeiden mukaisesti tutkimukseen osallistuneissa hoitopaikoissa 69 %:lle potilaista, jotka saivat TAC- ja 72 %:lle potilaista, jotka saivat FAC-hoitoa.

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

Loppuanalyysi tehtiin, kun seuranta-ajan mediaani oli 96 kuukautta. Siinä voitiin osoittaa merkitsevästi pidempi tautivapaa elossaolo TAC-ryhmässä verrattuna FAC-ryhmään. TAC-hoidetuilla potilailla 10 vuoden kohdalla 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 loppuanalysissä 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		
		Suhteellinen riski*	95 % CI	p =	Suhteellinen riski*	95 % CI	p =
Positiivisten imusolmukkeiden määrä							
yhteensä	745	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020
1-3	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,12	0,2746

*suhteellinen riski alle 1 viittaa siihen, että TAC-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 Zentivan 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 Zentivaa 75 mg/m² annettuna tunnin kuluttua doksorubisiinin 50 mg/m² ja syklofosfamidin 500 mg/m² antamisesta (539 potilasta TAC-ryhmässä) tai doksorubisiinin 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 Zentivaa annosteltiin 1 tunnin infuusiona, kaikki muut lääkevalmisteet annettiin laskimoon päivänä 1 joka 3. viikko. Primäärinen G-CSF profylaksia tehtiin pakolliseksi TAC-ryhmässä 230 potilaan satunnaistamisen jälkeen. Gradus 4 neutropenian, kuumeisen neutropenian ja neutropeenisten infektioiden esiintyvyys pieneni potilailla, jotka saivat primäärin G-CSF profylaksian (ks. kohta 4.8.). Molemmissa hoitohaaroissa viimeisen kemoterapiasyklin jälkeen potilaat, joilla oli ER+ ja/tai PgR+ tuumori, saivat tamoksifeeniä 20 mg kerran päivässä 5 vuoden ajan.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

< 35 vuotta	42	0,31	0,11–0,89
≥ 35 vuotta	497	0,73	0,52–1,01
Hormonalinen reseptoristatus			
Negatiivinen	195	0,7	0,45–1,1
Positiivinen	344	0,62	0,4–0,97
Tuumorin koko			
≤ 2 cm	285	0,69	0,43–1,1
> 2 cm	254	0,68	0,45–1,04
Histologinen gradus			
Gradus1 (sisältää luokittelemattoman graduksen)	64	0,79	0,24–2,6
Gradus 2	216	0,77	0,46–1,3
Gradus 3	259	0,59	0,39–0,9
Menopausaalinen status			
Premenopausaalinen	285	0,64	0,40–1
Postmenopausaalinen	254	0,72	0,47–1,12

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

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

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

TAC = dosetakseli, doksorubisiini ja syklofosfamidi

FAC = 5-fluorourasili, 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 Zentiva 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 kokonaiselossaoloaika (11 kk vs. 9 kk, $p = 0,01$).

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

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

Vaikuttamatta ensisijaiseen päätetapahtumaan, kokonaisvasteeseen (32 % vs. 25 %, $p = 0,10$), dosetakseli pidensi taudin etenemisvapaata aikaa (24,6 viikkoa vs. 15,6 viikkoa; $p < 0,01$) ja elossaoloajan mediaania (15,3 kuukautta vs. 12,7 kuukautta; $p = 0,03$). Pelkkää dosetakselia saaneessa ryhmässä havaittiin enemmän G3/4 haittavaikutuksia (55,4 %) verrattuna paklitakseli-ryhmään (23,0 %).

Docetaxel Zentiva 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) syklofosfamidisiin (600 mg/m²) liitettynä (AC-ryhmä). Molempia hoitoja annettiin joka 3. viikko, päivänä 1.

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

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

Molemmista ryhmistä EORTC-kyselyllä mitattu elämänlaatu oli vertailukelpoinen ja stabiili hoidon ja sitä seuraavan seurantavaiheen aikana.

Docetaxel Zentiva ja trastutsumabi -yhdistelmähoito

Dosetakselia yhdistelmänä trastutsumabin kanssa tutkittiin niiden potilaiden hoitoon, jotka sairastivat metastasoinutta HER2:ta yli-ilmentävää rintasyöpää ja jotka aiemmin eivät olleet saaneet kemoterapiaa metastasoineeseen tautiin. 186 potilasta satunnaistettiin saamaan dosetakselia (100 mg/m²) yhdessä trastutsumabin kanssa tai ilman sitä; 60 % potilaista oli aiemmin saanut

antrasykliinipohjaista kemoterapiaa liitännäishoitona. Dosetakselin ja trastutsumabin yhdistelmä oli tehokas riippumatta siitä, olivatko potilaat saaneet aiemmin antrasykliinipohjaista kemoterapiaa liitännäishoitona. HER2-positiivisuuden määrittämiseksi käytetty testimenetelmä rekisteröintitutkimuksessa oli immunohistokemiallinen (IHC). Pieni osa potilaista testattiin käyttämällä FISH-menetelmää. Tässä tutkimuksessa 87 %:lla potilaista tauti oli IHC 3+, ja 95 %:lla tutkimuksen potilaista tauti oli IHC 3+ ja/tai FISH-positiivinen. Tehoa kuvaavat tulokset on koottu alla olevaan taulukkoon:

Parameteri	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 Zentiva ja kapesitabiini -yhdistelmähoito

Tulokset yhdestä kliinisestä faasin III tutkimuksesta (satunnaistettu, verokkiryhmää käyttäen tehty monikeskustutkimus) tukevat dosetakselin käyttöä yhdistelmähoitona kapesitabiinin kanssa potilaille, joilla on paikallisesti edennyt tai metastasoinut rintasyöpä ja joille solunsalpaajahoido, antrasykliini mukaan lukien, ei tuottanut tulosta. Tässä tutkimuksessa 255 potilasta satunnaistettiin dosetakselin (75 mg/m² yhden tunnin iv-infuusiona joka kolmas viikko) ja kapesitabiiniin (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-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 %). Morfiinialgeetin (p < 0,01), ei morfiinikipuläläkkeiden (p < 0,01), muiden sairauteen liittyvien lääkkeiden (p = 0,06) ja sädehoidon (p < 0,01) käyttö oli vähäisempää 75 mg/m²-dosetakselilla verrattuna vastaaviin arvoihin parhaassa tukihoitossa. Kokonaisvasteen määrä oli 6,8 % arviointiin kelpuutetuilla potilailla ja vasteen kesto (mediaani) 26,1 viikkoa.

Docetaxel Zentiva 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 keuhkasyöpä, 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 päätapahtuma): Mediaani elossaoloaika (kk)	11,3	10,1	Suhteellinen riski : 1,122 [97,2 % CI: 0,937; 1,342]*
1-vuoden elossaolo (%)	46	41	Hoitojen välinen ero : 5,4 % [95 % CI: -1,1; 12,0]
2-vuoden elossaolo (%)	21	14	Hoitojen välinen ero : 6,2 % [95 % CI: 0,2; 12,3]
Mediaaniaika taudin etenemiseen (viikkoa):	22,0	23,0	Suhteellinen riski : 1,032 [95 % CI: 0,876; 1,216]
Kokonaisvaste (%):	31,6	24,5	Hoitojen välinen ero : 7,1 % [95 % CI: 0,7; 13,5]

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

Toissijaisiin päätapahtumiin kuului muutos kivussa, globaalissa elämänlaatuarviossa EuroQoL-5D:n mukaan, keuhkasyövän oireiden mitta-asteikossa ja muutokset Karnofskyn toimintakykyasteissa. Tulokset näistä päätapahtumista tukivat ensisijaisten päätapahtumien tuloksia.

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

Eturauhassyöpä

Metastasoanut kastroaatioresistentti eturauhassyöpä

Randomoidussa faasin III monikeskustutkimuksessa (TAX 327) tutkittiin dosetakselin tehoa ja turvallisuutta yhdistettynä prednisoniin tai prednisoloniin potilailla, joilla oli metastasoanut 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 dosetakseliyryhmissä verrattuna kontrolliryhmään on esitetty seuraavassa taulukossa:

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

[†]Stratifioitu log rank testi

*Kynnys tilastolliselle merkitsevyydelle = 0,0175

**PSA: Prostataspesifinen antigeeni

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

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

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

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 dosetakseliyryhmässä 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 satunnaisamisesta siihen, että ilmeni ensimmäisen kerran näyttöä vähintään yhdestä seuraavista tapahtumista: biokemiallinen epäonnistuminen (määriteltiin PSA-arvon suurenmiseksi 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 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)	57,6	44,0
Kaikki potilaat	49,1–72,8	34,4–49,1
95 % CI	0,61	--
Mukautettu suhteellinen riski	(0,47–0,80)	--
95 % CI	0,0003	--
p-arvo ^a		
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 kastreatioiresistentin 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*}	$< 0,0001$	--

^a Aikaa tapahtumaan kuvaavat muuttujat: Stratifioitu log rank -testi.

Vastemuuttujat: Fisherin tarkka testi

* p-arvo deskriptiivisistä tarkoitusta varten.

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

^b Aika kastreatioiresistentin 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.

^c Aika 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

Avoin satunnaistettu monikeskustutkimus suoritettiin dosetakselin turvallisuuden ja tehokkuuden

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

Dosetakselin teho mahalaukun adenokarsinoomaa sairastavien potilaiden hoidossa

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

*Ei-stratifioitu logrank- testi

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

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

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

Pään ja kaulan alueen syöpä

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annetaan sädehoitoa (TAX 323)

Dosetakselin tehoa ja turvallisuutta pään ja kaulan alueen levyepiteelisyövän (SCCHN) 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 (≥ 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 TFP-ryhmässä verrattuna PF-ryhmään, $p = 0,0042$ (Mediaani PFS: 11,4 vs. 8,3 kuukautta, vastaavasti), keskimääräisen kokonaisseuraajan ollessa 33,7 kuukautta. Mediaani kokonaiselossaoloaika oli myös merkitsevästi pitempi TFP-ryhmässä verrattuna PF-ryhmään (mediaani OS: 18,6 vs. 14,5 kuukautta) kuolleisuuden riskin vähenemän ollessa 28 %, $p = 0,0128$. Tulokset hoidon tehosta on esitetty seuraavassa taulukossa:

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

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

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

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

mukaan)
** Logrank-testi
*** Khiin neliö -testi

Elämänlaatuparametrit

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

Kliiniset hyötyparametrit

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

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

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annetaan kemosädehoitoa (TAX 324)

Dosetakselin turvallisuus ja tehokkuus induktiokemoterapiassa potilaille, joilla on paikallisesti levinnyt pään ja kaulan alueen levyepiteelisyöpä (SCCHN) arvioitiin satunnaistetussa monikeskus avoimessa faasin III tutkimuksessa (TAX324). Tässä tutkimuksessa 501 potilasta, joilla oli paikallisesti levinnyt SCCHN ja joiden WHO:n mukainen suorituskyky oli 0 tai 1, satunnaistettiin kahteen tutkimusryhmään. Tutkimuspopulaatiossa oli potilaita, joiden kasvainta ei voinut teknisistä syistä leikata, potilaita, joiden parantamismahdollisuudet kirurgisesti olivat huonot ja potilaita, joiden hoidon tavoitteena oli ko. elimen säilyttäminen. Tehokkuus- ja turvallisuusarviossa keskityttiin ainostaan elossaolopäätetapahtumiin ja ko. elimen säilyttämisen onnistumista ei virallisesti arvioitu. Dosetakseliryhmään kuuluneet potilaat saivat dosetakselia (T) 75 mg/m^2 laskimoinfuusiona päivänä 1, jonka jälkeen annettiin sisplatiinia (P) 100 mg/m^2 30 minuutin – 3 tunnin laskimonsisäisenä infuusiona, jonka jälkeen annettiin jatkuvana laskimonsisäisenä infuusiona 5-fluorourasiilia (F) $1000 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$ päivien 1–4 ajan. Hoito toistettiin 3 viikon välein 3 sykliä. Kaikki potilaat, joilla ei ollut etenevää tautia, saivat protokollan mukaista kemosädehoitoa. Vertailuryhmään kuuluneet potilaat saivat sisplatiinia (P) 100 mg/m^2 30 minuutin – 3 tunnin laskimonsisäisenä infuusiona päivänä 1, jonka jälkeen annettiin jatkuvana laskimonsisäisenä infuusiona 5-fluorourasiilia (F) $1000 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$ päivien 1–5 ajan. Hoito toistettiin 3 viikon välein 3 sykliä. Kaikki potilaat, joilla ei ollut etenevää tautia, saivat protokollan mukaista kemosädehoitoa.

Molempiin hoitoryhmiin kuuluvat potilaat saivat 7 viikkoa kemosädehoitoa, jonka jälkeen annettiin induktiokemoterapiaa 3–8 viikkoa viimeisen kemoterapiasyklin alkamisen jälkeen (päivät 22–56 viimeisestä syklistä). Sätehoidon aikana annettiin karboplatiinia (AUC 1.5) viikoittain yhden tunnin laskimonsisäisenä infuusiona enintään 7 annosta. Sädetyt annettiin kerran päivässä annettavana fraktion (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 (suhteellinen riski (HR) = 0,70, 95% luottamusväli (CI) = 0,54–0,90) 41,9 kuukauden mediaani seuranta-aikana. Toissijainen päätetapahtuma PFS osoitti, että riski taudin etenemiseen tai kuolemaan väheni 29%:a ja PFS:n mediaani parani 22 kuukautta (35,5 kuukautta TPF:llä ja 13,1 kuukautta PF:llä). Tämä oli merkitsevää myös tilastollisesti (HR = 0,71; 95% CI 0,56–0,90; log rank -testi $p = 0,004$). Tehokkuustulokset on esitetty alla olevassa taulukossa.

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

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

Suhteellinen riski pienempi kuin 1 suosii dosetakseli + sisplatiini + fluorourasiilihoitoa

*Adjustoimaton log rank -testi

**Adjustoimaton log rank -testi, ei adjustoitu monimuuttujille

***Khiin neliö -testi, ei adjustoitu monimuuttujille

NA – ei sovellettavissa (not applicable)

Pediatriset potilaat

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

Jakautuminen

Yhden tunnin infuusiona annetun 100 mg/m² dosetakseliannoksen jälkeen saavutettiin keskimäärin 3,7 mikrog/ml huippupitoisuus plasmassa AUC-arvon ollessa vastaavasti 4,6 h.mikrog/ml. Kokonaispuhdistuman keskiarvo oli 21 l/h/m² ja vakaan tilan jakaantumistilavuus keskimäärin 113,1 l.

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

Eliminaatio

Tutkimus, jossa käytettiin ^{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.

Eritysryhmät

Ikä ja sukupuoli

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

Maksan vajaatoiminta

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

Nesteen kerääntyminen elimistöön

Dosetakselin puhdistuma ei muuttunut potilailla, joilla esiintyi lievistä kohtalaiseen asteista nesteretentiota 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 deksametasoni-esilääkitystä tutkittiin 42 potilaalla.

Prednisoni

Prednisonilla ei havaittu vaikutusta dosetakselin farmakokinetiikkaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Dosetakselin mahdollista karsinogeenisuutta ei ole tutkittu.

