

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

DocetaxelEbewe 10 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen ml infuusiokonsentraattia sisältää 10 mg dosetakselia.

Yksi 2 ml injektiopullo sisältää 20 mg dosetakselia (10 mg/ml).

Yksi 8 ml injektiopullo sisältää 80 mg dosetakselia (10 mg/ml).

Yksi 16 ml injektiopullo sisältää 160 mg dosetakselia (10 mg/ml).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten sisältää 265 mg etanolia, joka vastaa 26 % w/w.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Kirkas, väritön tai vaaleankeltainen liuos, jonka pH on 3,0–4,5 ja jossa ei ole näkyviä hiukkasia.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rintasyöpä

DocetaxelEbewe yhdistelmänä doksorubisiin ja syklofosfamidin kanssa on tarkoitettu niiden potilaiden liittämishoidoksi, jotka sairastavat:

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

Liittämishoito 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).

DocetaxelEbewe on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä doksorubisiin kanssa paikallisesti levinneen tai etäpesäkkeisen rintasyövän hoitoon, jos syöpää ei ole aiemmin hoidettu solunsalpaajilla.

DocetaxelEbewe on tarkoitettu käytettäväksi monoterapiana paikallisesti levinneen tai etäpesäkkeisen rintasyövän hoitoon, kun aiempi solunsalpaajahoido on epäonnistunut. Aiempaan hoitoon tulee kuulua jokin antrasykliini tai jokin alkyloiva aine.

DocetaxelEbewe on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä trastutsumabin kanssa etäpesäkkeisen, HER2-reseptoria yli-ilmentävän rintasyövän hoitoon, jos potilas ei ole saanut aiemmin kemoterapiaa etäpesäkkeisen taudin hoitoon.

DocetaxelEbewe on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä kapesitabiinin kanssa paikallisesti levinneen tai etäpesäkkeisen rintasyövän hoitoon, kun aiempi solunsalpaajahoido on epäonnistunut. Aiempaan hoitoon tulee kuulua jokin antrasykliini.

Ei-pienisolainen keuhkosityöpä

Docetaxel Ebewe on tarkoitettu käytettäväksi paikallisesti levinneen tai etäpesäkkeisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon, kun aiempi solunsalpaajahoito on epäonnistunut.

Docetaxel Ebewe on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä sisplatiinin kanssa paikallisesti levinneen tai etäpesäkkeisen leikkauskelvottoman ei-pienisoluisen keuhkosityövän, jos syöpää ei ole aiemmin hoidettu solunsalpaajilla.

Eturauhassyöpä

Docetaxel Ebewe on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä prednisonin tai prednisolonin kanssa hormoni-resistentin, etäpesäkkeisen eturauhassyövän hoitoon.

Mahan adenokarsinooma

Docetaxel Ebewe on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa etäpesäkkeisen mahan adenokarsinooman, myös gastroesofageaalisen junction adenokarsinooman hoitoon, jos potilas ei ole saanut aiemmin solunsalpaajia etäpesäkkeisen taudin hoitoon.

Pään ja kaulan alueen syöpä

Docetaxel Ebewe on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa pään ja kaulan alueen paikallisesti levinneen levyepiteelisyövän induktiohoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Dosetakseli tulee aina antaa solunsalpaajahoidon antoon erikoistuneissa yksiköissä ja syövän lääkehoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa (ks. kohta 6.6).

Annostus

Rintasyövässä, ei-pienisoluisessa keuhkosityövässä, mahalaukun syövässä sekä pään ja kaulan alueen syövässä voidaan käyttää esilääkityksenä peroraalista kortikosteroidia, esimerkiksi deksametasonia annoksena 16 mg/vrk (esim. 8 mg x 2) 3 päivän ajan dosetakselin annostelua edeltävästä päivästä alkaen, ellei tämä ole vasta-aiheista (ks. kohta 4.4).

Metastasoineessa kastroatioresistentissä eturauhassyövässä annettaessa samanaikaisesti prednisonia tai prednisolonia. Näin ollen suositeltava esilääkitys on 8 mg deksametasonia 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.

Dosetakseli annetaan tunnin kestäväenä infuusiona 3 viikon välein.

Rintasyöpä

Leikattavissa olevan, paikallisiin imusolmukkeisiin levinneen rintasyövän ja rintasyövän, joka ei ole levinnyt paikallisiin imusolmukkeisiin liittäishoidossa suositeltu dosetakseliannos on 75 mg/m² 1 tunnin kuluttua 50 mg/m² doksorubisiiniannoksen ja 500 mg/m² syklofosfamidiannoksen antamisesta joka 3. viikko 6 hoitjakson ajan (TAC-hoito) (ks. myös ”Annosmuutokset hoidon aikana”).

Paikallisesti levinneen tai metastasoineen rintasyövän hoidossa dosetakselimonoterapian suositusannos on 100 mg/m². Ensisijaishoidossa yhdessä doksorubisiinin (50 mg/m²) kanssa suositeltava dosetakseliannos on 75 mg/m².

Kun dosetakselia käytetään yhdessä trastutsumabin kanssa, suositusannos on 100 mg/m² joka 3. viikko. Trastutsumabi annostellaan viikoittain. Avaintutkimuksessa ensimmäinen dosetakseli-infuusio annettiin ensimmäisen trastutsumabiannoksen jälkeisenä päivänä. Seuraavat dosetakseliannokset

annettiin välittömästi trastutsumabi-infuusion päättymisen jälkeen, jos edeltävä trastutsumabiannos oli hyvin siedetty. Trastutsumabin annos ja antotapa, ks. trastutsumabin valmisteyhteenveto.

Kun dosetakselia käytetään yhdessä kapesitabiinin kanssa, suositusannos on 75 mg/m² joka 3. viikko. Kapesitabiiniannos on 1 250 mg/m² kahdesti vuorokaudessa (30 minuutin kuluessa aterian jälkeen) 2 viikon ajan, minkä jälkeen pidetään 1 viikon tauko. Kapesitabiiniannos lasketaan kehon pinta-alan mukaan, ks. kapesitabiinin valmisteyhteenveto.

Ei-pienisoluihin keuhkosyöpä

Potilailla, jotka eivät ole aiemmin saaneet kemoterapiaa ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon, dosetakselin suositusannos on 75 mg/m², minkä jälkeen annetaan välittömästi 75 mg/m² sisplatiinia 30–60 minuutin kuluessa. Platinapohjaisen kemoterapian epäonnistumisen jälkeen annettavan monoterapian suositusannos on 75 mg/m².

Eturauhassyöpä

Metastasoitunut kastroaatioresistentti eturauhassyöpä

Dosetakselin suositusannos on 75 mg/m². Prednisonia tai prednisolonia käytetään jatkuvasti. Niiden annos on 5 mg suun kautta kahdesti vuorokaudessa (ks. kohta 5.1).

Metastasoitunut hormonisensitiivinen eturauhassyöpä

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

Mahan adenokarsinooma

Dosetakselin suositusannos on 75 mg/m² 1 tunnin kestävässä infuusiona. Tämän jälkeen annetaan 75 mg/m² sisplatiinia 1–3 tuntia kestävässä infuusiona (molemmat ainoastaan päivänä 1). Sisplatiini-infuusion päättymisen jälkeen aloitetaan jatkuvat 24 tunnin 5-fluorourasiili-infuusiot (annos 750 mg/m²/vrk), joita jatketaan 5 päivän ajan. Hoito toistetaan 3 viikon välein. Ennen sisplatiinin annostelua potilaille tulee antaa esilääkityksenä pahoinvointilääkettä, ja riittävästä nesteytyksestä tulee huolehtia. Hematologisen toksisuuden riskin minimoimiseksi tulee käyttää G-CSF-profylaksia (ks. myös ”Annosmuutokset hoidon aikana”).

Pään ja kaulan alueen syöpä

Potilaille tulee antaa esilääkityksenä pahoinvointilääkettä, ja riittävästä nesteytyksestä tulee huolehtia sekä ennen sisplatiinin annostelua että sen jälkeen. Hematologisen toksisuuden riskin minimoimiseksi voidaan käyttää G-CSF-profylaksia. Kaikki tutkimusten TAX 323 ja TAX 324 dosetakseliryhmien potilaat saivat antibiootiprofylaksin.

- Sätehoitoa edeltävä induktiohoito (TAX 323)
Leikkauskelvottoman, paikallisesti levinneen pään ja kaulan alueen levyepiteelisyövän induktiohoidossa suositeltava dosetakseliannos on 75 mg/m² 1 tunnin infuusiona, minkä jälkeen annetaan 75 mg/m² sisplatiinia 1 tunnin infuusiona päivänä 1. Sisplatiini-infuusion jälkeen annetaan jatkuvana infuusiona 750 mg/m²/vrk 5-fluorourasiilia 5 päivän ajan. Hoito annetaan 3 viikon välein, ja sitä jatketaan 4 hoitajakson ajan. Induktiohoidon jälkeen annetaan sädehoitoa.
- Kemosädehoitoa edeltävä induktiohoito (TAX 324)
Paikallisesti levinneen (tekniisesti leikkauskelvoton syöpä, jossa huonot mahdollisuudet kuratiiviseen leikkaukseen ja tavoitteena elinten säilyttäminen) pään ja kaulan alueen levyepiteelisyövän induktiohoidossa suositeltava dosetakseliannos on 75 mg/m² 1 tunnin infuusiona laskimoon päivänä 1. Tämän jälkeen annetaan 100 mg/m² sisplatiinia 30 minuutin–3 tunnin infuusiona, minkä jälkeen annetaan jatkuvana infuusiona 1000 mg/m²/vrk 5-fluorourasiilia päivien 1–4 ajan. Hoito annetaan 3 viikon välein, ja sitä jatketaan 3 hoitajakson ajan. Induktiohoidon jälkeen annetaan kemosädehoitoa.

Sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin annosmuutokset, ks. kyseiset valmisteyhteenvedot.

Annosmuutokset hoidon aikana

Yleistä

Dosetakselia voidaan antaa, jos potilaan neutrofiiliarvo on $\geq 1\ 500$ solua/mm³. Jos potilaalla esiintyy dosetakselihoitoon aikana kuumeista neutropeniaa, neutrofiilimäärän laskua tasolle < 500 solua/mm³ yli viikon ajaksi, vaikeita tai kumulatiivisia ihoreaktioita tai vaikeaa perifeeristä neuropatiaa, dosetakseliannosta tulee pienentää tasolta 100 mg/m² tasolle 75 mg/m² ja/tai tasolta 75 mg/m² tasolle 60 mg/m². Jos näitä reaktioita esiintyy edelleen vielä 60 mg/m² annoksilla, hoito tulee lopettaa.

Rintasyövän liittämissähoito

Primääriä G-CSF-profylaksia tulisi harkita potilaille, jotka saavat rintasyövän liittämissähoitona dosetakselia, doksorubisiinia ja syklofosfamidia (TAC). Jos potilas saa kuumeisen neutropenian ja/tai neutropeenisen infektion, dosetakseliannosta tulee pienentää tasolle 60 mg/m² kaikkien myöhempien hoitajaksojen yhteydessä (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Jos potilaalla on asteen 3 tai 4 stomatiittia, annosta tulee pienentää tasolle 60 mg/m².

Yhdistelmähoito sisplatiinin kanssa

Jos dosetakselihoitoon aloitusannos on ollut 75 mg/m² yhdessä sisplatiinin kanssa ja potilaan trombosyyttiarvojen nadiiri on ollut edellisen hoitokuurin aikana $< 25\ 000$ solua/mm³ tai hänellä on ollut kuumeista neutropeniaa tai vakavaa ei-hematologista toksisuutta, dosetakseliannosta tulee pienentää seuraavien hoitajaksojen yhteydessä tasolle 65 mg/m². Sisplatiinin annosmuutokset, ks. sisplatiinin valmisteyhteenveto.

Yhdistelmähoito kapesitabiinin kanssa

- Kapesitabiinin annosmuutokset, ks. kapesitabiinin valmisteyhteenveto.
- Jos potilaalle kehittyy ensimmäisen kerran asteen 2 toksisuutta, joka jatkuu seuraavan dosetakseli/kapesitabiinihoidon ajankohtaan asti, hoitoa tulee siirtää, kunnes oireet lievittyvät asteen 0–1 tasolle. Tämän jälkeen hoitoa jatketaan alkuperäisellä annostuksella (100 %).
- Jos potilaalle kehittyy toisen kerran asteen 2 toksisuutta tai ensimmäisen kerran asteen 3 toksisuutta milloin tahansa hoitajakson aikana, hoitoa tulee siirtää, kunnes oireet lievittyvät asteen 0–1 tasolle. Tämän jälkeen hoitoa jatketaan dosetakseliannoksella 55 mg/m².
- Jos tämän jälkeen esiintyy toksisuutta tai missä tahansa vaiheessa esiintyy asteen 4 toksisuutta, dosetakselihoito tulee lopettaa.

Trastutsumabin annosmuutokset, ks. trastutsumabin valmisteyhteenveto.

Yhdistelmähoito sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa

Jos potilaalla on G-CSF:n käytöstä huolimatta kuumeista tai pitkittynyttä neutropeniaa tai neutropeenisiä infektioita, dosetakseliannosta tulee pienentää tasolta 75 mg/m² tasolle 60 mg/m². Jos komplisoitunut neutropenia uusiutuu, dosetakseliannosta tulee pienentää tasolta 60 mg/m² tasolle 45 mg/m². Jos potilaalla on asteen 4 trombosytopeniaa, dosetakseliannosta tulee pienentää tasolta 75 mg/m² tasolle 60 mg/m². Uusia dosetakselihoitajaksoja ei saa antaa ennen kuin neutrofiilit ovat korjaantuneet tasolle $> 1\ 500$ solua/mm³ ja verihiutaleet tasolle $> 100\ 000$ solua/mm³. Jos tällainen toksisuus jatkuu, hoito tulee keskeyttää. (Ks. kohta 4.4.)

Toksisuudesta johtuvien annosmuutosten suositukset potilailla, joita hoidetaan dosetakselilla yhdessä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin (5-FU) kanssa:

Toksisuus	Annosmuutokset
Asteen 3 ripuli	1. kerta: 5-FU-annosta pienennetään 20 %. 2. kerta: dosetakseliannosta pienennetään 20 %.
Asteen 4 ripuli	1. kerta: dosetakseli- ja 5-FU-annosta pienennetään 20 %. 2. kerta: hoito lopetetaan.
Asteen 3 stomatiitti/mukosiitti	1. kerta: 5-FU-annosta pienennetään 20 %. 2. kerta: 5-FU lopetetaan kaikkien myöhempien hoitajaksojen ajaksi. 3. kerta: dosetakseliannosta pienennetään 20 %.

Asteen 4 stomatiitti/mukosiitti	1. kerta: 5-FU lopetetaan kaikkien myöhempien hoitajaksojen ajaksi. 2. kerta: dosetakseliannosta pienennetään 20 %.
------------------------------------	--

Sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin annosmuutokset, ks. kyseiset valmisteyhteenvedot.

Avaintutkimuksessa pään ja kaulan alueen levyepiteelisyöpöpotilaille, joilla oli komplisoitunutta neutropeniaa (esim. pitkittynyt tai kuumeinen neutropenia tai infektio), suositeltiin G-CSF-profylaksia (esim. päivät 6–15) kaikkien myöhempien hoitajaksojen aikana.

Erityisryhmät:

Potilaat, joiden maksan toiminta on heikentynyt 100 mg/m² dosetakselimonoterapiaa koskevien farmakokinetiikan tietojen perusteella dosetakselin suositusannos on 75 mg/m², jos potilaan transaminaasiarvot (ALAT ja/tai ASAT) ovat > 1,5 x normaaliarvojen ylärajan (ULN) suuruiset ja AFOS-arvo on \geq 2,5 x ULN (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Jos seerumin bilirubiini on > ULN ja/tai ALAT ja ASAT ovat > 3,5 x ULN ja AFOS on > 6 x ULN, annosmuutossuosituksia ei voida antaa.

Dosetakselia ei pidä käyttää, ellei se ole ehdottoman aiheellista.

Avaintutkimuksesta, jossa mahan adenokarsinomapotilaille annettiin dosetakselia yhdessä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa, suljettiin pois potilaat, joiden ALAT- ja/tai ASAT-arvo oli > 1,5 x ULN, AFOS-arvo > 2,5 x ULN ja bilirubiini > 1 x ULN. Näille potilaille ei voida antaa annosmuutossuosituksia, eikä dosetakselia pidä käyttää, ellei se ole ehdottomasti aiheellista. Maksan vajaatoimintapotilaista, joille on annettu dosetakselia sisältävää yhdistelmähoitoa jonkin muun käyttöaiheen kohdalla, ei ole tietoa.

Pediatriset potilaat

Dosetakselin turvallisuutta ja tehoa yli 1 kuukauden ja alle 18 vuoden ikäisten lasten nenänielun karsinoomassa ei ole vielä osoitettu. Dosetakselia ei ole syytä antaa lapsille rintasyövän, ei-pienisoluisen keuhkosityövän, eturauhassyövän, mahalaukun karsinooman tai pään ja kaulan alueen syövän hoitoon, tyyppin II ja III huonosti erilaistunutta nenänielun karsinoomaa lukuun ottamatta.

Iäkkäät potilaat

Populaatiofarmakokinetiikan tutkimuksen perusteella iäkkäitä potilaita varten ei ole erityisiä käyttöohjeita.

Kun lääkettä annetaan yhdessä kapesitabiinin kanssa vähintään 60-vuotiaille potilaille, on suositeltavaa pienentää kapesitabiinin aloitusannosta 75 %:iin (ks. kapesitabiinin valmisteyhteenvedo).

Antotapa

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Dosetakselia ei saa käyttää, jos lähtötilanteen neutrofiiliarvot ovat < 1 500 solua/mm³.

Dosetakselia ei saa käyttää, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta, sillä tällaisesta tilanteesta ei ole tietoja (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Myös dosetakselin kanssa käytettäviä muita lääkevalmisteita koskevat vasta-aiheet tulee ottaa huomioon.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Rintasyövän ja ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa oraalista kortikosteroidista koostuva esilääkitys, esimerkiksi deksametasoni annoksella 16 mg/vrk (esim. 8 mg 2 kertaa vuorokaudessa) 3 päivän ajan dosetakselin antoa edeltävästä päivästä alkaen voi vähentää nesteretention ilmaantuvuutta

ja vaikeusastetta sekä yliherkkyyksireaktioiden vaikeusastetta. Esilääkitystä ei tule antaa, jos se on vasta-aiheista. Eturauhassyövän hoidossa esilääkitys on 8 mg deksametasonia suun kautta 12 tuntia, 3 tuntia ja 1 tunti ennen dosetakseli-infuusiota (ks. kohta 4.2).

Hematologia

Dosetakselin yleisin haittavaikutus on neutropenia. Neutrofiliarvojen nadiirin saavuttamiseen kulunut mediaaniaika oli 7 vrk. Nadiiri voidaan saavuttaa aiemminkin, jos potilas on saanut runsaasti aiempia hoitoja. Kaikkien dosetakselihoitoa saavien potilaiden täydellistä verenkuvaa tulee seurata tiheästi. Dosetakselihoito voidaan uusia, kun neutrofiliarvot suurenevat uudelleen tasolle $\geq 1\,500$ solua/mm³ (ks. kohta 4.2).

Jos dosetakselihoiton aikana kehittyä vaikea neutropenia (< 500 solua/mm³ vähintään 7 vrk ajan), on suositeltavaa pienentää seuraavien hoitajaksojen annosta tai antaa asianmukaista oireenmukaista hoitoa (ks. kohta 4.2).

Potilailla, jotka saivat dosetakseliä yhdessä sispplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa (TCF), esiintyi vähemmän kuumeista neutropeniaa ja neutropeenisia infektioita, kun heille annettiin G-CSF-profylaksi. TCF-hoitoa saaville potilaille tulee antaa G-CSF-profylaksi komplisoituneen neutropenian (kuumeinen tai pitkittynyt neutropenia, neutropeeniset infektiot) riskin minimoimiseksi. TCF-hoitoa saavia potilaita tulee seurata tarkoin (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Potilailla, jotka saivat dosetakseliä yhdessä doksorubisiinin ja syklofosfamidin kanssa (TAC), esiintyi vähemmän kuumeista neutropeniaa ja neutropeenisia infektioita, kun heille annettiin G-CSF-profylaksi. Primääriä G-CSF-profylaksia tulisi harkita potilaille, jotka saavat TAC-liittämissä hoitoa rintasyöpään komplisoidun neutropenian (kuumeinen neutropenia, pitkittynyt neutropenia tai neutropeeninen infektio) riskin pienentämiseksi. TAC-hoitoa saavia potilaita tulee seurata tarkoin (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 dosetakseliä 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).

Yliherkkyyksireaktiot

Potilaita tulee seurata tarkoin yliherkkyyksireaktioiden varalta etenkin ensimmäisen ja toisen infuusion aikana. Yliherkkyyksireaktiot saattavat kehittyä muutamassa minuutissa dosetakseli-infuusion aloittamisesta, joten hypotension ja bronkospasmin hoitoon on varauduttava. Jos yliherkkyyksireaktioita esiintyy, lievät oireet kuten kuumat aallot tai paikalliset ihoreaktiot eivät vaadi hoidon keskeyttämistä. Vaikeat reaktiot kuten vaikea hypotensio, bronkospasmi tai yleistynyt ihottuma/punoitus vaativat kuitenkin dosetakseli-infuusion välitöntä keskeyttämistä ja asianmukaista hoitoa. Jos potilaalla on ollut vaikea yliherkkyyksireaktio, häntä ei saa altistaa uudelleen dosetakselille.

Potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet yliherkkyyksireaktion paklitakselista, voi olla riski saada yliherkkyyksireaktio dosetakselista, mukaan lukien vaikeampi yliherkkyyksireaktio. Näitä potilaita on seurattava tarkasti dosetakselihoiton aloituksen aikana.

Ihoreaktiot

Raajoihin (kämmeniin ja jalkapohjiin) paikallistunutta ihon punoitusta ja turvotusta ja sen jälkeistä ihon kesimistä on havaittu. Vaikeita oireita, kuten ihon kesimiseen ja dosetakselihoiton keskeyttämiseen tai lopettamiseen johtaneita ihoreaktioita, on ilmoitettu (ks. kohta 4.2).

Dosetakselihoiton 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,

dosetakselihoidon lopettamista on harkittava.

Nesteretentio

Potilaan tilaa tulee seurata tarkoin, jos hänellä on vaikeaa nesteretenttiota, esim. pleuraeffuusiota, perikardiumeffuusiota tai askitesta.

Hengityselimet

Akuuttia hengitysvaikeusoireyhtymää, interstitiaalista keuhkokuumetta/pneumoniittia, interstitiaalista keuhkosairautta, keuhkofibroosia ja hengityksen vajaatoimintaa on ilmoitettu, ja ne voivat johtaa kuolemaan. Sädepneumoniittitapauksia on ilmoitettu samanaikaista sädehoitoa saneilla potilailla. Jos uusia keuhko-oireita ilmenee tai olemassa olevat oireet pahenevat, potilasta on seurattava tarkoin, hänet on tutkittava välittömästi, ja hänelle on annettava asianmukaista hoitoa. Dosetakselihoidon keskeyttämistä suositellaan, kunnes diagnoosi on selvillä. Tukihoitoon varhainen aloittaminen voi parantaa potilaan tilaa. Dosetakselihoidon jatkamisen hyödyt on arvioitava huolellisesti.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

100 mg/m² dosetakseliannoksia monoterapiana saavilla potilailla, joiden seerumin transaminaasiarvot (ALAT ja/tai ASAT) ovat > 1,5 x ULN ja AFOS-arvo samanaikaisesti > 2,5 x ULN, on suurempi riski saada vaikeita haittavaikutuksia. Näitä ovat esim. toksisuudesta johtuvat kuolemantapaukset (esim. kuolemaan johtava sepsis tai kuolemaan johtavat ruoansulatuskanavan verenvuodot), kuumeinen neutropenia, infektiot, trombosytopenia, stomatiitti ja astenia. Jos potilaan maksa-arvot ovat koholla, dosetakselin suositusannos on 75 mg/m². Maksa-arvot tulee tarkistaa lähtötilanteessa ja ennen kutakin hoitojaksoa (ks. kohta 4.2).

Jos seerumin bilirubiini on > ULN ja/tai ALAT ja ASAT ovat > 3,5 x ULN ja seerumin AFOS-arvo on > 6 x ULN, annosmuutossuosituksia ei voida antaa. Dosetakselia ei pidä käyttää, ellei se ole ehdottoman aiheellista.

Avaintutkimuksesta, jossa mahan adenokarsinomapotilaille annettiin dosetakselia yhdessä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa, suljettiin pois potilaat, joiden ALAT ja/tai ASAT oli > 1,5 x ULN, AFOS-arvo > 2,5 x ULN ja bilirubiini > 1 x ULN. Näille potilaille ei voida antaa annosmuutossuosituksia, eikä dosetakselia pidä käyttää, ellei se ole ehdottoman aiheellista. Maksan vajaatoimintapotilasta, joille on annettu dosetakselia sisältävää yhdistelmähoitoa jonkin muun käyttöaiheen kohdalla, ei ole tietoa.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden dosetakselihoidosta ei ole tietoja.

Hermosto

Vaikea ääreishermostotoksisuus vaatii annoksen pienentämistä (ks. kohta 4.2).

Sydäntoksisuus

Sydämen vajaatoimintaa on ilmoitettu potilailla, jotka ovat saaneet dosetakselia yhdessä trastutsumabin kanssa, etenkin, jos potilas on saanut aiemmin antrasykliinejä (doksorubisiinia tai epirubisiinia). Vajaatoiminta voi olla keskivaikeaa tai vaikeaa ja on joskus johtanut kuolemaan (ks. kohta 4.8).

Jos potilaalle suunnitellaan dosetakselin ja trastutsumabin yhdistelmähoitoa, sydäntoiminta tulee arvioida lähtötilanteessa. Sydäntoimintaa tulee seurata myös hoidon aikana (esim. 3 kk välein). Näin voidaan tunnistaa potilaat, joille saattaa kehittyä sydäntoiminnan häiriöitä. Lisätietoa, ks. trastutsumabin valmisteyhteenvedo.

Kammioperäisiä 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 (CMO) on ilmoitettu dosetakselihoitoa saavilla potilailla. Jos potilaalla esiintyy näön heikkenemistä, hänelle on tehtävä pikaisesti perusteellinen silmätutkimus. Jos rakkulainen makulaturvotus todetaan, dosetakselihoito on lopetettava ja potilaalle on annettava asianmukaista hoitoa (ks. kohta 4.8).

Sekundaariset primaarimaligniteetit

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

Tuumorilyysioireyhtymä

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

Muut

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

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

Muut varotoimet, kun dosetakselia käytetään rintasyövän liittänohitoana

Komplisoitunut neutropenia

Jos potilaalla on komplisoitunutta neutropeniaa (pitkittynyttä tai kuumeista neutropeniaa tai infektiota), on harkittava G-CSF-hoitoa ja annoksen pienentämistä (ks. kohta 4.2).

Ruoansulatuskanavan haitat

Esimerkiksi alkava vatsakipu ja -arakuus, kuume ja ripuli, joihin saattaa liittyä neutropeniaa, voivat olla vakavien ruoansulatuskanavan haittojen varhaisia merkkejä. Ne tulee arvioida ja hoitaa ripeästi.

Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (CHF)

Potilaita on seurattava kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan oireiden varalta hoidon ja seurannan aikana. Potilailla, jotka saavat TAC-hoitoa imusolmukkeisiin levinneeseen rintasyöpään, on suurempi riski saada kongestiivinen sydämen vajaatoiminta ensimmäisen hoidonjälkeisen vuoden aikana (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Potilaat, joiden tauti on levinnyt 4+ imusolmukkeeseen

Koska hyöty tautivapaaseen elossaoloaikaan (DFS) ja kokonaiselossaoloaikaan (OS) ei ollut tilastollisesti merkitsevä potilailla, joiden tauti oli levinnyt yli neljään imusolmukkeeseen, TAC-hoidon hyöty-riskisuhteen suotuisuutta potilaille, joiden tauti oli levinnyt yli neljään imusolmukkeeseen, ei voitu täysin osoittaa loppuanalysissä (ks. kohta 5.1).

Iäkkäät potilaat

Huomioitavaa rintasyövän liittänohitoissa

Yli 70-vuotiaiden potilaiden hoidosta dosetakselin, doksorubisiinin ja syklofosfamidin yhdistelmällä on vain vähän tietoja.

Huomioitavaa kastroatioresistentin eturauhassyövän hoidossa

Eturauhassyöpätutkimuksessa 333 potilasta sai dosetakselia 3 viikon välein (TAX 327). 209 heistä oli vähintään 65-vuotiaita ja 68 yli 75-vuotiaita. Kun dosetakselia annettiin 3 viikon välein, hoitoon liittyvien kynsimuutosten ilmaantuvuus oli vähintään 65-vuotiailla $\geq 10\%$ suurempi kuin nuoremmilla. Hoitoon liittyvän kuumeen, ripulin, ruokahaluttomuuden ja perifeerisen turvotuksen ilmaantuvuus oli vähintään 75-vuotiailla $\geq 10\%$ suurempaa kuin alle 65-vuotiailla.

Huomioitavaa mahalaukun adenokarsinooman hoidossa

Mahasyöpätutkimuksessa 300 potilasta (221 potilasta tutkimuksen vaiheessa III ja 79 potilasta vaiheessa II) sai dosetaxelin, sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin yhdistelmähoitoa. 74 heistä oli vähintään 65-vuotiaita ja 4 taas vähintään 75-vuotiaita. Vakavien haittavaikutusten ilmaantuvuus oli iäkkäillä potilailla nuorempia potilaita suurempi. Seuraavien haittavaikutusten (kaikki asteet) ilmaantuvuus oli vähintään 65-vuotiailla $\geq 10\%$ suurempi kuin nuoremmilla: letargia, stomatiitti, neutropeeniset infektiot. TCF-hoitoa saavia iäkkäitä potilaita tulee seurata tarkoin.

Apuaineet

Docetaxel Ebewe sisältää etanolia

Tämä lääkevalmiste sisältää 265 mg alkoholia (etanolia) per ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten, joka vastaa 26 % w/w. Alkoholimäärä 1 ml:ssa tätä lääkevalmistetta vastaa alle 7 ml:aa olutta tai 3 ml:aa viiniä.

Yksi annos 100 mg/m² tätä lääkevalmistetta annettuna 70 kg painavalle aikuiselle aiheuttaa etanolialtistuksen 71 mg/kg, joka saattaa nostaa veren alkoholipitoisuuden noin tasolle 11,8 mg/100 ml.

Vertailun vuoksi, kun aikuinen juo lasillisen viiniä tai 500 ml olutta, veren alkoholipitoisuus on todennäköisesti noin 50 mg/100 ml.

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

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 CYP3A-entsyymien induktorit, estäjät tai substraatit (jotka saattavat estää kilpailevasti CYP3A-metabolioita) saattavat vaikuttaa dosetaxelin metaboliaan. Näitä lääkkeitä ovat mm. siklosporiini, ketokonatsoli ja erytromysiini. Varovaisuutta tulee siis noudattaa, jos potilas käyttää näitä lääkkeitä samanaikaisesti, sillä merkitseviä yhteisvaikutuksia saattaa esiintyä.

Annettaessa yhdistelmänä CYP3A4-inhibiittorin kanssa dosetaxelin 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 dosetaxelin annosmuutokset voivat olla tarpeen voimakkaan CYP3A4-inhibiittorihoidon aikana (ks. kohta 4.4). Dosetaxelin antaminen yhdistelmänä voimakkaan CYP3A4-inhibiittorin, ketokonatsolin kanssa johti dosetaxelipuhdistuman 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 voimakkaasti proteiineihin (yli 95 %). Dosetakselin mahdollisia *in vivo* -yhteisvaikutuksia muiden samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden kanssa ei ole tutkittu muodollisesti. Vahvasti proteiineihin sitoutuvat lääkkeet kuten erytromysiini, difenhydramiini, propranololi, propafenoni, fenytoiini, salisylaatti, sulfametoksatsoli ja natriumvalproaatti eivät kuitenkaan vaikuta dosetakselin sitoutumiseen proteiineihin *in vitro*. Myöskään deksametasoni ei vaikuttanut dosetakselin sitoutumiseen proteiineihin. Dosetakseli ei vaikuttanut digitoksiinin sitoutumiseen.

Dosetakselin, dokсорubisiinin ja syklofosfamidin samanaikainen käyttö ei vaikuttanut niiden farmakokinetiikkaan. Yhdestä kontrolloimattomasta tutkimuksesta saadut rajalliset tiedot viittasivat mahdolliseen yhteisvaikutukseen dosetakselin ja karboplatiinin välillä. Kun lääkkeitä käytettiin yhdessä, karboplatiinin puhdistuma oli noin 50 % suurempi kuin pelkän karboplatiinihoidon yhteydessä on aiemmin ilmoitettu.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

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

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

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

Raskaus

Dosetakselin käytöstä raskauden aikana ei ole tietoa. Dosetakselin on osoitettu olevan alkio- ja sikiötoksinen kanilla ja rotalla ja heikentävän hedelmällisyyttä rotalla. Kuten muutkin solunsalpaajat, myös dosetakseli voi aiheuttaa sikiövaurioita, jos sitä käytetään raskauden aikana. Dosetakselia ei siis saa käyttää raskauden aikana, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä.

Imetys

Dosetakseli on lipofiilinen, mutta sen erittymisestä ihmisen maitoon ei ole tietoa. Lääke saattaa aiheuttaa haittaa imetettävälle lapselle, joten imetys tulee keskeyttää dosetakselihoitoajan ajaksi.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

Tiedot dosetakselin antoon mahdollisesti tai todennäköisesti liittyvistä haittavaikutuksista on saatu seuraavista potilasryhmistä:

- 1 312 potilasta, jotka saivat 100 mg/m² dosetakselia monoterapiana, ja 121 potilasta, jotka saivat 75 mg/m² dosetakselia monoterapiana.
- 258 potilasta, jotka saivat dosetakselia yhdessä doksorubisiinin kanssa.
- 406 potilasta, jotka saivat dosetakselia yhdessä sispitatiinin kanssa.
- 92 potilasta, jotka saivat dosetakselia yhdessä trastutsumabin kanssa.
- 255 potilasta, jotka saivat dosetakselia yhdessä kapesitabiinin kanssa.
- 332 potilasta (TAX 327), jotka saivat dosetakselia yhdessä prednisonin tai prednisolonin kanssa (kliinisesti oleelliset hoitoon liittyvät haitat kuvataan).
- 1 276 potilasta (744 TAX 316 -tutkimuksessa ja 532 GEICAM 9805 -tutkimuksessa), jotka saivat dosetakselia yhdessä doksorubisiinin ja syklofosamidin kanssa (kliinisesti oleelliset hoitoon liittyvät haitat kuvataan).
- 300 mahan adenokarsinomapotilasta (221 potilasta tutkimuksen vaiheessa III ja 79 potilasta sen vaiheessa II), jotka saivat dosetakselia yhdessä sispitatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa (kliinisesti oleelliset hoitoon liittyvät haitat kuvataan).
- 174 ja 251 potilasta pään ja kaulan alueen syöpäpotilasta, jotka saivat dosetakselia yhdessä sispitatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa (kliinisesti oleelliset hoitoon liittyvät haitat kuvataan).

Haitat on kuvattu käyttäen NCI:n Common Toxicity Criteria -kriteerejä (aste 3 = G3, asteet 3–4 = G3/4, aste 4 = G4), COSTART-termejä ja MedDRA-termejä.

Esiintymistiheydet on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$), tuntemattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Yleisimpiä pelkän dosetakselihoidon yhteydessä ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat neutropenia (joka korjautui eikä ollut kumulatiivista; nadiirin saavuttamiseen kulunut mediaaniaika oli 7 vrk ja vaikean neutropenian [< 500 solua/mm³] kesto 7 vrk), anemia, hiustenlähtö, pahoinvointi, oksentelu, stomatiitti, ripuli ja astenia. Dosetakselin haittavaikutusten vaikeusaste voi suurentua, jos dosetakselia käytetään yhdessä muiden kemoterapia-aineiden kanssa.

Dosetakselin ja trastutsumabin yhdistelmästä esitetään ≥ 10 %:lla ilmoitetut haittavaikutukset (kaikki asteet). Dosetakselin ja trastutsumabin yhdistelmähoitoryhmässä esiintyi enemmän vakavia haittatapahtumia (40 %) ja asteen 4 haittatapahtumia (34 %) kuin pelkkää dosetakselia saaneilla (31 % ja 23 %).

Dosetakselin ja kapesitabiinin yhdistelmähoidosta esitetään tiedot yleisimmistä haittavaikutuksista (≥ 5 %), joita aiempaa antrasykliinihoitoa saaneilla rintasyöpäpotilailla ilmoitettiin vaiheen III tutkimuksissa (ks. kapesitabiinin valmisteyhteenveto).

Dosetakselin käytön yhteydessä on ilmoitettu useasti seuraavia haittavaikutuksia:

Immuunijärjestelmä

Yliherkkyysoireet ovat kehittyneet yleensä muutaman minuutin kuluessa dosetakseli-infusion aloittamisesta, ja ne ovat olleet useimmiten lieviä tai keskivaikeita. Yleisimpiä ilmoitettuja oireita ovat olleet kuumat aallot, ihottuma, johon voi liittyä kutinaa, puristava tunne rinnassa, selkäkipu, hengenahdistus, kuume tai vilunväreet. Vaikeiden reaktioiden tyyppioireita ovat olleet hypotensio ja/tai bronkospasmi tai yleistynyt ihottuma/punoitus (ks. kohta 4.4).

Hermosto

Vaikea ääreishermostotoksisuus vaatii annoksen pienentämistä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Lievien ja keskivaikeiden sensorisiin hermoihin kohdistuvien haittojen tyypioireita ovat parestesia, dysestesia ja kipu, mm. polte. Motorisiin hermoihin kohdistuvien haittojen tyypioireena on heikkous.

Iho ja ihonalainen kudus

Korjautuvia, yleensä lieviä tai keskivaikeita ihoreaktioita on todettu. Reaktioiden tyypioireita olivat ihottuma ja paikalliset ihomuutokset lähinnä jaloissa ja käsissä (mm. vaikea palmoplantaarinen erythrodysestesia), mutta myös käsivarsissa, kasvoissa ja rintakehässä. Niihin liittyi usein kutinaa. Muutokset kehittyivät yleensä viikon kuluessa dosetakseli-infuusiosta. Vaikeita oireita, kuten harvinaisissa tapauksissa ihon kesimiseen ja dosetakselihoidon keskeyttämiseen tai lopettamiseen johtaneita ihoreaktioita, on ilmoitettu harvemmin (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Vaikeiden kynsimuutosten tyypioireita ovat hypo- tai hyperpigmentaatio ja joskus kipu ja kynnen irtoaminen.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Infuusiokohdan reaktiot olivat yleensä lieviä. Niitä olivat hyperpigmentaatio, inflammaatio, punoitus tai ihon kuivuus, laskimotulehdus tai ekstravasaatio ja laskimon turvotus.

Nesteretentio ilmenee mm. ääreisosien turvotuksena ja harvemmin pleura- tai perikardiumeffuusiona, askiteksena tai painonnousuna. Ääreisosien turvotus alkaa yleensä alaraajoista ja voi yleistyä ja johtaa 3 kg suuruiseen tai tätäkin suurempaan painonnousuun. Nesteretention ilmaantuvuus ja vaikeusaste olivat kumuloituvia (ks. kohta 4.4).

Luettelo haittavaikutuksista taulukossa rintasyövän hoidossa Docetaxel Ebewe 100 mg/m² monoterapialla

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4: 5,7 %, mm. sepsis ja keuhko-kuume, joka johti 1,7 %:lla kuolemaan)	G4 neutropeniaan liittyvät infektiot (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	Ruokahaluttomuus		
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3: 4,1 %), perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 4 %), dysgeusia (vaikea: 0,07 %)		
Sydän		Rytmihäiriöt (G3/4: 0,7 %)	Sydämen vajaatoiminta
Verisuonisto		Hypotensio, hypertensio, verenvuoto	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus (vaikea: 2,7 %)		
Ruoansulatus-elimistö	Stomatiitti (G3/4: 5,3 %),	Ummetus (vaikea: 0,2 %), vatsakipu (vaikea: 1 %), ruoansulatuskanavan	Esofagiitti (vaikea: 0,4 %)

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
	ripuli (G3/4: 4 %), pahoinvointi (G3/4: 4 %), oksentelu (G3/4: 3 %)	verenvuoto (vaikea: 0,3 %)	
Iho ja ihonalainen kudos	Hiustenlähtö, ihoreaktiot (G3/4: 5,9 %), kynsimuutokset (vaikea: 2,6 %)		
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskipu (vaikea: 1,4 %)	Nivelkipu	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Nesteretentio (vaikea: 6,5 %), astenia (vaikea: 11,2 %), kipu	Infuusiokohdan reaktiot, ei-sydänperäinen rintakipu (vaikea: 0,4 %)	
Tutkimukset		G3/4 veren bilirubiiniarvojen suureneminen (< 5 %), G3/4 veren AFOS-arvojen suureneminen (< 4 %), G3/4 ASAT-arvojen suureneminen (< 3 %), G3/4 ALAT-arvojen suureneminen (< 2 %)	

Valittujen haittavaikutusten kuvaus rintasyövän hoidossa Docetaxel Ebewe 100 mg/m² monoterapialla

Veri ja imukudos

Harvinainen: G3/4 trombositopeniaan liittyvät verenvuotoepisodit.

Hermosto

Korjautuvuustietoja on saatavilla 35,3 %:lta potilaista, joilla oli neurotoksisuutta 100 mg/m² annoksina käytetyn dosetaxelimonoterapian aikana. Tapahtumat korjautuivat itsestään 3 kk kuluessa.

Iho ja ihonalainen kudos

Hyvin harvinainen: yksi hiustenlähtötapaus ei korjautunut tutkimuksen päätyttyä. 73 % ihoreaktioista korjautui 21 päivän kuluessa.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hoidon keskeytymiseen johtaneen kumulatiivisen annoksen mediaani oli yli 1 000 mg/m² ja nesteretention korjautumiseen kuluneen ajan mediaani taas 16,4 viikkoa (vaihteluväli 0–42 viikkoa). Keskivaikea tai vaikea nesteretentio alkoi esilääkitystä saaneilla potilailla myöhemmin (kumulatiivinen mediaaniannos 818,9 mg/m²) kuin niillä, jotka eivät saaneet esilääkitystä (kumulatiivinen mediaaniannos 489,7 mg/m²). Tällaista nesteretentiota on kuitenkin ilmoitettu joillakin potilailla jo ensimmäisten hoitajaksojen aikana.

Luettelo haittavaikutuksista taulukossa ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa Docetaxel Ebewe 75 mg/m² monoterapialla

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4: 5 %)	
Veri ja imukudos	Neutropenia (G4: 54,2 %),	Kuumeinen neutropenia

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleiset hättavaikutukset	Yleiset hättavaikutukset
	anemia (G3/4: 10,8 %), trombosytopenia (G4: 1,7 %)	
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys (ei vaikeita tapauksia)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Ruokahaluttomuus	
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3/4: 0,8 %)	Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 2,5 %)
Sydän		Rytmihäiriöt (ei vaikeita tapauksia)
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	Hüstenlähtö, ihoreaktiot (G3/4: 0,8 %)	Kynsimuutokset (vaikea: 0,8 %)
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat häitöt	Astenia (vaikea: 12,4 %), nesterentio (vaikea: 0,8 %), kipu	
Tutkimukset		G3/4 veren bilirubiinipitoisuuden suureneminen (< 2 %)

Luettelo hättavaikutuksista taulukossa rintasyövän hoidossa DocetaxelEbewe:n 75 mg/m² ja doksorubisiin yhdistelmällä

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleiset hättavaikutukset	Yleiset hättavaikutukset	Melko harvinaiset hättavaikutukset
Infektiöt	Infektiöt (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		Ruokahaluttomuus	
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3: 0,4 %)	Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 0,4 %)	
Sydän		Sydämen vajaatoiminta, rytmihäiriöt (ei vaikeita tapauksia)	
Verisuonisto			Hypotensio
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi (G3/4: 5 %), stomatiitti (G3/4: 7,8 %), ripuli (G3/4: 6,2 %), oksentelu (G3/4: 5 %), ummetus		

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Iho ja ihonalainen kudos	Hiustenlähtö, kynsimuutokset (vaikea: 0,4 %), ihoreaktiot (ei vaikeita tapauksia)		
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskipu	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia (vaikea: 8,1 %), nesteretentio (vaikea: 1,2 %), kipu	Infuusiokohdan reaktiot	
Tutkimukset		G3/4 veren bilirubiiniarvojen suureneminen (< 2,5 %), G3/4 veren AFOS-arvojen suureneminen (< 2,5 %)	G3/4 ASAT-arvojen suureneminen (< 1 %), G3/4 ALAT-arvojen suureneminen (< 1 %)

Luettelo haittavaikutuksista taulukossa ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa DocetaxelEbewe:n 75 mg/m² ja sisplatiinin yhdistelmällä

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	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	Ruokahaluttomuus		
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3: 3,7 %), perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 2 %)		
Sydän		Rytmihäiriöt (G3/4: 0,7 %)	Sydämen vajaatoiminta
Verisuonisto		Hypotensio (G3/4: 0,7 %)	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi (G3/4: 9,6 %), oksentelu (G3/4: 7,6 %), ripuli (G3/4: 6,4 %), stomatiitti (G3/4: 2 %)	Ummetus	
Iho ja ihonalainen kudos	Hiustenlähtö, kynsimuutokset (vaikea: 0,7 %), ihoreaktiot (G3/4: 0,2 %)		

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskipu (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 bilirubiiniarvojen suureneminen (2,1 %), G3/4 ALAT-arvojen suureneminen (1,3 %)	G3/4 ASAT-arvojen suureneminen (0,5 %), G3/4 veren AFOS-arvojen suureneminen (0,3 %)

Luettelo haittavaikutuksista taulukossa rintasyövän hoidossa DocetaxelEbewe:n 100 mg/m² ja trastutsumabin yhdistelmällä

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Veri ja imukudos	Neutropenia (G3/4: 32 %), kuumeinen neutropenia (myös neutropenia, johon on liittynyt kuumetta ja antibioottihoitoja) tai neutropeeninen sepsis	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Ruokahaluttomuus	
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus	
Hermosto	Parestesiat, päänsärky, dysgeusia, hypestesia	
Silmät	Lisääntynyt kyynelnesteen erity, konjunktiviitti	
Sydän		Sydämen vajaatoiminta
Verisuonisto	Lymfedeema	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nenäverenvuoto, nielun ja kurkunpään kipu, nenänielun tulehdus, hengenahdistus, yskä, voimakas nuha	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi, ripuli, oksentelu, ummetus, stomatiitti, dyspepsia, vatsakipu	
Iho ja ihonalainen kudos	Hiustenlähtö, punoitus, ihottuma, kynsimuutokset	
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskipu, nivelkipu, raajakipu, luukipu, selkäkipu	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia, ääreisosien turvotus, kuume, uupumus, mukosiitti, kipu, flunssankaltaiset oireet, rintakipu, vilunväreet	Letargia
Tutkimukset	Painon nousu	

Valittujen haittavaikutusten kuvaus rintasyövän hoidossa DocetaxelEbewe:n 100 mg/m² ja trastutsumabin yhdistelmällä

Sydän

Oireista sydämen vajaatoimintaa ilmoitettiin 2,2 %:lla dosetakselin ja trastutsumabin yhdistelmähoitoa saaneista ja 0 %:lla pelkkää dosetakselia saaneista. Dosetakselin ja trastutsumabin yhdistelmähoitoa

saaneista 64 % oli saanut aiemmin antrasyklinejä liittänohoitona. Pelkkää dosetakselia saaneiden joukossa vastaava osuus oli 55 %.

Veri ja imukudos

Hyvin yleinen: Hematologista toksisuutta esiintyi trastutsumabia ja dosetakselia saaneilla potilailla enemmän kuin pelkkää dosetakselia saaneilla (NCI:n CTC-kriteerin mukaisen G3/4 neutropenian ilmaantuvuus 32 % ja 22 %). Tämä arvio on todennäköisesti todellisuutta pienempi, sillä pelkän 100 mg/m² annoksina käytettävän dosetaksin tiedetään aiheuttavan neutropeniaa 97 %:lla potilaista ja nadiiriarvoiltaan asteen 4 neutropeniaa 76 %:lla potilaista. Kuumeisen neutropenian/neutropeenisen sepsiksen ilmaantuvuus oli tavallista suurempi myös Herceptinin ja dosetaksin yhdistelmähoitoa saaneilla (23 %; 17 % pelkkää dosetakselia saaneilla).

Luettelo haittavaikutuksista taulukossa rintasyövän hoidossa DocetaxelEbewe:n 75 mg/m² ja kapesitabiinin yhdistelmällä

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Infektiot		Suun kandidiaasi (G3/4: < 1 %)
Veri ja imukudos	Neutropenia (G4: 63 %), anemia (G3/4: 10 %)	Trombosytopenia (G3/4: 3 %)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Ruokahaluttomuus (G3/4: 1 %), ruokahalun heikkeneminen	Nestehukka (G3/4: 2 %)
Hermosto	Dysgeusia (G4: < 1 %), parestesiat (G3/4: < 1 %)	Huimaus, päänsärky (G3/4: < 1 %), perifeerinen neuropatia
Silmät	Lisääntynyt kyynelnesteen eritys	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nielun ja kurkunpään kipu (G3/4: 2 %)	Hengenahdistus (G3/4: 1 %), yskä (G3/4: < 1 %), nenäverenvuoto (G3/4: < 1 %)
Ruoansulatuselimistö	Stomatiitti (G3/4: 18 %), ripuli (G3/4: 14 %), pahoinvointi (G3/4: 6 %), oksentelu (G3/4: 4 %), ummetus (G3/4: 1 %), vatsakipu (G3/4: 2 %), dyspepsia	Ylävatsakipu, suun kuivuminen
Iho ja ihonalainen kudos	Palmoplantaarinen erythrodysestesia (G3/4: 24 %), hiustenlähtö (G3/4: 6 %), kynsimuutokset (G3/4: 2 %)	Dermatiitti, punoittava ihottuma (G3/4: < 1 %), kynsimuutokset, kynsien irtoaminen (G3/4: 1 %)
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskipu (G3/4: 2 %), nivelkipu (G3/4: 1 %)	Raajakipu (G3/4: < 1 %), selkäkipu (G3/4: 1 %)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia (G3/4: 3 %), kuume (G3/4: 1 %), uupumus (G3/4: 5 %), ääreisosien turvotus (G3/4: 1 %)	Letargia, kipu
Tutkimukset		Painon lasku, G3/4 veren bilirubiinipitoisuuden suureneminen (9 %)

Luettelo haittavaikutuksista taulukossa metastasoineen kastroatioresistentin eturauhassyövän hoidossa DocetaxelEbewe:n 75 mg/m² ja prednisonin tai prednisolonin yhdistelmällä

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4: 3,3 %)	

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
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	Ruokahaluttomuus (G3/4: 0,6 %)	
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3/4: 1,2 %), dysgeusia (G3/4: 0 %)	Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 0 %)
Silmät		Lisääntynyt kyynelnesteen erityys (G3/4: 0,6 %)
Sydän		Sydämen vasemman kammion vajaatoiminta (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	Hiustenlähtö, kynsimuutokset (ei vaikeita tapauksia)	Kesivä ihottuma (G3/4: 0,3 %)
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelkipu (G3/4: 0,3 %), lihaskipu (G3/4: 0,3 %)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Uupumus (G3/4: 3,9 %), nesterentio (vaikea: 0,6 %)	

Luettelo haittavaikutuksista taulukossa liitännäishoidossa, Docetaxel Ebewe 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-elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4: 2,4 %), neutropeeniset infektiot (G3/4: 2,6 %)		
Veri ja imukudos	Anemia (G3/4: 3 %), neutropenia (G3/4: 59,2 %), trombosytopenia (G3/4: 1,6 %), kuumeinen neutropenia (G3/4: ei oleellinen)		
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys (G3/4: 0,6 %)	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Ruokahaluttomuus (G3/4: 1,5 %)		
Hermosto	Dysgeusia (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 %)

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleiset hättäväikutukset	Yleiset hättäväikutukset	Melko harvinaiset hättäväikutukset
Silmät	Konjunktiviitti (G3/4: < 0,1 %)	Lisääntynyt kyynelnesteen erityys (G3/4: < 0,1 %)	
Sydän		Rytmihäiriöt (G3/4: 0,2 %)	
Verisuonisto	Kuumat aallot (G3/4: 0,5 %)	Hypotensio (G3/4: 0 %), flebiitti (G3/4: 0 %)	Lymfedeema (G3/4: 0 %)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Yskä (G3/4: 0 %)	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi (G3/4: 5 %), stomatiitti (G3/4: 6 %), oksentelu (G3/4: 4,2 %), ripuli (G3/4: 3,4 %), ummetus (G3/4: 0,5 %)	Vatsakipu (G3/4: 0,4 %)	
Iho ja ihonalainen kudος	Hiustenlähtö (sitkeät <3 %), iho-oireet (G3/4: 0,6 %), kynsimuutokset (G3/4: 0,4 %)		
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskipu (G3/4: 0,7 %), nivelkipu (G3/4: 0,2 %)		
Sukupuolielimet ja rinnat	Amenorrea (G3/4: ei oleellinen)		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia (G3/4: 10 %), kuume (G3/4: ei oleellinen), ääreisosien turvotus (G3/4: 0,2 %)		
Tutkimukset		Painon nousu (G3/4: 0 %), painon lasku (G3/4: 0,2 %)	

Valittujen hättäväikutusten kuvaus liittämissä hoidossa, Docetaxel Ebewe 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

TAX316-tutkimuksessa perifeerinen sensorinen neuropatia alkoi hoitajakson aikana ja jatkui seurantajaksole 84:llä (11,3 %) TAC-ryhmän potilaalla ja 15:llä (2 %) FAC-ryhmän potilaalla. Seurantajakson lopussa (seuranta-ajan mediaani oli 8 vuotta) perifeerisen sensorisen neuropatian havaittiin jatkuvan 10:llä (1,3 %) TAC-ryhmän potilaalla ja 2:lla (0,3 %) FAC-ryhmän potilaalla. GEICAM 9805 -tutkimuksessa hoitajakson aikana alkanut perifeerinen sensorinen neuropatia jatkui seurantajaksole 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 kehittyi kongestiivinen sydämen vajaatoiminta. Kummankin ryhmän potilailla (yhtä potilasta lukuun ottamatta) todettiin kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, kun hoitajakson päättymisestä oli kulunut yli 30 vuorokautta. Kaksi TAC-ryhmän potilasta ja neljä FAC-ryhmän potilasta menehtyi 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 alopesian, joka alkoi hoitajakson aikana ja jatkui seurantajaksolla, havaittiin jatkuvan 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 hoitajakson aikana ja jatkui seurantajaksolle kemoterapiahoidon jälkeen, ilmoitettiin 202:lla TAC-ryhmän 744 potilaasta (27,2 %) ja 125:llä FAC-ryhmän 736 potilaasta (17,0 %). Amenorrean havaittiin jatkuvan seurantajakson lopussa (seuranta-ajan mediaani oli 8 vuotta) 121:llä TAC-ryhmän 744 potilaasta (16,3 %) ja 86:lla FAC-ryhmän potilaalla (11,7 %). GEICAM 9805 -tutkimuksessa amenorrean, joka alkoi hoitajakson 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 hoitajakson 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 (todellinen 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 imunesteturvotusta, joka alkoi hoitajakson aikana ja jatkui seurantajaksolle kemoterapiahoidon jälkeen, ilmoitettiin 11:llä 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 hoitajakson 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 hoitajakson 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 %). Hoitajakson 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 hoitajakson aikana ja jatkui seurantajaksolle, havaittiin jatkuvan 12:lla TAC-ryhmän potilaalla (2,3 %) ja 4:llä FAC-ryhmän potilaalla (0,8 %).

Seurantajakson lopussa astenian havaittiin jatkuvan 2:lla TAC-ryhmän potilaalla (0,4 %) ja 2:lla FAC-ryhmän potilaalla (0,4 %).

Akuutti leukemia / myelodysplastinen oireyhtymä

Kun TAX316-tutkimuksen seurantajakso oli kestänyt 10 vuotta, akuuttia leukemiaa ilmoitettiin kolmella 744:stä TAC-ryhmän potilaasta (0,4 %) ja yhdellä 736:sta FAC-ryhmän potilaasta (0,1 %). Yksi TAC-ryhmän potilas (0,1 %) ja 1 FAC-ryhmän potilas (0,1 %) kuoli akuuttiin myeloiseen leukemiaan seurantajakson aikana (seuranta-ajan mediaani oli 8 vuotta). Myelodysplastista oireyhtymää ilmoitettiin kahdella 744:stä TAC-ryhmän potilaasta (0,3 %) ja yhdellä 736:sta FAC-ryhmän 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

Seuraavasta taulukosta nähdään, että asteen 4 neutropenian, kuumeisen neutropenian ja neutropeenisten infektioiden ilmaantuvuus pieneni potilailla, jotka saivat primääriin G-CSF-profylaksin sen jälkeen, kun se tuli pakolliseksi GEICAM-tutkimuksen TAC-ryhmässä.