Dosetakselin on osoitettu olevan mutageeninen *in vitro* mikronukleus- ja kromosomiberraatiotestissä CHO-K1-soluissa ja *in vivo* mikronukleustestissä hiirellä. Kuitenkaan se ei indusoinut mutageenisuutta Ames-testissä tai CHO/HGPRT-geenimutaatio-määrittämisessä. 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
Vedetön etanoli
Sitruunahappo

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo

2 vuotta

Injektio pullon avaamisen jälkeen

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

Infuusiopussiin lisäämisen jälkeen

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

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

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

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

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

7 ml:n injektiopullo, joka on kirkasta tyypin I lasia ja jossa on vihreä alumiinisinetti ja vihreä muovinen repäisysojus. Injektiopullo sisältää 1 ml konsentraattia.

Jokainen kotelo sisältää yhden injektiopullon.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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

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

Laskimoon annettavan infuusion valmistaminen:

Infuusioliuoksen valmistaminen

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

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

Jokainen injektiopullo on kertakäyttöinen ja tarkoitettu käytettäväksi välittömästi.

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

Docetaxel Zentiva 20 mg/1 ml injektiopullossa dosetakselin konsentraatio on 20 mg/ml.

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

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

Sekoita infuusiopussin tai -pullon sisältö heilutteleamalla sitä edestakaisin.

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

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Zentiva k.s., U kabelovny 130, 102 37 Prague 10, Tšekki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/07/384/003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20. huhtikuuta 2007
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20. huhtikuuta 2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Docetaxel Zentiva 80 mg/4 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen ml konsentraattia sisältää 20 mg dosetakselia trihydraattina.

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Jokainen injektiopullo konsentraattia sisältää 2 ml vedetöntä etanolia (1,58 g). Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti liuosta varten (steriili konsentraatti).

Konsentraatti on vaalean keltainen tai ruskeankeltainen liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rintasyöpä

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

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

Docetaxel Zentiva 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 Zentiva yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa on tarkoitettu metastasoineen kastroaatioreseptin eturauhassyövän hoitoon.

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

Mahalaukun adenokarsinooma

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

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 kastroaatioreseptin 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.

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

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

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

Ei-pienisoluinen keuhkosityöpä

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

Eturauhassyöpä

Metastasoinut kastroaatioresistentti eturauhassyöpä

Suosittu annos dosetakseliä 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 dosetakseliä 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 sädehoitoa.

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

Annoksen muuttaminen hoidon aikana:

Yleistä

Dosetakselia tulee antaa potilaalle silloin, kun neutrofiilimäärä on ≥ 1500 solua/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, doksorubisiiniä ja syklofosfamidia (TAC). Potilaille, jotka saavat kuumeisen neutropenian ja/tai neutropeenisen infektion, dosetakseliannosta tulee pienentää 60 mg:aan/m² kaikissa myöhemmissä sykleissä (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Potilaille, joille kehittyy gradus 3 tai 4 stomatiitti, tulee annosta pienentää 60 mg:aan/m².

Yhdistelmähoito sisplatiinin kanssa

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

Yhdistelmänä kapesitabiinin kanssa:

- Kapesitabiinin annosmuutokset, ks. kapesitabiinin valmisteyhteenvedo.
- Jos potilaalle ilmenee ensimmäisen kerran gradus 2 toksisuus, joka jatkuu seuraavaan dosetakseli / kapesitabiini - hoitoon asti, älä aloita hoitoa, ennen kuin oireet lievittyvät gradus 0–1:ksi. Jatka hoitoa 100 %:lla aloitusannoksella.
- Jos potilaalle ilmenee toisen kerran gradus 2 toksisuus tai ensimmäisen kerran gradus 3 toksisuus missä tahansa hoitosyklin vaiheessa, älä aloita hoitoa, ennen kuin oireet lievittyvät gradus 0–1:ksi, ja 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 hoitojaksoilla 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 dosetakseli annosta 20 %:lla
Stomatiitti/mukosiitti gradus 4	Ensimmäinen kerta: keskeytä ainoastaan 5-FU, kaikissa seuraavissa jaksoissa. Toinen kerta: pienennä dosetakseli annosta 20 %:lla.

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

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

Erityispotilasryhmät

Potilaat, joiden maksan toiminta on heikentynyt

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

Pediatriset potilaat

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

Iäkkäät

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

Antotapa

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

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

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Rinta- ja ei-pienisoluisessa keuhkosyövässä annetaan oraalista kortikosteroidista koostuva esilääkitys, kuten deksametasoni, ellei se ole vasta-aiheinen, 16 mg/päivä (esim. 8 mg 2 kertaa vuorokaudessa) 3 päivän ajan aloitettuna päivää ennen dosetakselin antoa, voi vähentää nestereetention 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 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 nesteretentiota, 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 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 hoitoa aloittamista ja jokaisen hoitajakson edellä (ks. kohta 4.2).

Mikäli seerumin bilirubiiniarvo ylittää normaaliarvojen ylärajan ja/tai ALAT- ja ASAT-arvo on yli 3,5-kertainen ja alkalinen fosfataasi yli 6-kertainen normaaliarvojen ylärajaan verrattuna, pienennettyä annostusta ei voida suositella, eikä 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 x ULN sekä alkalinen fosfataasi > 2,5 x ULN, ja bilirubiini > 1 x UNL; 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).

Muut

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

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

Muuta huomioitavaa rintasyövän liitännäishoidoissa

Komplisoitunut neutropenia

Potilaille, joilla esiintyy komplisoitunut neutropenia (pitkittynyt neutropenia, kuumeinen neutropenia

tai infektio) tulee harkita G-CSF:n käyttöä ja annoksen pienentämistä (ks. kohta 4.2).

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/riskisuhdetta ei voitu täysin osoittaa loppuanalyysissä potilaille, joilla oli yli 4 positiivista imusolmuketta (ks. kohta 5.1).

Läkkäät potilaat

Huomioitavaa rintasyövän liitännäishoidoissa

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

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

Apuaineet

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

Se voi olla haitallista niille, jotka sairastavat alkoholismia.

Alkoholin määrä on otettava huomioon raskaana olevilla tai imettävillä naisilla, lapsilla ja

riskiryhmillä, kuten potilailla, joilla on maksasairaus tai epilepsia.

Mahdolliset vaikutukset keskushermostoon on otettava huomioon.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tämän lääkevalmisteen sisältämä alkoholimäärä voi muuttaa muiden lääkevalmisteiden vaikutuksia.

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

Annettaessa yhdistelmänä CYP3A4-inhibiittorin kanssa dosetakselin 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 farmakokineettiikkaa 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 farmakokineettiikkaan.

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 proteiiniin eikä dosetakselilla ollut vaikutusta digitoksiinin sitoutumiseen.

Dosetakselin, doksorubisiinin ja syklofosfamidin samanaikaisella annolla ei ollut vaikutusta näiden lääkkeiden farmakokineettiikkaan. 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

Raskaus

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

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

Imetys

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

Raskauden ehkäisy (miehet ja naiset)

Hoidon aikana on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. 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 haittavaikutuksista kaikissa käyttöaiheissa

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

- 1312 potilaasta, jotka saivat 100 mg/m² ja 121 potilaasta, jotka saivat 75 mg/m² dosetakselia monoterapiana.
- 258 potilaasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä doksorubisiinin kanssa.
- 406 potilaasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä sisplatiinin kanssa.
- 92 potilaasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä trastutsumabin kanssa.
- 255 potilaasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä kapesitabiinin kanssa .
- 332 potilaasta (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 sisplatiinin ja 5-fluorourasiiliin kanssa (kliinisesti merkittävät hoitoon liittyvät haittatapahtumat on lueteltu).
- 174 ja 251 pään ja kaulan alueen syöpäpotilasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä sisplatiiniin ja 5-fluorourasiiliin kanssa (kliinisesti merkittävät hoitoon liittyvät haittatapahtumat on lueteltu).
- 545 potilaasta (STAMPEDE-tutkimus), jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin ja androgeenideprivaatiohoidon kanssa.

Haittavaikutusten luokittelu tehtiin NCI Common Toxicity Criteria:n (gradus 3 = G3, gradus 3–4 = G3/4 ja gradus 4 = G4) ja COSTART ja MedDRA-luokittelujen mukaan. Yleisyys on määritelty seuraavasti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$ – $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$ – $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$ – $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$); tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Yleisimmin raportoidut, ainoastaan dosetakseliin liittyvät haittavaikutukset ovat: neutropenia (joka oli palautuva ja ei-kumuloituvaa; 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 trastutsumabi-yhdistelmällä (40 % vs. 31 %) ja Gradus 4 ei-vakavien haittatapahtumien (AE) ilmaantuvuus samoin (34 % vs. 23 %) verrattuna dosetakselin monoterapiaan.

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

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

Seuraavia haittavaikutuksia on todettu usein dosetakselia käytettäessä:

Immuunijärjestelmä

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

Hermosto

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

Iho ja ihonalainen kudos

Reversiibeileitä ihereaktioita on todettu ja ne vaihtelivat yleensä vaikeusasteeltaan lievistä kohtalaiseen. Reaktiot ilmaantuivat ihottumana mukaan lukien paikalliset eruptiot pääasiassa jaloissa ja käsissä (mukaan lukien vakava käsi-jalkaoireyhtymä = palmoplantaarinen erytrodysestesia), mutta myös käsivarsissa, kasvoissa ja rintakehässä, ja usein niihin liittyi kutina. Eruptiot ilmaantuivat yleensä viikon sisällä dosetakseli-infuusion antamisesta. Harvemmin on raportoitu vakavista oireista, kuten eruptiosta ja sitä seuraavasta hilseilystä, jotka johtivat harvoin 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 Zentiva 100 mg/m² monoterapialla

MedDRA- elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4: 5,7 %; mukaan lukien sepsis ja pneumonia, joka on kuolemaanjohtava 1,7 %:ssa)	Infektiot, joihin liittyy G4 neutropenia (G3/4: 4,6 %)	
Venä 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-elinjärjestelmä	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 kudος	Alopesia; Iho-oireet (G3/4: 5,9 %); Kynsimuutokset (vaikea 2,6 %)		
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihassärky (vaikea 1,4 %)	Nivelsärky	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Nesteretentio (vaikea: 6,5 %) Astenia (vaikea: 11,2 %); Kipu	Infuusiopaikan reaktiot; Ei-sydänperäinen rintakipu (vaikea : 0,4 %)	
Tutkimukset		G3/4 Veren bilirubiinin kohoaminen (< 5 %); G3/4 Veren alkalisen fosfataasin kohoaminen (< 4 %); G3/4 ASAT:n kohoaminen (< 3 %); G3/4 ALAT:n kohoaminen (< 2 %)	

Valittujen haittavaikutusten kuvaus rintasyövän hoidossa Docetaxel Zentiva 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 Zentiva 75 mg/m² monoterapialla

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4: 5 %)	
Veri ja imukudos	Neutropenia (G4: 54,2 %); Anemia (G3/4: 10,8 %); Trombosytopenia (G4: 1,7 %)	Kuumeinen neutropenia
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys (ei vaikea)
Aineenvaihdunta- ja ravitsemus	Anoreksia	
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3/4: 0,8 %)	Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 2,5 %)
Sydän		Sydämen rytmihäiriöt (ei vakava)
Verisuonisto		Hypotensio
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi (G3/4: 3,3 %); Stomatiitti (G3/4: 1,7 %); Oksentelu (G3/4: 0,8 %); Ripuli (G3/4: 1,7 %)	Ummetus
Iho ja ihonalainen 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 Zentivan 75 mg/m² ja doksorubisiinin yhdistelmällä

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4: 7,8 %)		
Veri ja imukudos	Neutropenia (G4: 91,7 %); Anemia (G3/4: 9,4 %); Kuumeinen neutropenia; Trombosytopenia (G4: 0,8 %)		
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys (G3/4: 1,2 %)	

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
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 keuhkosityövän hoidossa Docetaxel Zentivan 75 mg/m² ja sisplatiinin yhdistelmällä

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

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Sydän		Sydämen rytmihäiriöt (G3/4: 0,7 %)	Sydämen vajaatoiminta
Verisuonisto		Hypotensio (G3/4: 0,7 %)	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi(G3/4: 9,6 %); Oksentelu(G3/4: 7,6 %); Ripuli (G3/4: 6,4 %); Stomatiitti (G3/4: 2 %)	Ummetus	
Iho ja ihonalainen kudosis	Alopesia; Kynsimuutokset (vaikea 0,7 %); Iho-oireet (G3/4: 0,2 %)		
Luusto, lihakset ja sidekudosis	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 Zentivan 100 mg/m² ja trastutsumabin yhdistelmällä

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Veri ja imukudosis	Neutropenia (G3/4: 32 %); 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 kudosis	Alopesia; Eryteema; Ihottuma; Kynsimuutokset	
Luusto, lihakset ja sidekudosis	Lihassärky; Nivelsärky; Raajasärky; Luukipu; Selkäsärky	

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
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 Zentivan 100 mg/m² ja trastutsumabin yhdistelmällä

Veri ja imukudos

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

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 Zentivan 75 mg/m² ja kapesitabiinin yhdistelmällä

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Infektiot		Suun sienitulehdus (G3/4: < 1 %)
Veri ja imukudos	Neutropenia (G3/4: 63 %); Anemia (G3/4: 10 %)	Trombosytopenia (G3/4: 3 %)
Aineenvaihdunta ja ravitus	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
Ihon 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 %)

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
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 kastratioresistentin eturauhassyövän hoidossa Docetaxel Zentivan 75 mg/m² ja prednisonin tai prednisolonin yhdistelmällä

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

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haettavaikutukset	Yleiset haettavaikutukset
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 %)	
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia (≥ 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 liitännäishoidossa, Docetaxel Zentiva 75 mg/m² yhdistelmänä doksorubisiinin ja syklofosfamidin kanssa potilaille, joilla oli paikallisiin imusolmukkeisiin levinnyt rintasyöpä (TAX 316) ja rintasyöpä, joka ei ollut levinnyt paikallisiin imusolmukkeisiin (GEICAM 9805) – yhdistetyt tiedot:

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

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia (G3/4: 10,0 %); Kuumetta (G3/4: ei sovellettavissa); Perifeerinen turvotus (G3/4: 0,2 %)		
Tutkimukset		Painon nousu (G3/4: 0 %) Painon lasku (G3/4: 0,2 %)	

Valittujen haittavaikutusten kuvaus liitännäishoidossa, Docetaxel Zentiva 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 seurantajakson 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:llä (0,3 %) FAC-ryhmän potilaalla. GEICAM 9805-tutkimuksessa hoitojakson aikana alkanut perifeerinen sensorinen neuropatia jatkui seurantajakson 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 kudokset

TAX316-tutkimuksen seurantajakson aikana raportoitiin kemoterapiahoidon jälkeen jatkunutta alopesiaa 687:llä TAC-ryhmän 744 potilaasta (92,3 %) ja 645:llä FAC-ryhmän 736 potilaasta (87,6 %). Seurantajakson lopussa (todellinen seuranta-ajan mediaani oli 8 vuotta) alopesian todettiin jatkuvan 29:llä TAC-ryhmän potilaalla (3,9 %) ja 16:lla FAC-ryhmän potilaalla (2,2 %). GEICAM 9805 -tutkimuksessa alopesia, joka alkoi hoitojakson aikana ja jatkui seurantajakson 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 seurantajakson 202:lla TAC-ryhmän 744 potilaasta (27,2 %) ja 125:llä FAC-

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

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

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:llä TAC-ryhmän potilaalla (0,4 %) ja 2:lla FAC-ryhmän potilaalla (0,4 %).