Neutropeeniset komplikaatiot potilailla, jotka saivat TAC-hoidon joko primääriin G-CSF-profylaksin kanssa tai ilman sitä (GEICAM 9805)

	<u>Ilman primääriä G-CSF-profylaksia</u> (n = 111) <u>n (%)</u>	<u>Primääriin G-CSF-profylaksin kanssa</u> (n = 421) <u>n (%)</u>
Neutropenia (aste 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 (aste 3-4)	2 (1,8)	5 (1,2)

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

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	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	Ruokahaluttomuus (G3/4: 11,7 %)	
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3/4: 8,7 %)	Huimaus (G3/4: 2,3 %), perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 1,3 %)
Silmät		Lisääntynyt kyynelnesteen erityös (G3/4: 0 %)
Kuulo ja tasapainoelin		Kuulon heikkeneminen (G3/4: 0 %)
Sydän		Rytmihäiriöt (G3/4: 1,0 %)
Ruoansulatuselimistö	Ripuli (G3/4: 19,7 %), pahoinvointi (G3/4: 16 %),	Ummetus (G3/4: 1,0 %), vatsakipu (G3/4: 1,0 %), esofagiitti/nielemisvaikeudet/kipu

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
	stomatiitti (G3/4: 23,7 %), oksentelu (G3/4: 14,3 %)	nielemisen yhteydessä (G3/4: 0,7 %)
Iho ja ihonalainen kudus	Hiustenlähtö (G3/4: 4,0 %)	Kutiava ihottuma (G3/4: 0,7 %), kynsimuutokset (G3/4: 0,7 %), ihon kesiminen (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 Ebewe:n 75 mg/m² sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin yhdistelmällä

Veri ja imukudos

Kuumeista neutropeniaa esiintyi 17,2 %:lla ja neutropeenisia infektioita 13,5 %:lla potilaista G-CSF-hoidosta riippumatta. G-CSF-hoitoa annettiin sekundaariprofylaksina 19,3 %:lle potilaista (10,7 %:ssa hoitajaksoista). Kuumeista neutropeniaa esiintyi 12,1 %:lla ja neutropeenisia infektioita 3,4 %:lla G-CSF-profylaksin saaneista. Jos profylaksia ei annettu, vastaavat luvut olivat 15,6 % ja 12,9 % (ks. kohta 4.2).

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

- Sädehoitoa edeltävä induktiohoito (TAX 323)

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	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 vaikeita tapauksia)	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Ruokahaluttomuus (G3/4: 0,6 %)		
Hermosto	Dysgeusia/parosmia, perifeerinen sensorinen neuropatia (G3/4: 0,6 %)	Huimaus	
Silmät		Lisääntynyt kyynelnesteen erityys, konjunktiviitti	
Kuulo ja tasapainoelin		Kuulon heikkeneminen	
Sydän		Sydänlihaskemia (G3/4: 1,7 %)	Rytmihäiriöt (G3/4: 0,6 %)
Verisuonisto		Laskimoiden häiriöt (G3/4: 0,6 %)	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi (G3/4: 0,6 %),	Ummetus,	

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
	stomatiitti (G3/4: 4,0 %), ripuli (G3/4: 2,9 %), oksentelu (G3/4: 0,6 %)	esofagiitti/nielemis- vaikeudet/kipu nielemisen yhteydessä (G3/4: 0,6 %), vatsakipu, dyspepsia, ruoansulatuskanavan verenvuoto (G3/4: 0,6 %)	
Iho ja ihonalainen kudosis	Hiustenlähtö (G3/4: 10,9 %)	Kutiava ihottuma, ihon kuivuminen, ihon kesiminen (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 %), nesteretentio, turvotus		
Tutkimukset		Painon nousu	

- Kemosädehoitoa edeltävä induktiohoito (TAX 324)

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4: 3,6 %)	Neutropeeniset infektiot	
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyypit)		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		
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemiss	Ruokahaluttomuus (G3/4: 12,0 %)		
Hermosto	Dysgeusia/parosmia (G3/4: 0,4 %), perifeerinen sensorinen neuropatia (G3/4: 1,2 %)	Huimaus (G3/4: 2,0 %), perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 0,4 %)	
Silmät		Lisääntynyt kyynelnesteen eritys	Konjunktiviitti
Kuulo ja tasapainoelin	Kuulon heikkeneminen (G3/4: 1,2 %)		
Sydän		Rytmihäiriöt (G3/4: 2,0 %)	Sydänlihaskemia
Verisuonisto			Laskimoiden häiriöt
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi (G3/4: 13,9 %),	Dyspepsia (G3/4: 0,8 %), ruoansulatuskanavan kipu (G3/4: 1,2 %),	

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
	stomatiitti (G3/4: 20,7 %), oksentelu (G3/4: 8,4 %), ripuli (G3/4: 6,8 %), esofagiitti/nielemis- vaikkeudet/kipu nielemisen yhteydessä (G3/4: 12,0 %), ummetus (G3/4: 0,4 %)	ruoansulatuskanavan verenvuoto (G3/4: 0,4 %)	
Iho ja ihonalainen kudosis	Hiustenlähtö (G3/4: 4,0 %), kutiava ihottuma	Ihon kuivuus, ihon kesiminen	
Luusto, lihakset ja sidekudosis		Lihaskipu (G3/4: 0,4 %)	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Letargia (G3/4: 4,0 %), kuume (G3/4: 3,6 %), nesteretentio (G3/4: 1,2 %), turvotus (G3/4: 1,2 %)		
Tutkimukset	Painon lasku		Painon nousu

Markkinoilletulon jälkeinen seuranta

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

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

Veri ja imukudosis

Luuydinlammaa ja muita hematologisia haittavaikutuksia on ilmoitettu. Disseminoitunutta intravaskulaarista koagulaatiota (DIK) on ilmoitettu. Siihen on usein liittynyt sepsistä tai monielinvaurio.

Immuunijärjestelmä

Joillakin potilailla on ilmoitettu anafylaktista sokkia, joka on joissakin tapauksissa johtanut kuolemaan.

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

Hermosto

Harvinaisissa tapauksissa dosetakselin annon yhteydessä on havaittu kouristuksia tai ohimenevää tajuttomuutta. Näitä reaktioita esiintyy joskus lääkeinfuusion yhteydessä.

Silmät

Hyvin harvinaisissa tapauksissa on ilmoitettu ohimeneviä näköhäiriöitä (salamointia, valonvälähdyksiä ja näkökenttäpuutoksia) yleensä lääkeinfuusion aikana ja yliherkkyysoireyhtymien yhteydessä. Ne korjautuivat, kun infuusio lopetettiin. Harvinaisissa tapauksissa on ilmoitettu kyynelnesteen erityksen lisääntymistä, johon on mahdollisesti liittynyt konjunktiviittia, sekä kyyneltiehyiden tukkeutumista ja siitä aiheutuvaa runsasta kyynelvuotoa. Dosetakselihoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu rakkulaista makulaturvotusta (CMO).

Kuulo ja tasapainoelin

Harvinaisissa tapauksissa on ilmoitettu ototoksisuutta, kuulon heikkenemistä ja/tai kuulon menetystä.

Sydän

Harvinaisissa tapauksissa on ilmoitettu sydäninfarkteja.

Kammiooperäisiä 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

Tromboembolisia laskimotapahtumia on ilmoitettu harvoin.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Akuuttia hengitysvaikeusoireyhtymää, interstitiaalista keuhkokuumetta/pneumoniittia, interstitiaalista keuhkosairautta, keuhkofibroosia ja hengityksen vajaatoimintaa, jotka ovat joskus johtaneet kuolemaan, on ilmoitettu harvoin. Sädepneumoniittitapauksia on ilmoitettu harvoin samanaikaista 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

Hyvin harvinaisissa tapauksissa on ilmoitettu hepatiittia, joka on joskus johtanut kuolemaan. Potilailla on useimmiten ollut aiempia maksan toimintahäiriöitä.

Iho ja ihonalainen kudος

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

Munuaiset ja virtsatie

Munuaisten vajaatoimintaa ja munuaisten toiminnan heikkenemistä on ilmoitettu. Noin 20 %:iin näistä tapauksista ei liittynyt akuutin munuaisten vajaatoiminnan riskitekijöitä kuten munuaistoksisten lääkevalmisteiden samanaikaista käyttöä ja maha-suolikanavan häiriöitä.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Sädereaktioiden uusiutumista on ilmoitettu harvoin.

Injektiokohdan reaktion uusiutumista (ihoreaktion palaaminen aiempaan ekstravasaatiokohtaan, kun dosetakselia on annettu toiseen paikkaan) on havaittu aiemmassa ekstravasaatiokohdassa (yleisyys tuntematon).

Nesteretention ei ole liittynyt akuuttia oliguriaa eikä verenpaineen laskua. Nestehukkaa ja keuhkopöhöä on raportoitu harvoin.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Elektrolyyttitasapainon häiriöitä on ilmoitettu. Hyponatremiatapauksia on ilmoitettu, ja ne ovat useimmiten liittyneet nestehukkaan, oksenteluun ja keuhkokuumeeseen. Hypokaleemiaa, hypomagnesemiaa ja hypokalsemiaa todettiin yleensä maha-suolikanavan häiriöiden ja erityisesti ripulin yhteydessä.

Mahdollisesti kuolemaan johtavaa tuumorilyysioireyhtymää on ilmoitettu (yleisyys tuntematon).

Muskuloskeetaaliset häiriöt

Dosetakselihoidon yhteydessä on ilmoitettu myosiittia (yleisyys tuntematon).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostuksesta on muutamia raportteja. Dosetakselin yliannostukseen ei ole tunnettua vastalääkettä. Yliannostustapauksessa potilas tarvitsee erikoissairaanhoidoa, ja hänen elintoimintojaan on valvottava tarkoin. Haittavaikutusten paheneminen on mahdollista. Yliannostuksen tärkeimmät odotettavissa olevat komplikaatiot ovat luuydinloma, perifeerinen neurotoksisuus ja mukosiitti. G-CSF-hoitoa tulee antaa mahdollisimman pian yliannostuksen toteamisen jälkeen. Muita asiaankuuluvia oireenmukaisia toimia on käytettävä tarpeen mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: syöpälääkkeet ja immuunivasteen muuntajat, solunsalpaajat, kasvialkaloidit ja muut luonnontuotteet, taksaanit, ATC-koodi: L01CD02

Vaikutusmekanismi

Dosetakseli on syöpälääke, joka vaikuttaa edistämällä tubuliinin järjestymistä stabiileiksi mikrotubuluksiksi ja estämällä tubuliinin irtoamista niistä. Tällöin vapaan tubuliinin määrä pienenee huomattavasti. Dosetakselin sitoutuminen mikrotubuluksiin ei vaikuta protofilamenttien määrään.

Dosetakselin on osoitettu *in vitro* häiritsevän solujen mikrotubulusverkostoa, joka on välttämätön solun toiminnoille mitoosin ja interfaasin aikana.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Dosetakselin on havaittu olevan sytotoksinen *in vitro* useissa hiiren ja ihmisen kasvainsolulinjoissa ja äskettäin eristettyjen ihmisen syöpäsolujen klonogeenisuustutkimuksissa. Solunsisäiset dosetakseli-pitoisuudet ovat suuret, ja lääke viipyy pitkään solussa. Dosetakselin on todettu tehoavan myös muutamiin, joskaan ei kaikkiin p-glykoproteiinia yli-ilmentäviin solulinjoihin. P-gp-synteesiä koodaa usealle lääkkeelle resistenssiä aiheuttava geeni. *In vivo* dosetakselin teho ei riipu antoaikataulusta, ja sen teho edenneisiin hiiren syöpiin ja ihmisestä hiireen siirrettyihin syöpiin on osoittautunut tutkimuksissa laaja-alaiseksi.

Kliininen teho ja turvallisuus

Rintasyöpä

DOSETAKSELI yhdessä doksorubisiinin ja syklofosfamidin kanssa: liitännäishoito

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

Avoimen satunnaistetun monikeskustutkimuksen tulokset tukevat dosetakselin käyttöä liittäis-hoitona 18–70-vuotiaille potilaille, joilla on leikkaukelpoinen paikallisiin imusolmukkeisiin levinnyt rintasyöpä ja joiden Karnofskyn toimintakykyasteet ovat ≥ 80 %. Positiivisten imusolmukkeiden lukumäärän perusteella tapahtuneen stratifioinnin (1–3, 4+) jälkeen 1 491 potilasta satunnaistettiin saamaan joko 75 mg/m² dosetakselia tunnin kuluttua doksorubisiin (50 mg/m²) ja syklofosfamidin (500 mg/m²) annostelusta (TAC-ryhmä) tai 50 mg/m² doksorubisiinia, jonka jälkeen annettiin fluorourasiilia (500 mg/m²) ja syklofosfamidia (500 mg/m²; FAC-ryhmä). Molempia hoitoja annettiin 3 viikon välein 6 hoitajakson ajan. Dosetakseli annosteltiin 1 tunnin infuusiona ja kaikki muut lääkevalmisteet annettiin boluksena laskimoon päivänä 1. Potilaille, joilla esiintyi komplisoitunutta neutropeniaa (kuumeinen tai pitkittynyt neutropenia tai infektio), annettiin G-CSF-sekundaari-profylaksi. TAC-ryhmän potilaat saivat antibioottiprofylaksina 500 mg siprofloksasiinia kahdesti vuorokaudessa suun kautta 10 päivän ajan jokaisen hoitajakson 5. päivästä alkaen tai vastaavaa hoitoa. Viimeisen kemoterapiahoitajakson jälkeen ER-/PR-positiivisille potilaille annettiin molemmissa ryhmissä 20 mg tamoksifeenia päivittäin enintään 5 vuoden ajan. Lisäksi tutkimuskeskuksissa annettiin paikallisten ohjeiden mukaisesti sädehoitoa 69 %:lle TAC-ryhmän potilaista ja 72 %:lle FAC-ryhmän potilaista. 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, joten seuranta-ajan mediaaniksi tuli 55 kuukautta. Loppuanalyysi tehtiin, kun kaikki potilaat olivat käyneet 10-vuotisseurantakäynnillä (lukuun ottamatta niitä, joilla oli ollut DFS-tapahtuma, tai joiden kohdalla seuranta oli epäonnistunut). 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 osoitettiin merkitsevästi pidempi tautivapaa elossaolo TAC-ryhmässä verrattuna FAC-ryhmään. TAC-hoitoa saaneilla potilailla taudin uusiutumisen ilmaantuvuus oli vähentynyt 10 vuoden kohdalla verrattuna FAC-ryhmään (39 % vs. 45 %), eli absoluuttinen riskin vähenemä oli 6 % ($p = 0,0043$). Kokonaiselossaoloaika 10 vuoden kohdalla oli myös merkitsevästi pidentynyt TAC-ryhmässä verrattuna FAC-ryhmään (76 % vs. 69 %), eli absoluuttinen kuoleman riskin vähenemä oli 7 % ($p = 0,002$). Koska hyöty tautivapaaseen elossaoloaikaan (DFS) ja kokonaiselossaoloaikaan (OS) ei ollut tilastollisesti merkitsevä potilailla, joiden tauti oli levinnyt yli 4 imusolmukkeeseen, TAC-hoidon hyöty-riskisuhdetta potilaille, joiden tauti oli levinnyt yli 4 imusolmukkeeseen, ei voitu täysin osoittaa loppuanalysissä.

Kaiken kaikkiaan tutkimustulokset osoittavat positiivista hyöty-riskisuhdetta TAC-hoidolle verrattuna FAC-hoitoon.

TAC-hoitoa saaneiden potilasalaryhmien analyysi prospektiivisesti määriteltyjen pääasiallisten ennustetekijöiden perusteella:

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

*riskisuhde < 1 viittaa siihen, että TAC-hoitoon liittyy pitempi tautivapaa elossaoloaika 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 dosetakselin käyttöä liittäis-hoitona potilaille, joilla on leikattavissa oleva rintasyöpä, joka ei ole levinnyt paikallisiin imusolmukkeisiin ja

jotka ovat soveltuvia kemoterapiaan. 1060 potilasta satunnaistettiin saamaan liitännäishoitoa joko dosetakseli 75 mg/m² annettuna tunnin kuluttua doksorubisiin 50 mg/m² ja syklofosfamidin 500 mg/m² antamisesta (539 potilasta TAC-ryhmässä) tai doksorubisiinia 50 mg/m², jota seurasi fluorourasiili 500 mg/m² ja syklofosfamidi 500 mg/m² (521 potilasta FAC-ryhmässä). Liitännäishoito annettiin leikattavissa oleville rintasyöpäpotilaille, joiden tauti ei ollut levinnyt paikallisiin imusolmukkeisiin ja joilla oli korkea uusiutumiskriisi vuoden 1998 St. Gallenin kriteerien mukaan (tuumorin koko > 2 cm ja/tai negatiivinen ER ja PR ja/tai korkea histologinen/nukleaarinen gradus (gradus 2–3) ja/tai ikä < 35 vuotta). Molemmat hoidot annettiin 3 viikon välein yhteensä 6 sykliä. Dosetakseli annosteltiin 1 tunnin infuusiona, kaikki muut lääkemuodot annettiin laskimonsisäisesti päivänä 1 joka 3. viikko. Primäärinen G-CSF-profylaksia tehtiin pakolliseksi TAC ryhmässä 230 potilaan satunnaistamisen jälkeen. Gradus 4 neutropenian, kuumeisen neutropenian ja neutropeenisten infektioiden esiintyvyys pieneni potilailla, jotka saivat primäärin G-CSF-profylaksian (ks. kohta 4.8.). Molemmassa hoitoaaroissa viimeisen kemoterapiasyklin jälkeen potilaat, joilla oli ER+- ja/tai PgR+-tuumori, saivat tamoksifeeniä 20 mg kerran päivässä 5 vuoden ajan. Liitännäissädehoito annettiin paikallisten hoitosuosituksen mukaan ja annettiin 57,3 %:lle potilaista, jotka saivat TAC-hoitoa ja 51,2 %:lle potilaista, jotka saivat FAC-hoitoa.

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

Keskimääräisellä 77 kuukauden seuranta-ajalla TAC-haarassa todettiin tilastollisesti merkitsevästi pitempi elossaoloaika verrattuna FAC-haaraan. TAC-hoitoa saaneilla potilailla oli 32 %:n alenema uusiutumiskriisissä 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 suosii 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	
		Riskisuhde*	95% CI
Kaikki potilaat	539	0,68	0,49–0,93
Ikäkattegoria 1			

<50 vuotta	260	0,67	0,43–1,05
≥50 vuotta	279	0,67	0,43–1,05
Ikäkattegoria 2			
<35 vuotta	42	0,31	0,11–0,89
≥35 vuotta	497	0,73	0,52–1,01
Hormonaalinen reseptoristatus			
Negatiivinen	195	0,7	0,45–1,1
Positiivinen	344	0,62	0,4–0,97
Tuumorin koko			
≤2 cm	285	0,69	0,43–1,1
>2 cm	254	0,68	0,45–1,04
Histologinen gradus			
Gradus 1 (sisältää Luokittelemattoman graduksen)	64	0,79	0,24–2,6
Gradus 2	216	0,77	0,46–1,3
Gradus 3	259	0,59	0,39–0,9
Menopausaalinen status			
Premenopausaalinen	285	0,64	0,40–1
Postmenopausaalinen	254	0,72	0,47–1,12

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

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

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

TAC = dosetakseli, doksorubisiini ja syklofosfamidi

FAC = 5-fluorourasiili, doksorubisiini ja syklofosfamidi

CI = luottamusväli; ER = estrogeenireseptori

PR = progesteronireseptori

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

Riskisuhteiden arvioinnissa käytettiin Coxin verrannollisten riskisuhteiden mallia hoitoryhmän ollessa faktorina.

DOSETAKSELI monoterapiana

Etäpesäkkeisen rintasyövän dosetakselihoidosta on tehty kaksi satunnaistettua vaiheen III vertailututkimusta. Niihin osallistui 326 potilasta, joilla alkyloiva lääkitys oli epäonnistunut, ja 392 potilasta, joilla antrasykliinilääkitys oli epäonnistunut. Tutkimuksissa käytettiin dosetakselin suositusannosta ja -aikataulua (100 mg/m² kolmen viikon välein).

Potilailla, joiden alkyloiva lääkitys oli epäonnistunut, dosetakselia verrattiin doksorubisiin (75 mg/m² kolmen viikon välein). Dosetakseli paransi vasteprosentteja (52 % ja 37 %, p=0,01) ja lyhensi vasteen saavuttamiseen kulunutta aikaa (12 viikkoa ja 23 viikkoa, p=0,007) vaikuttamatta kokonaiselinaikaan (dosetakseli 15 kk ja doksorubisiin 14 kk, p=0,38) tai aikaan ennen taudin etenemistä (dosetakseli 27 vk ja doksorubisiin 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 vajaatoimintatapausta).

Potilailla, joiden antrasykliinilääkitys oli epäonnistunut, dosetakselia verrattiin mitomysiini C:n ja vinblastiinin yhdistelmään (12 mg/m² kuuden viikon välein ja 6 mg/m² kolmen viikon välein). Dosetakseli paransi vasteprosentteja (33 % ja 12 %, p < 0,0001), pidensi taudin etenemiseen kulunutta aikaa (19 vk ja 11 vk, p=0,0004) ja pidensi kokonaiselinaikaa (11 kk ja 9 kk, p=0,01).

Dosetakselin turvallisuusprofiili näissä kahdessa vaiheen III tutkimuksessa vastasi vaiheen II tutkimuksissa todettua turvallisuusprofiilia (ks. kohta 4.8).

Avoimessa satunnaistetussa vaiheen III monikeskustutkimuksessa verrattiin dosetakseli- ja paklitakselimonoterapian käyttöä pitkälle edenneen rintasyövän hoidossa potilailla, joiden aiempaan kemoterapiaan oli kuulunut jokin antrasykliini. Yhteensä 449 potilasta satunnaistettiin saamaan joko pelkkää dosetakselia 100 mg/m² yhden tunnin infuusiona tai paklitakselia 175 mg/m² kolmen tunnin infuusiona. Molempia hoitoja annettiin joka kolmas viikko.

Dosetakseli pidensi aikaa taudin etenemiseen (24,6 viikkoa ja 15,6 viikkoa; p < 0,01) ja elinajan mediaania (15,3 kk ja 12,7 kk; p=0,03), mutta ei vaikuttanut ensisijaiseen päätetapahtumaan, kokonaisvasteprosenttiin (32 % ja 25 %, p=0,10).

Pelkkää dosetakselia saaneilla esiintyi enemmän G3/4 haittavaikutuksia (55,4 %) kuin paklitakselia saaneilla (23,0 %).

DOSETAKSELIN ja doksorubisiinin yhdistelmähoito

Lajaan satunnaistettuun vaiheen III tutkimukseen osallistui 429 aiemmin hoitamattomaa, etäpesäkkeistä tautia sairastavaa potilasta. Tutkimuksessa käytetyt yhdistelmähoitot olivat doksorubisiin (50 mg/m²) yhdistettynä dosetakseliin (75 mg/m²) (AT-ryhmä) ja doksorubisiin (60 mg/m²) yhdistettynä syklofosfamidiin (600 mg/m²; AC-ryhmä). Molempia hoitoja annettiin kunkin hoitajakson päivänä 1 aina 3 viikon välein.

- Aika taudin etenemiseen (TTP) oli AT-ryhmässä merkitsevästi pidempi kuin AC-ryhmässä, p=0,0138. TTP-ajan mediaanikesto oli AT-ryhmässä 37,3 viikkoa (95 % CI: 33,4–42,1) ja AC-ryhmässä 31,9 viikkoa (95 % CI: 27,4–36,0).
- Kokonaisvasteprosentti oli AT-ryhmässä merkitsevästi suurempi kuin AC-ryhmässä, p=0,009. Se oli AT-ryhmässä 59,3 % (95 % CI: 52,8–65,9) ja AC-ryhmässä 46,5 % (95 % CI: 39,8–53,2).

Tässä tutkimuksessa AT-ryhmässä esiintyi enemmän vaikeaa neutropeniaa (90 % ja 68,6 %), kuumeista neutropeniaa (33,3 % ja 10 %), infektoita (8 % ja 2,4 %), ripulia (7,5 % ja 1,4 %), asteniaa (8,5 % ja 2,4 %) ja kipua (2,8 % ja 0 %) kuin AC-ryhmässä. AC-ryhmässä esiintyi puolestaan enemmän vaikeaa anemiaa (15,8 % ja 8,5 %) kuin AT-ryhmässä ja myös enemmän vaikeaa sydäntoksisuutta: kongestiivista sydämen vajaatoimintaa (3,8 % ja 2,8 %), absoluuttisen LVEF:n alenemista \geq 20 % (13,1 % ja 6,1 %) ja absoluuttisen LVEF:n alenemista \geq 30 % (6,2 % ja 1,1 %). Toksisuuteen kuoli yksi potilas AT-ryhmässä (kongestiivinen sydämen vajaatoiminta) ja 4 potilasta AC-ryhmässä (yksi septiseen sokkiin ja kolme kongestiiviseen sydämen vajaatoimintaan). EORTC-kyselyllä mitattu elämänlaatu oli molemmissa ryhmissä samaa luokkaa ja pysyi stabiilina hoidon ja sitä seuraavan seurantavaiheen aikana.

DOSETAKSELIN ja trastutsumabin yhdistelmähoito

Dosetakselin ja trastutsumabin yhdistelmähoitoa tutkittiin potilailla, jotka sairastivat etäpesäkkeistä, HER2-proteiinia yli-ilmentävää rintasyöpää eivätkä olleet aiemmin saaneet kemoterapiaa etäpesäkkeiseen tautiin. 186 potilasta satunnaistettiin saamaan dosetakselia (100 mg/m²) yhdessä

trastutsumabin kanssa tai ilman sitä. 60 % potilaista oli aiemmin saanut antrasykliinipohjaista liitännäishoitoa. Dosetakselin ja trastutsumabin yhdistelmä oli tehokas riippumatta siitä, olivatko potilaat saaneet aiemmin antrasykliinipohjaista liitännäishoitoa. HER2-positiivisuus määritettiin tässä avaintutkimuksessa immunohistokemiallisesti (IHC). Pieni osa potilaista testattiin käyttämällä FISH-menetelmää. 87 %:lla potilaista IHC-tulos oli +++. Potilaita, joilla IHC-tulos oli +++ ja/tai FISH-tulos oli positiivinen, oli 95 %. Tehon tulokset on koottu alla olevaan taulukkoon:

Parametri	Dosetakseli + trastutsumabi ¹ n = 92	Dosetakseli ¹ n = 94
Vasteprocentti (95 % CI)	61 % (50–71)	34 % (25–45)
Vasteen mediaanikesto (kk) (95 % CI)	11,4 (9,2–15,0)	5,1 (4,4–6,2)
TTP-ajan mediaanikesto (kk) (95 % CI)	10,6 (7,6–12,9)	5,7 (5,0–6,5)
Elinajan mediaani (kk) (95 % CI)	30,5 ² (26,8–ei arvioitavissa/saavutettu)	22,1 ² (17,6–28,9)

TTP = aika taudin etenemiseen.

¹Koko analyysipopulaatio (hoitoaikomuspopulaatio)

²Elinajan arvioitu mediaanikesto

DOSETAKSELIN ja kapesitabiinin yhdistelmähoito

Tulokset satunnaistetusta, kontrolloidusta vaiheen III monikeskustutkimuksesta tukevat dosetakselin käyttöä yhdistelmähoitona kapesitabiinin kanssa potilaille, joilla on paikallisesti levinnyt tai etäpesäkkeinen rintasyöpä ja joilla aiempi solunsalpaajahoido (mm. antrasykliini) oli epäonnistunut. Tässä tutkimuksessa 255 potilasta satunnaistettiin dosetakselin (75 mg/m² tunnin kestäväenä laskimoinfuusiona joka kolmas viikko) ja kapesitabiiniin (1250 mg/m² kahdesti vuorokaudessa kahden viikon ajan, jonka jälkeen viikon tauko) yhdistelmähoitoon. 256 potilasta satunnaistettiin saamaan pelkkää dosetakselia (100 mg/m² tunnin kestäväenä laskimoinfuusiona joka kolmas viikko). Elossaolutulokset olivat paremmat dosetakselin ja kapesitabiinin yhdistelmähoitoa saaneilla (p=0,0126). Elinajan mediaani oli 442 päivää (dosetakseli + kapesitabiini) ja 352 päivää (dosetakseli yksinään). Koko satunnaistetun populaation objektiivinen vasteprocentti (tutkijoiden arvion mukaan) oli 41,6 % (dosetakseli + kapesitabiini) ja 29,7 % (pelkkä dosetakseli); p=0,0058. Aika taudin etenemiseen oli pidempi dosetakselin ja kapesitabiinin yhdistelmähoitoa saaneilla (p < 0,0001). Mediaaniaika taudin etenemiseen oli 186 päivää (dosetakseli + kapesitabiini) ja 128 päivää (pelkkä dosetakseli).