Akuutti leukemia / Myelodysplastinen oireyhtymä

TAX316-tutkimuksen 10-vuotis seurannan jälkeen raportoitiin akuuttia leukemiaa 43 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 primäärin G-CSF-profylaksian sen jälkeen, kun se oli tehty pakolliseksi TAC-haarassa GEICAM tutkimuksessa.

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

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

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

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

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Iho ja ihonalainen kudos	Alopesia (G3/4: 4,0 %).	Ihottuma, kutina (G3/4: 0,7 %); Kynsimuutokset (G3/4: 0,7 %); Hilseilevä ihottuma (G3/4: 0 %).
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Letargia (G3/4: 19,0 %); Kuume (G3/4: 2,3 %); Nesteretentio (vaikea/henkeä- uhkaava: 1 %).	

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

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annettiin sädehoitoa (TAX 323)

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4:6,3 %) Neutropeeniset infektiot		
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyypit)		Syöpäkipu (G3/4: 0,6 %)	
Veri ja imukudos	Neutropenia (G3/4:76,3 %); Anemia (G3/4:9,2 %); Trombosytopenia (G3/4:5,2 %)	Kuumeinen neutropenia	
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys (ei vakava)	
Aineenvaihdunta ja ravitus	Anoreksia (G3/4:0,6 %)		

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Hermosto	Makuhäiriöt /Hajuharha; Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3/4:0,6 %)	Heitehuimaus	
Silmät		Lisääntynyt kyynelvuoto; Konjunktiviitti	
Kuulo ja tasapainoelin		Kuulon heikkeneminen	
Sydän		Sydänlihasiskemia (G3/4: 1,7 %)	Sydämen rytmihäiriöt (G3/4: 0,6 %)
Verisuonisto		Laskimokierron häiriö (G3/4:0,6 %)	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi (G3/4:0,6 %); Stomatiitti (G3/4:4,0 %); Ripuli (G3/4:2,9 %); Oksentelu (G3/4:0,6 %)	Ummetus; Esofagiitti/nielemisvaikeus/nielemiskipu (G3/4:0,6 %); Vatsakipu; Dyspepsia; Vatsan alueen verenvuoto (G3/4:0,6 %)	
Iho ja ihonalainen kudosis	Alopesia (G3/4:10,9 %)	Kutiava ihottuma; Kuiva iho; Hilseilevä ihottuma (G3/4:0,6 %)	
Luusto, lihakset ja sidekudosis		Lihaskipu (G3/4:0,6 %)	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Letargia (G3/4:3,4 %); Kuume (G3/4:0,6 %); Nestereetentio; Turvotus		
Tutkimukset		Painon nousu	

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annettiin kemosädehoitoa (TAX 324)

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4: 3,6 %)	Neutropeniset infektiot	
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)		Syöpäkipu (G3/4: 1,2 %)	
Veri ja imukudosis	Neutropenia (G3/4: 83,5 %); Anemia (G3/4: 12,4 %); Trombosytopenia (G3/4: 4,0 %) Kuumeinen neutropenia		

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia (G3/4: 12,0 %)		
Hermosto	Makuhäiriöt /Hajuharha; Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3/4: 1,2 %)	Heitehuimaus (G3/4: 2,0 %); Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 0,4 %)	
Silmät		Lisääntynyt kyynelvuoto	Konjunktiviitti
Kuulo ja tasapainoelin	Kuulon heikkeneminen (G3/4: 1,2 %)		
Sydän		Rytmihäiriöt (G3/4: 2,0 %)	Sydänlihasiskemia
Verisuonisto			Laskimoiden häiriö
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi (G3/4: 13,9 %); Stomatiitti (G3/4: 20,7 %); Oksentelu (G3/4: 8,4 %); Ripuli (G3/4: 6,8 %); Esofagiitti/nielemisvaikeus/nielemiskipu (G3/4: 12,0 %); Ummetus (G3/4: 0,4 %)	Dyspepsia (G3/4: 0,8 %); Vatsakipu (G3/4: 1,2 %); Vatsan alueen verenvuoto (G3/4: 0,4 %)	
Iho ja ihonalainen kudος	Alopesia (G3/4: 4,0 %); Kutiaava ihottuma	Kuiva iho; Hilseilevä ihottuma	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskipu (G3/4: 0,4 %)	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Letargia (G3/4: 4,0 %); Kuume (G3/4: 3,6 %); Nesteretentio (G3/4: 1,2 %); Turvotus (G3/4: 1,2 %)		
Tutkimukset	Painon lasku		Painon nousu

Markkinoilletulon jälkeinen seuranta:

Hyvän- ja pahanlaatuiset neoplasmat (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.

Yliherkkyysreaktioita (yleisyys tuntematon) on ilmoitettu dosetakselia saaneilla potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet yliherkkyysreaktion paklitakselista.

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 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 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 ihonalaisten 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. Pysyvää alopesiaa on raportoitu.

Munuaiset ja virtsatiet

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

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Sädehoidon lopettamisoireita on harvoin raportoitu.

Injektiokohdan reaktion uusiutumista (ihoreaktion palaaminen aiempaan ekstrasvasaatiokohtaan, 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.

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: Taksaanit, ATC-koodi: L01CD 02

Vaikutusmekanismi

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

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

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

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

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

Loppuanalyysi tehtiin, kun seuranta-ajan mediaani oli 96 kuukautta. Siinä voitiin osoittaa merkitsevästi pidempi tautivapaa elossaolo TAC-ryhmässä verrattuna FAC-ryhmään. TAC-hoidetuilla potilailla 10 vuoden kohdalla 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		
		Suhteellinen riski*	95 % CI	p =	Suhteellinen riski*	95 % CI	p =
Positiivisten imusolmukkeiden määrä							
yhteensä	745	0,72	0,59-0,88	0,001	0,70	0,53-0,91	0,008
1-3	467	0,61	0,46-0,82	0,0009	0,45	0,29-0,70	0,0002
4+	278	0,83	0,63-1,08	0,17	0,94	0,66-1,33	0,72

*Suhteellinen riski 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 Zentivan käyttöä liittäessä hoitona potilaille, joilla on leikattavissa oleva rintasyöpä, joka ei ole levinnyt paikallisiin imusolmukkeisiin ja jotka ovat soveltuvia kemoterapiaan.

1060 potilasta satunnaistettiin saamaan liittäessä hoitona joko Docetaxel Zentivaa 75 mg/m² annettuna tunnin kuluttua doksorubisiinin 50 mg/m² ja syklofosfamidin 500 mg/m² antamisesta (539 potilasta TAC-ryhmässä) tai doksorubisiinin 50 mg/m², jota seurasi fluorourasiili 500 mg/m² ja syklofosfamidi 500 mg/m² (521 potilasta FAC-ryhmässä). Liittäessä hoito 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 Zentivaa annosteltiin 1 tunnin infuusiona, kaikki muut lääkevalmisteet annettiin laskimoon päivänä 1 joka 3. viikko. Primäärinen G-CSF profylaksia tehtiin pakolliseksi TAC-ryhmässä 230 potilaan satunnaistamisen jälkeen. Gradus 4 neutropenian, kuumeisen neutropenian ja neutropeenisten infektioiden esiintyvyys pieneni potilailla, jotka saivat primäärin G-CSF profylaksian (ks. kohta 4.8.). Molemmissa hoitoaaroissa viimeisen kemoterapiasyklin jälkeen potilaat, joilla oli ER+ ja/tai PgR+ tuumori, saivat tamoksifeeniä 20 mg kerran päivässä 5 vuoden ajan. Liittäessä hoito annettiin paikallisten hoitosuosittelujen mukaan ja annettiin 53,7 %:lle potilaista, jotka saivat TAC-hoitoa ja 51,2 %:lle potilaista, jotka saivat FAC-hoitoa.

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

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

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

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

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

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

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

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

Potilasjoukko	Potilaiden lukumäärä TAC-ryhmässä	Tautivapaa elossaolo	
		Suhteellinen riski*	95% CI
Kaikki potilaat	539	0,68	0,49–0,93
Ikäkatgoria 1			
< 50 vuotta	260	0,67	0,43–1,05
≥ 50 vuotta	279	0,67	0,43–1,05
Ikäkatgoria 2			
< 35 vuotta	42	0,31	0,11–0,89
≥ 35 vuotta	497	0,73	0,52–1,01
Hormonalinen reseptoristatus			
Negatiivinen	195	0,7	0,45–1,1
Positiivinen	344	0,62	0,4–0,97
Tuumorin koko			
≤2 cm	285	0,69	0,43–1,1
> 2 cm	254	0,68	0,45–1,04
Histologinen gradus			
Gradus1 (sisältää luokittelemattoman graduksen)	64	0,79	0,24–2,6
Gradus 2	216	0,77	0,46–1,3
Gradus 3	259	0,59	0,39–0,9
Menopausaalinen status			
Premenopausaalinen	285	0,64	0,40–1
Postmenopausaalinen	254	0,72	0,47–1,12

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

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

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

TAC = dosetakseli, doksorubisiini ja syklofosfamidi

FAC = 5-fluorourasiili, doksorubisiini ja syklofosfamidi

CI = luottamusväli; ER = estrogenireseptori

PR = progesteronireseptori

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

Riskisuhteiden arvioinnissa käytettiin Coxin verrannollisten riskisuhteiden mallia hoitoryhmän ollessa faktorina.

Docetaxel Zentiva monoterapiana

Dosetakselilla on tehty kaksi satunnaistettua faasin III vertailututkimusta metastasoituneessa 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 paklitakseli-ryhmään (23,0 %).

Docetaxel Zentiva ja doksorubisiini -yhdistelmähoito

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

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

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

absoluuttinen LVEF:n aleneminen $\geq 20\%$ (13,1 % vs. 6,1 %), absoluuttinen LVEF:n aleneminen $\geq 30\%$ (6,2 % vs. 1,1 %). Toksisuuteen kuoli yksi potilas AT-ryhmässä (kongestiivinen sydämen vajaatoiminta) ja 4 potilasta AC-ryhmässä (yksi potilaista kuoli septiseen shokkiin ja kolmella oli kuolinsyynä kongestiivinen sydämen vajaatoiminta). Molemmissa ryhmissä EORTC-kyselyllä mitattu elämänlaatu oli vertailukelpoinen ja stabiili hoidon ja sitä seuraavan seurantavaiheen aikana.

Docetaxel Zentiva 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. Dosetakselin ja trastutsumabin yhdistelmä oli tehokas riippumatta siitä, olivatko potilaat saaneet aiemmin atrasykliinipohjaista kemoterapiaa liitännäishoitona. HER2-positiivisuuden määrittämiseksi käytetty testimenetelmä rekisteröintitutkimuksessa oli immunohistokemiallinen (IHC). Pieni osa potilaista testattiin käyttämällä FISH-menetelmää. Tässä tutkimuksessa 87 %:lla potilaista tauti oli IHC 3+, ja 95 %:lla tutkimuksen potilaista tauti oli IHC 3+ ja/tai FISH-positiivinen. Tehoa kuvaavat tulokset on koottu alla olevaan taulukkoon:

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

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

¹Täydellinen analyysi (intent-to-treat)

² Arvioitu mediaani elossaoloaika

Docetaxel Zentiva ja kapesitabiini -yhdistelmähoito

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

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

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

Docetaxel Zentiva 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 vinorelbiniä (V) 25 mg/m² annettuna 6-10 minuutin aikana päivinä 1, 8, 15, 22 ja sen jälkeen sisplatiinia 100 mg/m² annettuna päivänä 1 neljän viikon välein toistuvina sykleinä (VCis).

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

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

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

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

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

Eturauhassyöpä

Metastasoinut kastroatioresistentti eturauhassyöpä

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

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

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

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

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

[†]Stratifioitu log rank testi

*Kynnys tilastolliselle merkitsevyydelle = 0,0175

**PSA: Prostataspesifinen antigeeni

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

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

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 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 dosetakseliyryhmässä 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 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- 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 kastroaatioreseptin 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 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

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

Dosetakselin teho mahalaukun adenokarsinoomaa sairastavien potilaiden hoidossa

Päätetapahtuma	TCH n = 221	CF n = 224
Mediaani TTP (kuukausia) (95 % CI)	5,6 (4,86–5,91)	3,7 (3,45–4,47)
Suhteellinen riski (95 % CI)	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
Suhteellinen riski (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 logrank- testi

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

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

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

Pään ja kaulan alueen syöpä

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annetaan sädehoitoa (TAX 323)

Dosetakselin tehoa ja turvallisuutta pään ja kaulan alueen levyepiteelisyövän (SCCHN) 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 ($1,8\text{--}2,0 \text{ Gy}$ kerran päivässä, 5 päivää viikossa yhteensä kokonaisannokseen $66\text{--}70 \text{ Gy}$), 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 kokonaissuuranta-ajan ollessa $33,7$ kuukautta. Mediaani kokonaissuoranta-aika oli myös merkitsevästi pitempi TPF-ryhmässä verrattuna PF-ryhmään (mediaani OS: $18,6$ vs. $14,5$ kuukautta) kuolleisuuden riskin vähenemän ollessa 28% , $p = 0,0128$. Tulokset hoidon tehosta on esitetty seuraavassa taulukossa:

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

Päätetapahtuma	Dosetakseli + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Mediaaniaika taudin etenemiseen (kuukausia) (95 % CI)	11,4 (10,1–14,0)	8,3 (7,4–9,1)
Mukautettu suhteellinen riski (95 % CI)	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)
Suhteellinen riski (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 tutkimushoittoon [kemoterapia ± sädehoito] (%) (95 % CI)	72,3 (65,1–78,8)	58,6 (51,0–65,8)
***p-arvo	0,006	
Mediaani vasteen kesto kemoterapia ± sädehoito (kuukausia) (95 % CI)	n = 128 15,7 (13,4–24,6)	n = 106 11,7 (10,2–17,4)
Suhteellinen riski (95 % CI)	0,72 (0,52–0,99)	
**p-arvo	0,0457	

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

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

** Logrank-testi

*** Khiin neliö -testi

Elämänlaatuparametrit

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

Kliiniset hyötyparametrit

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

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

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annetaan kemosädehoitoa (TAX 324)

Dosetakselin turvallisuus ja tehokkuus induktiokemoterapiassa potilaille, joilla on paikallisesti levinnyt pään ja kaulan alueen levyepiteelisyöpä (SCCHN) arvioitiin satunnaistetussa monikeskus avoimessa faasin III tutkimuksessa (TAX324). Tässä tutkimuksessa 501 potilasta, joilla oli paikallisesti levinnyt SCCHN ja joiden WHO:n mukainen suorituskyky oli 0 tai 1, satunnaistettiin kahteen tutkimusryhmään. Tutkimuspopulaatiossa oli potilaita, joiden kasvainta ei voinut teknisistä syistä leikata; potilaita, joiden parantamismahdollisuudet kirurgisesti olivat huonot ja potilaita, joiden hoidon tavoitteena oli ko. elimen säilyttäminen. Tehokkuus- ja turvallisuusarviossa keskityttiin ainostaan elossaolopäätetapahtumiin ja ko. elimen säilyttämisen onnistumista ei virallisesti arvioitu. 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). 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 kemoterapian lopettamisen jälkeen. Kaikki dosetakselitutkimusryhmään kuuluneet potilaat saivat antibiootteja profylaktisesti. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli elossaolo (OS, overall survival), joka oli merkittävästi pidempi (log rank -testi, $p = 0,0058$) dosetakselia sisältävässä hoidossa verrattuna PF:ään (mediaani OS: 70,6 vs. 30,1 kuukautta). Kuolleisuuden riski väheni 30 % verrattuna PF:ään (suhteellinen riski (HR) = 0,70, 95% luottamusväli (CI) = 0,54–0,90) 41,9 kuukauden mediaani seuranta-aikana. Toissijainen päätetapahtuma PFS osoitti, että riski taudin etenemiseen tai kuolemaan väheni 29%:a ja PFS:n mediaani parani 22 kuukautta (35,5 kuukautta TPF:llä ja 13,1 kuukautta PF:llä). Tämä oli merkitsevää myös tilastollisesti (HR = 0,71; 95% CI 0,56–0,90; log rank -testi $p = 0,004$). Tehokkuustulokset on esitetty alla olevassa taulukossa.

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

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

Suhteellinen riski pienempi kuin 1 suosii dosetakseli + sisplatiini + fluorourasiilihoitoa

* Adjustoimaton log rank -testi

** Adjustoimaton log rank -testi, ei adjustoitu monimuuttujille

*** Khiin neliö -testi, ei adjustoitu monimuuttujille

NA – ei sovellettavissa (not applicable)

Pediatriset potilaat

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

Jakautuminen

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

Eliminaatio

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

Erityisryhmät

Ikä ja sukupuoli

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

Maksan vajaatoiminta

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

Nesteen kerääntyminen elimistöön

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

Yhdistelmähoito

Doksorubisiini

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

Kapesitabiini

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

Sisplatiini

Dosetakselin puhdistuma yhdistelmähoidossa sisplatiinin kanssa oli samanlainen kuin monoterapian

jälkeen. Sisplatiinin farmakokineettinen profiili annosteltuna pian dosetakseli-infuusion jälkeen on samanlainen kuin sisplatiinilla yksinään.

Sisplatiini ja 5-fluorourasiili

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

Prednisoni ja deksametasoni

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

Prednisoni

Prednisonilla ei havaittu vaikutusta dosetakselin farmakokinetiikkaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Dosetakselin mahdollista karsinogeenisuutta ei ole tutkittu.

Dosetakselin on osoitettu olevan mutageeninen *in vitro* mikronukleus- ja kromosomiberraatio-testissä CHO-K1-soluissa ja *in vivo* mikronukleustestissä hiirellä. Kuitenkaan se ei indusoinut mutageenisuutta Ames-testissä tai CHO/HGPRT-geenimutaatio-määrityksessä. Tulokset vastaavat dosetakselin farmakologista vaikutusta.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Polysorbaatti 80
Vedetön etanoli
Sitruunahappo

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo
3 vuotta

Injektiopullon avaamisen jälkeen

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

Infuusiopussiin lisäämisen jälkeen

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

Infuusiopussiin lisäämisen jälkeen (kun lisäys tehty ohjeiden mukaisesti) dosetakseli-infuusioliuos on stabiili 6 tuntia, kun sitä säilytetään alle 25 °C:ssa. Infuusioliuos pitää käyttää 6 tunnin kuluessa (tähän aikaan sisältyy 1 tunnin infuusioaika laskimoon).

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

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

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

7 ml:n injektiopullo, joka on kirkasta tyypin I lasia ja jossa on purppuranpunainen alumiinisineti ja purppuranpunainen muovinen repäisysuojus. Injektiopullo sisältää 4 ml konsentraattia.

Jokainen kotelo sisältää yhden injektiopullon.

Kaikkia pakkauskokoja ei ole välttämättä myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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

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

Laskimoon annettavan infuusion valmistaminen:

Infuusioliuoksen valmistaminen

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

Docetaxel Zentiva 80 mg/4 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten EI vaadi laimentamista liuottimella, ja se on valmis lisättäväksi infuusionesteeseen.

Jokainen injektiopullo on kertakäyttöinen ja tarkoitettu käytettäväksi välittömästi.

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

Docetaxel Zentiva 80 mg/4 ml injektiopullossa dosetakselin konsentraatio on 20 mg/ml.

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

Jos tarvittava dosetakseliannos on suurempi kuin 190 mg, infuusionesteen määrää on lisättävä siten, että dosetakselin pitoisuus valmiissa infuusioliuoksessa on enintään 0,74 mg/ml. Sekoita infuusiopussin tai -pullon sisältö heilutteleamalla sitä edestakaisin.

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

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Zentiva k.s., U kabelovny 130, 102 37 Prague 10, Tšekki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/07/384/004

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20. huhtikuuta 2007
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20. huhtikuuta 2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Docetaxel Zentiva 160 mg/8 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen ml konsentraattia sisältää 20 mg dosetakselia trihydraattina.

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Jokainen injektiopullo konsentraattia sisältää 4 ml vedetöntä etanolia (3,16 g).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti liuosta varten (steriili konsentraatti).

Konsentraatti on vaalean keltainen tai ruskeankeltainen liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rintasyöpä

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

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

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

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

Docetaxel Zentiva 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 Zentiva yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa on tarkoitettu metastasoineen kastraatioresistentin eturauhassyövän hoitoon.

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

Mahalaukun adenokarsinooma

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

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

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

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

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

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

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

Ei-pienisoluinen keuhkosityöpä

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

Eturauhassyöpä

Metastasoinut kastroaatioresistentti eturauhassyöpä

Suosittu annos dosetakseliä 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 dosetakseliä 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 sädehoitoa.

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

Annoksen muuttaminen hoidon aikana:

Yleistä

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

Potilaiden, joilla esiintyy joko kuumeista neutropeniaa, neutrofiilimäärä < 500 solua/mm³ yli viikon ajan, vaikeita tai kumulatiivisia ihereaktioita 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, doksorubisiiniä ja syklofosfamidia (TAC). Potilaille, jotka saavat kuumeisen neutropenian ja/tai neutropeenisen infektion, dosetakseliannosta, tulee pienentää 60 mg:aan/m² kaikissa myöhemmissä sykleissä (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Potilaille, joille kehittyy gradus 3 tai 4 stomatiitti, tulee annosta pienentää 60 mg:aan/m².

Yhdistelmähoito sisplatiinin kanssa

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

Yhdistelmänä kapesitabiinin kanssa:

- Kapesitabiinin annosmuutokset, ks. kapesitabiinin valmisteyhteenvedo.
- Jos potilaalle ilmenee ensimmäisen kerran gradus 2 toksisuus, joka jatkuu seuraavaan dosetakseli / kapesitabiini - hoitoon asti, älä aloita hoitoa, ennen kuin oireet lievittyvät gradus 0–1:ksi. Jatka hoitoa 100 %:lla aloitusannoksella.
- Jos potilaalle ilmenee toisen kerran gradus 2 toksisuus tai ensimmäisen kerran gradus 3 toksisuus missä tahansa hoitosyklin vaiheessa, älä aloita hoitoa, ennen kuin oireet lievittyvät gradus 0–1:ksi, ja 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 hoitojaksoilla 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 dosetakseli annosta 20 %:lla
Stomatiitti/mukosiitti gradus 4	Ensimmäinen kerta: keskeytä ainoastaan 5-FU, kaikissa seuraavissa jaksoissa. Toinen kerta: pienennä dosetakseli annosta 20 %:lla.

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

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

Erityispotilasryhmät

Potilaat, joiden maksan toiminta on heikentynyt

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

Pediatriset potilaat

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

Iäkkäät

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

Antotapa

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

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

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Rinta- ja ei-pienisoluisessa keuhkosyövässä 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 nestereetention 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 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 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 nesteretentiota, 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 hoitoa aloittamista ja jokaisen hoitajakson edellä (ks. kohta 4.2).

Mikäli seerumin bilirubiiniarvo ylittää normaaliarvojen ylärajan ja/tai ALAT- ja ASAT-arvo on yli 3,5-kertainen ja alkalinen fosfataasi yli 6-kertainen normaaliarvojen ylärajaan verrattuna, pienennettyä annostusta ei voida suositella, eikä 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 x ULN sekä alkalinen fosfataasi > 2,5 x ULN, ja bilirubiini > 1 x UNL; 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).

Muut

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

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

Muuta huomioitavaa rintasyövän liitännäishoidoissa

Komplisoitunut neutropenia

Potilaille, joilla esiintyy komplisoitunut neutropenia (pitkittynyt neutropenia, kuumeinen neutropenia

tai infektio) tulee harkita G-CSF:n käyttöä ja annoksen pienentämistä (ks. kohta 4.2).

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/riskisuhdetta ei voitu täysin osoittaa loppuanalyysissä potilaille, joilla oli yli 4 positiivista imusolmuketta (ks. kohta 5.1).

Läkkäät potilaat

Huomioitavaa rintasyövän liitännäishoidoissa

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

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

Apuaineet

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

Se voi olla haitallista niille, jotka sairastavat alkoholismia.

Alkoholin määrä on otettava huomioon raskaana olevilla tai imettävillä naisilla, lapsilla ja

riskiryhmillä, kuten potilailla, joilla on maksasairaus tai epilepsia.

Mahdolliset vaikutukset keskushermostoon on otettava huomioon.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tämän lääkevalmisteen sisältämä alkoholimäärä voi muuttaa muiden lääkevalmisteiden vaikutuksia.

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

Annettaessa yhdistelmänä CYP3A4-inhibiittorin kanssa dosetakselin 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 farmakokineetiikkaa 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 farmakokineetiikkaan.

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 proteiiniin eikä dosetakselilla ollut vaikutusta digitoksiinin sitoutumiseen.

Dosetakselin, doksorubisiinin ja syklofosfamidin samanaikaisella annolla ei ollut vaikutusta näiden lääkkeiden farmakokineetiikkaan. 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

Raskaus

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

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

Imetys

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

Raskauden ehkäisy (miehet ja naiset)

Hoidon aikana on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto haittavaikutuksista kaikissa käyttöaiheissa

Haittavaikutukset, joiden katsotaan johtuvan mahdollisesti tai todennäköisesti 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 sisplatiinin ja 5-fluorourasiiliin kanssa (kliinisesti merkittävät hoitoon liittyvät haittatapahtumat on lueteltu).
- 174 ja 251 pään ja kaulan alueen syöpäpotilasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä sisplatiinin ja 5-fluorourasiiliin kanssa (kliinisesti merkittävät hoitoon liittyvät haittatapahtumat on lueteltu).
- 545 potilaasta (STAMPEDE-tutkimus), jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin ja androgeenideprivaatiohoidon kanssa.

Haittavaikutusten luokittelu tehtiin NCI Common Toxicity Criteria:n (gradus 3 = G3, gradus 3–4 = G3/4 ja gradus 4 = G4) ja COSTART ja MedDRA-luokittelujen mukaan. Yleisyys on määritelty seuraavasti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$ – $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$ – $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$ – $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$); tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Yleisimmin raportoidut, ainoastaan dosetakseliin liittyvät haittavaikutukset ovat: neutropenia (joka oli palautuva ja ei-kumuloituvaa; 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 trastutsumabi-yhdistelmällä (40 % vs. 31 %) ja Gradus 4 ei-vakavien haittatapahtumien (AE) ilmaantuvuus samoin (34 % vs. 23 %) verrattuna dosetakselin monoterapiaan.

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

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

Seuraavia haittavaikutuksia on todettu usein dosetakselia käytettäessä:

Immuunijärjestelmä

Yliherkkyysoireita on esiintynyt yleisesti muutaman minuutin kuluessa dosetakseli-infuusion aloittamisesta ja ne ovat olleet useimmiten vaikeusasteeltaan lievistä kohtalaiseen. Yleisimmät raportoidut oireet ovat olleet punoitus, ihottuma, johon voi liittyä kutina, rinnan puristus, selkäkipu, dyspnea ja 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 ihereaktioita on todettu ja ne vaihtelivat yleensä vaikeusasteeltaan lievistä kohtalaiseen. Reaktiot ilmaantuivat ihottumana mukaan lukien paikalliset eruptiot pääasiassa jaloissa ja käsissä (mukaan lukien vakava käsi-jalkaoireyhtymä = palmoplantaarinen erytrodysestesia), mutta myös käsivarsissa, kasvoissa ja rintakehässä, ja usein niihin liittyi kutina. Eruptiot ilmaantuivat yleensä viikon sisällä dosetakseli-infuusion antamisesta. Harvemmin on raportoitu vakavista oireista, kuten eruptiosta ja sitä seuraavasta hilseilystä, jotka johtivat harvoin 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 Zentiva 100 mg/m² monoterapialla

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4: 5,7 %; mukaan lukien sepsis ja pneumonia, joka on kuolemaanjohtava 1,7 %:ssa)	Infektiot, joihin liittyy G4 neutropenia (G3/4: 4,6 %)	
Veri ja imukudos	Neutropenia (G4: 76,4 %); Anemia (G3/4: 8,9 %); Kuumeinen neutropenia	Trombosytopenia (G4: 0,2 %)	
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys (G3/4: 5,3 %)		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia		
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3: 4,1 %); Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 4 %); Makuhäiriöt (vaikea 0,07 %)		

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
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 Zentiva 100 mg/m² monoterapialla

Veri ja imukudos

Harvinaiset: 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 harvinaiset: 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 Zentiva 75 mg/m² monoterapialla

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4: 5 %)	
Veri ja imukudos	Neutropenia (G4: 54,2 %); Anemia (G3/4: 10,8 %); Trombosytopenia (G4: 1,7 %)	Kuumeinen neutropenia
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys (ei vaikea)
Aineenvaihdunta- ja ravitsemus	Anoreksia	
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3/4: 0,8 %)	Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 2,5 %)
Sydän		Sydämen rytmihäiriöt (ei vakava)
Verisuonisto		Hypotensio
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi (G3/4: 3,3 %); Stomatiitti (G3/4: 1,7 %); Oksentelu (G3/4: 0,8 %); Ripuli (G3/4: 1,7 %)	Ummetus
Iho ja ihonalainen 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 Zentivan 75 mg/m² ja doksorubisiinin yhdistelmällä

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4: 7,8 %)		
Veri ja imukudos	Neutropenia (G4: 91,7 %); Anemia (G3/4: 9,4 %); Kuumeinen neutropenia; Trombosytopenia (G4: 0,8 %)		
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys (G3/4: 1,2 %)	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Anoreksia	
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3: 0,4 %)	Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 0,4 %)	
Sydän		Sydämen vajaatoiminta; Sydämen rytmihäiriöt (ei vaikea)	

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Verisuonisto			Hypotensio
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi (G3/4: 5 %); Stomatiitti (G3/4: 7,8 %); Ripuli (G3/4: 6,2 %); Oksentelu(G3/4: 5 %); Ummetus		
Iho ja ihonalainen kudος	Alopesia; Kynsimuutokset (vaikea: 0,4 %); Iho-oireet (ei vaikea)		
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihassärky	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia (vaikea: 8,1 %); Nesteretentio (vaikea: 1,2 %); Kipu	Infuusiokohdan reaktiot	
Tutkimukset		G3/4 Veren bilirubiinin kohoaminen (< 2,5 %); G3/4 Veren alkalisen fosfataasin kohoaminen (< 2,5 %)	G3/4 ASAT:n kohoaminen(< 1 %); G3/4 ALAT:n kohoaminen (< 1 %)