Ei-pienisoluihin keuhkosyöpä

Potilaat, jotka ovat aiemmin saaneet syövän kemoterapiaa ja mahdollisesti myös sädehoitoa

Vaiheen III tutkimuksessa aiemmin hoidetuilla potilailla dosetakseli (75 mg/m²) pidensi merkittävästi aikaa taudin uudelleen etenemiseen (12,3 viikkoa ja 7 viikkoa) ja kokonaiselinaikaa verrattuna parhaimpaan oireenmukaiseen hoitoon. Dosetakseli paransi myös merkittävästi 1 vuoden elossoloprosentteja (40 %, paras tukihoido 16 %). Opioidianalgeettien (p < 0,01), muiden analgeettien kuin opioidien (p < 0,01), muiden sairautteen liittyvien lääkkeiden (p=0,06) ja sädehoidon (p < 0,01) käyttö oli 75 mg/m² dosetakseliryhmässä vähäisempää kuin parasta tukihoidoa käytettäessä. Kokonaisvasteprocentti oli arviointikelpoisilla potilailla 6,8 % ja vasteen mediaanikesto 26,1 viikkoa.

DOSETAKSELI yhdessä platinayhdisteiden kanssa potilailla, jotka eivät ole aiemmin saaneet kemoterapiaa

Vaiheen III tutkimukseen osallistui 1 218 potilasta, joilla oli leikkauskelvoton asteen IIIB tai IV ei-pienisoluihin keuhkosyöpä, joiden Karnofskyn toimintakykyasteet olivat ≥ 70 % ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet tautiinsa syövän kemoterapiaa. Heidät satunnaistettiin saamaan joko dosetakselia (T, 75 mg/m² 1 tunnin infuusiona) ja heti sen jälkeen sisplatiinia (Cis, 75 mg/m² 30–60 minuutin kuluessa) joka kolmas viikko; dosetakselia (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 6–10 minuutin aikana) päivinä 1, 8, 15 ja 22 ja tämän jälkeen sisplatiinia (100 mg/m²) päivinä 1 aina 4 viikon välein toistuvina hoitotapoina.

Ryhmiä elinajat, mediaaniaika taudin etenemiseen ja vasteosuudet esitetään seuraavassa taulukossa:

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

*: Korjattu monivertailuja varten sekä stratifiointitekijöiden (taudin aste ja hoitoalue) suhteen. Tiedot perustuivat arviointikelpoisiin potilaisiin.

Toissijaisia päätetapahtumia olivat muutos kivussa, EuroQoL-5D-mittarilla arvioitu kokonaiselämänlaatu, keuhkosityövän oirepisteet (Lung Cancer Symptom Scale) ja muutokset Karnofskyn toimintakykyasteissa. Näiden päätetapahtumien tulokset tukivat ensisijaisen päätetapahtumien tuloksia.

Dosetakselin ja karboplatiinin yhdistelmähoidon tehon ei voitu osoittaa olevan samanarvoinen eikä vähintään samanarvoinen kuin VCis-vertailuhoitoa käytettäessä.

Eturauhassyöpä

Satunnaistetussa vaiheen III monikeskustutkimuksessa tutkittiin dosetakselin tehoa ja turvallisuutta yhdistettynä prednisoniin tai prednisoloniin potilailla, joilla oli hormoni-resistentti etäpesäkkeinen eturauhassyöpä. 1 006 potilasta, joiden Karnofskyn toimintakykyasteet olivat ≥ 60 , satunnaistettiin seuraaviin hoitoryhmiin:

- Dosetakseli 75 mg/m² joka 3. viikko 10 hoitotapojen ajan
- Dosetakseli 30 mg/m² kerran viikossa 5 viikon ajan (hoitotapojen pituus 6 viikkoa, yhteensä 5 hoitotapoa)
- Mitoksantroni 12 mg/m² joka 3. viikko 10 hoitotapojen ajan

Kaikkissa hoitoryhmissä annettiin hoidon aikana myös 5 mg prednisonia tai prednisolonia kahdesti vuorokaudessa.

Potilailla, jotka saivat dosetakselia joka 3. viikko oli merkittävästi pidempi kokonaiselinaika 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 3 viikon välein	Dosetakseli joka viikko	Mitoksantroni 3 viikon välein
Potilasmäärä	335	334	337
Elinajan mediaani (kk)	18,9	17,4	16,5
95 % CI	(17,0–21,2)	(15,7–19,0)	(14,4–18,6)
Riskisuhde	0,761	0,912	--
95 % CI	(0,619–0,936)	(0,747–1,113)	--
p ^{†*}	0,0094	0,3624	--

Potilasmäärä	291	282	300
PSA **-vasteprosentti (%)	45,4	47,9	31,7
95 % CI	(39,5–51,3)	(41,9–53,9)	(26,4–37,3)
p*	0,0005	<0,0001	--
Potilasmäärä	153	154	157
Kivun vasteprosentti (%)	34,6	31,2	21,7
95 % CI	(27,1–42,7)	(24,0–39,1)	(15,5–28,9)
p*	0,0107	0,0798	--
Potilasmäärä	141	134	137
Syövän vasteprosentti (%)	12,1	8,2	6,6
95 % CI	(7,2–18,6)	(4,2–14,2)	(3,0–12,1)
p*	0,1112	0,5853	--

†Stratifioitu log rank -testi

* Tilastollisen merkitsevyyden kynnyksarvo 0,0175

** PSA: prostataspesifinen antigeeni

Viikoittaisen dosetaksiilihoidon turvallisuusprofiili oli hieman parempi kuin 3 viikon välein annetun dosetaksin. On siis mahdollista, että tietyt potilaat hyötyvät viikoittaisesta dosetaksiilihoidosta.

Eri hoitoryhmien välillä ei todettu tilastollisesti merkitseviä eroja elämänlaadussa.

Mahalaukun adenokarsinooma

Dosetaksin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin avoimessa, satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa potilailla, joilla oli etäpesäkkeinen mahan adenokarsinooma (esim. gastroesofageaalisen junktion adenokarsinooma) ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet kemoterapiaa etäpesäkkeiseen tautiin. Yhteensä 445 potilasta, joiden Karnofskyn toimintakykyasteet olivat > 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/vrk 5 päivän ajan) tai sisplatiinilla (100 mg/m² päivänä 1) yhdistettynä 5-fluorourasiiliin (1000 mg/m²/vrk 5 päivän ajan). TCF-hoitoryhmässä hoitajakso kesti 3 viikkoa ja CF-hoitoryhmässä 4 viikkoa. Hoitajaksojen mediaanimäärä potilasta kohden oli TCF-ryhmässä 6 (vaihteluväli 1–16) ja CF-ryhmässä 4 (vaihteluväli 1–12). Ensisijainen päätetapahtuma oli aika taudin etenemiseen (TTP). Taudin etenemisen riski oli TCF-ryhmässä 32,1 % pienempi ja TTP-aika merkitsevästi pidempi (p=0,0004). Myös kokonaiselinaika oli TCF-ryhmässä merkitsevästi pidempi (p=0,0201) ja kuolleisuuden riski 22,7 % pienempi. Tehokkuustulokset esitetään seuraavassa taulukossa:

Dosetaksin teho mahan adenokarsinoomapotilailla

Päätetapahtuma	TCF n = 221	CF n = 224
TTP-ajan mediaani (kk)	5,6	3,7
(95 % CI)	(4,86–5,91)	(3,45–4,47)
Riskisuhde	1,473	
(95 % CI)	(1,189–1,825)	
*p	0,0004	
Elinajan mediaani (kk)	9,2	8,6
(95 % CI)	(8,38–10,58)	(7,16–9,46)
2 v arvio (%)	18,4	8,8
Riskisuhde	1,293	
(95 % CI)	(1,041–1,606)	
*p	0,0201	
Kokonaisvasteprosentti (CR+PR) (%)	36,7	25,4
p	0,0106	
Taudin eteneminen parhaana vasteena (%)	16,7	25,9

* Stratifioimaton log rank -testi

TCF-ryhmän tulokset olivat CF-ryhmää parempia myös iän, sukupuolen ja rodun mukaan tehdyissä alaryhmäanalyyseissä.

Kun elossaolotiedot päivitettiin 41,6 kk mediaaniseurannan jälkeen, elossaolotietojen analyysi ei enää osoittanut tilastollisesti merkitsevää eroa ryhmien välillä, vaikkakin TCF-ryhmässä saatiin paremmat tulokset. Analyysi osoitti myös, että TCF-hoidolla saatiin selvästi CF-hoitoa paremmat tulokset 18–30 kk seurannan aikana.

Kaiken kaikkiaan elämänlaadun ja kliinisen hyödyn tulokset osoittivat johdonmukaisesti TCF-hoidon CF-hoitoa paremmaksi. QLQ-C30-lomakkeella mitatun kokonaisterveydentilan huononeminen 5 % tapahtui TCF-ryhmässä myöhemmin kuin CF-ryhmässä ($p=0,0121$), ja myös Karnofskyn toimintakykyasteiden selkeä huononeminen tapahtui myöhemmin ($p=0,0088$).

Pään ja kaulan alueen syöpä

- Sädehoitoa edeltävä induktiohoito (TAX 323)

Dosetakselin tehoa ja turvallisuutta pään ja kaulan alueen levyepiteelisyövän induktiohoidossa tutkittiin vaiheen III avoimessa satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa (TAX323). Tässä tutkimuksessa 358 potilasta, joilla oli leikkauskelvoton, paikallisesti levinnyt pään ja kaulan alueen levyepiteelisyöpä ja joiden WHO:n toimintakykyluokka oli 0 tai 1, satunnaistettiin kahteen tutkimusryhmään. Dosetakseliyryhmän potilaat saivat dosetakselia (T, 75 mg/m²) yhdistettynä sisplatiiniin (P, 75 mg/m²) ja 5-fluorourasiiliin (F, 750 mg/m²/vrk jatkuvana infuusiona 5 päivän ajan). Tätä hoitoa annettiin joka 3. viikko 4 hoitjakson ajan, jos kahden hoitjakson jälkeen havaittiin ainakin vähäinen vaste (kasvaimen kaksiuotteisesti mitattu koko pieneni ≥ 25 %). 4–7 viikon kuluttua kemoterapian päättymisestä potilaat, joiden tauti ei ollut edennyt, saivat sädehoitoa 7 viikon ajan paikallisen hoitokäytännön mukaisesti (TPF/RT). Vertailuryhmän potilaat saivat sisplatiinia (P, 100 mg/m²) yhdistettynä 5-fluorourasiiliin (F, 1 000 mg/m²/vrk 5 päivän ajan). Tätä hoitoa annettiin joka 3. viikko 4 hoitjakson ajan, jos kahden hoitjakson jälkeen havaittiin ainakin vähäinen vaste (kasvaimen kaksiuotteisesti mitattu koko pieneni ≥ 25 %). 4–7 viikon kuluttua kemoterapian päättymisestä potilaat, joiden tauti ei ollut edennyt, saivat sädehoitoa 7 viikon ajan paikallisen hoitokäytännön mukaisesti (PF/RT). Paikallinen sädehoito annettiin joko tavanomaisesti fraktioituna (1,8–2,0 Gy kerran päivässä, 5 päivää viikossa 66–70 Gy kokonaisannokseen asti) tai nopeutettuna/hyperfraktioituna hoitona (kahdesti päivässä, fraktioiden välillä vähintään 6 tuntia, 5 päivänä viikossa). Kokonaisannokseksi suositeltiin 70 Gy nopeutetussa ja 74 Gy hyperfraktioidussa hoidossa. Kirurginen resektio sallittiin kemoterapian jälkeen, ennen sädehoitoa tai sen jälkeen. TPF-ryhmän potilaat saivat antibioottiprofylaksina 500 mg siprofloksasiinia suun kautta kahdesti vuorokaudessa 10 vrk ajan kunkin hoitjakson 5. päivästä alkaen tai muuta vastaavaa hoitoa. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma, etenemisvapaa elinaika, oli TPF-ryhmässä merkitsevästi pitempi kuin PF-ryhmässä, $p=0,0042$ (etenemisvapaan elinajan mediaani TPF-ryhmässä 11,4 kk ja PF-ryhmässä 8,3 kk). Kokonaissuurannan mediaanikesto oli 33,7 kk. Myös kokonaiselinajan mediaani oli TPF-ryhmässä merkitsevästi pitempi kuin PF-ryhmässä (kokonaiselinajan mediaani: 18,6 ja 14,5 kk), ja kuolleisuuden riski pieneni 28 %, $p=0,0128$. Tehokkuustulokset esitetään seuraavassa taulukossa:

Dosetakselin teho leikkauskelvottoman, paikallisesti levinneen pään ja kaulan alueen levyepiteelisyövän alkuhoidossa (hoitoaikomusanalyysi)

Päätetapahtuma	Dosetakseli + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU (n = 181)
Etenemisvapaan elinajan mediaani (kk) (95 % CI)	11,4 (10,1–14,0)	8,3 (7,4–9,1)
Korjattu riskisuhde (95 % CI) *p	0,70 (0,55–0,89) 0,0042	
Elinajan mediaani (kk) (95 % CI)	18,6 (15,7–24,0)	14,5 (11,6–18,7)

Riskisuhde (95 % CI) **p	0,72 (0,56–0,93) 0,0128	
Paras kokonaisvaste kemoterapiaan (%) (95 % CI) ***p	67,8 (60,4–74,6)	53,6 (46,0–61,0)
	0,006	
Paras kokonaisvaste tutkimushoittoon [kemoterapia ± sädehoito] (%) (95 % CI) ***p	72,3 (65,1–78,8)	58,6 (51,0–65,8)
	0,006	
Kemoterapian ± sädehoidon vasteen mediaanikesto (kk) (95 % CI) Riskisuhde (95 % CI) **p	n = 128 15,7 (13,4–24,6)	n = 106 11,7 (10,2–17,4)
	0,72 (0,52–0,99) 0,0457	

Jos riskisuhde on alle 1, TPF-yhdistelmähoidolla saatiin paremmat tulokset.

* Coxin malli (korjattu primaarikasvaimen sijainnin, TN-statuksen sekä WHO:n toimintakykyluokan mukaan)

** Log rank -testi

*** Khiin neliötesti

Elämänlaatuparametrit

TPF-hoitoa saaneiden potilaiden EORTC QLQ-C30-mittarilla mitatut elämänlaatuparametrit huononivat merkitsevästi vähemmän kuin PF-hoitoryhmässä (p=0,01).

Kliinisen hyödyn parametrit

TPF-ryhmässä saatiin merkitsevästi PF-ryhmää paremmat tulokset pään ja kaulan alueen toimintakykyä koskevan PSS-HN-mittarin puheen ymmärrettävyyttä, kykyä syödä julkisella paikalla ja ruokavalion laatua koskevissa osioissa.

Mediaaniaika WHO:n toimintakykyluokan ensimmäiseen huononemiseen oli TPF-ryhmässä merkitsevästi PF-ryhmää pitempi. Kivun voimakkuuspisteet paranivat hoidon aikana molemmissa ryhmissä, mikä viittaa siihen, että kivun hoito oli riittävää.

- Kemosädehoitoa edeltävä induktiohoito (TAX324)

Avoimessa, satunnaistetussa vaiheen III monikeskustutkimuksessa (TAX324) arvioitiin dosetakselin turvallisuutta ja tehoa, kun sitä annettiin induktiokemoterapiana potilaille, joilla on paikallisesti levinnyt pään ja kaulan alueen levyepiteelisyöpä. Tässä tutkimuksessa 501 potilasta, joilla oli paikallisesti levinnyt pään ja kaulan alueen levyepiteelisyöpä ja joiden WHO:n toimintakykyluokka oli 0 tai 1, satunnaistettiin kahteen tutkimusryhmään. Tutkimuspopulaation potilailla oli teknisesti leikkauskelvotom syöpä, jossa oli huonot mahdollisuudet kuratiiviseen leikkaukseen ja tavoitteena elinten säilyttäminen. Tehon ja turvallisuuden arvioinnissa keskityttiin ainoastaan elossaolon päätetapahtumiin, ja elinten säilyttämisen onnistumista ei arvioitu muodollisesti. Dosetakseliryhmän potilaat saivat dosetakselia (T) 75 mg/m² laskimoinfuusiona päivänä 1, jonka jälkeen annettiin sisplatiinia (P) 100 mg/m² 30 minuutin–3 tunnin laskimoinfuusiona. Tämän jälkeen annettiin vielä jatkuvana laskimoinfuusiona 5-fluorourasiilia (F) 1000 mg/m²/vrk päivien 1–4 ajan. Hoitoa toistettiin 3 viikon välein 3 hoitojakson ajan. Kaikki potilaat, joilla ei ollut etenevää tautia, saivat protokollan mukaista kemosädehoitoa (TPF/CRT). Vertailuryhmän potilaat saivat sisplatiinia (P) 100 mg/m² 30 minuutin–3 tunnin laskimoinfuusiona päivänä 1, jonka jälkeen annettiin jatkuvana laskimoinfuusiona 5-fluorourasiilia (F) 1000 mg/m²/vrk päivien 1–5 ajan. Hoitoa toistettiin 3 viikon välein 3 hoitojakson ajan. Kaikki potilaat, joilla ei ollut etenevää tautia, saivat protokollan mukaista kemosädehoitoa (PF/CRT).

Molempien hoitoryhmien potilaat saivat 7 viikkoa kemosädehoitoa, joka annettiin 3–8 viikkoa viimeisen induktiokemoterapiahoitojakson alkamisen jälkeen (viimeisen hoitojakson päivät 22–56). Sädehoidon aikana annettiin karboplatiinia (AUC 1,5) viikoittain tunnin kestäväenä laskimoinfuusiona (enintään 7 annosta). Sädehoito annettiin suurijännitteisellä laitteistolla fraktioidusti kerran päivässä (2 Gy /vrk, 5 päivää viikossa 7 viikon ajan, kokonaisannos 70–72 Gy). Primaarikasvaimen alueen

ja/tai kaulan leikkaukset sallittiin milloin tahansa kemosädehoidon lopettamisen jälkeen. Kaikki dosetakseliryhmän potilaat saivat antibioottiprofylaksin. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaiselinaika, joka oli dosetakselia sisältävässä hoidossa merkitsevästi pidempi (log rank -testi, $p = 0,0058$) kuin PF-hoidossa (kokonaiselinajan mediaani: 70,6 ja 30,1 kk). Kuolleisuuden riski väheni 30 % verrattuna PF-hoittoon (riskisuhde = 0,70, 95 % luottamusväli = 0,54–0,90) 41,9 kk mediaaniseuranta-aikana. Toissijainen päätetapahtuma oli etenemisvapaa elinaika. Tutkimus osoitti, että taudin etenemisen tai kuoleman riski pieneni 29 % ja etenemisvapaa elinajan mediaani parani 22 kk (35,5 kk TPF-ryhmässä ja 13,1 kk PF-ryhmässä). Tämä oli merkitsevää myös tilastollisesti (riskisuhde = 0,71; 95 % lv 0,56–0,90; log rank -testin $p = 0,004$). Tehokkuustulokset esitetään alla olevassa taulukossa.

Dosetakselin tehokkuus induktiohoidossa potilailla, joilla on paikallisesti levinnyt pään ja kaulan alueen levyepiteelisyöpä (hoitoaikomusanalyysi)

Päätetapahtuma	Dosetakseli + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Kokonaiselinajan mediaani (kk) (95 % CI)	70,6 (49,0– ei oleellinen)	30,1 (20,9–51,5)
Riskisuhde: (95 % CI) *p	0,70 (0,54–0,90) 0,0058	
Etenemisvapaa elinajan mediaani (kk) (95 % CI)	35,5 (19,3– ei oleellinen)	13,1 (10,6 – 20,2)
Riskisuhde: (95 % CI) **p	0,71 (0,56–0,90) 0,004	
Paras kokonaisvaste (CR + PR) kemoterapiaan (%) (95 % CI) ***p	71,8 (65,8–77,2)	64,2 (57,9–70,2)
	0,070	
Paras kokonaisvaste (CR + PR) tutkimushoittoon [kemoterapia ± kemosädehoito] (%) (95 % CI) ***p	76,5 (70,8–81,5)	71,5 (65,5–77,1)
	0,209	

Jos riskisuhde on alle 1, TPF-yhdistelmähoidolla saatiin paremmat tulokset.

* Korjaamaton log rank -testi

** Korjattu log rank -testi, ei korjattu monivertailuja varten

*** Khiin neliötesti, ei korjattu monivertailuja varten

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset dosetakselin osalta valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien rintasyövän, ei-pienisoluisen keuhkosityövän, eturauhassyövän, mahalaukun karsinooman ja pään ja kaulan alueen syövän (lukuun ottamatta tyyppi II ja III huonosti erilaistunutta nenänielun karsinoomaa) hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Dosetakselin farmakokinetiikkaa on arvioitu vaiheen I tutkimuksissa syöpäpotilailla, jotka saivat 20–115 mg/m² annoksia. Dosetakselin kineettinen profiili on annoksesta riippumaton ja vastaa farmakokineettistä kolmitilamallia, joissa α -, β - ja γ -vaiheen puoliintumisaajat ovat 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 annoksen 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 jakautumistilavuus keskimäärin 113 l. Yksilöiden välinen vaihtelu kokonaispuhdistumassa oli keskimäärin 50 %. Dosetakseli sitoutuu yli 95-prosenttisesti plasman proteiineihin.

Eliminaatio

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

Erityisryhmät

Ikä ja sukupuoli

Dosetakselin väestöfarmakokinetiikkaa käsittelevä analyysi tehtiin 577 potilaalla. Mallilla arvioidut farmakokineettiset muuttujat olivat hyvin lähellä vaiheen I tutkimuksista saatuja arvioita. Potilaan ikä tai sukupuoli eivät vaikuta dosetakselin farmakokinetiikkaan.

Maksan vajaatoiminta

Pienessä potilasjoukossa (n = 23) kliinisen kemian tiedot viittasivat lievästä keskivaikeaan maksan toiminnan heikentymiseen (ALAT, ASAT tasolla $\geq 1,5 \times \text{ULN}$, mihin liittyi myös alkalisen fosfaatin kohoaminen tasolle $\geq 2,5 \times \text{ULN}$), ja kokonaispuhdistuma laski keskimäärin 27 % (ks. kohta 4.2).

Nesteen kertyminen elimistöön

Dosetakselin puhdistuma ei muuttunut potilailla, joilla esiintyi lievää tai keskivaikeaa nesteretenttiota. Tietoja potilaista, joilla nesteretentio oli vaikeaa, ei ole saatavilla.

Yhdistelmähoito

Doksorubisiini

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

Kapesitabiini

Vaiheen 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) farmakokinetiikkaan.

Sisplatiini

Dosetakselin puhdistuma yhdistelmähoidossa sisplatiinin kanssa oli samankaltainen kuin monoterapian jälkeen. Pian dosetakseli- infuusion jälkeen annetun sisplatiinin farmakokineettinen profiili on samankaltainen kuin sisplatiinilla yksinään.

Sisplatiini ja 5-fluorourasiili

Dosetakselin, sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin yhteisannostelu 12 potilaalle, joilla oli kiinteitä kasvaimia, ei vaikuttanut yksittäisten lääkkeiden farmakokinetiikkaan.

Prednisoni ja deksametasoni

Prednisonin vaikutusta dosetakselin farmakokinetiikkaan käytettäessä tavanomaista deksametasoniesilääkitystä on tutkittu 42 potilaalla.

Prednisoni

Prednisonin ei todettu vaikuttavan dosetakselin farmakokinetiikkaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Dosetakselin karsinogeenisuutta ei ole tutkittu.

Dosetakselin on osoitettu olevan genotoksinen aneugeenisella mekanismilla *in vitro* mikrotuma- ja kromosomiaberraatiotestissä kiinanhamsterin munasarjan K1-soluilla sekä *in vivo* -mikrotumatestissä hiirellä. Se ei kuitenkaan aiheuttanut mutageenisuutta Amesin testissä eikä kiinanhamsterin munasolujen HGPRT-geenimutaatiotestissä. Tulokset vastaavat dosetakselin farmakologista vaikutusta.

Jyrsijöillä tehdyissä toksisuustutkimuksissa havaitut kiveshaitat viittaavat siihen, että dosetakseli voi heikentää urosten hedelmällisyyttä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Vedetön sitruunahappo
Makrogoli 300
Polysorbaatti 80
Etanoli 96 %

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

2 vuotta
Avatun lääkevalmisteen kesto aika:
28 päivää.

Avatun lääkevalmisteen säilytys:
Säilytä alle 25 °C.

Laimennetun liuoksen kesto aika:
Dosetakseli-infuusioneste, liuos, on ylisaturoitu liuos ja siten se voi kiteytyä/saostua ajan myötä. Infuusioneste on tarkistettava silmämääräisesti saostumien varalta ennen käyttöä. Jos infuusioneste ei ole kirkasta tai siinä vaikuttaa olevan saostumia, se on hävitettävä.

5 % glukoosiliuokseen tai 0,9 % NaCl-liuokseen laimennetun valmisteen (0,30 mg/ml tai 0,74 mg/ml) on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 4 tunnin ajan 2–8 °C lämpötilassa valolta suojattuna ja alle 25 °C lämpötilassa valolta suojaamatta.

Mikrobiologisesti kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.
Ei saa jäätyä.
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kirkas, tyyppin I lasista valmistettu injektiopullo, jossa kumitulppa ja alumiinikorkki sekä mahdollisesti myös muovinen suojakääre (Onko-Safe).

DocetaxelEbewe on saatavana yksittäispakkauksena, joka sisältää 1 injektiopullon (20 mg/2 ml, 80 mg/8 ml, 160 mg/16 ml).

DocetaxelEbewe on saatavana monipakkauksena, joka sisältää 5 tai 10 injektiopulloa (20 mg/2 ml, 80 mg/8 ml, 160 mg/16 ml).

Injektiopulloissa voi olla muovisuojaus (Onco-Safe tai suojakalvo). ”Onco-Safe” tai suojakalvo ei joudu kosketuksiin lääkevalmisteen kanssa, vaan suojaa valmistetta kuljetuksen aikana, mikä lisää hoito- ja apteekkihenkilöstön turvallisuutta.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Dosetakseli-infuusioneste, liuos, on ylisaturoitu liuos ja siten se voi kiteytyä/saostua ajan myötä. DocetaxelEbewe -infuusiokonsentraatin, liuosta varten, avulla valmistettu infuusioneste on tarkistettava silmämääräisesti saostumien varalta ennen käyttöä. Jos infuusioneste ei ole kirkasta tai siinä vaikuttaa olevan saostumia, se on hävitettävä.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi.

Tarkastus ennen käyttöä

DocetaxelEbewe -infuusiokonsentraatti liuosta varten tulee tarkastaa ennen käyttöä silmämääräisesti hiukkasten ja värivirheiden varalta ennen laimennusta. Jos konsentraatti ei ole kirkasta tai siinä vaikuttaa olevan saostumia, se tulee hävittää.

Infuusionesteen valmistus

Konsentraatti on laimennettava ennen käyttöä.

Infuusionesteet tulee valmistaa joko 0,9 % NaCl-liuokseen tai 5 % glukoosiliuokseen ja antaa infuusiona laskimoon.

Jos injektiopulloja on säilytetty kylmässä, anna tarvittavan määrän DocetaxelEbewe 10 mg/ml infuusiokonsentraatin, liuosta varten, sisältäviä pulloja lämmitä alle 25 °C:ssa, kunnes liuos on saavuttanut huonelämpötilan.

Tarvittava määrä voidaan vetää suoraan injektiopullosta.

Potilaan tarvitsemaan annokseen saatetaan tarvita useampia kuin yksi injektiopullo. Potilaan tarvitsemaa annosta (mg) vastaava tilavuus 10 mg/ml dosetakselia vedetään aseptisesti tarvittavasta määrästä injektiopulloja. Lääkkeen vetämiseen injektiopulloista käytetään mittaruiskua, jossa on neula. Esimerkiksi 140 mg dosetakseliannosta varten tarvitaan 14 ml dosetakseli-infuusiokonsentraattia.