Luettelo haittavaikutuksista taulukossa ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa Docetaxel Zentivan 75 mg/m² ja sisplatiinin yhdistelmällä

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

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

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

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Veri ja imukudosis	Neutropenia (G3/4: 32 %); Kuumekin 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 kudosis	Alopesia; Eryteema; Ihottuma; Kynsimuutokset	
Luusto, lihakset ja sidekudosis	Lihassärky; Nivelsärky; Raajasärky; Luukipu; Selkäsärky	

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
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 Zentivan 100 mg/m² ja trastutsumabin yhdistelmällä

Veri ja imukudos

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

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 Zentivan 75 mg/m² ja kapesitabiinin yhdistelmällä

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Infektiot		Suun sienitulehdus (G3/4: < 1 %)
Veri ja imukudos	Neutropenia (G3/4: 63 %); Anemia (G3/4: 10 %)	Trombosytopenia (G3/4: 3 %)
Aineenvaihdunta ja ravitus	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
Ihon 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 %)

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
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 kastratioresistentin eturauhassyövän hoidossa Docetaxel Zentivan 75 mg/m² ja prednisonin tai prednisolonin yhdistelmällä

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

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haettavaikutukset	Yleiset haettavaikutukset
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 %)	
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia (≥ G3: 2 %)a Päänsärky	Heitehuimaus
Silmät		Näön hämärtäminen
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 liitännäishoidossa, Docetaxel Zentiva 75 mg/m² yhdistelmänä doksorubisiinin ja syklofosfamidin kanssa potilaille, joilla oli paikallisiin imusolmukkeisiin levinnyt rintasyöpä (TAX 316) ja rintasyöpä, joka ei ollut levinnyt paikallisiin imusolmukkeisiin (GEICAM 9805) – yhdistetyt tiedot:

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

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia (G3/4: 10,0 %); Kuumetta (G3/4: ei sovellettavissa); Perifeerinen turvotus (G3/4: 0,2 %)		
Tutkimukset		Painon nousu (G3/4: 0 %) Painon lasku (G3/4: 0,2 %)	

Valittujen haittavaikutusten kuvaus liitännäishoidossa, Docetaxel Zentiva 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 seurantajakson 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:llä (0,3 %) FAC-ryhmän potilaalla. GEICAM 9805-tutkimuksessa hoitojakson aikana alkanut perifeerinen sensorinen neuropatia jatkui seurantajakson 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 kudokset

TAX316-tutkimuksen seurantajakson aikana raportoitiin kemoterapiahoidon jälkeen jatkunutta alopesiaa 687:llä TAC-ryhmän 744 potilaasta (92,3 %) ja 645:llä FAC-ryhmän 736 potilaasta (87,6 %). Seurantajakson lopussa (todellinen seuranta-ajan mediaani oli 8 vuotta) alopesian todettiin jatkuvan 29:llä TAC-ryhmän potilaalla (3,9 %) ja 16:lla FAC-ryhmän potilaalla (2,2 %). GEICAM 9805 -tutkimuksessa alopesia, joka alkoi hoitojakson aikana ja jatkui seurantajakson 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 seurantajakson 202:lla TAC-ryhmän 744 potilaasta (27,2 %) ja 125:llä FAC-

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

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

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:llä TAC-ryhmän potilaalla (0,4 %) ja 2:lla FAC-ryhmän potilaalla (0,4 %).

Akuutti leukemia / Myelodysplastinen oireyhtymä

TAX316-tutkimuksen 10-vuotis seurannan jälkeen raportoitiin akuuttia leukemiaa 43 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 Zentivan 75 mg/m², sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin yhdistelmällä

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

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Iho ja ihonalainen kudos	Alopesia (G3/4: 4,0 %).	Ihottuma, kutina (G3/4: 0,7 %); Kynsimuutokset (G3/4: 0,7 %); Hilseilevä ihottuma (G3/4: 0 %).
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Letargia (G3/4: 19,0 %); Kuume (G3/4: 2,3 %); Nesteretentio (vaikea/henkeä- uhkaava: 1 %).	

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

Veri ja imukudos

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

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

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annettiin sädehoitoa (TAX 323)

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4:6,3 %) Neutropeeniset infektiot		
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyypit)		Syöpäkipu (G3/4: 0,6 %)	
Veri ja imukudos	Neutropenia (G3/4:76,3 %); Anemia (G3/4:9,2 %); Trombosytopenia (G3/4:5,2 %)	Kuumeinen neutropenia	
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys (ei vakava)	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia (G3/4:0,6 %)		

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Hermosto	Makuhäiriöt /Hajuharha; Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3/4:0,6 %)	Heitehuimaus	
Silmät		Lisääntynyt kyynelvuoto; Konjunktiviitti	
Kuulo ja tasapainoelin		Kuulon heikkeneminen	
Sydän		Sydänlihasiskemia (G3/4: 1,7 %)	Sydämen rytmihäiriöt (G3/4: 0,6 %)
Verisuonisto		Laskimokierron häiriö (G3/4:0,6 %)	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi (G3/4:0,6 %); Stomatiitti (G3/4:4,0 %); Ripuli (G3/4:2,9 %); Oksentelu (G3/4:0,6 %)	Ummetus; Esofagiitti/nielemisvaikeus/nielemiskipu (G3/4:0,6 %); Vatsakipu; Dyspepsia; Vatsan alueen verenvuoto (G3/4:0,6 %)	
Iho ja ihonalainen kudος	Alopesia (G3/4:10,9 %)	Kutiava ihottuma; Kuiva iho; Hilseilevä ihottuma (G3/4:0,6 %)	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskipu (G3/4:0,6 %)	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Letargia (G3/4:3,4 %); Kuume (G3/4:0,6 %); Nesteretentio; Turvotus		
Tutkimukset		Painon nousu	

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annettiin kemosädehoitoa (TAX 324)

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4: 3,6 %)	Neutropeniset infektiot	
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)		Syöpäkipu (G3/4: 1,2 %)	
Veri ja imukudos	Neutropenia (G3/4: 83,5 %); Anemia (G3/4: 12,4 %); Trombosytopenia (G3/4: 4,0 %) Kuumeinen neutropenia		

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia (G3/4: 12,0 %)		
Hermosto	Makuhäiriöt /Hajuharha; Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3/4: 1,2 %)	Heitehuimaus (G3/4: 2,0 %); Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 0,4 %)	
Silmät		Lisääntynyt kyynelvuoto	Konjunktiviitti
Kuulo ja tasapainoelin	Kuulon heikkeneminen (G3/4: 1,2 %)		
Sydän		Rytmihäiriöt (G3/4: 2,0 %)	Sydänlihasiskemia
Verisuonisto			Laskimoiden häiriö
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi (G3/4: 13,9 %); Stomatiitti (G3/4: 20,7 %); Oksentelu (G3/4: 8,4 %); Ripuli (G3/4: 6,8 %); Esofagiitti/nielemisvaikeus/nielemiskipu (G3/4: 12,0 %); Ummetus (G3/4: 0,4 %)	Dyspepsia (G3/4: 0,8 %); Vatsakipu (G3/4: 1,2 %); Vatsan alueen verenvuoto (G3/4: 0,4 %)	
Iho ja ihonalainen kudος	Alopesia (G3/4: 4,0 %); Kutiaava ihottuma	Kutiva iho; Hilseilevä ihottuma	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskipu (G3/4: 0,4 %)	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Letargia (G3/4: 4,0 %); Kuume (G3/4: 3,6 %); Nesteretentio (G3/4: 1,2 %); Turvotus (G3/4: 1,2 %)		
Tutkimukset	Painon lasku		Painon nousu

Markkinoilletulon jälkeinen seuranta

Hyvän- ja pahanlaatuiset neoplasmat (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.

Yliherkkyysreaktioita (yleisyys tuntematon) on ilmoitettu dosetakselia saaneilla potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet yliherkkyysreaktion paklitakselista.

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 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 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 ihonalaisten 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 eksantemaattisen pustuloosin (AGEP) tapauksia. Dosetakselin yhteydessä on raportoitu skleroderman kaltaisia muutoksia, joita usein edeltää perifeerinen lymfedeema. Pysyvää alopesiaa on raportoitu.

Munuaiset ja virtsatiet

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

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Sädehoidon lopettamisoireita on harvoin raportoitu.

Injektiokohdan reaktion uusiutumista (ihoreaktion palaaminen aiempaan ekstrasvasaatiokohtaan, 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.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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: Taksaanit, ATC-koodi: L01CD 02

Vaikutusmekanismi

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

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

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

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

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

Loppuanalyysi tehtiin, kun seuranta-ajan mediaani oli 96 kuukautta. Siinä voitiin osoittaa merkitsevästi pidempi tautivapaa elossaolo TAC-ryhmässä verrattuna FAC-ryhmään. TAC-hoidetuilla potilailla 10 vuoden kohdalla 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		
		Suhteellinen riski*	95 % CI	p =	Suhteellinen riski*	95 % CI	p =
Positiivisten imusolmukkeiden määrä							
yhteensä	745	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020
1-3	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,12	0,2746

*suhteellinen riski alle 1 viittaa siihen, että TAC-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 Zentivan 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 Zentivaa 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 uusiutumisriski 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 Zentivaa annosteltiin 1 tunnin infuusiona, kaikki muut lääkevalmisteet annettiin laskimoon päivänä 1 joka 3. viikko. Primäärinen G-CSF profylaksia tehtiin pakolliseksi TAC-ryhmässä 230 potilaan satunnaistamisen jälkeen. Gradus 4 neutropeenian, kuumeisen neutropeenian ja neutropeenisten infektioiden esiintyvyys pieneni potilailla, jotka saivat primäärin G-CSF profylaksian (ks. kohta 4.8.). Molemmissa hoitohaaroissa viimeisen kemoterapiasyklin jälkeen potilaat, joilla oli ER+ ja/tai PgR+ tuumori, saivat tamoksifeeniä 20 mg kerran päivässä 5 vuoden ajan. Liitännäissädehoito annettiin paikallisten hoitosuosituksen mukaan ja annettiin 53,7 %:lle potilaista, jotka saivat TAC-hoitoa ja 51,2 %:lle potilaista, jotka saivat FAC-hoitoa.

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

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

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

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

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

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

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

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

Potilasjoukko	Potilaiden lukumäärä TAC-ryhmässä	Tautivapaa elossaolo	
		Suhteellinen riski*	95% CI
Kaikki potilaat	539	0,68	0,49–0,93
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			
Gradus1 (sisältää luokittelemattoman graduksen)	64	0,79	0,24–2,6
Gradus 2	216	0,77	0,46–1,3
Gradus 3	259	0,59	0,39–0,9

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

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

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

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

TAC = dosetakseli, doksorubisiini ja syklofosfamidi

FAC = 5-fluorourasiili, doksorubisiini ja syklofosfamidi

CI = luottamusväli; ER = estrogeenireseptori

PR = progesteronireseptori

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

Riskisuhteiden arvioinnissa käytettiin Coxin verrannollisten riskisuhteiden mallia hoitoryhmän ollessa faktorina.

Docetaxel Zentiva monoterapiana

Dosetakselilla on tehty kaksi satunnaistettua faasin III vertailututkimusta metastasoituneessa 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, dosetakseli verrattiin mitomysiini C:n ja vinblastiinin yhdistelmään (12 mg/m² kuuden viikon välein ja 6 mg/m² kolmen viikon välein). Dosetakseli paransi hoitovastetta (33 % vs. 12 %, p < 0,0001), pidensi taudin etenemisvapaata aikaa (19 vk vs. 11 vk, p = 0,0004) ja pidensi kokonaiselossaoloaika (11 kk vs. 9 kk, p = 0,01).

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

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

Vaikuttamatta ensisijaiseen päätetapahtumaan, kokonaisvasteeseen (32 % vs. 25 %, $p = 0,10$), dosetakseli 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 Zentiva 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 %), infektoita (8 % vs. 2,4 %), ripulia (7,5 % vs. 1,4 %), asteniaa (8,5 % vs. 2,4 %), ja kipua (2,8 % vs. 0 %) kuin AC-ryhmässä. Ryhmässä AC esiintyi puolestaan enemmän vaikeaa anemiaa (15,8 % vs. 8,5 %) kuin AT-ryhmässä ja lisäksi vakavaa sydäntoksisuutta esiintyi enemmän: kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (3,8 % vs. 2,8 %), absoluuttinen LVEF:n aleneminen ≥ 20 % (13,1 % vs. 6,1 %), absoluuttinen LVEF:n aleneminen ≥ 30 % (6,2 % vs. 1,1 %). Toksisuuteen kuoli yksi potilas AT-ryhmässä (kongestiivinen sydämen vajaatoiminta) ja 4 potilasta AC-ryhmässä (yksi potilaista kuoli septiseen shokkiin ja kolmella oli kuoliinsyynä kongestiivinen sydämen vajaatoiminta).

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

Docetaxel Zentiva ja trastutsumabi -yhdistelmähoito

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

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

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

¹Täydellinen analyysi (intent-to-treat)

²Arvioitu mediaani elossaoloaika

Docetaxel Zentiva ja kapesitabiini -yhdistelmähoito

Tulokset yhdestä kliinisestä faasin III -tutkimuksesta (satunnaistettu, verokkiryhmää käyttäen tehty monikeskustutkimus) tukevat dosetakselin käyttöä yhdistelmähoitona kapesitabiinin kanssa potilaille, joilla on paikallisesti edennyt tai metastasoinut rintasyöpä ja joille solunsalpaajahoido, antrasykliini mukaan lukien, ei tuottanut tulosta. Tässä tutkimuksessa 255 potilasta satunnaistettiin dosetakselin (75 mg/m² yhden tunnin iv-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 parhaampaan tukihoitoon verrattuna. Yhden vuoden elossaolo oli myös merkitsevästi pitempi dosetakselilla (40 %) vs. paras tukihoito (16 %). Morfiinialgeetin (p < 0,01), ei morfiinikipulääkkeiden (p < 0,01), muiden sairauten 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 Zentiva 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 infusiona, jota seurasi välittömästi sisplatiini (Cis) 75 mg/m² 30-60 minuutin kuluessa joka kolmas viikko (TCis), dosetakselia (T) 75 mg/m² 1 tunnin infusiona 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 tutkimusryhmälle on esitetty seuraavassa taulukossa:

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

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

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

Docetaxel Zentiva-karboplatiiniyhdistelmähoidolle ei voitu osoittaa samanarvoista eikä vähintään samanarvoista tehokkuutta verrattuna VCis-yhdistelmähoidon.

Eturauhassyöpä

Metastasoanut kastroaioresistentti eturauhassyöpä

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

[†]Stratifioitu log rank testi

*Kynnys tilastolliselle merkitsevyydelle = 0,0175

**PSA: Prostataspesifinen antigeeni

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

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

Metastasoanut hormonisensitiivinen eturauhassyöpä

STAMPEDE-tutkimus

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

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

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

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

Näillä metastasoinutta eturauhassyöpää sairastaneilla potilailla kokonaiselossaoloajan mediaani oli merkitsevästi pidempi dosetakselihoitoa saaneissa ryhmissä kuin pelkästään tavanomaista hoitoa saaneissa 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 dosetakseli-ryhmässä ja kontrolliryhmässä on esitetty seuraavassa taulukossa:

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

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

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

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

Yhteenvedo 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 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 deskriptiivista 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

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

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

Dosetakselin teho mahalaukan adenokarsinoomaa sairastavien potilaiden hoidossa

Päätetapahtuma	TCH n = 221	CF n = 224
Mediaani TTP (kuukausia)	5,6	3,7
(95 % CI)	(4,86–5,91)	(3,45–4,47)
Suhteellinen riski	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
Suhteellinen riski	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 merkittävää eroa hoitohaarojen välillä, vaikkakin se oli edullisempi TCF-hoitoryhmälle ja osoitti, että TCF:n etu verrattuna CF:ään on selvästi havaittavissa 18–30 kuukauden kohdalla seurannan aikana.

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

Pään ja kaulan alueen syöpä

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annetaan sädehoitoa (TAX 323)

Dosetakselin tehoa ja turvallisuutta pään ja kaulan alueen levyepiteelisyövän (SCCHN) induktioidossa tutkittiin faasin III avoimessa satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa (TAX323). Tässä tutkimuksessa 358 potilasta, joilla oli paikallisesti levinnyt SCCHN, jota ei voinut leikata ja joiden suorituskykyluokka WHO:n asteikolla oli 0 tai 1, satunnaistettiin kahteen tutkimusryhmään. Dosetakseliryhmän potilaat saivat dosetakselia 75 mg/m² yhdistettynä sisplatiiniin 75 mg/m² ja 5-fluorourasiiliin 750 mg/m² päivässä jatkuvana infuusiona 5 päivän ajan. Tätä hoitoa annettiin joka 3. viikko yhteensä 4 sykliä, jos havaittiin ainakin vähäinen vaste (≥ 25 % tuumorin koon pieneneminen

bidimensionaalisessa mittauksessa) kahden syklin jälkeen. 4–7 viikkoa kemoterapian loppumisen jälkeen ne potilaat, joiden tauti ei ollut edennyt, saivat sädehoitoa 7 viikon ajan paikallisen hoitokäytännön mukaisesti. Vertailuryhmän potilaat saivat sisplatiinia 100 mg/m² yhdistettynä 5-fluorourasiiliin 1000 mg/m² päivässä 5 päivän ajan. Tätä hoitoa annettiin joka 3. viikko yhteensä 4 sykliä, jos havaittiin ainakin vähäinen vaste ($\geq 25\%$ 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 TPF-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 suhteellinen riski (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)
Suhteellinen riski (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 tutkimushoittoon [kemoterapia ± sädehoito] (%) (95 % CI)	72,3 (65,1–78,8)	58,6 (51,0–65,8)
***p-arvo	0,006	
Mediaani vasteen kesto kemoterapia ± sädehoito (kuukausia) (95 % CI)	n = 128 15,7 (13,4–24,6)	n = 106 11,7 (10,2–17,4)
Suhteellinen riski (95 % CI)	0,72 (0,52–0,99)	
**p-arvo	0,0457	

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

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

** Logrank-testi

*** Khiin neliö -testi

Elämänlaatuparametrit

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

Kliiniset hyötyparametrit

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

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

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annetaan kemosädehoitoa (TAX 324)

Dosetakselin turvallisuus ja tehokkuus induktiokemoterapiassa potilaille, joilla on paikallisesti levinnyt pään ja kaulan alueen levyepiteelisyyöpä (SCCHN) arvioitiin satunnaistetussa monikeskus avoimessa faasin III tutkimuksessa (TAX324). Tässä tutkimuksessa 501 potilasta, joilla oli paikallisesti levinnyt SCCHN ja joiden WHO:n mukainen suorituskäyttö oli 0 tai 1, satunnaistettiin kahteen tutkimusryhmään. Tutkimuspopulaatiossa oli potilaita, joiden kasvainta ei voinut teknisistä syistä leikata, potilaita, joiden parantamismahdollisuudet kirurgisesti olivat huonot ja potilaita, joiden hoidon tavoitteena oli ko. elimen säilyttäminen. Tehokkuus- ja turvallisuusarviossa keskityttiin ainostaan elossaolopäätetapahtumiin ja ko. elimen säilyttämisen onnistumista ei virallisesti arvioitu. Dosetakseliryhmään kuuluneet potilaat saivat dosetakselia (T) 75 mg/m^2 laskimoinfuusiona päivänä 1, jonka jälkeen annettiin sisplatiinia (P) 100 mg/m^2 30 minuutin – 3 tunnin laskimonsisäisenä infuusiona, jonka jälkeen annettiin jatkuvana laskimonsisäisenä infuusiona 5-fluorourasiilia (F) $1000 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$ päivien 1–4 ajan. Hoito toistettiin 3 viikon välein 3 sykliä. Kaikki potilaat, joilla ei ollut etenevää tautia, saivat protokollan mukaista kemosädehoitoa. Vertailuryhmään kuuluneet potilaat saivat sisplatiinia (P) 100 mg/m^2 30 minuutin – 3 tunnin laskimonsisäisenä infuusiona päivänä 1, jonka jälkeen annettiin jatkuvana laskimonsisäisenä infuusiona 5-fluorourasiilia (F) $1000 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$ päivien 1–5 ajan. Hoito toistettiin 3 viikon välein 3 sykliä. Kaikki potilaat, joilla ei ollut etenevää tautia, saivat protokollan mukaista kemosädehoitoa.

Molempiin hoitoryhmiin kuuluvat potilaat saivat 7 viikkoa kemosädehoitoa, jonka jälkeen annettiin induktiokemoterapiaa 3–8 viikkoa viimeisen kemoterapiasyklin alkamisen jälkeen (päivät 22–56 viimeisestä syklistä). Sädehoidon aikana annettiin karboplatiinia (AUC 1.5) viikoittain yhden tunnin laskimonsisäisenä infuusiona enintään 7 annosta. Sädetyt annettiin kerran päivässä annettavana fraktiona (2 Gy /vrk , 5 päivää viikossa 7 viikon ajan, kokonaisannoksen ollessa 70–72 Gy). 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 (suhteellinen riski (HR) = 0,70, 95% luottamusväli (CI) = 0,54–0,90) 41,9 kuukauden mediaani seuranta-aikana. Toissijainen päätetapahtuma PFS osoitti, että riski taudin etenemiseen tai kuolemaan väheni 29%:a ja PFS:n mediaani parani 22 kuukautta (35,5 kuukautta TPF:llä ja 13,1 kuukautta PF:llä). Tämä oli merkitsevää myös tilastollisesti (HR = 0,71; 95% CI 0,56–0,90; log rank -testi $p = 0,004$). Tehokkuustulokset on esitetty alla olevassa taulukossa.

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

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

Suhteellinen riski pienempi kuin 1 suosii dosetakseli + sisplatiini + fluorourasiilihoitoa

*Adjustoimaton log rank -testi

**Adjustoimaton log rank -testi, ei adjustoitu monimuuttujille

***Khiin neliö -testi, ei adjustoitu monimuuttujille

NA – ei sovellettavissa (not applicable)

Pediatriset potilaat

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

Jakautuminen

Yhden tunnin infuusiona annetun 100 mg/m² dosetakseliannoksen jälkeen saavutettiin keskimäärin 3,7 mikrog/ml huippupitoisuus plasmassa AUC-arvon ollessa vastaavasti 4,6 h·mikrog/ml. Kokonaispuhdistuman keskiarvo oli 21 l/h/m² ja vakaan tilan jakaantumistilavuus keskimäärin 113,1 l.

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

Eliminaatio

Tutkimus, jossa käytettiin ^{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.

Eritysryhmät

Ikä ja sukupuoli

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

Maksan vajaatoiminta

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

Nesteen kerääntyminen elimistöön

Dosetakselin puhdistuma ei muuttunut potilailla, joilla esiintyi lievistä kohtalaiseen asteista nesteretentiota 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 deksametasoni-esilääkitystä tutkittiin 42 potilaalla.

Prednisoni

Prednisonilla ei havaittu vaikutusta dosetakselin farmakokinetiikkaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Dosetakselin mahdollista karsinogeenisuutta ei ole tutkittu.

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Polysorbaatti 80
Vedetön etanoli
Sitruunahappo

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo
3 vuotta

Injektio pullon avaamisen jälkeen

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

Infuusiopussiin lisäämisen jälkeen

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

Infuusiopussin lisäämisen jälkeen (kun lisäys tehty ohjeiden mukaisesti) dosetakseli-infuusioliuos on stabiili 6 tuntia, kun sitä säilytetään alle 25 °C:ssa. Infuusioliuos pitää käyttää 6 tunnin kuluessa (tähän aikaan sisältyy 1 tunnin infuusiotaika laskimoon).

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

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

6.4 Säilytys

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

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

15 ml:n injektiopullo, joka on kirkasta tyypin I lasia ja jossa on sininen alumiinisineti ja sininen muovinen repäisysuojus. Injektiopullo sisältää 8 ml konsentraattia.

Jokainen kotelo sisältää yhden injektiopullon.

Kaikkia pakkauskokoja ei ole välttämättä myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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

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

Laskimoon annettavan infuusion valmistaminen:

Infuusioliuoksen valmistaminen

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

Docetaxel Zentiva 160 mg/8 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten EI vaadi laimentamista liuottimella, ja se on valmis lisättäväksi infuusionesteeseen.

Jokainen injektiopullo on kertakäyttöinen ja tarkoitettu käytettäväksi välittömästi.

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

Docetaxel Zentiva 160 mg/8 ml injektiopullossa dosetakselin konsentraatio on 20 mg/ml.

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

Jos tarvittava dosetakseliannos on suurempi kuin 190 mg, infuusionesteen määrää on lisättävä siten, että dosetakselin pitoisuus valmiissa infuusioliuoksessa on enintään 0,74 mg/ml. Sekoita infuusiopussin tai -pullon sisältö heiluttelemalla sitä edestakaisin.

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

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Zentiva k.s., U kabelovny 130, 102 37 Prague 10, Tšekki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/07/384/005

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20. huhtikuuta 2007
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20. huhtikuuta 2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- 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

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Saksa

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT

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

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKKASTA 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).

Päivitetty RMP tulee toimittaa 31. lokakuuta 2019 mennessä.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
ULKOKOTELO/ Docetaxel Zentiva 20 mg/1 ml

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

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

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Valmis lisättäväksi infuusioliuokseen.

TÄRKEÄÄ: Vedä tarvittava määrä dosetakselikonsentraattia (**20 mg/ml**) injektiopullosta ja lisää suoraan infuusionesteeseen.

Katso oheinen valmistusohje.

Kertakäyttöön tarkoitettu injektiopullo.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

SYTOSTAATTI

Annettava sytostaattien käytöstä kokemusta omaavan lääkärin valvonnassa.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

Infuusiopussin kesto aika: katso pakkausseloste.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Hävitä käyttämättä jäänyt sisältö asiaankuuluvalla tavalla paikallisten vaatimusten mukaan.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tšekki

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/07/384/003

13. ERÄNUMERO

Lot:

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

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

Ei oleellinen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

Ei oleellinen.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:

INJEKTIOPULLO /ETIKETTI/ Docetaxel Zentiva 20 mg/1 ml

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Docetaxel Zentiva 20 mg/1 ml steriili konsentraatti
dosetakseli
laskimoon

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

Sisältää vedetöntä etanolia (ks. pakkausseloste).

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
ULKOKOTELLO/ Docetaxel Zentiva 80 mg/4 ml

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Docetaxel Zentiva 80 mg/4 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

dosetakseli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen ml konsentraattia sisältää 20 mg dosetakselia trihydraattina.

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

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

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Valmis lisättäväksi infuusioliuokseen.

TÄRKEÄÄ: Vedä tarvittava määrä dosetakselikonsentraattia (**20 mg/ml**) injektiopullosta ja lisää suoraan infuusionesteeseen.

Katso oheinen valmistusohje.

Kertakäyttöön tarkoitettu injektiopullo.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

SYTOSTAATTI

Annettava sytostaattien käytöstä kokemusta omaavan lääkärin valvonnassa.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

Infuusiopussin kesto aika: katso pakkausseloste.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Hävitä käyttämättä jäänyt sisältö asiaankuuluvalla tavalla paikallisten vaatimusten mukaan.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tšekki

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/07/384/004

13. ERÄNUMERO

Lot:

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

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

Ei oleellinen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

Ei oleellinen.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:

INJEKTIOPULLO/ETIKETTI / Docetaxel Zentiva 80 mg/4 ml

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Docetaxel Zentiva 80 mg/4 ml steriili konsentraatti
dosetakseli
laskimoon

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

Sisältää vedetöntä etanolia (ks. pakkausseloste).

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
ULKOKOTELO/ Docetaxel Zentiva 160 mg/8 ml

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen ml konsentraattia sisältää 20 mg dosetakselia trihydraattina.
Jokainen 8 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää 160 mg dosetakselia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

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

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Valmis lisättäväksi infuusioliuokseen.

TÄRKEÄÄ: Vedä tarvittava määrä dosetakselikonsentraattia (**20 mg/ml**) injektiopullosta ja lisää suoraan infuusionesteeseen.

Katso oheinen valmistusohje.

Kertakäyttöön tarkoitettu injektiopullo.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

SYTOSTAATTI

Annettava sytostaattien käytöstä kokemusta omaavan lääkärin valvonnassa.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

Infuusiopussin kesto aika: katso pakkausseloste.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Hävitä käyttämättä jäänyt sisältö asiaankuuluvalla tavalla paikallisten vaatimusten mukaan.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tšekki

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/07/384/005

13. ERÄNUMERO

Lot:

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

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

Ei oleellinen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

Ei oleellinen.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:
INJEKTIOPULLO/ETIKETTI / Docetaxel Zentiva 160 mg/8 ml

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Docetaxel Zentiva 160 mg/8 ml steriili konsentraatti
dosetakseli
laskimoon

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

Sisältää vedetöntä etanolia (ks. pakkausseloste).

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle
Docetaxel Zentiva 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 tai sairaala-apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, sairaala-apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Docetaxel Zentiva on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä ennen kuin käytät Docetaxel Zentivaa
3. Miten Docetaxel Zentivaa käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Docetaxel Zentivan säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Docetaxel Zentiva on ja mihin sitä käytetään

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

Dosetakseli kuuluu taksoidit-nimiseen syöpälääkkeiden ryhmään.

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

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

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Docetaxel Zentivaa

Sinulle ei saa antaa Docetaxel Zentivaa:

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

Varoitukset ja varotoimet

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

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

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

Kerro lääkärille, sairaala-apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos olet aiemmin saanut allergisen reaktion paklitakselihoitosta.

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 Zentiva-hoitoa sekä jatkamaan kortisonitablettien käyttöä yhden tai kahden päivän ajan lääkkeen antamisen jälkeen vähentämään tiettyjen haittavaikutusten riskejä. Erityisesti allergisia reaktioita ja nesteretenttiota (käsien, jalkojen ja säärien turpoamista ja painon nousua) saattaa esiintyä Docetaxel Zentiva-infuusion jälkeen.

Hoidon aikana sinulle voidaan antaa muita lääkkeitä verisolumäärän ylläpitämiseksi.

Docetaxel Zentiva -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.

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

Muut lääkevalmisteet ja Docetaxel Zentiva

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 Zentiva tai muut lääkkeet eivät mahdollisesti vaikuta niin tehokkaasti kuin oletetaan ja saatat helpommin saada haittavaikutuksia.