Tarvittava määrä DocetaxelEbewe 10 mg/ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten, injisoidaan yhdellä injektioilla (kertainjektiona) 250 ml infuusiopussiin tai -pulloon, joka sisältää joko 5 % glukoosiliuosta tai 0,9 % NaCl-liuosta infuusiota varten.

Jos yli 200 mg dosetakseliannos on tarpeen, laimentamiseen käytetään suurempi määrä infuusionestettä, jotta 0,74 mg/ml dosetakselipitoisuus ei ylitä.

Infuusiopussin tai -pullon sisältö sekoitetaan varovasti ja hallitusti käsin kääntämällä ja pyörittämällä. Vaahtoamista on vältettävä. Ravistamista tai voimakasta sekoittamista on vältettävä valmistelun ja potilaan luokse kuljettamisen aikana.

Valmistettu dosetakseli-infuusioneste on stabiili enintään 4 tuntia. Se on annettava näiden 4 tunnin kuluessa. Tämä aika sisältää säilytyksen ja tunnin pituisen potilasinfuusion. Infuusio on annettava aseptisesti huoneenlämmössä (alle 25 °C) ja normaalivalaistuksessa.

DocetaxelEbewe 10 mg/ml infuusiokonsentraatin, liuosta varten, avulla valmistettu infuusioneste on huolellisesti tarkistettava saostumien varalta ennen käyttöä. Jos infuusioneste ei ole kirkasta tai siinä vaikuttaa olevan saostumia, se on hävitettävä.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi.

On suositeltavaa välttää DocetaxelEbewe -konsentraatin joutumista kosketuksiin pehmenneitä PVC:tä sisältävien välineiden tai valmistelutarvikkeiden kanssa. PVC-infuusiopusseista tai -letkustoista voi vuotaa DEHP-pehmenintä (di-2-etyyliheksyyliifta laatti), joten lopullinen DocetaxelEbewe -infuusioneste tulee säilyttää pulloissa tai muovipusseissa (polypropeeni, polyolefiini) ja annostella polyeteenipäälysteisten letkustojen kautta.

Infuusionesteen saostumismahdollisuuden minimoimiseksi on suositeltavaa käyttää pusseja. Lasipulloja ei suositella käytettäväksi.

Käyttövalmiin liuoksen pH ja osmolaliteetti

0,3 mg/ml 5 % glukoosiliuoksessa: pH ≈ 3,6, 517 mOsm/kg

0,74 mg/ml 0,9 % NaCl-liuoksessa: pH ≈ 3,3–3,6, 849 mOsm/kg

Syöpälääkkeiden turvallista käsittelyä koskevat ohjeet:

Raskaana oleva henkilöstö ei saa käsitellä sytotoksisia aineita. Lääkevalmisteen laimentamisesta vastaa koulutettu henkilöstö, ja sen tulee tapahtua tähän tarkoitukseen määrättyllä alueella. Työtaso tulee suojata muovitetulla, imukykyisellä kertakäyttöpaperilla.

Asianmukaisia suojakäsineitä, -kasvosuojaimia ja -vaatteita on käytettävä. Lääkevalmisteen joutumista vahingossa iholle tai limakalvoille on vältettävä huolellisin varotoimin. Jos näin kuitenkin tapahtuu, kyseinen alue tulee puhdistaa huolellisesti vedellä ja saippualla. Jos valmistetta joutuu vahingossa silmään, silmät on huuhdottava välittömästi runsaalla vedellä.

Kaikissa ruiskuissa ja letkustoissa tulee käyttää Luer-liittimiä. Neulojen on suositeltavaa olla läpimitaltaan suuria, jotta paine ja mahdollinen aerosolimuodostus voidaan minimoida. Aerosolimuodostusta voidaan vähentää myös käyttämällä ilmaneulaa.

Käyttämätön valmiste tulee hävittää. DocetaxelEbewen laimentamiseen käytettyjen tarvikkeiden hävittämisessä tulee noudattaa riittävää varovaisuutta. Käyttämätön valmiste tai kontaminoitunut materiaali on hävitettävä laittamalla se ongelmajätteen keräysastiaan. Pistävät ja viiltävät esineet (neulat, ruiskut, injektiopullot jne.) tulee panna sopivaan kovaan keräysastiaan. Näiden jätteiden keruusta ja hävittämisestä huolehtivan henkilöstön tulee tietää asiaan liittyvistä riskeistä. Käyttämätön valmiste tai jätemateriaali on hävitettävä sytotoksisia lääkevalmisteita koskevien vakiomennettelyjen mukaisesti. Yli jäänyt lääkeaineluos tulee kaataa suoraan viemäriin, ja viemäri tulee huuhdella runsaalla vedellä.

Tätä lääkevalmistetta voidaan käyttää useaa käyttökertaa varten, katso kohta 6.3.

Annostelu

DocetaxelEbewe on tarkoitettu annettavaksi vain laskimoon.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Ebewe Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG
Mondseestrasse 11
4866 Unterach
Itävalta

8. MYYNTILUVAN NUMERO

25508

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22.11.2010
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23.9.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.09.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Docetaxel Ebewe 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 10 mg docetaxel.

Varje injektionsflaska om 2 ml innehåller 20 mg docetaxel (vattenfri) (10 mg/ml).

Varje injektionsflaska om 8 ml innehåller 80 mg docetaxel (vattenfri) (10 mg/ml).

Varje injektionsflaska om 16 ml innehåller 160 mg docetaxel (vattenfri) (10 mg/ml).

Hjälpämne med känd effekt

Varje ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 265 mg etanol motsvarande 26 % w/w.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Klar, färglös till svagt gul lösning, pH 3,0–4,5, utan synliga partiklar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Bröstcancer

Docetaxel Ebewe i kombination med doxorubicin och cyklofosfamid är indicerat för adjuvant behandling av patienter med:

- operabel nodpositiv bröstcancer.
- operabel nodnegativ bröstcancer

För patienter med operabel nodnegativ bröstcancer, ska adjuvant behandling begränsas till de patienter som enl. internationellt etablerade kriterier bedöms som lämpliga att er hålla kemoterapi för primär behandling av tidig bröstcancer (se avsnitt 5.1).

Docetaxel Ebewe i kombination med doxorubicin är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer som tidigare inte behandlats med cytostatika för denna sjukdom.

Docetaxel Ebewe monoterapi är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer efter svikt på tidigare cytostatikabehandling. Cytostatikabehandlingen bör ha inkluderat ett antracyklin eller ett alkylterande medel.

Docetaxel Ebewe i kombination med trastuzumab är indicerat för behandling av patienter med metastaserad bröstcancer vilkas tumörer överuttrycker HER2 och som inte tidigare fått kemoterapi mot metastaserad sjukdom.

Docetaxel Ebewe i kombination med capecitabin är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer efter svikt på cytostatikabehandling. Tidigare terapi bör ha inkluderat ett antracyklinpreparat.

Icke-småcellig lungcancer

Docetaxel Ebewe är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer, efter behandlingssvikt på tidigare kemoterapi.

Docetaxel Ebewe i kombination med cisplatin är indicerat för behandling av patienter med icke resektabel, lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer som tidigare ej behandlats med cytostatika för denna sjukdom.

Prostatacancer

Docetaxel Ebewe i kombination med prednison eller prednisolon är indicerat för behandling av patienter med hormonrefraktär metastaserande prostatacancer.

Magsäckscancer av adenocarcinomtyp

Docetaxel Ebewe i kombination med cisplatin och 5-flourouracil är indicerat för behandling av patienter med metastaserande adenocarcinom i ventrikeln, inklusive adenocarcinom i den gastroesofagala övergången, vilken inte behandlats med cytostatika för metastaserande sjukdom tidigare.

Huvud- och halscancer

Docetaxel Ebewe i kombination med cisplatin och 5-flourouracil är indicerat för induktionsbehandling av patienter med lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud- halsregionen.

4.2 Dosering och administreringsätt

Användningen av docetaxel bör begränsas till enheter specialiserade på behandling med cytostatika och bör endast administreras under överinseende av legitimerad läkare med särskild erfarenhet av kemoterapi hos cancerpatienter (se avsnitt 6.6).

Dosering

För bröstcancer, icke-småcellig lung-, magsäcks-, och huvud-halscancer, kan premedicinering i form av en peroral kortikosteroid, såsom dexametason 16 mg per dag (t ex 8 mg två gånger dagligen) i 3 dagar med början en dag före administrering av docetaxel användas om ej kontraindicerat (se avsnitt 4.4).

För metastaserande kastrationsresistent prostatacancer, är den rekommenderade premedicineringen, vid samtidig administrering av prednison eller prednisolon, 8 mg peroralt dexametason 12 timmar, 3 timmar och 1 timme före infusionen av docetaxel (se avsnitt 4.4).

För metastaserande hormonkänslig prostatacancer, är den rekommenderade premedicineringen, oavsett samtidig administrering av prednison eller prednisolon, 8 mg peroral dexametason 12 timmar, 3 timmar och 1 timme före infusionen av docetaxel (se avsnitt 4.4).

G-CSF kan ges profylaktiskt för att minska risken för hematologiska toxiciteter.

Docetaxel ges som infusion under en timme var tredje vecka.

Bröstcancer

För adjuvant behandling av operabel nodpositiv och nodnegativ bröstcancer är den rekommenderade dosen av docetaxel 75 mg/m² administrerat 1 timme efter doxorubicin 50 mg/m² och cyklofosamid 500 mg/m² var tredje vecka i 6 cykler (TAC regim) (se ”Dosjustering under behandling”).

För behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer är den rekommenderade dosen av docetaxel monoterapi 100 mg/m². I första linjens behandling ges 75 mg/m² docetaxel i kombination med doxorubicin (50 mg/m²).

I kombination med trastuzumab är den rekommenderade dosen av docetaxel 100 mg/m² var tredje vecka, med trastuzumab som administreras varje vecka. I den pivotala studien gavs den första

infusionen av docetaxel dagen efter den första dosen av trastuzumab. De följande doserna av docetaxel gavs omedelbart efter slutförd infusion av trastuzumab, om den förgående dosen av trastuzumab tolererades väl. För dosering och administrering av trastuzumab, se produktresumén.

I kombination med capecitabin är den rekommenderade dosen av docetaxel 75 mg/m² var tredje vecka, kombinerat med capecitabin i dosen 1250 mg/m² två gånger dagligen (inom 30 minuter efter måltid) i två veckor följt av en veckas viloperiod. För beräkning av capecitabin dos baserad på kroppsytta, se produktresumé för capecitabin.

Icke-småcellig lungcancer

För patienter som tidigare ej fått kemoterapi och behandlas mot icke-småcellig lungcancer är den rekommenderade doseringen 75 mg/m² docetaxel omedelbart följt av 75 mg/m² cisplatin under 30-60 minuter. Vid behandling efter svikt på tidigare platinabaserad kemoterapi är den rekommenderade dosen 75 mg/m² som monoterapi.

Prostatacancer

Metastaserande kastrationsresistent prostatacancer

Den rekommenderade dosen är 75 mg/m² docetaxel. Administrering av 5 mg prednison eller prednisolon peroralt två gånger dagligen sker fortlöpande (se avsnitt 5.1).

Metastaserande hormonkänslig prostatacancer

Den rekommenderade dosen är 75 mg/m² docetaxel var tredje vecka i sex behandlingsomgångar. Administrering av 5 mg prednison eller prednisolon peroralt två gånger dagligen kan ske fortlöpande.

Magsäckscancer av adenocarcinomtyp

Den rekommenderade dosen är 75 mg/m² docetaxel givet som en en-timmes infusion, följt av cisplatin 75 mg/m², som en 1-3 timmars infusion (båda endast dag 1) följt av 5-fluorouracil 750 mg/m² dagligen givet som en 24-timmars kontinuerlig infusion under 5 dagar som startar efter cisplatin infusionen. Behandlingen upprepas var tredje vecka. Patienter måste premedicineras med antiemetika och lämplig hydrering före cisplatin infusion. G-CSF bör ges profylaktiskt för att minska risken för hematologisk toxicitet (se även ”Dosjustering under behandling”).

Huvud- och halscancer

Patienter måste premedicineras med antiemetika och lämplig hydrering (före och efter administrering av cisplatin). G-CSF bör ges profylaktiskt för att minska risken för hematologisk toxicitet. Antibiotika gavs profylaktiskt till alla patienter i docetaxel-armen i TAX 323 och TAX 324 studierna.

- Induktionsbehandling med cytostatika följt av radioterapi (TAX 323)
Vid induktionsbehandling av inoperabel lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud- och halsregionen, rekommenderas dosen 75 mg/m² docetaxel givet som en en-timmes infusion, följt av cisplatin 75 mg/m², som en en-timmes infusion dag ett, följt av 5-fluorouracil 750 mg/m² givet som en kontinuerlig infusion under 5 dagar. Denna behandlingsregim administreras var 3:e vecka i 4 cykler. Efter behandling med cytostatika bör patienterna behandlas med radioterapi.
- Induktionsbehandling med cytostatika följt av kemoradioterapi (TAX 324)
Vid induktionsbehandling av lokalt avancerad (icke resektabel, låg sannolikhet för kirurgisk bot, organsparande syfte) skivepitelcancer i huvud- och halsregionen, rekommenderas dosen 75 mg/m² docetaxel givet som en en-timmes infusion, följt av cisplatin 100 mg/m², som en 30-minuters till 3-timmars infusion dag ett, följt av 5-fluorouracil 1000 mg/m² givet som en kontinuerlig infusion från dag 1 till dag 4. Denna behandlingsregim administreras var 3:e vecka i 3 cykler. Efter behandling med cytostatika bör patienterna behandlas med kemoradioterapi.

För dosjusteringar av cisplatin och 5-fluorouracil, se motsvarande produktresuméer.

Dosjustering under behandling

Allmänt

Docetaxel skall ges när antalet neutrofila granulocyter är $\geq 1,5 \times 10^9/l$.

Reducerad dos skall ges till patienter som får febril neutropeni, antal neutrofila granulocyter $< 0,5 \times 10^9/l$ i mer än en vecka, svåra eller kumulativa hudreaktioner eller svår perifer neutropati under docetaxelbehandling. Dosen skall då reduceras från 100 mg/m^2 till 75 mg/m^2 och/eller från 75 till 60 mg/m^2 . Om patienten fortsätter att visa dessa reaktioner vid 60 mg/m^2 skall behandlingen avbrytas.

Adjuvant behandling för bröstcancer

Primär G-CSF profylax bör övervägas till patienter som får adjuvant behandling med docetaxel, doxorubicin och cyklofosamid (TAC) för bröstcancer. För patienter med febril neutropeni och/eller neutropena infektioner, bör en dosreduktion av docetaxel göras till 60 mg/m^2 för alla påföljande cykler (se avsnitten 4.4 och 4.8). För patienter med stomatit grad 3 eller 4, bör en dosreduktion av docetaxel göras till 60 mg/m^2 .

I kombination med cisplatin

För patienter som initialt får dosen 75 mg/m^2 docetaxel i kombination med cisplatin och som efter föregående behandling uppvisat trombocytnadir $< 25 \times 10^9/l$ eller hos patienter som får febril neutropeni eller hos patienter med allvarliga icke hematologiska biverkningar skall docetaxeldosen i påföljande cykler reduceras till 65 mg/m^2 . För dosjustering för cisplatin se produktresumé för cisplatin.

I kombination med capecitabin

- För dosjustering av capecitabin, se produktresumé för capecitabin.
- När patienten första gången utvecklar grad 2 toxicitet som består när det är dags för nästa docetaxel/capecitabin behandling, skjut upp behandlingen tills biverkningarna har avtagit till grad 0-1, fortsatt sedan med 100 % av den ursprungliga dosen.
- När patienten andra gången utvecklar grad 2 toxicitet eller första gången utvecklar grad 3 toxicitet vid något tillfälle under behandlingscykeln, skjut upp behandlingen tills biverkningarna har avtagit till grad 0-1, och återuppta sedan behandlingen med docetaxel i dosen 55 mg/m^2 .
- Vid påföljande utveckling av toxicitet eller utveckling av grad 4 toxicitet, avbryt docetaxel doseringen.

För dosändringar av trastuzumab, se produktresumé för trastuzumab.

I kombination med cisplatin och 5-fluorouracil

Om en episod av febril neutropeni, långdragen neutropeni eller neutropen infektion inträffar trots G-CSF behandling, bör docetaxeldosen reduceras från 75 till 60 mg/m^2 . Vid upprepade episoder av komplicerad neutropeni, bör docetaxeldosen reduceras från 60 till 45 mg/m^2 . Vid trombocytopeni av grad 4 bör docetaxeldosen reduceras från 75 till 60 mg/m^2 . Patienter bör inte behandlas igen med upprepade cykler av docetaxel förrän neutrofiler återhämtat sig till en nivå $> 1.500 \text{ celler/mm}^3$ och trombocyter återhämtat sig till en nivå $> 100.000 \text{ celler/mm}^3$. Avsluta behandlingen om dessa toxiciteter blir långvariga. (Se avsnitt 4.4).

Rekommenderad dosjustering för toxicitet hos patienter som behandlas med docetaxel i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil (5-FU):

Toxicitet	Dosjustering
Diarré grad 3	Första episoden: reducera 5-FU med 20 %. Andra episoden: reducera docetaxeldosen med 20 %.
Diarré grad 4	Första episoden: reducera docetaxel och 5-FU med 20 %. Andra episoden: avbryt behandlingen.
Stomatit/mukosit grad 3	Första episoden: reducera 5-FU med 20 %. Andra episoden: sätt endast ut 5-FU, vid alla efterföljande cykler. Tredje episoden: reducera docetaxeldosen med 20 %.
Stomatit/mukosit grad 4	Första episoden: sätt endast ut endast 5-FU, vid alla efterföljande cykler. Andra episoden: reducera docetaxeldosen med 20 %.

För dosändringar av cisplatin och 5-fluorouracil, se motsvarande produktresuméer.

I de huvudsakliga kliniska prövningarna på patienter med lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud-halsregionen och som fick komplicerad neutropeni (inklusive förlängd neutropeni, febril neutropeni eller infektion), rekommenderades G-CSF som profylaktisk behandling (t ex dag 6–15) i alla påföljande cykler.

Särskilda patientgrupper:

Patienter med nedsatt leverfunktion

Baserat på farmakokinetiska data med docetaxel 100 mg/m² som monoterapi, är den rekommenderade dosen av docetaxel 75 mg/m² till patienter med både förhöjda transaminaser (ALAT och/eller ASAT) mer än 1,5 gånger den övre normalvärdesgränsen (ULN) och alkaliska fosfataser (ALP) högre än 2,5 gånger övre normalvärdesgränsen (se avsnitt 4.4 och 5.2). Till patienter med serumbilirubin högre än övre normalvärdesgränsen och/eller ALAT och ASAT-värden på mer än 3,5 gånger den övre normalvärdesgränsen samtidigt med alkaliska fosfataser högre än 6 gånger den övre normalvärdesgränsen, kan ingen rekommendation angående dosreduktion ges och docetaxel bör ej användas om inte strikt indikation föreligger.

I kombination med cisplatin och 5-fluorouracil vid behandling av adenocarcinom i ventrikeln exkluderade den kliniska prövningen patienter med ALAT och/eller ASAT > 1,5 x ULN i association med alkaliska fosfataser > 2,5 x ULN, och bilirubin > 1 x ULN; För dessa patienter rekommenderas ingen dosreduktion och docetaxel skall endast användas på strikt indikation. Inga data finns tillgängliga för patienter med nedsatt leverfunktion som behandlats med docetaxel i kombination, vid de övriga indikationerna.

Pediatrisk population

Säkerheten och effekten av docetaxel vid nasofaryngeal cancer hos barn i åldrarna 1 månad upp till 18 år har ännu inte fastställts. Det är inte relevant att använda docetaxel till barn för indikationerna bröstcancer, icke-småcellig lungcancer, prostatacancer, magsäckscancer och huvud-halscancer som inte inkluderar typ II och III lågt differentierad nasofaryngeal cancer.

Äldre

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys föreligger inga särskilda rekommendationer för behandling av äldre.

I kombination med capecitabin rekommenderas en reduktion av startdosen av capecitabin till 75% av beräknad fulldos hos patienter som är 60 år eller äldre (se produktresumé för capecitabin).

Administreringsätt

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne, som anges i avsnitt 6.1.

Docetaxel skall inte ges till patienter med antal neutrofila granulocyter < 1,5 x 10⁹/l.

Docetaxel skall inte användas hos patienter med grav leverinsufficiens då ingen dokumentation finns tillgänglig. (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Kontraindikationer för andra läkemedel ska beaktas då dessa läkemedel kombineras med docetaxel.

4.4 Varningar och försiktighet

För bröstcancer och icke-småcellig lungcancer kan premedicinering i form av en peroral kortikosteroid såsom dexametason 16 mg per dag (t.ex. 8 mg två gånger dagligen) i 3 dagar med början en dag före administrering av docetaxel, om ej kontraindicerat, minska incidensen och svårighetsgraden av vätskeretention liksom svårighetsgraden av överkänslighetsreaktioner. För prostatacancer är

premedicineringen dexametason 8 mg peroralt 12 timmar, 3 timmar och 1 timme före infusion med docetaxel (se avsnitt 4.2).

Hematologi

Neutropeni är den vanligast förekommande biverkan av docetaxel. Nadir för neutrofiler inträffar efter en mediantid på 7 dagar, men detta intervall kan vara kortare hos patienter som tidigare erhållit tung behandling. Täta kontroller av fullständigt blodstatus bör göras på alla patienter som behandlas med docetaxel. Ny behandlingskur skall ges när antalet neutrofila granulocyter återgått till en nivå $\geq 1,5 \times 10^9/l$ (se avsnitt 4.2).

Hos patienter med uttalad neutropeni ($< 0,5 \times 10^9/l$ under 7 dagar eller mer) under docetaxelbehandling rekommenderas att dosen reduceras under påföljande cykler eller att lämpliga symptomatiska åtgärder vidtas (se avsnitt 4.2).

Hos patienter som behandlats med docetaxel i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil (TCF), har febril neutropeni och neutropen infektion inträffat mer sällan då patienterna erhållit profylaktisk G-CSF. Patienter som behandlas med TCF bör erhålla profylaktisk G-CSF för att minska risken för komplicerad neutropeni (febril neutropeni, förlängd neutropeni eller neutropen infektion). Patienter som erhåller TCF bör övervakas noga (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Hos patienter som behandlades med docetaxel i kombination med doxorubicin och cyklofosamid (TAC), inträffade febril neutropeni och neutropena infektioner i lägre grad, om patienterna erhöll primär G-CSF profylax. Primär G-CSF profylax bör övervägas till patienter som får adjuvant behandling med TAC för bröstcancer, för att på så sätt minska risken för komplicerad neutropeni (febril neutropeni, förlängd neutropeni eller neutropen infektion). Patienter som erhåller TAC bör övervakas noga (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Gastrointestinala reaktioner

Försiktighet rekommenderas för patienter med neutropeni, vilka särskilt riskerar att utveckla gastrointestinala komplikationer. Även om majoriteten av fallen inträffade under den första eller andra behandlingscykeln i en docetaxelinhållande behandlingsregim kunde enterokolit utvecklas när som helst och leda till döden redan på insättningsdagen. Patienterna ska noggrant övervakas avseende tidiga manifestationer av allvarlig gastrointestinal toxicitet (se avsnitt 4.2, 4.4 Hematologi och 4.8).

Överkänslighet

Patienter bör övervakas noga avseende överkänslighetsreaktioner, särskilt under den första och andra infusionen. Överkänslighetsreaktioner kan inträffa inom några minuter efter att infusionen av docetaxel påbörjats. Därför bör utrustning för att behandla hypotoni och bronkospasm finnas tillgänglig. Milda överkänslighetsreaktioner såsom rodnad eller lokala hudreaktioner, kräver ej att behandlingen avbryts. Om däremot svåra reaktioner uppträder, såsom svår hypotoni, bronkospasm eller generaliserat utslag/erytem, måste behandlingen med docetaxel avbrytas omedelbart och adekvat terapi inledas. Patienter som har utvecklat svåra överkänslighetsreaktioner bör ej på nytt få docetaxel. Patienter som tidigare har haft en överkänslighetsreaktion mot paklitaxel kan vara i riskzonen för att utveckla överkänslighetsreaktion mot docetaxel, inklusive en mer allvarlig överkänslighetsreaktion. Dessa patienter bör noggrant övervakas vid initiering av docetaxelbehandling.

Hud

Lokal hudrodnad på extremiteterna (handflata och fotsula) med ödem följt av avfällning av huden har observerats. Svåra symtom, såsom hudutslag följt av avfällning av huden, vilka lett till uppehåll eller avbrott av docetaxelbehandlingen har rapporterats (se avsnitt 4.2).

Allvarliga hudbiverkningar (SCAR) såsom Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) har rapporterats vid docetaxelbehandling. Patienter ska informeras om tecken och symtom på allvarliga hudmanifestationer och noga övervakas. Om tecken och symtom som tyder på dessa reaktioner uppträder bör utsättning av docetaxel övervägas.

Vätskeretention

Patienter med svår vätskeretention såsom pleurautgjutning, perikardiell utgjutning och ascites bör övervakas noga.

Andningspåverkan

Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), interstitiell pneumoni/pneumonit, interstitiell lungsjukdom, lungfibros och respiratorisk svikt har rapporterats och kan associeras med dödlig utgång. Fall med strålningspneumonit har rapporterats hos patienter som fått samtidig radioterapi. Om nya eller förvärrade pulmonella symtom utvecklas, bör patienter övervakas noga, utredas snabbt och behandlas på lämpligt sätt. Docetaxelterapi rekommenderas att avbrytas tills diagnos ställts. Tidig användning av stödjande vårdåtgärder kan bidra till att förbättra tillståndet. Nyttan med att återuppta behandling med docetaxel måste noga utvärderas.

Patienter med leverinsufficiens

Patienter som behandlas med docetaxel vid en dos av 100 mg/m² som monoterapi och som har transaminaser (ALAT och/eller ASAT) högre än 1,5 gånger den övre normalvärdesgränsen samtidigt med alkaliska fosfataser på mer än 2,5 gånger den övre normalvärdesgränsen, löper högre risk att utveckla svåra biverkningar såsom ”toxic deaths” inkluderande sepsis och gastrointestinal blödning vilken kan vara livshotande, febril neutropeni, infektioner, trombocytopeni, stomatit och asteni. Därför är den rekommenderade dosen av docetaxel till patienter med förhöjda levervärden 75 mg/m² och leverfunktionstester bör göras innan behandlingen påbörjas och före varje cykel (se avsnitt 4.2). Till patienter med serumbilirubin högre än normalvärdesgränsen och/eller ASAT/ALAT-värden på mer än 3,5 gånger den övre normalvärdesgränsen som samtidigt har alkaliska fosfataser högre än 6 gånger övre normalvärdesgränsen, kan ingen rekommendation angående dosreduktion ges och docetaxel bör ej användas om inte strikt indikation föreligger. I den pivotala kliniska prövningen där man kombinerade cisplatin och 5-fluorouracil för behandling av patienter med adenocarcinom i magsäcken, exkluderades patienter med ALAT och/eller ASAT > 1,5 x ULN i kombination med alkaliska fosfataser > 2,5 x ULN, och bilirubin > 1 x ULN; För dessa patienter, kan ingen dosreduktion rekommenderas och docetaxel bör endast användas om strikt indikation föreligger. Inga data finns tillgängliga för patienter med nedsatt leverfunktion som behandlats med docetaxel i kombination vid de övriga indikationerna.

Patienter med njurinsufficiens

Inga data finns tillgängliga för patienter med gravt nedsatt njurfunktion som behandlats med docetaxel.

Nervsystemet

Utveckling av svår perifer neurotoxicitet kräver dosreduktion (se avsnitt 4.2).

Hjärttoxicitet

Hjärtsvikt har observerats hos patienter som behandlats med docetaxel i kombination med trastuzumab, speciellt efter antracyclinnehållande (doxorubicin eller epirubicin) kemoterapi. Den kan vara måttlig till allvarlig och har varit förenad med dödsfall (se avsnitt 4.8).

Alla patienter som bedöms lämpliga för behandling med docetaxel i kombination med trastuzumab ska genomgå initial hjärtundersökning. Hjärtfunktionen bör kontrolleras ytterligare under behandling (t ex var tredje månad) för att underlätta identifieringen av patienter som utvecklar hjärtsvikt. För mer detaljer, se produktresumé för trastuzumab.

Ventrikulär arytm i inklusive ventrikulär takykardi (ibland dödlig) har rapporterats hos patienter som behandlats med docetaxel i kombinationsregimer innehållande doxorubicin, 5-fluorouracil och/eller cyklofosamid (se avsnitt 4.8). Initial hjärtanalys rekommenderas innan behandlingsstart.

Ögonpåverkan

Cystiskt makulaödem (CMO) har rapporterats hos patienter som behandlats med docetaxel. Patienter med nedsatt syn ska snarast genomgå en noggrann oftamologisk undersökning. I fall där CMO

diagnosticeras ska behandlingen med docetaxel avslutas och lämplig behandling sättas in (se avsnitt 4.8).

Sekundära primära maligniteter

Sekundära primära maligniteter har rapporterats när docetaxel gavs i kombination med cancerbehandlingar som är kända för att vara associerade med sekundära primära maligniteter. Sekundära primära maligniteter (inklusive akut myeloid leukemi, myelodysplastiskt syndrom och non-Hodgkins lymfom) kan inträffa flera månader eller år efter behandling med docetaxel. Patienterna bör övervakas för sekundära primära maligniteter (se avsnitt 4.8).

Tumörlyssyndrom

Tumörlyssyndrom har rapporterats med docetaxel efter den första eller den andra cykeln (se avsnitt 4.8). Patienter med risk för tumörlyssyndrom (t.ex. med nedsatt njurfunktion, hyperuricemi, stor tumörbörda, snabb progression) bör övervakas noggrant. Korrigerig av dehydrering och behandling av höga urinsyranivåer rekommenderas innan behandlingen påbörjas.

Övrigt

Fertila kvinnor måste använda preventivmedel under behandlingen och i 2 månader efter att behandlingen med docetaxel har upphört. Män måste använda preventivmedel under behandlingen och i 4 månader efter att behandlingen med docetaxel har upphört (se avsnitt 4.6).

Undvik samtidig behandling med potenta CYP3A4-hämmare (t ex ketokonazol, itraconazol, klaritromycin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telitromycin och voriconazol) (se avsnitt 4.5).

Ytterligare försiktighetsåtgärder vid adjuvant behandling av bröstcancer

Svåra neutropenier

För patienter som får svåra neutropenier (långvarig neutropeni, febril neutropeni eller infektion) bör profylaktisk G-CSF och dosreduktion övervägas (se avsnitt 4.2).

Gastrointestinala reaktioner

Symtom såsom tidig buksmärta och ömhet, feber, diarré med eller utan neutropeni kan vara tidiga tecken på allvarlig gastrointestinal toxicitet och bör utvärderas och behandlas snarast.

Kronisk hjärtinsufficiens (CHF)

Patienter bör undersökas för symtom av kronisk hjärtinsufficiens under behandling och uppföljningsperiod. Hos patienter behandlade med TAC-regim för lymfkörtelpositiv bröstcancer har risken för kronisk hjärtinsufficiens (CHF) varit högre under det första året efter behandling (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Patienter med 4+ noder

Eftersom fördelen som observerades hos patienter med 4+ noder inte var statistiskt signifikant vad gäller sjukdomsfri överlevnad (DFS) och total överlevnad (OS) är det positiva förhållandet mellan nytta och risk för TAC hos patienter med 4+ noder inte fullt definierat vid den finala analysen (se avsnitt 5.1).

Äldre

Försiktighetsåtgärder vid adjuvant behandling av bröstcancer

Tillgänglig data är begränsad avseende patienter äldre än 70 år och behandling med docetaxel i kombination med doxorubicin och cyklofosamid.

Försiktighetsåtgärder vid behandling av kastrationsresistent prostatacancer

Av de 333 patienter som behandlades med docetaxel var tredje vecka i en prostatacancerstudie (TAX 327), var 209 patienter 65 år eller äldre och 68 patienter äldre än 75 år. Incidensen av relaterade nagelförändringar var $\geq 10\%$ högre hos patienter ≥ 65 år jämfört med yngre patienter som

behandlades med docetaxel var tredje vecka. Incidensen av relaterad feber, diarré, anorexi och perifert ödem var $\geq 10\%$ högre hos patienter som var 75 år eller äldre jämfört med patienter yngre än 65 år.

Försiktighetsåtgärder vid behandling av adenocarcinom i magsäcken

Av de 300 (221 patienter i fas III delen och 79 patienter i fas II delen av studien) patienter som behandlades med docetaxel i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil i magsäckscancer studien, var 74 patienter 65 år eller äldre och 4 patienter var 75 år eller äldre. Incidensen av allvarliga biverkningar var högre hos de äldre jämfört med yngre patienter. Incidensen av följande biverkningar (alla grader): letargi, stomatit, neutropena infektioner förekom med en frekvens $\geq 10\%$ högre hos patienter som var 65 år eller äldre jämfört med yngre patienter. Äldre som behandlas med TCF bör övervakas noga.

Hjälpämnen

Docetaxel Ebewe innehåller etanol

Detta läkemedel innehåller 265 mg alkohol (etanol) per ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, motsvarande 26 % w/w. Mängden i 1 ml av detta läkemedel motsvarar 7 ml öl eller 3 ml vin.

En dos av 100 mg/m² av detta läkemedel som ges till en vuxen som väger 70 kg ger en exponering av 71 mg/kg etanol vilket kan orsaka förhöjd alkoholkoncentration i blodet motsvarande ungefär 11,8 mg/100 ml.

Som jämförelse, för en vuxen som dricker ett glas vin eller 500 ml öl, är alkoholkoncentrationen i blodet troligtvis ungefär 50 mg/100 ml.

Samtidig användning av läkemedel som innehåller t.ex. propylenglykol eller etanol, kan leda till ackumulering av etanol och orsaka biverkningar, särskilt hos yngre barn med låg eller outvecklad metaboliseringsförmåga.

Skadligt för personer som lider av alkoholism.

Ska uppmärksammas av gravida eller ammande kvinnor, barn och högriskgrupper såsom patienter med leversjukdom eller epilepsi.

Hänsyn bör tas till möjliga effekter på det centrala nervsystemet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Mängden alkohol i detta läkemedel kan påverka effekten av andra läkemedel.

In vitro studier har visat att metabolismen av docetaxel kan modifieras vid samtidig administrering av medel som inducerar, hämmar eller metaboliseras via (och sålunda kan hämma enzymet kompetitivt) cytokrom P450-3A, såsom ciklosporin, ketokonazol och erytromycin. Försiktighet skall därför iakttas vid samtidig behandling med docetaxel och dessa läkemedel, då det finns en potentiell risk för interaktion av betydelse.

Vid kombination med CYP3A4-hämmare, kan förekomsten av docetaxelrelaterade biverkningar öka, som en följd av minskad metabolism. Om samtidig användning av en potent CYP3A4-hämmare (t.ex. ketokonazol, itraconazol, klaritromycin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telitromycin och vorikonazol) inte kan undvikas, är noggrann klinisk övervakning motiverad och en dosjustering av docetaxel kan vara lämpligt vid samtidig behandling med den potenta CYP3A4-hämmaren (se avsnitt 4.4). I en farmakokinetisk studie med 7 patienter ledde samtidig administrering av docetaxel och den kraftiga CYP3A4-hämmaren ketokonazol till en signifikant minskning av docetaxels clearance med 49%.

Farmakokinetiken av docetaxel i närvaro av prednison har studerats hos patienter med metastaserande prostatacancer. Docetaxel metaboliseras av CYP3A4 och det är känt att prednison inducerar CYP3A4.

Någon statistiskt signifikant effekt av prednison på docetaxels farmakokinetik har ej observerats.

Docetaxel är höggradigt proteinbundet (> 95 %). Eventuella *in vivo* interaktioner mellan docetaxel och andra samtidigt administrerade läkemedel har inte undersökts. Emellertid har *in vitro* interaktioner med starkt proteinbundna substanser, såsom erytromycin, difenhydramin, propranolol, propafenon, fenytoin, salicylat, sulfametoxazol och natriumvalproat, inte visat sig påverka proteinbindningen av docetaxel. Detta gäller även dexametason. Docetaxel påverkar inte bindningen av digitoxin.

Farmakokinetiken för docetaxel, doxorubicin och cyklofosamid påverkades inte vid samtidig administrering. Begränsade data från en okontrollerad studie tydde på en interaktion mellan docetaxel och karboplatin. När karboplatin kombinerades med docetaxel ökade clearance av karboplatin till värden ca 50 % högre än vad som tidigare rapporterats vid karboplatin monoterapi.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Preventivmedel till män och kvinnor

Fertila kvinnor och män som får docetaxel skall avrådas från att bli gravida och från att skaffa barn samt rådas att omedelbart informera behandlande läkare om detta skulle inträffa.

På grund av risken för genotoxicitet med docetaxel (se avsnitt 5.3) måste fertila kvinnor använda en effektiv preventivmetod under behandlingen och i 2 månader efter att behandlingen med docetaxel har upphört. Män måste använda en effektiv preventivmetod under behandlingen och i 4 månader efter att behandlingen med docetaxel har upphört.

Graviditet

Ingen information finns beträffande användningen av docetaxel till gravida kvinnor. Docetaxel har visats vara både embryotoxiskt och fetotoxiskt hos kanin och råtta, samt reducerar fertiliteten hos råtta. Liksom andra cytotoxiska läkemedel kan docetaxel orsaka fosterskada när det ges till gravida kvinnor. Docetaxel skall användas under graviditet endast då det är absolut indicerat.

Amning

Docetaxel är en lipofil substans men det är inte känt om docetaxel utsöndras i modersmjölk. På grund av den potentiella risken för biverkningar hos det diande barnet skall amning avbrytas så länge behandling med docetaxel pågår.

Fertilitet

Djurstudier har visat att docetaxel kan påverka den manliga fertiliteten (se avsnitt 5.3). Män som behandlas med docetaxel måste därför söka rådgivning om bevarande av sperma innan behandlingen påbörjas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts på förmågan att köra bil eller framföra fordon. Mängden alkohol i detta läkemedel och läkemedlets biverkningar kan försämra förmågan att framföra fordon eller använda maskiner (se avsnitt 4.4 och 4.8). Patienter ska därför varnas för möjlig påverkan av förmågan att framföra fordon eller använda maskiner som mängden alkohol i detta läkemedel och läkemedlets biverkningar kan ge. Patienter ska avrådas från att framföra fordon eller använda maskiner om de upplever dessa biverkningar under behandling.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil för alla indikationer

Rapporter om biverkningar som bedömts vara troligen eller möjligen relaterade till behandling med docetaxel har inhämtats hos:

- 1312 respektive 121 patienter som behandlats med 100 mg/m² respektive 75 mg/m² docetaxel som monoterapi
- 258 patienter som erhöll docetaxel i kombination med doxorubicin
- 406 patienter som erhöll docetaxel i kombination med cisplatin
- 92 patienter som erhöll docetaxel i kombination med trastuzumab
- 255 patienter som erhöll docetaxel i kombination med capecitabin
- 332 patienter (TAX 327) som erhöll docetaxel i kombination med prednison eller prednisolon (kliniskt viktiga behandlingsrelaterade biverkningar redovisas)
- 1276 patienter (744 och 532 i TAX 316 respektive GEICAM 9805) som erhöll docetaxel i kombination med doxorubicin och cyklofosfamid (kliniskt viktiga behandlingsrelaterade oönskade händelser är presenterade).
- 300 magsäckscancerpatienter (221 patienter i fas III delen och 79 patienter i fas II delen av studien) som erhöll docetaxel i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil (kliniskt viktiga behandlingsrelaterade oönskade händelser är presenterade)
- 174 och 251 huvud- och halscancerpatienter som erhöll docetaxel i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil (kliniskt viktiga behandlingsrelaterade oönskade händelser är presenterade).

Reaktionerna har beskrivits genom användande av NCI Common Toxicity Criteria (grad 3 = G3; grad 3-4 = G3/4; grad 4 = G4) samt COSTART- och MedDRA-termerna.

Frekvenserna definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

De vanligaste rapporterade biverkningarna av docetaxel i singelterapi är: neutropeni (som var reversibel och icke kumulativ: mediantiden till nadirvärde var 7 dagar och mediandurationen av allvarlig neutropeni (< 500 celler/mm³) var 7 dagar), anemi, alopeci, illamående, kräkning, stomatit, diarré och asteni. Svårighetsgraden av biverkningar av docetaxel kan öka när docetaxel ges i kombination med andra cytostatiska medel.

Vid kombination med trastuzumab redovisas oönskade händelser (alla grader) som rapporterats i $\geq 10\%$. En ökad incidens av allvarliga oönskade händelser (40% jämfört med 31%) och oönskade händelser grad 4 (34% jämfört med 23%) vid kombination med trastuzumab jämfört med docetaxel i monoterapi.

Vid kombination med capecitabin redovisas de vanligaste behandlingsrelaterade biverkningar ($\geq 5\%$) som rapporterats i en fas III-studie på bröstcancer hos patienter som sviktat på antracyclinbehandling (se produktresumé för capecitabin).

Följande biverkningar observeras vanligen för docetaxel:

Immunsystemet

Överkänslighetsreaktioner har vanligen uppträtt inom några minuter efter start av infusion med docetaxel. Reaktionerna var oftast milda till måttliga. De vanligast rapporterade symtomen var blodvallningar, utslag med eller utan klåda, tryck över bröstet, ryggsmärta, dyspné, feber eller frossa. Svåra reaktioner utgjordes av hypotoni och/eller bronkospasm eller generaliserat utslag/erytem (se avsnitt 4.4).

Centrala och perifera nervsystemet

Utveckling av svår perifer neurotoxicitet kräver dosreduktion (se avsnitt 4.2 och 4.4). Milda till måttliga neurosensoriska symptom karaktäriseras av parestesi, dysestesi eller smärta inklusive brännande känsla. Neuromotoriska symptom är i huvudsak karaktäriserade av svaghetskänsla.

Hud och subkutan vävnad

Reversibla hudbiverkningar har observerats och bedömdes vanligen som milda till måttliga. Reaktionerna karaktäriseras av utslag med lokala utslag främst på händer och fötter (inklusive allvarliga hand- och fotsyndrom), men också på armar, ansikte, bröstorg och ofta associerat med klåda. Utslagen kom oftast inom en vecka efter docetaxelinfusionen. Mindre vanligt förekommande var svåra symptom såsom utslag följt av avfällning, vilket i sällsynta fall har lett till uppehåll eller avbrott i docetaxel-behandlingen (se avsnitt 4.2 och 4.4). Kraftiga nagelförändringar karaktäriserade av hypo- eller hyperpigmentering och ibland smärta och onykols.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Reaktioner på infusionsstället var i allmänhet milda och utgjordes av hyperpigmentering, inflammation, rodnad eller torrhet i huden, flebit eller extravasering samt svullnad av venen. Vätskeretention i form av perifer ödem, samt mer sällsynt pleurautgjutning, perikardiell utgjutning, ascites och viktökning har rapporterats. Det perifer ödemet startar vanligen i de nedre extremiteterna och kan bli generaliserat med en viktökning på 3 kg eller mer. Vätskeretentionen är kumulativ med avseende på incidens och svårighetsgrad (se avsnitt 4.4).

Tabell över biverkningar vid bröstcancer för Docetaxel Ebewe 100 mg/m² monoterapi

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektioner (G3/4: 5,7 %, inklusive sepsis och pneumoni, dödlig hos 1,7 %)	Infektion associerad med G4 neutropeni (G3/4: 4,6 %)	
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G4: 76,4 %), anemi (G3/4: 8,9 %), febril neutropeni	Trombocytopeni (G4: 0,2 %)	
Immunsystemet	Hypersensitivitet (G3/4: 5,3 %)		
Metabolism och nutrition	Anorexi		
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3: 4,1 %), perifer motorisk neuropati (G3/4: 4 %), smakförändring (svår: 0,07 %)		
Hjärtat		Arrytmi (G3/4: 0,7 %)	Hjärtsvikt
Blodkärl		Hypotoni, hypertension, blödning	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné (svår: 2,7 %)		
Magtarmkanalen	Stomatit (G3/4: 5,3 %), diarré (G3/4: 4 %), illamående (G3/4: 4 %), kräkning (G3/4: 3 %)	Förstoppning (svår: 0,2 %), buksmärta (svår: 1 %), gastrointestinal blödning (svår: 0,3 %)	Esofagit (svår: 0,4 %)

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Hud och subkutan vävnad	Alopeci, hudreaktioner (G3/4: 5,9 %), nagelförändringar (svåra: 2,6 %)		
Muskuloskeletal systemet och bindväv	Myalgi (svår: 1,4 %)	Artralgi	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vätskeretention (svår: 6,5 %), asteni (svår: 11,2 %), smärta	Reaktion på infusionsstället, bröstsmärta utan hjärtpåverkan (svår: 0,4 %)	
Undersökningar		G3/4 bilirubin stegring (< 5 %), G3/4 stegring av alkaliska fosfataser (< 4 %), G3/4 ASAT stegring (< 3 %), G3/4 ALAT stegring (< 2 %)	

Beskrivning av utvalda biverkningar vid bröstcancer för DocetaxelEbewe 100 mg/m² monoterapi

Blodet och lymfsystemet

Sällsynta: Blödningar associerade med G3/4 trombocytopeni.

Centrala och perifera nervsystemet

Dokumentation avseende reversibilitet finns tillgänglig för 35,3 % av patienterna som utvecklat neurotoxicitet efter behandling med docetaxel monoterapi 100 mg/m². Biverkningarna var spontant reversibla inom 3 månader.

Hud och subkutan vävnad

Mycket sällsynta: ett fall av icke-reversibel alopeci i slutet av studien. 73 % av hudreaktionerna var reversibla inom 21 dagar.

Allmänna symtom och/eller symptom vid administrationsstället

Kumulativ mediandos till avbrott i behandlingen var mer än 1000 mg/m² och tiden till dess att vätskeretentionen gick tillbaka var i median 16,4 veckor (spridning 0–42 veckor). Debuten av måttlig till svår vätskeretention är fördröjd hos patienter med premedicinering (kumulativ mediandos 818,9 mg/m²) jämfört med patienter utan premedicinering (kumulativ mediandos 489,7 mg/m²). Vätskeretention har dock rapporterats under tidiga behandlingscykler hos några patienter.

Tabell över biverkningar vid icke småcellig lungcancer för DocetaxelEbewe 75 mg/m² monoterapi

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektioner (G3/4: 5 %)	
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G4: 54,2 %), anemi (G3/4: 10,8 %), trombocytopeni (G4: 1,7 %)	Febril neutropeni

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktioner (inga svåra)
Metabolism och nutrition	Anorexi	
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 0,8 %)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 2,5 %)
Hjärtat		Arytmi (inga svåra)
Blodkärl		Hypotoni
Magtarmkanalen	Illamående (G3/4: 3,3 %), stomatit (G3/4: 1,7 %), kräkning (G3/4: 0,8 %), diarré (G3/4: 1,7 %)	Förstoppning
Hud och subkutan vävnad	Alopeci, hudreaktioner (G3/4: 0,8 %)	Nagelförändringar (svåra: 0,8 %)
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni (svår: 12,4 %), vätskeretention (svår: 0,8 %), smärta	
Undersökningar		G3/4 bilirubin stegring (<2 %)

Tabell över biverkningar vid bröstcancer för Docetaxel Ebewe 75 mg/m² i kombination med doxorubicin

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektioner (G3/4: 7,8 %)		
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G4: 91,7 %) anemi (G3/4: 9,4 %); febril neutropeni; trombocytopeni (G4: 0,8 %)		
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktioner (G3/4: 1,2 %)	
Metabolism och nutrition		Anorexi	
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3: 0,4 %)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0,4 %)	
Hjärtat		Hjärtsvikt, arytmier (inga svåra)	
Blodkärl			Hypotoni
Magtarmkanalen	Illamående (G3/4: 5 %), stomatit (G3/4: 7,8 %), diarré (G3/4: 6,2 %), kräkning (G3/4: 5 %), förstoppning		

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Hud och subkutan vävnad	Alopeci, nagelförändringar (svåra: 0,4 %), hudreaktioner (inga svåra)		
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni (svår: 8,1 %), vätskeretention (svår: 1,2 %), smärta	Reaktion på infusionsstället	
Undersökningar		G3/4 bilirubin stegring (< 2,5 %), G3/4 stegring av alkaliska fosfataser (< 2,5 %)	G3/4 ASAT stegring (< 1 %), G3/4 ALAT stegring (< 1 %)

Tabell över biverkningar vid icke småcellig lungcancer för DocetaxelEbewe 75 mg/m² i kombination med cisplatin

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektioner (G3/4: 5,7 %)		
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G4: 51,5 %), anemi (G3/4: 6,9 %), trombocytopeni (G4:0,5 %)	Febril neutropeni	
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner (G3/4: 2,5 %)		
Metabolism och nutrition	Anorexi		
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3: 3,7 %), perifer motorisk neuropati (G3/4: 2 %)		
Hjärtat		Arytmi (G3/4: 0,7 %)	Hjärtsvikt
Blodkärl		Hypotoni (G3/4: 0,7 %)	
Magtarmkanalen	Illamående (G3/4: 9,6 %), kräkning (G3/4: 7,6 %), diarré (G3/4: 6,4 %), stomatit (G3/4: 2 %)	Förstoppning	

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Hud och subkutan vävnad	Alopeci; nagelförändringar (svåra: 0,7 %), hudreaktioner (G3/4: 0,2 %)		
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi (svår: 0,5 %)		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni (svår: 9,9 %), vätskeretention (svår: 0,7 %), feber (G3/4: 1,2 %)	Reaktion på infusionsstället, smärta	
Undersökningar		G3/4 bilirubin stegring (2,1 %), 3/4 ALAT stegring (1,3 %)	G3/4 ASAT stegring (0,5 %), G3/4 stegring av alkaliska fosfataser (0,3 %)

Tabell över biverkningar vid bröstcancer för Docetaxel Ebewe 100 mg/m² i kombination med trastuzumab

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G3/4: 32 %), febril neutropeni (omfattande neutropeni associerad med feber och behandling med antibiotika) eller neutropen sepsis	
Metabolism och nutrition	Anorexi	
Psykiska störningar	Sömlöshet	
Centrala och perifera nervsystemet	Parestesi, huvudvärk, förändring av smakkänsla, hypestesi	
Ögon	Ökat tårflöde, konjunktivit	
Hjärtat		Hjärtsvikt
Blodkärl	Lymfödem	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Epistaxis, faryngolaryngeal smärta, nasofaryngit, dyspné, hosta, rinorré	
Magtarmkanalen	Illamående, diarré, kräkning, förstoppning, stomatit, dyspepsi, buksmärta	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci, erytem, hudutslag, nagelförändringar	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi, artralgi, smärta i extremiteterna, skelettsmärta, ryggsmärta	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni, perifert ödem, pyrexia, trötthet, slemhinneinflammation,	Letargi

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
	smärta, influensaliknande symtom, bröstsmärta, frossa	
Undersökningar	Viktökning	

Beskrivning av utvalda biverkningar vid bröstcancer för Docetaxel Ebewe 100 mg/m² i kombination med trastuzumab

Hjärtat

Symtomatisk hjärtsvikt rapporterades hos 2,2 % av de patienter som behandlades med docetaxel plus trastuzumab jämfört med 0 % av de patienter som behandlades med docetaxel som monoterapi. I docetaxel plus trastuzumabarmen hade 64 % tidigare behandlats med antracyclin som adjuvant terapi jämfört med 55 % i armen med docetaxel som monoterapi.

Blodet och lymfsystemet

Mycket vanliga: hematologisk toxicitet var ökad hos patienter som behandlades med trastuzumab och docetaxel jämfört med docetaxel i monoterapi (32 % neutropeni grad 3/4 mot 22 %, vid användning av NCI-CTC-kriterier). Notera att detta troligen är en underskattning då docetaxel i monoterapi vid en dos på 100 mg/m² resulterar i neutropeni hos 97 % av patienterna, 76 % av grad 4, baserat nadir. Incidensen av febril neutropeni/neutropen sepsis var också ökad hos patienter behandlade med trastuzumab plus docetaxel (23 % mot 17 % för patienter behandlade med docetaxel i monoterapi).

Tabell över biverkningar vid bröstcancer för Docetaxel Ebewe 75 mg/m² i kombination med capecitabin

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer		Oral candidiasis (G3/4: <1 %)
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G3/4: 63 %), anemi (G3/4: 10 %)	Trombocytopeni (G3/4: 3 %)
Metabolism och nutrition	Anorexi (G3/4: 1 %), minskad aptit	Dehydrering (G3/4: 2 %)
Centrala och perifera nervsystemet	Smakförändringar (G3/4: <1 %), parestesi (G3/4: <1 %)	Yrsel, huvudvärk (G3/4: <1 %), perifer neuropati
Ögon	Ökat tårflöde	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Halsont (G3/4: 2 %)	Dyspné (G3/4: 1 %), hosta (G3/4: <1 %), epistaxis (G3/4: <1 %)
Magtarmkanalen	Stomatit (G3/4: 18 %), diarré (G3/4: 14 %), illamående (G3/4: 6 %), kräkning (G3/4: 4 %), förstoppning (G3/4: 1 %), buksmärta (G3/4: 2 %), dyspepsi	Smärta i övre buken, muntorrhet
Hud och subkutan vävnad	Hand-fotsyndrom (G3/4: 24 %), alopeci (G3/4: 6 %), nagelförändringar (G3/4: 2 %)	Dermatit, erytematösa utslag (G3/4: <1 %), nagelfärgförändring, onykolys (G3/4: 1 %)
Muskuloskeletal systemet och bindväv	Myalgi (G3/4: 2 %), artralgi (G3/4: 1 %)	Smärta i extremiteterna (G3/4: <1 %), ryggsmärta (G3/4: 1 %)

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni (G3/4: 3 %), pyrexia (G3/4: 1 %) trötthet/svaghet (G3/4: 5 %) perifert ödem (G3/4: 1 %)	Letargi, smärta
Undersökningar		Viktminskning, G3/4 bilirubin stegring (9 %)

Tabell över biverkningar vid metastaserande kastrationsresistent prostatacancer för Docetaxel Ebewe 75 mg/m² i kombination med prednison eller prednisolon

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektion (G3/4: 3,3 %)	
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G3/4: 32 %), anemi (G3/4: 4,9 %)	Trombocytopenia (G3/4: 0,6 %), febril neutropeni
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktioner (G3/4: 0,6 %)
Metabolism och nutrition	Anorexi (G3/4: 0,6 %)	
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 1,2 %), smakförändringar (G3/4: 0 %)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0 %)
Ögon		Ökat tårflöde (G3/4: 0,6 %)
Hjärtat		Minskad vänsterkammarmfunktion (G3/4: 0,3 %)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Epistaxis (G3/4: 0 %), dyspné (G3/4: 0,6 %), hosta (G3/4: 0 %).
Magtarmkanalen	Illamående (G3/4: 2,4 %), diarré (G3/4: 1,2 %), stomatit/faryngit (G3/4: 0,9 %), kräkning (G3/4: 1,2 %)	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci, nagelförändringar (inga svåra)	Exfoliativt utslag (G3/4: 0,3 %)
Muskuloskeletal systemet och bindväv		Artralgi (G3/4: 0,3 %), myalgi (G3/4: 0,3 %)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet (G3/4: 3,9 %), vätskeretention (svår: 0,6 %)	

Tabell över biverkningar vid adjuvant behandling med Docetaxel Ebewe 75 mg/m² i kombination med doxorubicin och cyklofosamid hos patienter med nod-positiv (TAX316) och nod-negativ (GEICAM9805) bröstcancer – poolade data

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektion (G3/4: 2,4 %), neutropen infektion (G3/4: 2,6 %)		
Blodet och lymfsystemet	Anemi (G3/4: 3 %),		

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
	neutropeni (G3/4: 59,2 %), trombocytopeni (G3/4: 1,6 %), febril neutropeni (G3/4: NA)		
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktioner (G3/4: 0,6 %)	
Metabolism och nutrition	Anorexi (G3/4: 1,5 %)		
Centrala och perifera nervsystemet	Smakförändring (G3/4: 0,6 %), perifer sensorisk neuropati (G3/4: < 0,1 %)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0 %);	Synkope (G3/4: 0 %), neurotoxicitet (G3/4: 0 %), somnia (G3/4: 0 %)
Ögon	Konjunktivit (G3/4: < 0,1 %)	Ökat tårflöde (G3/4: < 0,1 %)	
Hjärtat		Arytmi (G3/4: 0,2 %);	
Blodkärl	Värmevallningar (G3/4: 0,5 %)	Hypotoni (G3/4: 0 %) Flebit (G3/4: 0 %)	Lymfödem (G3/4: 0 %)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Hosta (G3/4: 0 %)	
Magtarmkanalen	Illamående (G3/4: 5 %), stomatit (G3/4: 6 %), kräkning (G3/4: 4,2 %), diarré (G3/4: 3,4 %), förstoppning (G3/4: 0,5 %)	Buksmärta (G3/4: 0,4 %)	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci (kvarstående: < 3 %), hudåkommor (G3/4: 0,6 %), nagelförändringar (G3/4: 0,4 %)		
Muskuloskeletal systemet och bindväv	Myalgi (G3/4: 0,7 %), artralgi (G3/4: 0,2 %)		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Amenorré (G3/4: NA)		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni (G3/4: 10,0 %), feber (G3/4: NA), perifert ödem (G3/4: 0,2 %)		
Undersökningar		Viktökning (G3/4: 0 %), viktnedgång (G3/4: 0,2 %)	

Beskrivning av utvalda biverkningar för adjuvant behandling med DocetaxelEbewe 75 mg/m² i kombination med doxorubicin och cyklofosamid hos patienter med nod-positiv (TAX316) och nod-negativ (GEICAM9805) bröstcancer

Centrala och perifera nervsystemet

I studie TAX316 uppkom perifer sensorisk neuropati under behandlingsperioden och kvarstod under uppföljningsperioden hos 84 patienter (11,3 %) i TAC-armen och 15 patienter (2 %) i FAC-armen. Vid slutet av uppföljningsperioden (medianuppföljningstid på 8 år) observerades att perifer sensorisk neuropati fortfarande kvarstod hos 10 patienter (1,3 %) i TAC-armen och hos 2 patienter (0,3 %) i FAC-armen.