Tämän lääkevalmisteen sisältämä alkoholimäärä voi muuttaa muiden lääkevalmisteiden vaikutuksia.

Raskaus, imetys ja suvunjatkamiskyky

Kysy lääkäriltä neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden aikana.

Docetaxel Zentivaa EI saa antaa raskauden aikana ellei lääkäri ole sitä selvästi määrännyt.

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

Sinä et saa imettää Docetaxel Zentiva-hoidon aikana.

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tämän lääkevalmisteeseen sisältämä alkoholimäärä voi haitata potilaiden kykyä ajaa tai käyttää koneita. Voit saada tästä lääkevalmisteesta haittavaikutuksia, jotka voivat haitata kykyäsi ajaa, käyttää työvälineitä tai koneita (ks. kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”). Jos näin tapahtuu, älä aja ajoneuvoa tai käytä mitään työvälineitä tai koneita ennen kuin keskustele lääkärisi, sairaanhoitajan tai sairaala-apteekkien henkilökunnan kanssa.

Docetaxel Zentiva sisältää etanolia (alkoholia)

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

Se voi olla haitallista niille, jotka sairastavat alkoholismia. Alkoholin määrä on otettava huomioon raskaana olevilla tai imettävillä naisilla, lapsilla ja riskiryhmillä, kuten potilailla, joilla on maksasairaus tai epilepsia.

Tämän lääkevalmisteeseen sisältämällä alkoholimäärällä voi olla vaikutusta keskushermostoon (hermoston osa, johon kuuluvat aivot ja selkäydin).

3. Miten Docetaxel Zentivaa käytetään

Docetaxel Zentivan antaa sinulle terveydenhuollon ammattilainen.

Tavallinen annos

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

Annostus ja antotapa

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

Annostiheys

Tavallisesti Docetaxel Zentiva-infuusio annetaan kolmen viikon välein.

Lääkärisi voi muuttaa annostusta ja annostiheyttä. Tämä riippuu verikokeista ja siitä, kuinka sinä voit ja kuinka reagoit Docetaxel Zentiva-hoitoon. Kerro lääkärillesi etenkin, jos sinulla on ripulia, suun

haavaumia, tunnottomuuden tai pistelyn tunnetta, kuumetta ja anna lääkärille verikokeiden tulokset. Tällaisen tiedon perusteella lääkärin on mahdollista arvioida annoksen pienentämisen tarve. Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaala-apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

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

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

Docetaxel Zentivan haittavaikutusten vakavuus saattaa lisääntyä, kun Docetaxel Zentivaa annetaan yhdessä muiden kemoterapia-aineiden kanssa.

Sairaalassa infuusion aikana saattaa ilmaantua yliherkkyysoireita (yli yhdellä 10-potilasta kohti):

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

Vakavampia reaktioita saattaa esiintyä.

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

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

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

Hyvin yleinen (ilmaantuu yli 1 käyttäjälle 10:stä):

- tulehdukset, punaisten (anemia) ja valkoisten verisolujen määrän vähenemistä (valkoisilla verisoluilla on tärkeä tehtävä kehon taistelussa infektioita vastaan) ja verihiutaleiden määrän vähenemistä
- kuume; jos kuume nousee, sinun täytyy ilmoittaa siitä välittömästi lääkärillesi
- yllä kuvattuja allergisia reaktioita
- ruokahaluttomuus (anoreksia)
- unettomuus
- tunnottomuutta, kihelmöintiä ja pistelyä tai kipua nivelissä ja lihaksissa
- päänsärky
- makuaistin häiriöt
- silmätulehdus tai lisääntynyt kyynelvuoto
- turvotus johtuen heikentyneestä imunesteen virtauksesta
- hengästyminen
- nuha, nenän ja nielun tulehdus, yskä
- nenäverenvuoto
- suun haavautumat
- vatsavaivat, mukaan lukien pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ummetus
- vatsakipu
- ruoansulatusvaivat
- hiustenlähtöä (useimmissa tapauksissa hiusten kasvu palautuu)

- kämmien ja jalkapohjien punoitusta ja turvotusta, mikä saattaa aiheuttaa ihon kuoriutumista (tätä voi esiintyä myös käsivarsissa, kasvoissa tai keholla)
- kynsien väri saattaa muuttua ja kynsi voi irrota
- lihaskivut, selkäsärky tai luukipu
- kuukautiskierron muuttuminen tai poisjääminen
- käsien, jalkojen, säärien turvotus
- väsymys, flunssan kaltaiset oireet
- painon nousu tai lasku
- ylähengitystieinfektio.

Yleinen (ilmaantuu 1–10 käyttäjälle 100:sta):

- suun sienitulehdus
- nestehukka
- heitehuimaus
- kuulon heikkeneminen
- verenpaineen laskua, epäsäännöllisyyttä sydämen rytmisä (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 (ilmaantuu 1–10 käyttäjälle 1000:sta):

- 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 (ilmaantuu 1–10 käyttäjälle 10 000:sta):

- 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 läärillesi
- 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).

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 Zentivan säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Mikrobiologiselta kannalta valmiiksi saattaminen/laimentaminen tulisi tehdä kontrolloiduissa ja aseptisissä olosuhteissa.

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

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

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

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Docetaxel Zentiva sisältää

- Vaikuttava aine on dosetakseli (trihydraattina). Yksi millilitra infuusiokonsentraattia sisältää 20 mg dosetakselia.
- Muut aineet ovat polysorbaatti 80, vedetön etanoli (ks. kohta 2) ja sitruunahappo.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Docetaxel Zentiva infuusiokonsentraatti, liuosta varten on vaalean keltainen tai ruskeankeltainen liuos. Konsentraatti on 7 ml:n injektiopullossa, joka on kirkasta tyyppin I lasia ja jossa on vihreä alumiinisineti ja vihreä muovinen repäisysuojus.

Jokainen kotelo sisältää yhden injektiopullon, jossa on 1 ml konsentraattia (20 mg dosetakselia).

Myyntiluvan haltija

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tšekki

Valmistaja(t)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Saksa

Lisätietoja tästä lääkkeestä antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 280 86 420
PV-Belgium@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: + 359 2 805 72 08
PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark

Zentiva, k.s.
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva, k.s.
Tel: +34 931 815 250
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország

Zentiva, k.s.
Tel: +36 165 55 722
PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 277 82 052
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge

Zentiva, k.s.
Tlf: +47 219 66 203
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda

Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva, k.s.
Tel: +385 155 17 772
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 766 803 944
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva, k.s.
Sími: +354 539 0650
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
+39-02-38598801
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +357 240 30 144
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

S.C. ZENTIVA S.A.
Tel: +40 021 304 7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva, k.s.
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva, k.s.
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

United Kingdom

Zentiva Pharma UK Limited
Tel: +44 (0) 845 372 7101
PV-United-Kingdom@zentiva.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {kuukausi VVVV}

Muut tiedonlähteet

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

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

VALMISTUSOHJE Docetaxel Zentiva 20 mg/1 ml INFUUSIOKONSENTRAATILLE LIUOSTA VARTEN

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

Turvallisen käsittelyn ohjeet

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

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

Laskimoon annettavan infuusion valmistaminen

Infuusioliuoksen valmistaminen

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

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

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

Docetaxel Zentiva 20 mg/1 ml injektiopullossa dosetakselin konsentraatio on 20 mg/ml.

- Injisoi yhdellä injektioilla (kertainjektio) 250 ml:n infuusiopussiin tai -pulloon, jossa on 5 % glukoosi-infusionestettä tai 0,9 % (9 mg/ml) natriumkloridi-infusionestettä. Jos tarvittava dosetakseliannos on suurempi kuin 190 mg, infusionesteen määrää on lisättävä siten, että dosetakselin pitoisuus valmiissa infuusioliuoksessa on enintään 0,74 mg/ml.
- Sekoita infuusiopussin tai -pullon sisältö heiluttelemalla sitä edestakaisin.
- Mikrobiologiselta kannalta valmiiksi saattaminen/laimentaminen tulisi tehdä kontrolloiduissa ja aseptisissa olosuhteissa ja infuusioliuos tulisi käyttää välittömästi. Jos infuusioliuosta ei käytetä välittömästi, ovat käytössä olevan valmisteen säilytysajat ja -olosuhteet käyttäjän vastuulla. Infuusiopussiin lisäämisen jälkeen (kun lisäys tehty ohjeiden mukaisesti) dosetakseli-infusionesteliuos on stabiili 6 tuntia, kun sitä säilytetään alle 25 °C:ssa. Infuusioliuos pitää käyttää 6 tunnin kuluessa (tähän aikaan sisältyy 1 tunnin infuusioaika laskimoon). Tämän lisäksi ohjeiden mukaan valmistetun infuusioliuoksen fysikaalinen ja kemiallinen stabiilius on osoitettu PVC-vapaissa infuusiopusseissa 48 tuntiin saakka, kun infuusioliuos säilytetään 2–8 °C:ssa. Dosetakseli-infusionesteliuos on ylikylläinen, joten se saattaa kiteytyä. Jos kiteitä ilmenee, liuosta ei saa enää käyttää, ja se on hävitettävä.
- Kuten kaikki parenteraalisesti annettavat valmisteet myös infuusioliuos on tarkistettava visuaalisesti ennen käyttöä. Sakkaa sisältävät liuokset on hävitettävä.

Hävittäminen

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

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle
Docetaxel Zentiva 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 tai sairaala-apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, sairaala-apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Docetaxel Zentiva on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä ennen kuin käytät Docetaxel Zentivaa
3. Miten Docetaxel Zentivaa käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Docetaxel Zentivan säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. MITÄ Docetaxel Zentiva on ja mihin sitä käytetään

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

Dosetakseli kuuluu taksoidit-nimiseen syöpälääkkeiden ryhmään.

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

- Edenneen rintasyövän hoidossa Docetaxel Zentiva 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 Zentiva voidaan antaa yhdessä doksorubisiinin ja syklofosfamidin kanssa.
- Keuhkosityövän hoidossa Docetaxel Zentiva voidaan antaa joko yksinään tai yhdistelmänä sisplatiinin kanssa.
- Eturauhassyövän hoidossa Docetaxel Zentiva annetaan yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa.
- Etäpesäkkeisen mahasyövän hoidossa Docetaxel Zentiva annetaan yhdistelmänä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa.
- Pään ja kaulan alueen syövässä Docetaxel Zentiva annetaan yhdistelmänä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Docetaxel Zentivaa

Sinulle ei saa antaa Docetaxel Zentivaa:

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

Varoitukset ja varotoimet

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

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

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

Kerro lääkärille, sairaala-apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos olet aiemmin saanut allergisen reaktion paklitakselihoitosta.

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 Zentiva-hoitoa sekä jatkamaan kortisonitablettien käyttöä yhden tai kahden päivän ajan lääkkeen antamisen jälkeen vähentämään tiettyjen haittavaikutusten riskejä. Erityisesti allergisia reaktioita ja nesteretenttiota (käsien, jalkojen ja säärien turpoamista ja painon nousua) saattaa esiintyä Docetaxel Zentiva-infuusion jälkeen.

Hoidon aikana sinulle voidaan antaa muita lääkkeitä verisolumäärän ylläpitämiseksi.

Docetaxel Zentiva -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.

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

Muut lääkevalmisteet ja Docetaxel Zentiva

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 Zentiva tai muut lääkkeet eivät mahdollisesti vaikuta niin tehokkaasti kuin oletetaan ja saatat helpommin saada haittavaikutuksia.

Tämän lääkevalmisteen sisältämä alkoholimäärä voi muuttaa muiden lääkevalmisteiden vaikutuksia.

Raskaus, imetys ja suvunjatkamiskyky

Kysy lääkäriltä neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden aikana.

Docetaxel Zentivaa EI saa antaa raskauden aikana ellei lääkäri ole sitä selvästi määrännyt.

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

Sinä et saa imettää Docetaxel Zentiva-hoidon aikana.

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tämän lääkevalmisteeseen sisältämä alkoholimäärä voi haitata potilaiden kykyä ajaa tai käyttää koneita. Voit saada tästä lääkevalmisteesta haittavaikutuksia, jotka voivat haitata kykyäsi ajaa, käyttää työvälineitä tai koneita (ks. kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”). Jos näin tapahtuu, älä aja ajoneuvoa tai käytä mitään työvälineitä tai koneita ennen kuin keskustele lääkärisi, sairaanhoitajan tai sairaala-apteekkikihenkilökunnan kanssa.

Docetaxel Zentiva sisältää etanolia (alkoholia)

Tämä lääkevalmiste sisältää 50 tilavuus-% vedetöntä etanolia (alkoholia) eli enintään 1,58 g vedetöntä etanolia injektio- ja infuusiopulloa kohti, mikä vastaa 40 ml:aa olutta tai 17 ml:aa viiniä.

Se voi olla haitallista niille, jotka sairastavat alkoholismia.

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

Tämän lääkevalmisteeseen sisältämällä alkoholimäärällä voi olla vaikutusta keskushermostoon (hermoston osa, johon kuuluvat aivot ja selkäydin).

3. Miten Docetaxel Zentivaa käytetään

Docetaxel Zentivan antaa sinulle terveydenhuollon ammattilainen.

Tavallinen annos

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

Annostus ja antotapa

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

Annostiheys

Tavallisesti Docetaxel Zentiva-infuusio annetaan kolmen viikon välein.

Lääkärisi voi muuttaa annostusta ja annostiheyttä. Tämä riippuu verikokeista ja siitä, kuinka sinä voit ja kuinka reagoit Docetaxel Zentiva-hoitoon. Kerro lääkärillesi etenkin, jos sinulla on ripulia, suun haavaumia, tunnottomuuden tai pistelyn tunnetta, kuumetta ja anna lääkärille verikokeiden tulokset.

Tällaisen tiedon perusteella lääkärin on mahdollista arvioida annoksen pienentämisen tarve. Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaala-apteekkik henkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

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

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

Docetaxel Zentivan haittavaikutusten vakavuus saattaa lisääntyä, kun Docetaxel Zentivaa annetaan yhdessä muiden kemoterapia-aineiden kanssa.

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

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

Vakavampia reaktioita saattaa esiintyä.

Jos olet saanut allergisen reaktion paklitakselistä, voit 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 Zentiva-infusioiden välillä voi ilmetä seuraavia haittavaikutuksia ja niiden yleisyys saattaa vaihdella riippuen käytetystä lääkeyhdistelmästä:

Hyvin yleinen (ilmaantuu yli 1 käyttäjälle 10:stä):

- tulehdukset, punaisten (anemia) ja valkoisten verisolujen määrän vähenemistä (valkoisilla verisoluilla on tärkeä tehtävä kehon taistelussa infektioita vastaan) ja verihiutaleiden määrän vähenemistä
- kuume; jos kuume nousee, sinun täytyy ilmoittaa siitä välittömästi lääkärillesi
- yllä kuvattuja allergisia reaktioita
- ruokahaluttomuus (anoreksia)
- unettomuus
- tunnottomuutta, kihelmöintiä ja pistelyä tai kipua nivelissä ja lihaksissa
- päänsärky
- makuaistin häiriöt
- silmätulehdus tai lisääntynyt kyynelvuoto
- turvotus johtuen heikentyneestä imunesteen virtauksesta
- hengästyminen
- nuha, nenän ja nielun tulehdus, yskä
- nenäverenvuoto
- suun haavautumat
- vatsavaivat, mukaan lukien pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ummetus
- vatsakipu
- ruoansulatusvaivat

- hiustenlähtöä (useimmissa tapauksissa hiusten kasvu palautuu)
- 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 (ilmaantuu 1–10 käyttäjälle 100:sta):

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

Melko harvinainen (ilmaantuu 1–10 käyttäjälle 1 000:sta):

- 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 (ilmaantuu 1–10 käyttäjälle 10 000:sta):

- 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 läärillesi
- 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).