I studien GEICAM 9805 uppkom perifer sensorisk neuropati under behandlingen och kvarstod under uppföljningsperioden hos 10 patienter (1,9 %) i TAC-armen och 4 patienter (0,8 %) i FAC-armen. Vid slutet av uppföljningsperioden (medianuppföljningstid på 10 år och 5 månader) observerades att perifer sensorisk neuropati fortfarande kvarstod hos 3 patienter (0,6 %) i TAC-armen och hos 1 patient (0,2 %) i FAC-armen.

Hjärtat

I studie TAX316 hade 26 patienter (3,5 %) i TAC-armen och 17 patienter (2,3 %) i FAC-armen utvecklat kronisk hjärtinsufficiens. Alla utom en patient i varje arm diagnostiserades med CHF mer än 30 dagar efter behandlingsperioden. Två patienter i TAC-armen och 4 patienter i FAC-armen avled på grund av hjärtsvikt.

I GEICAM 9805 studien, utvecklade 3 patienter (0,6%) i TAC-armen och 3 patienter (0,6%) i FAC-armen kronisk hjärtinsufficiens under uppföljningstiden.

Vid slutet av uppföljningsperioden (faktisk medianuppföljningstid på 10 år och 5 månader) hade inga patienter CHF i TAC-armen och 1 patient i TAC-armen hade avlidit på grund av dilaterad kardiomyopati och man observerade att CHF kvarstod hos 1 patient (0,2 %) i FAC-armen.

Hud och subkutan vävnad

I studie TAX316 observerades alopeci vid uppföljning efter avslutad kemoterapi hos 687 av 744 TAC-patienter (92,3 %) och hos 645 av 736 FAC-patienter (87,6 %).

I slutet av uppföljningsperioden (faktisk median uppföljningstid på 8 år) observerades pågående alopeci hos 29 TAC-patienter (3,9 %) och 16 FAC-patienter (2,2 %).

I GEICAM 9805 studien hade alopeci som uppkommit under behandlingsperioden och kvarstod under uppföljningsperioden observerats för 49 patienter (9,2%) i TAC-armen och 35 patienter (6,7%) i FAC-armen. Alopecia relaterat till studieläkemedlet startade eller förvärrades under uppföljningsperioden på 42 patienter (7,9%) i TAC-armen och 30 patienter (5,8%) i FAC-armen. Vid slutet av uppföljningsperioden (medianuppföljningstid på 10 år och 5 månader) observerades att alopeci kvarstod hos 3 patienter (0,6 %) i TAC-armen och hos 1 patient (0,2 %) i FAC-armen.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

I TAX316 uppkom amenorré under behandlingsperioden och kvarstod under uppföljningsperioden efter avslutad kemoterapi. Det rapporterades hos 202 av 744 TAC-patienter (27,2 %) och 125 av 736 FAC-patienter (17,0 %). Man observerade att amenorré kvarstod vid slutet av uppföljningsperioden (medianuppföljningstid på 8 år) hos 121 av 744 TAC-patienter (16,3 %) och hos 86 FAC-patienter (11,7 %). I GEICAM 9805-studien observerades att amenorré som uppkom under behandlingsperioden kvarstod under uppföljningsperioden hos 18 patienter (3,4 %) i TAC-armen och 5 patienter (1,0 %) i FAC-armen. Vid slutet av uppföljningsperioden (medianuppföljningstid på 10 år och 5 månader) observerades amenorré fortfarande vara kvarstående hos 7 patienter (1,3 %) i TAC-armen och hos 4 patienter (0,8 %) i FAC-armen.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

I studie TAX316 uppkom perifert ödem under behandlingsperioden och kvarstod under uppföljningsperioden efter avslutad kemoterapi. Det observerades hos 119 av 744 TAC-patienter (16,0 %) och hos 23 av 736 FAC-patienter (3,1 %). Vid slutet av uppföljningsperioden (den faktiska medianuppföljningstiden på 8 år) var perifert ödem kvarstående hos 19 TAC-patienter (2,6 %) och hos 4 FAC-patienter (0,5 %). I studie TAX316 uppkom lymfödem under behandlingsperioden och kvarstod under uppföljningsperioden efter avslutad kemoterapi hos 11 av 744 TAC-patienter (1,5 %) och hos 1 av 736 FAC-patienter (0,1 %). Vid slutet av uppföljningsperioden (den faktiska medianuppföljningstiden på 8 år) observerades lymfödem vara kvarstående hos 6 TAC patienter (0,8 %) och 1 FAC patient (0,1 %). I studien TAX316 uppkom asteni under behandlingsperioden och

kvarstod i uppföljningsperioden efter avslutad kemoterapi hos 236 av 744 TAC-patienter (31,7 %) och 180 av 736 FAC-patienter (24,5 %). Vid slutet av uppföljningsperioden (den faktiska median uppföljningstiden på 8 år) observerades asteni vara kvarstående hos 29 TAC-patienter (3,9 %) och 16 FAC-patienter (2,2 %).

I studie GEICAM 9805 uppkom perifert ödem under behandlingsperioden och kvarstod under uppföljningsperioden hos 4 patienter (0,8 %) i TAC-armen och hos 2 patienter (0,4 %) i FAC-armen. Vid slutet av uppföljningsperioden (medianuppföljningstid på 10 år och 5 månader) hade inga patienter (0 %) i TAC-armen perifert ödem och det observerades vara kvarstående hos 1 patient (0,2 %) i FAC-armen. Lymfödem som uppkom under behandlingsperioden kvarstod under uppföljningsperioden hos 5 patienter (0,9 %) i TAC-armen och 2 patienter (0,4 %) i FAC-armen. Vid slutet av uppföljningsperioden observerades att lymfödem kvarstod hos 4 patienter (0,8 %) i TAC-armen och hos 1 patient (0,2 %) i FAC-armen. Asteni som uppkom under behandlingsperioden och kvarstod under uppföljningsperioden observerades hos 12 patienter (2,3 %) i TAC-armen och 4 patienter (0,8 %) i FAC-armen. Vid slutet av uppföljningsperioden observerades asteni vara kvarstående hos 2 patienter (0,4 %) i TAC-armen och hos 2 patienter (0,4 %) i FAC-armen.

Akut leukemi / Myelodysplastiskt syndrom

Efter 10 års uppföljning i studie TAX316 hade akut leukemi rapporterats hos 3 av 744 TAC-patienter (0,4 %) och hos 1 av 736 FAC-patienter (0,1 %). En TAC-patient (0,1 %) och 1 FAC-patient (0,1 %) avled på grund av AML under uppföljningsperioden (medianuppföljningstid 8 år). Myelodysplastiskt syndrom rapporterades hos 2 av 744 TAC-patienter (0,3 %) och hos 1 av 736 FAC-patienter (0,1 %). Efter 10 års uppföljning i GEICAM 9805-studien, utvecklades akut leukemi hos 1 av 532 (0,2%) patienter i TAC-armen. Inga fall rapporterades hos patienter i FAC-armen. Inga patienter diagnosticerades med myelodysplastiskt syndrom i någon av behandlingsgrupperna.

Neutropena komplikationer

Nedanstående tabell visar att incidensen av Grad 4 neutropeni, febril neutropeni och neutropen infektion, minskade hos patienter som erhöll primär G-CSF profylax efter att detta blev obligatoriskt i TAC-armen – GEICAM studien.

Neutropena komplikationer hos patienter som får TAC med eller utan primär G-CSF profylax (GEICAM 9805)

	<u>Utan primär G-CSF profylax</u> (n = 111) n (%)	<u>Med primär G-CSF profylax</u> (n = 421) n (%)
Neutropeni (Grad 4)	104 (93,7)	135 (32,1)
Febril neutropeni	28 (25,2)	23 (5,5)
Neutropen infektion	14 (12,6)	21 (5,0)
Neutropen infektion (Grad 3-4)	2 (1,8)	5 (1,2)

Tabell över biverkningar vid adenocarcinom i magsäcken för Docetaxel Ebewe 75 mg/m² i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Neutropen infektion, infektion (G3/4: 11,7 %)	
Blodet och lymfsystemet	Anemi (G3/4: 20,9 %), neutropeni (G3/4: 83,2 %), trombocytopeni (G3/4: 8,8 %), febril neutropeni	
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner (G3/4: 1,7)	

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
Metabolism och nutrition	Anorexi (G3/4: 11,7 %)	
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 8,7 %)	Yrsel (G3/4: 2,3 %), perifer motorisk neuropati (G3/4: 1,3 %)
Ögon		Ökat tårflöde (G3/4: 0 %)
Öron och balansorgan		Nedsatt hörsel (G3/4: 0 %)
Hjärtat		Arytmi (G3/4: 1,0 %)
Magtarmkanalen	Diarré (G3/4: 19,7 %), illamående (G3/4: 16 %), stomatit (G3/4: 23,7 %), kräkning (G3/4: 14,3 %)	Förstoppning (G3/4: 1,0 %), gastrointestinal smärta (G3/4: 1,0 %), esofagit/dysfagit/odynofagi (G3/4: 0,7 %)
Hud och subkutan vävnad	Alopeci (G3/4: 4,0 %)	Utslag/klåda (G3/4: 0,7 %), nagelförändringar (G3/4: 0,7 %), hudexfoliering (G3/4: 0 %)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Letargi (G3/4: 19,0 %), pyrexia (G3/4: 2,3 %), vätskeretention (svår/livshotande: 1 %)	

Beskrivning av utvalda biverkningar vid adenocarcinom i magsäcken för Docetaxel Ebewe 75 mg/m² i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil

Blodet och lymfsystemet

Febril neutropeni och neutropena infektioner förekom hos 17,2 respektive 13,5 % av patienterna oberoende av G-CSF-användning. G-CSF användes som sekundär profylax för 19,3 % av patienterna (10,7 % av cyklerna). Febril neutropeni och neutropena infektioner förekom hos 12,1 respektive 3,4 % av patienterna när de erhöll profylaktisk G-CSF, hos 15,6 respektive 12,9 % av patienterna som inte erhöll profylaktisk G-CSF (se avsnitt 4.2).

Tabell över biverkningar vid huvud- halscancer för Docetaxel Ebewe 75 mg/m² i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil

- Induktionsbehandling med cytostatika följt av radioterapi (TAX 323)

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektion (G3/4:6,3 %), neutropen infektion		
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)		Cancersmärta (G3/4: 0,6 %)	
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G3/4:76,3 %), anemi (G3/4: 9,2), trombocytopeni (G3/4: 5,2 %)	Febril neutropeni	
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktioner (inga allvarliga)	
Metabolism och nutrition	Anorexi (G3/4: 0,6 %)		
Centrala och perifera nervsystemet	Dysgeusi/Parosmi, perifer sensorisk neuropati (G3/4: 0,6%)	Yrsel	
Ögon		Ökat tårflöde, konjunktivit	
Öron och balansorgan		Nedsatt hörsel	
Hjärtat		Hjärtmuskelischemi (G3/4: 1,7 %)	Arytmi (G3/4: 0,6 %)
Blodkärl		Venösa sjukdomar (G3/4: 0,6 %)	
Magtarmkanalen	Illamående (G3/4: 0,6%), stomatit (G3/4: 4,0%), diarré (G3/4:2,9 %), kräkning (G3/4:0,6 %)	Förstoppning, esofagit/dysfagit/odynofagi (G3/4: 0,6 %), gastrointestinal smärta, dyspepsi, gastrointestinal blödning (G3/4: 0,6 %)	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci (G3/4:10,9 %)	Utslag/klåda, torr hud, hudexfoliering (G3/4: 0,6 %)	
Muskuloskeletal systemet och bindväv		Myalgi (G3/4: 0,6 %)	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Letargi (G3/4: 3,4 %), pyrexi (G3/4:0,6 %), vätskeretention, ödem		
Undersökningar		Viktökning	

- Induktionsbehandling med cytostatika följt av kemoradioterapi (TAX 324)

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektion (G3/4: 3,6 %)	Neutropen infektion	
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)		Cancersmärta (G3/4: 1,2 %)	
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G3/4:83,5 %), anemi (G3/4:12,4 %), trombocytopeni (G3/4: 4,0 %), febril neutropeni		
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktioner
Metabolism och nutrition	Anorexi (G3/4: 12,0 %)		
Centrala och perifera nervsystemet	Dysgeusi/Parosmi (G3/4: 0,4 %), perifer sensorisk neuropati (G3/4: 1,2 %)	Yrsel (G3/4: 2,0 %), perifer motorisk neuropati (G3/4: 0,4 %)	
Ögon		Ökat tårflöde	Konjunktivit
Öron och balansorgan	Nedsatt hörsel (G3/4: 1,2 %)		
Hjärtat		Arytmi (G3/4: 2,0 %)	Hjärtmuskelschemi
Blodkärl			Venösa sjukdomar
Magtarmkanalen	Illamående (G3/4: 13,9 %), stomatit (G3/4:20,7 %), kräkning (G3/4: 8,4 %), diarré (G3/4: 6,8 %), esofagit/dysfagit/odynofagi (G3/4: 12,0 %), förstoppning (G3/4: 0,4 %)	Dyspepsi (G3/4: 0,8 %), gastrointestinal smärta (G3/4: 1,2 %), gastrointestinal blödning (G3/4:0,4 %)	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci (G3/4: 4,0 %), utslag/klåda	Torr hud, deskvamation	
Muskuloskeletal systemet och bindväv		Myalgi (G3/4: 0,4 %)	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Letargi (G3/4: 4,0 %), pyrexia (G3/4: 3,6 %), vätskeretention (G3/4: 1,2 %), ödem (G3/4: 1,2 %)		
Undersökningar	Viktninskning		Viktökning

Erfarenheter efter marknadsföring

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)

Sekundära primära maligniteter (ingen känd frekvens), inklusive non-Hodgkins-lymfom, har rapporterats i samband med docetaxel vid användning i kombination med andra cancerbehandlingar som är kända för att vara associerade med sekundära primära maligniteter. Akut myeloid leukemi och

myelodysplastiskt syndrom har rapporterats (frekvens mindre vanlig) i pivotala kliniska studier i bröstcancer med TAC-regim.

Blodet och lymfsystemet

Benmärgssuppression och andra hematologiska biverkningar har rapporterats. Disseminerad intravaskulär koagulation (DIC), ofta i samband med sepsis eller multiorgansvikt har rapporterats.

Immunsystemet

Fall av anafylaktisk chock, i vissa fall dödlig, har rapporterats.

Överkänslighetsreaktioner (ingen känd frekvens) har rapporterats med docetaxel hos patienter som tidigare upplevde överkänslighetsreaktioner mot paklitaxel.

Centrala och perifera nervsystemet

Sällsynta fall av krampanfall eller övergående medvetandeförlust har observerats vid administrering av docetaxel. Dessa reaktioner uppträder ibland under infusion av läkemedlet.

Ögon

Mycket sällsynta fall av övergående synrubbingar (blix, blinkljus, skotom) har rapporterats, vanligtvis uppträdande under infusion av läkemedlet och i samband med överkänslighetsreaktioner. Dessa synrubbingar var reversibla vid avbrytande av infusionen. Sällsynta fall av ökat tårflöde med eller utan konjunktivit har rapporterats, liksom fall av tårkanalstenos, vilket lett till besvär med alltför stora tår mängder. Fall av cystisktmakulaödem (CMO) har rapporterats hos patienter som behandlats med docetaxel.

Öron och balansorgan

Sällsynta fall av ototoxicitet, hörselsjukdomar och/eller hörselnedsättning har rapporterats.

Hjärtat

Sällsynta fall av myokardinfarkt har rapporterats.

Ventrikulär arytm i inklusive ventrikulär takykardi (ingen känd frekvens), ibland dödlig, har rapporterats hos patienter som behandlats med docetaxel i kombinationsbehandling med doxorubicin, 5-fluorouracil och/eller cyklofosamid.

Blodkärl

Venösa tromboemboliska händelser har rapporterats i sällsynta fall.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

ARDS ("Acute Respiratory Distress Syndrome") och fall av interstitiell pneumoni/pneumonit, interstitiell lungsjukdom, lungfibros och andningssvikt, ibland dödlig, har rapporterats i sällsynta fall. Sällsynta fall av strålningsorsakad pneumonit har rapporterats hos patienter som erhållit samtidig strålbehandling.

Magtarmkanalen

Sällsynta fall av enterokolit, inkluderande kolit, ischemisk kolit och neutropen enterokolit har rapporterats med potentiellt dödlig utgång som följd (ingen känd frekvens).

Sällsynta fall av dehydrering har rapporterats till följd av gastrointestinala besvär såsom enterokolit och gastrointestinal perforation.

Sällsynta fall av tarmvred och intestinal obstruktion har rapporterats.

Lever och gallvägar

Mycket sällsynta fall av hepatit, ibland med dödlig utgång främst hos patienter som redan har störningar i leverfunktionen, har rapporterats.

Hud och subkutan vävnad

Fall av kutan lupus erythematosus, bullösa utslag som erythema multiforme och allvarliga hudbiverkningar såsom Stevens-Johnsons syndrom (SJS), Toxisk Epidermal Nekrolys (TEN) och Akut Generaliserad Exantematös Pustulos (AGEP) har rapporterats vid behandling med docetaxel.

I vissa fall kan andra bidragande faktorer ha medverkat till utvecklingen av detta. Sklerodermiliknande förändringar som ofta föregås av perifera lymfödem har rapporterats vid behandling med docetaxel. Fall av permanent alopeci (ingen känd frekvens) har rapporterats.

Njurar och urinvägar

Nedsatt njurfunktion och njursvikt har rapporterats. I ca 20% av dessa fall fanns inga riskfaktorer för akut njursvikt såsom samtidiga nefrotoxiska läkemedel och gastrointestinala tillstånd.

Allmänna symtom och/eller symptom vid administreringsstället

Återuppträdande av lokal reaktion s k «radiation recall phenomenon» har rapporterats i sällsynta fall. Infusionsreaktion (hudreaktion vid tidigare extravasationsställe efter infusion av docetaxel på nytt administreringsställe) kan vid administrering av docetaxel återkomma vid ställen för tidigare reaktion eller extravasation (frekvens ej känd).

Vätskeretentionen har inte åtföljts av akuta episoder av oliguri eller hypotoni. Dehydrering och lungödem har rapporterats i sällsynta fall.

Metabolism och nutrition

Fall av elektrolytobalans har rapporterats. Fall av hyponatremi har rapporterats, främst i samband med dehydrering, kräkningar och pneumoni. Hypokalemi, hypomagnesemi och hypokalcemi observerades vanligtvis i samband med gastrointestinal påverkan och i synnerhet vid diarré. Tumörlyssyndrom, med potentiellt dödlig utgång, har rapporterats (ingen känd frekvens).

Muskuloskeletal störningar

Myosit har rapporterats med docetaxel (ingen känd frekvens).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Ett fåtal fall av överdosering har rapporterats. Det finns ingen känd antidot mot överdosering av docetaxel. I händelse av överdosering skall patienten övervakas vid specialistklinik och vitalfunktionerna noggrant monitoreras. I händelse av överdosering kan en ökning av biverkningar förväntas. De huvudsakliga förväntade komplikationerna vid överdosering utgörs av benmärgssuppression, perifer neurotoxicitet och mukositis. Vid fall av överdos bör patienten behandlas med G-CSF. Övriga lämpliga symptomatiska åtgärder vidtas vid behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel och immunmodulerande medel, antineoplastiska medel, växtalkaloider och andra naturprodukter, taxaner. ATC-kod: L01CD02

Verkningsmekanism

Docetaxel är ett anticancer-medel som verkar genom att underlätta sammansättningen av tubulin till stabila mikrotubuli samt genom att hämma depolymerisationen, vilket leder till en uttalad minskning

av fritt tubulin. Bindningen av docetaxel till mikrotubuli ändrar inte antalet protofilament i mikrotubuli.

Docetaxel har *in vitro* visats förstöra det mikrotubulära nätverk som är grundläggande för viktiga cellulära processer vid såväl mitos som i interfase.

Farmakodynamisk effekt

Docetaxel befanns vara cytotoxiskt *in vitro* mot olika murina och humana tumörcellinjer samt mot nyexciderade humana tumörceller i klonogena assays. Docetaxel uppnår höga intracellulära koncentrationer och finns kvar i cellerna under lång tid. Dessutom har docetaxel befunnits vara aktivt i flera, men inte alla, cellinjer som överuttrycker det s k p-glykoproteinet vilket kodas av den s k multidrogresistensgenen. *In vivo* är docetaxel oberoende av dosschema och har ett brett spektrum av antitumöraktivitet mot avancerade murina och humana tumörtransplantat.

Klinisk effekt och säkerhet

Bröstcancer

DOCETAXEL i kombination med doxorubicin och cyklofosamid, adjuvant behandling

Patienter med operabel nodpositiv bröstcancer (TAX 316)

Data från en öppen randomiserad multicenterstudie stödjer användning av docetaxel för adjuvant behandling av patienter med operabel nodpositiv bröstcancer och KPS \geq 80 %, mellan 18 och 70 år. Efter stratifiering i enlighet med antalet positiva lymfnoder (1-3, 4+), randomiserades 1491 patienter att behandlas med antingen docetaxel 75 mg/m² administrerat 1 timme efter doxorubicin 50 mg/m² och cyklofosamid 500 mg/m² (TAC-armen) eller doxorubicin 50 mg/m² följt av fluorouracil 500 mg/m² och cyklofosamid 500 mg/m² (FAC-armen). Båda behandlingarna administrerades var tredje vecka i 6 cykler. Docetaxel administrerades som en 1-timmes infusion, övriga läkemedel gavs som intravenös bolusdos dag ett. G-CSF administrerades som en sekundär profylax till patienter som fick svår neutropeni (febril neutropeni, förlängd neutropeni eller infektion). Patienter i TAC-armen behandlades med antibiotika profylaktiskt, 500 mg ciprofloxacin peroralt två gånger dagligen i 10 dagar med start dag 5 i varje cykel eller motsvarande. I båda armarna, efter den sista cykeln i kemoterapi, behandlades patienter som hade positiva östrogen- och/eller progesteronreceptorer med 20 mg tamoxifen dagligen i upp till 5 år. Adjuvant strålningsterapi förskrevs i enlighet med de gällande riktlinjer hos deltagande institutioner. Strålningsterapi förskrevs till 69% av patienterna som behandlades med TAC och till 72% av patienterna som behandlades med FAC. Två interimsanalyser och en final analys gjordes. Den första interimsanalysen var planerad 3 år efter det datum då halva studiepopulationen var rekryterad. Den andra interimsanalysen gjordes efter att totalt 400 fall av sjukdomsfri överlevnad (DFS) hade registrerats vilket gav en median uppföljningstid på 55 månader. Den finala analysen gjordes när alla patienter nått sitt 10-årsuppföljningsbesök (såvida de inte haft någon DFS-händelse eller hade följts upp tidigare). Sjukdomsfri överlevnad (DFS) var den primära effektendpunkten och total överlevnad (OS) var den sekundära effektendpunkten.

En final analys utfördes med en aktuell median uppföljningstid på 96 månader. En signifikant längre sjukdomsfri överlevnad demonstrerades för TAC-armen jämfört med FAC-armen. Incidensen av återfall vid 10 år var reducerad hos patienter som behandlades med TAC jämfört med de patienter som behandlades med FAC (39% mot 45%) d v s en absolut riskreduktion med 6% (p = 0,0043). Total överlevnad vid 10 år var också signifikant ökad med TAC jämfört med FAC (76% mot 69%) d v s en absolut reduktion för risk att dö med 7% (p = 0,002). Eftersom fördelen som observerats hos patienter med 4+noder inte var statistiskt signifikant vad gäller sjukdomsfri överlevnad (DFS) och total överlevnad (OS) är det positiva nytta/risk-förhållandet för TAC-behandlade patienter med 4+ noder inte fullt påvisat vid den finala analysen.

Som helhet visade studieresultatet på ett positivt nytta/risk förhållande för TAC jämfört med FAC.

Undergrupper av TAC-behandlade patienter analyserades med avseende på prospektivt definierat viktiga prognostiska faktorer:

Patientundergrupp	Antal patienter	Sjukdomsfri överlevnad			Total överlevnad		
		Hazard ratio*	95 % CI	p=	Hazard ratio*	95 % CI	p=
Antal positiva noder							
Total	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

*ett hazard ratio på mindre än 1 antyder att TAC är associerad med längre sjukdomsfri överlevnad och total överlevnad jämfört med FAC

Patienter med operabel nodnegativ bröstcancer som bedöms lämpliga att erhålla kemoterapi (GEICAM 9805)

Data från en öppen randomiserad multicenterstudie stöder användningen av docetaxel vid adjuvant behandling hos patienter med operabel nodnegativ bröstcancer och som är kandidater för kemoterapi. 1060 patienter randomiserades till att erhålla antingen docetaxel 75 mg/m² administrerat 1 timme efter doxorubicin 50 mg/m² och cyklofosfamid 500 mg/m² (539 patienter i TAC-armen) eller doxorubicin 50 mg/m² följt av fluorouracil 500 mg/m² och cyklofosfamid 500 mg/m² (521 patienter i FAC-armen) som adjuvant behandling vid operabel nodnegativ bröstcancer hos patienter med hög återfallsrisk enl. 1998 St. Gallen-kriterier (tumörstorlek >2 cm och/eller negativ ER och PR och/eller hög histologisk/nukleär grad (grad 2 till 3) och/eller ålder <35 år). Båda regimerna administrerades var tredje vecka i 6 cykler. Docetaxel administrerades som en 1-timmes infusion, alla övriga läkemedel gavs intravenöst på dag 1 var tredje vecka. Primär profylaktisk G-CSF blev obligatorisk i TAC-armen efter att 230 patienter randomiserats. Förekomsten av grad 4 neutropeni, febril neutropeni och neutropena infektioner minskade hos patienter som erhöll primär G-CSF profylax (se avsnitt 4.8). I båda armarna, efter den sista kemoterapicykeln, erhöll patienter med ER och/eller PgR + tumörer, tamoxifen 20 mg en gång dagligen i upp till 5 år. Adjuvant strålbehandling administrerades enligt lokala riktlinjer vid de deltagande institutionerna och gavs till 57,3 % av patienterna som fick TAC och 51,2 % av patienterna som fick FAC.

En primär analys och en uppdaterad analys utfördes. Den primära analysen gjordes när alla patienter hade en uppföljning på mer än 5 år (median uppföljningstid på 77 månader). Den uppdaterade analysen utfördes då alla patienter nått sitt 10-års uppföljningsbesök (median uppföljningstid på 10 år och 5 månader) om de inte hade en sjukdomsfri överlevnad eller om kontakten förlorades med patienten före uppföljningsbesöket. Sjukdomsfri överlevnad (DFS) var det primära effektmåttet och total överlevnad (OS) var den sekundära effektmåttet.

Efter en medianuppföljningstid på 77 månader visades signifikant längre sjukdomsfri överlevnad för TAC-armen jämfört med FAC-armen. TAC-behandlade patienter hade en 32 %-ig minskning av återfallsrisken jämfört med de som behandlades med FAC (hazard ratio =0,68; 95 % CI (0,49-0,93); p = 0,01). Vid median uppföljningstid på 10 år och 5 månader, visade patienter behandlade i TAC-armen en 16,5%-ig reduktion av risken för återfall jämfört med de som behandlades med FAC (riskkvot = 0,84, 95% CI (0,65-1,08), p = 0,1646). Data från sjukdomsfri överlevnad var inte statistiskt signifikant, men var fortfarande förknippad med en positiv utveckling till förmån för TAC.

Mediantiden för uppföljning var 77 månader, total överlevnad var även längre i TAC-armen, i vilken TAC-behandlade patienter hade en 24 %-ig minskning av risken att dö jämfört med FAC (hazard ratio = 0,76; 95 % CI (0,46-1,26); p = 0,29). Fördelningen av total överlevnad skiljde sig dock inte signifikant åt mellan de två grupperna.

När TAC-behandlade patienter uppnått median uppföljningstid på 10 år och 5 månader var risken för dödsfall sänkt med 9% jämfört med FAC-behandlade patienter (riskkvot = 0,91, 95% CI (0,63-1,32)).

Överlevnaden var 93,7% i TAC-armen och 91,4% i FAC-armen vid tidpunkten för 8-års uppföljning och 91,3% i TAC-armen och 89% i FAC-armen vid tidpunkterna för 10-års uppföljning.

Det positiva nytta-risk-förhållandet för TAC jämfört med FAC var oförändrad.

Vid primär analys (median uppföljningstid på 77 månader) analyserades undergrupper av TAC-behandlade patienter med avseende på prospektivt definierade viktiga prognostiska faktorer: (se nedanstående tabell):

Analys av undergrupper-Adjuvant behandling hos patienter med nodnegativ bröstcancer (studie ("Intent to Treat"-analys)

Patientundergrupp	Antal patienter i TAC-gruppen	Sjukdomsfri överlevnad	
		Hazard ratio*	95 % CI
Totalt	539	0,68	0,49-0,93
Ålderskategori 1			
<50 år	260	0,67	0,43-1,05
≥50 år	279	0,67	0,43-1,05
Ålderskategori 2			
<35 år	42	0,31	0,11-0,89
≥35 år	497	0,73	0,52-1,01
Hormonreceptor-status			
Negativ	195	0,7	0,45-1,1
Positiv	344	0,62	0,4-0,97
Tumörstorlek			
≤2 cm	285	0,69	0,43-1,1
>2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Histologisk grad			
Grad 1 (inkluderar icke-bedömd grad)	64	0,79	0,24-2,6
Grad 2	216	0,77	0,46-1,3
Grad 3	259	0,59	0,39-0,9
Menopausal status			
Premenopausal	285	0,64	0,40-1
Postmenopausal	254	0,72	0,47-1,12

*En hazard ratio (TAC/FAC) på mindre än 1 tyder på att TAC kan associeras med en längre sjukdomsfri överlevnad jämfört med FAC.

Undersökande analyser av undergrupper avseende sjukdomsfri överlevnad hos patienter som uppfyller 2009 St. Gallen kemoterapikriterier – (ITT population) utfördes och presenteras här nedan

	TAC	FAC	Hazard ratio (TAC/FAC)	
Undergrupper	(n=539)	(n=521)	(95 % CI)	p-värde
Uppfyller relativ indikation för kemoterapi ^a				
Nej	18/214 (8,4 %)	26/227 (11,5 %)	0,796 (0,434-1,459)	0,4593
Ja	48/325 (14,8 %)	69/294 (23,5 %)	0,606 (0,42-0,877)	0,0072

TAC = docetaxel, doxorubicin och cyklofosamid

FAC = 5-fluorouracil, doxorubicin och cyklofosamid

CI = konfidensintervall; ER = östrogenreceptor

PR = progesteronreceptor

^a ER/PR-negativ eller Grad 3 eller tumörstorlek >5 cm

Vid beräkning av hazard ratio användes "Cox proportional hazard model" med behandlingsgrupper som faktor.

DOCETAXEL som monoterapi

Två randomiserade jämförande fas III studier har genomförts på patienter med metastaserad bröstcancer med terapivikt på behandling baserad på alkylerande medel (326 patienter) eller antracyclin (392 patienter). Rekommenderad dos och behandlingsregim (100 mg/m² docetaxel var tredje vecka) användes.

Hos patienter med terapivikt på efter behandling baserad på alkylerande medel jämfördes docetaxel med doxorubicin (75 mg/m² var tredje vecka). Utan att påverka överlevnadstid (15 månader för docetaxel jämfört med 14 månader för doxorubicin, $p = 0,38$) eller tid till progression (27 veckor för docetaxel jämfört med 23 veckor för doxorubicin, $p = 0,54$), var responsfrekvens högre (52 % jämfört med 37 %, $p = 0,01$) och tid till respons kortare (12 veckor jämfört med 23 veckor, $p = 0,007$) för docetaxel. Tre docetaxel-patienter (2 %) avbröt behandlingen på grund av vätskeretention, medan 15 doxorubicin-patienter (9 %) avbröt behandlingen på grund av hjärttoxicitet (tre fall av dödlig kronisk hjärtinsufficiens).

Hos patienter med terapivikt på efter behandling baserad på antracyclin jämfördes docetaxel med kombinationen mitomycin C och vinblastin (12 mg/m² var sjätte vecka respektive 6 mg/m² var tredje vecka). Behandling med docetaxel gav en högre responsfrekvens (33 % jämfört med 12 %, $p < 0,0001$), en förlängd tid till progression (19 veckor jämfört med 11 veckor, $p = 0,0004$) och en förlängd överlevnadstid (11 månader jämfört med 9 månader, $p = 0,01$).

Under dessa två fas III studier var docetaxels säkerhetsprofil i överensstämmelse med den som sågs i fas II studierna (se avsnitt 4.8).

En öppen randomiserad multicenterstudie fas III har genomförts med docetaxel som monoterapi jämfört mot paklitaxel för behandling av avancerad bröstcancer hos patienter vars tidigare cytostatikabehandling bör ha inkluderat ett antracyclinpreparat. Totalt 449 patienter randomiserades till att få antingen docetaxel som monoterapi 100 mg/m² som en 1-timmars infusion eller paklitaxel 175 mg/m² som en 3-timmars infusion. Båda behandlingsregimerna administrerades var tredje vecka. Utan att påverka primär "endpoint" eller "overall response rate" (32 % jämfört med 25 %, $p = 0,10$), förlängde docetaxel mediantiden till progression (24,6 veckor jämfört med 15,6 veckor, $p < 0,01$) och median överlevnad (15,3 månader jämfört med 12,7 månader, $p = 0,03$). Fler grad 3/4 biverkningar observerades för docetaxel som monoterapi (55,4 %) jämfört med paklitaxel (23,0 %).

DOCETAXEL i kombination med doxorubicin

En stor randomiserad fas III-studie, inkluderande 429 tidigare obehandlade patienter med metastaserande sjukdom, har genomförts med doxorubicin (50 mg/m²) i kombination med docetaxel (75 mg/m²) (AT-arm) jämfört med doxorubicin (60 mg/m²) i kombination med cyklofosamid (600 mg/m²) (AC-arm). Båda behandlingarna gavs dag 1 var tredje vecka.

- Tiden till progression (TTP) var signifikant längre för AT-armen jämfört med AC-armen, $p = 0,0138$. Median TTP var 37,3 veckor (95% CI: 33,4 - 42,1) för AT-armen och 31,9 veckor (95% CI: 27,4 - 36,0) för AC-armen.
- Overall response rate (ORR) var signifikant högre för AT-armen jämfört med AC-armen, $p = 0,009$. ORR var 59,3% (95% CI: 52,8 - 65,9) för AT-armen jämfört med 46,5% (95% CI: 39,8 - 53,2) för AC-armen.

I denna studie visade AT-armen en högre incidens av uttalad neutropeni (90% mot 68,6%), febril neutropeni (33,3% mot 10%), infektion (8% mot 2,4%) diarré (7,5% mot 1,4%), asteni (8,5% mot 2,4%) och smärta (2,8% mot 0%) jämfört med AC-armen. Å andra sidan visade AC-armen en högre

incidens av uttalad anemi (15,8% mot 8,5%) än AT-armen samt en högre incidens av allvarlig hjärttoxicitet: hjärtsvikt (3,8% mot 2,8%), absolut LVEF sänkning $\geq 20\%$ (13,1% mot 6,1%), absolut LVEF sänkning $\geq 30\%$ (6,2% mot 1,1%). Behandlingsrelaterad död inträffade i AT-armen för 1 patient (hjärtsvikt) och i AC-armen dog 4 patienter (1 patient till följd av septisk chock och 3 till följd av hjärtsvikt).

Livskvalitet utvärderat med hjälp av EORTC frågeformulär var jämförbart och stabilt i både armarna under behandling samt uppföljning.

DOCETAXEL i kombination med trastuzumab

Docetaxel i kombination med trastuzumab har studerats för behandling av patienter med metastaserad bröstcancer vilkas tumörer överuttrycker HER2 och som tidigare inte fått kemoterapi mot metastaserad sjukdom. 186 patienter randomiserades för behandling med docetaxel (100 mg/m²) med eller utan trastuzumab; 60% av patienterna behandlades innan med antracyklinbaserad adjuvant kemoterapi. Docetaxel plus trastuzumab var effektivt hos patienterna oavsett om de hade erhållit adjuvant antracyklinbehandling eller ej. Den huvudsakliga testmetoden för att bestämma HER2-positivitet i den pivotala studien var immunohistokemi (IHC). En minoritet av patienterna testades med fluorescens *in-situ* hybridisering (FISH). I den här studien hade 87% av patienterna en sjukdom som var IHC3+ och 95% av de inkluderade patienterna som var IHC3+ och/eller FISH-positiva. Resultat på effekt sammanfattas i följande tabell:

Parameter	Docetaxel plus trastuzumab ¹ n = 92	Docetaxel ¹ n = 94
Svarsfrekvens (95 % CI)	61 % (50-71)	34 % (25-45)
Median varaktighet av respons (månader) (95 % CI)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
Median-TTP (månader) (95 % CI)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Medianöverlevnad (månader) (95 % CI)	30,5 ² (26,8-ne)	22,1 ² (17,6-28,9)

TTP = tid till progression, "ne" indikerar att ett värde ej kunnat beräknas eller uppnås.

¹Komplett analysset (intent-to-treat)

²Beräknad medianöverlevnad.

DOCETAXEL i kombination med capecitabin

Data från en multicenter, randomiserad, kontrollerad fas III-studie stödjer användningen av docetaxel i kombination med capecitabin för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer som sviktat på cytostatikabehandling, inklusive ett antracyklinpreparat. I denna kliniska studie randomiserades 255 patienter till behandling med docetaxel (75 mg/m² som en intravenös infusion under en timme var tredje vecka) och capecitabin (1250 mg/m² 2 gånger dagligen i två veckor följt av en veckas viloperiod). 256 patienter randomiserades till behandling enbart med docetaxel (100 mg/m² som en intravenös infusion under en timme var tredje vecka). Överlevnaden var längre i den grupp som erhållit kombinationen docetaxel + capecitabin (p = 0,0126). Medianöverlevnaden var 442 dagar (docetaxel + capecitabin) jämfört med 352 dagar (docetaxel enbart). De totala objektiva responsfrekvenserna i den totala randomiserade populationen (bedömning av prövare) var 41,6% (docetaxel + capecitabin) jämfört med 29,7% (enbart docetaxel); p = 0,0058. Tiden till progression var längre i den grupp som erhållit kombinationen docetaxel + capecitabin (p < 0,0001). Mediantiden till progression var 186 dagar (docetaxel + capecitabin) jämfört med 128 dagar (docetaxel enbart).

Icke-småcellig lungcancer

Patienter som tidigare behandlats med cytostatika med eller utan strålbehandling

I en fas III-studie på tidigare behandlade patienter var tid till progress (12,3 veckor jämfört med 7 veckor) och totalöverlevnad signifikant längre för docetaxel 75 mg/m² jämfört med bästa understödjande behandling. Överlevnadstid efter 1 år var också signifikant längre i docetaxelgruppen (40 %) jämfört med bästa understödjande behandling (16 %). Det förekom mindre användning av morfinanalgetika (p < 0,01), icke-morfinanalgetika (p < 0,01), annan sjukdomsrelaterad medicinering (p

= 0,06) och strålbehandling ($p < 0,01$) hos patienter som behandlats med docetaxel 75 mg/m² jämfört med de som erhållit bästa understödande behandling.

Overall response rate var 6,8 % hos evaluerbara patienter och median för responsduration var 26,1 veckor.

DOCETAXEL i kombination med platinamedel hos patienter som tidigare inte behandlats med kemoterapi

I en fas III-studie randomiserades 1218 patienter med icke resektabel stadium IIIB eller IV icke-småcellig lungcancer, med KPS 70 % eller högre och som ej behandlats med cytostatika för denna sjukdom, till antingen docetaxel (T) 75 mg/m² som en en-timmes infusion omedelbart följt av cisplatin (Cis) 75 mg/m² under 30-60 minuter var tredje vecka (TCis), docetaxel 75 mg/m² som en entimmes infusion i kombination med karboplatin (AUC 6 mg/ml.min) under 30-60 minuter var tredje vecka eller vinorelbin (V) 25 mg/m² administrerat under 6-10 minuter dag 1, 8, 15, 22 följt av cisplatin 100 mg/m² administrerat dag 1 upprepat var fjärde vecka (VCis).

Överlevnadsdata, mediantid till progression och responsfrekvens för två av studiens armar illustreras i följande tabell:

	TCis n=408	VCis n=404	Statistisk analys
Överlevnad (primär end-point): Medianöverlevnad (månader)	11,3	10,1	Hazard ratio: 1,222 [97,2 % CI: 0,937; 1,342]*
1-års överlevnad (%)	46	41	Skillnad i behandling: 5,4 % [95 % CI: -1,1; 12,0]
2-års överlevnad (%)	21	14	Skillnad i behandling: 6,2 % [95 % CI: 0,2; 12,3]
Mediantid till progression (veckor):	22,0	23,0	Hazard ratio: 1,032 [95 % CI: 0,876; 1,216]
Total responsfrekvens (%):	31,6	24,5	Skillnad i behandling: 7,1 % [95 % CI: 0,7; 13,5]

*: Korrigerad för multipeljämförelser och rättad för stratifieringsfaktorer (sjukdomsstadium och region för behandling) baserat på utvärderad patientpopulation.

Sekundära end-points inkluderade smärtförändring, global skattning av livskvalitet (QoL) genom EuroQoL-5D (EQ5D), Lung Cancer Symptom Scale (LCSS) och förändringar i Karnosky performance status. Resultat från dessa end-points stödde resultaten från analysen av den primära endpointen.

För kombinationen docetaxel och karboplatin kunde varken jämförbar eller non-inferior effekt bevisas jämfört med referensbehandlingen kombination VCis.

Prostatacancer

Säkerheten och effekten av docetaxel i kombination med prednison eller prednisolon hos patienter med hormonrefraktär metastaserande prostatacancer utvärderades i en randomiserad multicenter fas III studie. Totalt 1006 patienter med KPS \geq 60 randomiserades till följande behandlingsgrupper:

- Docetaxel 75 mg/m² var tredje vecka i 10 cykler.
- Docetaxel 30 mg/m² varje vecka under de 5 första veckorna i en 6 veckors-cykel i 5 cykler.
- Mitoxantron 12 mg/m² var tredje vecka i 10 cykler.

Alla 3 kurerna administrerades kontinuerligt i kombination med 5 mg prednison eller prednisolon två gånger dagligen.

Patienter som erhöill docetaxel var tredje vecka visade en signifikant längre total överlevnad jämfört med de som behandlades med mitoxantron. Ökningen i överlevnad som noterades i den veckovisa docetaxelarmen var inte statistiskt signifikant jämfört med mitoxantron-kontrollarmen. Endpoints för effekt för docetaxel-armarna jämfört med kontrollarmen sammanfattas i följande tabell:

Endpoint	Docetaxel var tredje vecka	Docetaxel varje vecka	Mitoxantron var tredje vecka
Antalet patienter	335	334	337
Överlevnad i median (månader)	18,9	17,4	16,5
95 % CI	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
Hazard ratio	0,761	0,912	--
95 % CI	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
p-värde†*	0,0094	0,3624	--
Antalet patienter	291	282	300
PSA** svarsfrekvens (%)	45,4	47,9	31,7
95 % CI	(39,5-51,3)	(41,9-53,9)	(26,4-37,3)
p-värde*	0,0005	< 0,0001	--
Antalet patienter	153	154	157
Smärta svarsfrekvens (%)	34,6	31,2	21,7
95 % CI	(27,1-42,7)	(24,0-39,1)	(15,5-28,9)
p-värde*	0,0107	0,0798	--
Antalet patienter	141	134	137
Tumör svarsfrekvens (%)	12,1	8,2	6,6
95 % CI	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
p-värde*	0,1112	0,5853	--

† Log rank test (stratifierad)

*Tröskel för statistisk signifikans = 0,0175

**PSA: prostataspecifikt antigen

Docetaxel varje vecka visade en något bättre säkerhetsprofil än docetaxel var 3:e vecka. Hos vissa patienter är det möjligen en fördel att dosera docetaxel varje vecka.

Inga statistiska skillnader observerades mellan behandlingsgrupperna med avseende på livskvalitet.

Magsäckscancer av adenocarcinomttyp

En multicenter, öppen, randomiserad studie genomfördes för att utvärdera säkerheten och effektiviteten av docetaxel för behandling av patienter med metastaserande adenocarcinom i ventrikeln, inklusive adenocarcinom i den gastroesofagala övergången, vilken inte behandlats med cytostatika för metastaserande sjukdom tidigare. Totalt behandlades 445 patienter med KPS > 70 med antingen docetaxel (T) (75 mg/m² dag 1) i kombination med cisplatin (C) (75 mg/m² dag 1) och 5-fluorouracil (F) (750 mg/m² per dag under 5 dagar) eller cisplatin (C) (100 mg/m² dag 1) och 5-fluorouracil (F) (1000 mg/m² per dag under 5 dagar). Behandlingscykelns längd var 3 veckor för TCF armen och 4 veckor för CF armen. Medianantalet cykler som administrerades per patient var 6 (med en spridning på 1-16) för TCF armen jämfört med 4 (med en spridning på 1-12) för CF armen. Tid till progression (TTP) var primär end-point. Risken för progression reducerades med 32,1% och associerades med en signifikant längre TTP (p = 0,0004) med fördel för TCF armen. Totalöverlevnaden var också signifikant längre (p = 0,0201) med fördel för TCF armen med en minskning av mortalitetsrisken med 22,7%. Effekt resultaten summeras i tabellen nedan:

Effekt av docetaxel vid behandling av patienter med magsäckscancer av adenocarcinomtyp

Endpoint	TCF n = 221	CF n = 224
Median-TTP (månader) (95 % CI)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Hazard ratio (95 % CI) *p-värde	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	
Medianöverlevnad (månader) (95 % CI)	9,2 (8,38-10,58)	8,6 (7,16-9,46)
2-årsuppskattning (%)	18,4	8,8
Hazard ratio (95 % CI) *p-värde	1,293 (1,041-1,606) 0,0201	
Total responsfrekvens (komplett remission + partiell remission) (CR+PR) (%)	36,7	25,4
p-värde	0,0106	
Sjukdomsprogression som bästa total responsfrekvens (%)	16,7	25,9

* Icke-stratifierat logrank-test

Subgrupps analyser över ålder, kön och ras visade konsekvent fördel för TCF armen jämfört med CF armen.

En uppdaterad överlevnadsanalys som genomfördes med en median uppföljningstid på 41,6 månader visade inte längre någon statistisk signifikant skillnad, dock alltid med fördel för TCF regimen och visade att fördelen med TCF jämfört med CF tydligt kan observeras mellan 18-30 månaders uppföljning.

Resultatet av studier på livskvalitet och kliniska vinster indikerar generellt konsekvent förbättring i TCF armen. Patienter som behandlats med TCF behövde längre tid för att nå 5% definitiv försämring av global hälsostatus i QLQ-C30 frågeformuläret ($p = 0,0121$) och en längre tid till definitiv försämring av Karnofsky prestationsförmåga ($p = 0,0088$) jämfört med patienter som behandlats med CF.

Huvud- och halscancer

- Induktionsbehandling med cytostatika följt av radioterapi (TAX323)
Säkerheten och effekten av docetaxel vid induktionsbehandling av patienter med avancerad skivepitelcancer i huvud-halsregionen utvärderades i en fas III, multicenter, öppen, randomiserad studie (TAX323). I denna studie randomiserades 358 patienter med inoperabel lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud-halsregionen med WHO utförande status 0 eller 1 till en av de två behandlingsarmarna. Patienter i docetaxelarmen erhöll docetaxel (T) 75 mg/m² följt av cisplatin (P) 75 mg/m² följt av 5-fluorouracil (F) 750 mg/m² dagligen som en kontinuerlig infusion i 5 dagar. Denna regim administrerades var tredje vecka i 4 cykler varvid i alla fall minsta respons ($\geq 25\%$ reduktion i uppmätt tvådimensionell tumörstorlek) observerades efter 2 cykler. Vid slutet av cytostatikabehandling, med ett minsta intervall om 4 veckor och ett maximalt intervall om 7 veckor, erhöll patienter vars sjukdom inte var progredierande radioterapi (RT) enligt lokala behandlingsrekommendationer i 7 veckor. Patienter i den jämförande armen erhöll cisplatin (P) 100 mg/m² följt av 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m² dagligen i 5 dagar. Denna regim administrerades var tredje vecka i 4 cykler varvid i alla fall minsta respons ($\geq 25\%$ reduktion i uppmätt tvådimensionell tumörstorlek) observerades efter 2 cykler. Vid slutet av cytostatikabehandling, med ett minsta intervall om 4 veckor och ett maximalt intervall om 7 veckor, erhöll patienter vars sjukdom inte var progredierande radioterapi (RT) enligt lokala behandlingsrekommendationer i 7 veckor (PF/RT). Lokalregionala behandlingar med strålning gavs antingen med konventionellt fraktioneringsmönster (1,8-2,0 Gy en gång dagligen, 5 dagar i veckan i en total dos av 66 till 70 Gy),

eller i en accelererad/hyperfraktionerad strålningsregim (två gånger dagligen, med ett minimalt interfraktions intervall på 6 timmar, 5 dagar i veckan). Totalt 70 Gy rekommenderades i accelererade regimer och 74 Gy för hyperfraktionerade behandlingsscheman. Kirurgiskt avlägsnande var tillåtet efter cytostatika, före eller efter radioterapi. Patienter i TPF behandlingsarmen erhöll antibiotika som profylax med 500 mg ciprofloxacin givet peroralt två gånger dagligen i 10 dagar med början på dag 5 av varje cykel, eller motsvarande. Den primära endpointen, progressionsfri överlevnad (PFS), var signifikant längre i TPF behandlingsarmen jämfört med PF behandlingsarmen, $p = 0,0042$ (median PFS: 11,4 jämfört med 8,3 månader) med en total median uppföljningstid på 33,7 månader. Median total överlevnad var också signifikant längre i TPF behandlingsarmen jämfört med PF behandlingsarmen (median OS: 18,6 jämfört med 14,5 månader) med en 28% riskreduktion av mortalitet, $p = 0,0128$. Resultat på effekt presenteras i tabell nedan:

Effekt av docetaxel i induktionsbehandling av patienter med lokal inoperabel avancerad skivepitelcancer i huvud-halsregionen (intent-to-treat analys)

Endpoint	Docetaxel + Cis+5-FU n = 177	Cis+5-FU n = 181
Median progressionsfri överlevnad (månader) (95 % CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Justerad Hazard ratio (95 % CI)	0,70 (0,55-0,89)	
*p-värde	0,0042	
Median överlevnad (månader) (95 % CI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Hazard ratio (95 % CI)	0,72 (0,56-0,93)	
** p-värde	0,0128	
Bästa totalt svar på kemoterapi (%) (95 % CI)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
*** p-värde	0,006	
Bästa totalt svar på studiebehandling [kemoterapi +/- radioterapi] (%) (95 % CI)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
*** p-värde	0,006	
Median varaktighet på respons av kemoterapi ± radioterapi (månader) (95 % CI)	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
Hazard ratio (95 % CI)	0,72 (0,52-0,99)	
** p-värde	0,0457	

Hazardratio mindre än 1 innebär fördel för docetaxel+cisplatin+5-FU

*Cox-modell (justering för primärtumörställe, kliniskt stadium T och N samt PSWHO)

**Log-ranktest

***Chitvå-test

Livskvalitetsparametrar

Patienter som behandlades med TPF fick signifikant förbättrat globalt hälsoreultat jämfört med de som behandlats med PF ($p = 0,01$, enligt EORTC QLQ-C30 skalan).

Kliniska fördelsparametrar

Prestationsstatusskalan, för huvud och hals (PSS-HN) sub-skala designad att mäta språkförståelse, förmåga att äta offentligt, normalitet av diet, var signifikant till fördel för TPF jämfört med PF. Mediantid till första försämringen av WHO utförande status var signifikant längre i TPF behandlingsarmen jämfört med PF. Smärtintensitetsskalan förbättrades under behandling i båda grupperna vilket indikerar adekvat smärtbehandling.

- Induktionsbehandling med cytostatika följt av kemoradioterapi (TAX324)
Säkerheten och effekten av docetaxel vid induktionsbehandling av patienter med lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud-halsregionen utvärderades i en fas III, multicenter, öppen, randomiserad studie (TAX324). I denna studie randomiserades 501 patienter med lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud-halsregionen med WHO utförande status 0 eller 1 till en av de två behandlingsarmarna. Studiepopulationen bestod av patienter med kirurgiskt icke resektabel sjukdom, patienter med låg sannolikhet att botas med kirurgi och patienter med möjlighet till organpreservation. Effekt- och säkerhetsutvärderingen inriktades endast på överlevnads endpoints och framgången med organbevarande togs inte upp formellt. Patienter i docetaxelarmen erhöll docetaxel (T) 75 mg/m² som intravenös infusion dag 1 följt av cisplatin (P) 100 mg/m² administrerat som en 30-minuters till 3-timmars intravenös infusion, följt av kontinuerlig intravenös infusion med 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m²/dag från dag 1 till dag 4. Cyklerna upprepades var tredje vecka i 3 cykler. Alla patienter vars sjukdom inte progredierade erhöll kemoradioterapi enligt protokollet (TPF/CRT). Patienter i den jämförande armen erhöll cisplatin (P) 100 mg/m² som en 30-minuters till 3-timmars intravenös infusion dag 1 följt av den kontinuerliga intravenösa infusionen med 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m²/dag från dag 1 till dag 5. Cyklerna upprepades var tredje vecka i 3 cykler. Alla patienter som inte hade progressiv sjukdom erhöll kemoradioterapi enligt protokollet (TPF/CRT). Patienter i båda behandlingsarmarna erhöll kemoradioterapi i 7 veckor efter induktioncytostatikabehandling med minsta intervall på 3 veckor och inte senare än 8 veckor efter start av den senaste cykeln (dag 22 till dag 56 av senaste cykeln). Under radioterapi gavs carboplatin (AUC 1,5) varje vecka som en 1-timmars intravenös infusion, maximalt 7 doser. Strålning gavs med med en fraktion dagligen (2 Gy en gång dagligen, 5 dagar i veckan i 7 veckor i en total dos av 70-72 Gy). Kirurgi i det primära sjukdomsområdet och/eller hals kan övervägas när som helst efter avslutad kemoradioterapi. Alla patienter i docetaxelarmen av studien erhöll antibiotika som profylax. Den primära effekt endpointen i denna studie, total överlevnad, var signifikant längre (log-rank test, p = 0,0058) med docetaxelregimen jämfört med PF (median OS: 70,6 jämfört med 30,1 månader), med en 30% riskreduktion av mortalitet jämfört med PF (hazard ratio (HR) = 0,70, 95% konfidensintervall (CI) = 0,54-0,90) med en total median follow up tid på 41,9 månader. Sekundär endpoint, PFS, visade en 29% riskreduktion av progression eller död och en 22 månaders förbättring i median PFS (35,5 månader för TPF och 13,1 för PF). Detta var också statistiskt signifikant med en HR på 0,71; 95% CI 0,56-0,90; log-rank test p = 0,004. Resultat av effekt presenteras i tabell nedan:

Effekt av docetaxel i induktionsbehandling av patienter med lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud-halsregionen (intent-to-treat-analys)

Endpoint	Docetaxel + Cis+5-FU n = 225	Cis+5-FU n = 246
Median total överlevnad (månader) (95 % CI)	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
Hazard ratio (95 % CI) *p-värde	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Median PFS (månader) (95 % CI)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6-20,2)
Hazard ratio (95 % CI) **p-värde	0,71 (0,56-0,90) 0,004	
Bästa totalt svar (CR + PR) på kemoterapi (%)	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)

(95 % CI) ***p-värde	0,070	
Bästa totalt svar (CR + PR) på studiebehandling [kemoterapi +/- radioterapi] (%