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 Zentivan säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Mikrobiologiselta kannalta valmiiksi saattaminen/laimentaminen tulisi tehdä kontrolloiduissa ja aseptisissä olosuhteissa.

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

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

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

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Docetaxel Zentiva sisältää

- Vaikuttava aine on dosetakseli (trihydraattina). Yksi millilitra infuusiokonsentraattia sisältää sisältää 20 mg dosetakselia.
- Muut aineet ovat polysorbaatti 80, vedetön etanoli (ks. kohta 2) ja sitruunahappo.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

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

Konsentraatti on 7 ml:n injektiopullossa, joka on kirkasta tyyppin I lasia ja jossa on purppuranpunainen alumiinisineti ja purppuranpunainen muovinen repäisysuojus.

Jokainen kotelo sisältää yhden injektiopullon, jossa on 4 ml konsentraattia (80 mg dosetakselia).

Myyntiluvan haltija

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tšekki

Valmistaja(t)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Saksa

Lisätietoja tästä lääkkeestä antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 280 86 420
PV-Belgium@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: + 359 2 805 72 08
PV-Bulgaria@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Magyarország

Zentiva, k.s.
Tel.: +36 165 55 722
PV-Hungary@zentiva.com

Danmark

Zentiva, k.s.
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 277 82 052
PV-Malta@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Norge

Zentiva, k.s.
Tlf: +47 219 66 203
PV-Norway@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

España

Zentiva, k.s.
Tel: +34 931 815 250
PV-Spain@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva, k.s.
Tel: +385 155 17 772
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 766 803 944
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva, k.s.
Sími: +354 539 0650
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
+39-02-38598801
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +357 240 30 144
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

S.C. ZENTIVA S.A.
Tel: +40 021 304 7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva, k.s.
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva, k.s.
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

United Kingdom

Zentiva Pharma UK Limited
Tel: +44 (0) 845 372 7101
PV-United-Kingdom@zentiva.com

Tämä seloste on tarkistettu viimeksi {kuukausi VVVV}

Muut tiedonlähteet

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

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

VALMISTUSOHJE Docetaxel Zentiva 80 mg/4 ml INFUUSIOKONSENTRAATILLE LIUOSTA VARTEN

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

Turvallisen käsittelyn ohjeet:

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

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

Laskimoon annettavan infuusion valmistaminen:

Infuusioliuoksen valmistaminen

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

Docetaxel Zentiva 80 mg/4 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten EI vaadi laimentamista liuottimella, ja se on valmis lisättäväksi infuusionesteeseen.

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

Docetaxel Zentiva 80 mg/4 ml injektiopullossa dosetakselin konsentraatio on 20 mg/ml.

- Injisoi yhdellä injektioilla (kertainjektio) 250 ml:n infuusiopussiin tai -pulloon, jossa on 5 % glukoosi-infusionestettä tai 0,9 % (9 mg/ml) natriumkloridi-infusionestettä. Jos tarvittava dosetakseliannos on suurempi kuin 190 mg, infusionesteen määrää on lisättävä siten, että dosetakselin pitoisuus valmiissa infuusioliuoksessa on enintään 0,74 mg/ml.
- Sekoita infuusiopussin tai -pullon sisältö heiluttelemalla sitä edestakaisin.
- Mikrobiologiselta kannalta valmiiksi saattaminen/laimentaminen tulisi tehdä kontrolloiduissa ja aseptisissä olosuhteissa ja infuusioliuos tulisi käyttää välittömästi. Jos infuusioliuosta ei käytetä välittömästi, ovat käytössä olevan valmisteen säilytysajat ja -olosuhteet käyttäjän vastuulla. Infuusiopussiin lisäämisen jälkeen (kun lisäys tehty ohjeiden mukaisesti) dosetakseli-infusioliuos on stabiili 6 tuntia, kun sitä säilytetään alle 25 °C:ssa. Infusioliuos pitää käyttää 6 tunnin kuluessa (tähän aikaan sisältyy 1 tunnin infusioaika laskimoon). Tämän lisäksi ohjeiden mukaan valmistetun infuusioliuoksen fysikaalinen ja kemiallinen stabiilius on osoitettu PVC-vapaissa infuusiopusseissa 48 tuntiin saakka, kun infusioliuos säilytetään 2–8 °C:ssa. Dosetakseli-infusioliuos on ylikylläinen, joten se saattaa kiteytyä. Jos kiteitä ilmenee, liuosta ei saa enää käyttää, ja se on hävitettävä.
- Kuten kaikki parenteraalisesti annettavat valmisteet myös infusioliuos on tarkistettava visuaalisesti ennen käyttöä. Sakkaa sisältävät liuokset on hävitettävä.

Hävittäminen:

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

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle
Docetaxel Zentiva 160 mg/8 ml infuusiokonsentraatti liuosta varten
dosetakseli

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Docetaxel Zentiva on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä ennen kuin käytät Docetaxel Zentivaa
3. Miten Docetaxel Zentivaa käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Docetaxel Zentivan säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Docetaxel Zentiva on ja mihin sitä käytetään

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

Dosetakseli kuuluu taksoidit-nimiseen syöpälääkkeiden ryhmään.

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

- Edenneen rintasyövän hoidossa Docetaxel Zentiva 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 Zentiva voidaan antaa yhdessä doksorubisiinin ja syklofosfamidin kanssa.

- Keuhkosityövän hoidossa Docetaxel Zentiva voidaan antaa joko yksinään tai yhdistelmänä sisplatiinin kanssa.

- Eturauhassyövän hoidossa Docetaxel Zentiva annetaan yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa.

- Etäpesäkkeisen mahasyövän hoidossa Docetaxel Zentiva annetaan yhdistelmänä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa.

- Pään ja kaulan alueen syövässä Docetaxel Zentiva annetaan yhdistelmänä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Docetaxel Zentivaa

Sinulle ei saa antaa Docetaxel Zentivaa:

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

Varoitukset ja varotoimet

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

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

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

Kerro lääkärille, sairaala-apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos olet aiemmin saanut allergisen reaktion paklitakselihoitosta.

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 Zentiva-hoitoa sekä jatkamaan kortisonitablettien käyttöä yhden tai kahden päivän ajan lääkkeen antamisen jälkeen vähentämään tiettyjen haittavaikutusten riskejä. Erityisesti allergisia reaktioita ja nesteretenttiota (käsien, jalkojen ja säärien turpoamista ja painon nousua) saattaa esiintyä Docetaxel Zentiva-infuusion jälkeen.

Hoidon aikana sinulle voidaan antaa muita lääkkeitä verisolumäärän ylläpitämiseksi.

Docetaxel Zentiva -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 rakkulamuodostus, hilseily tai verenvuoto millä tahansa ihoalueella (mukaan lukien huulet, silmät, suu, nenä, sukupuolielimet, kädet ja jalat), ja niiden yhteydessä saattaa ilmetä ihottumaa. Samanaikaisesti saattaa ilmetä flunssan kaltaisia oireita, kuten kuumetta, vilunväristyksiä tai lihaskipuja.
- Akuutin yleistyneen eksantematoottisen pustuloosin oireita voivat olla punoittava, hilseilevä, laajalle levinnyt ihottuma, johon liittyy paukamia turvonneen ihon alla (myös 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.

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

Muut lääkevalmisteet ja Docetaxel Zentiva

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 Zentiva tai muut lääkkeet eivät mahdollisesti vaikuta niin tehokkaasti kuin oletetaan ja saatat helpommin saada haittavaikutuksia.

Tämän lääkevalmisteen sisältämä alkoholimäärä voi muuttaa muiden lääkevalmisteiden vaikutuksia.

Raskaus, imetys ja suvunjatkamiskyky

Kysy lääkäriltä neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden aikana.

Docetaxel Zentivaa EI saa antaa raskauden aikana ellei lääkäri ole sitä selvästi määrännyt.

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

Sinä et saa imettää Docetaxel Zentiva-hoidon aikana.

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

Docetaxel Zentiva sisältää etanolia (alkoholia)

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

Se voi olla haitallista niille, jotka sairastavat alkoholismia. Alkoholin määrä on otettava huomioon raskaana olevilla tai imettävillä naisilla, lapsilla ja riskiryhmillä, kuten potilailla, joilla on maksasairaus tai epilepsia.

Tämän lääkevalmisteen sisältämällä alkoholimäärällä voi olla vaikutusta keskushermostoon (hermoston osa, johon kuuluvat aivot ja selkäydin).

3. Miten Docetaxel Zentivaa käytetään

Docetaxel Zentivan antaa sinulle terveydenhuollon ammattilainen.

Tavallinen annos

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

Annostus ja antotapa

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

Annostiheys

Tavallisesti Docetaxel Zentiva-infuusio annetaan kolmen viikon välein.

Lääkärisi voi muuttaa annostusta ja annostiheyttä. Tämä riippuu verikokeista ja siitä, kuinka sinä voit ja kuinka reagoit Docetaxel Zentiva-hoitoon. Kerro lääkärillesi etenkin, jos sinulla on ripulia, suun

haavaumia, tunnottomuuden tai pistelyn tunnetta, kuumetta ja anna lääkärille verikokeiden tulokset. Tällaisen tiedon perusteella lääkärin on mahdollista arvioida annoksen pienentämisen tarve. Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaala-apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

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

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

Docetaxel Zentivan haittavaikutusten vakavuus saattaa lisääntyä, kun Docetaxel Zentivaa annetaan yhdessä muiden kemoterapia-aineiden kanssa.

Sairaalassa infuusion aikana saattaa ilmaantua yliherkkyysoireita (yli yhdellä 10 potilasta kohti):

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

Vakavampia reaktioita saattaa esiintyä.

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

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

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

Hyvin yleinen (ilmaantuu yli 1 käyttäjälle 10:stä):

- tulehdukset, punaisten (anemia) ja valkoisten verisolujen määrän vähenemistä (valkoisilla verisoluilla on tärkeä tehtävä kehon taistelussa infektioita vastaan) ja verihiutaleiden määrän vähenemistä
- kuume; jos kuume nousee, sinun täytyy ilmoittaa siitä välittömästi lääkärillesi
- yllä kuvattuja allergisia reaktioita
- ruokahaluttomuus (anoreksia)
- unettomuus
- tunnottomuutta, kihelmöintiä ja pistelyä tai kipua nivelissä ja lihaksissa
- päänsärky
- makuaistin häiriöt
- silmätulehdus tai lisääntynyt kyynelvuoto
- turvotus johtuen heikentyneestä imunesteen virtauksesta
- hengästyminen
- nuha, nenän ja nielun tulehdus, yskä
- nenäverenvuoto
- suun haavautumat
- vatsavaivat, mukaan lukien pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ummetus
- vatsakipu
- ruoansulatusvaivat

- hiustenlähtöä (useimmissa tapauksissa hiusten kasvu palautuu)
- 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 (ilmaantuu 1–10 käyttäjälle 100:sta):

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

Melko harvinainen (ilmaantuu 1–10 käyttäjälle 1 000:sta):

- 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 (ilmaantuu 1–10 käyttäjälle 10 000:sta):

- 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 läärillesi
- 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).

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 Zentivan säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Mikrobiologiselta kannalta valmiiksi saattaminen/laimentaminen tulisi tehdä kontrolloiduissa ja aseptisissä olosuhteissa.

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

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

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

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Docetaxel Zentiva sisältää

- Vaikuttava aine on dosetakseli (trihydraattina). Yksi millilitra infuusiokonsentraattia sisältää 20 mg dosetakselia.
- Muut aineet ovat polysorbaatti 80, vedetön etanoli (ks. kohta 2) ja sitruunahappo.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

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

Konsentraatti on 15 ml:n injektiopullossa, joka on kirkasta tyyppin I lasia ja jossa on sininen alumiinisineti ja sininen muovinen repäisysuojus.

Jokainen kotelo sisältää yhden injektiopullon, jossa on 8 ml konsentraattia (160 mg dosetakselia).

Myyntiluvan haltija

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tšekki

Valmistaja(t)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Saksa

Lisätietoja tästä lääkkeestä antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 280 86 420
PV-Belgium@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: + 359 2 805 72 08
PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark

Zentiva, k.s.
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva, k.s.
Tel: +34 931 815 250

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország

Zentiva, k.s.
Tel.: +36 165 55 722
PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 277 82 052
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge

Zentiva, k.s.
Tlf: +47 219 66 203
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00

PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva, k.s.
Tel: +385 155 17 772
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 766 803 944
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva, k.s.
Sími: +354 539 0650
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
+39-02-38598801
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +357 240 30 144
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

S.C. ZENTIVA S.A.
Tel: +40 021 304 7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva, k.s.
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva, k.s.
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

United Kingdom

Zentiva Pharma UK Limited
Tel: +44 (0) 845 372 7101
PV-United-Kingdom@zentiva.com

Tämä seloste on tarkistettu viimeksi {kuukausi VVVV}

Muut tiedonlähteet

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

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

VALMISTUSOHJE Docetaxel Zentiva 160 mg/8 ml INFUUSIOKONSENTRAATILLE LIUOSTA VARTEN

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

Turvallisen käsittelyn ohjeet:

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

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

Laskimoon annettavan infuusion valmistaminen

Infuusioliuoksen valmistaminen

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

Docetaxel Zentiva 160 mg/8 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten EI vaadi laimentamista liuottimella, ja se on valmis lisättäväksi infuusionesteseen.

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

Docetaxel Zentiva 160 mg/8 ml injektiopullossa dosetakselin konsentraatio on 20 mg/ml.

- Injisoi yhdellä injektioilla (kertainjektio) 250 ml:n infuusiopussiin tai -pulloon, jossa on 5 % glukoosi-infuusionestettä tai 0,9 % (9 mg/ml) natriumkloridi-infuusionestettä. Jos tarvittava dosetakselianhos on suurempi kuin 190 mg, infuusionesteen määrää on lisättävä siten, että dosetakselin pitoisuus valmiissa infuusioliuoksessa on enintään 0,74 mg/ml.
- Sekoita infuusiopussin tai -pullon sisältö heiluttelemalla sitä edestakaisin.
- Mikrobiologiselta kannalta valmiiksi saattaminen/laimentaminen tulisi tehdä kontrolloiduissa ja aseptisissä olosuhteissa ja lääkevalmiste tulisi käyttää välittömästi. Jos lääkevalmistetta ei käytetä välittömästi, ovat käytössä olevan valmisteen säilytysajat ja -olosuhteet käyttäjän vastuulla.

Infuusiopussiin lisäämisen jälkeen (kun lisäys tehty ohjeiden mukaisesti) dosetakseli-infuusioliuos on stabiili 6 tuntia, kun sitä säilytetään alle 25 °C:ssa. Infuusioliuos pitää käyttää 6 tunnin kuluessa (tähän aikaan sisältyy 1 tunnin infuusioaika laskimoon).

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

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

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

Hävittäminen:

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

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa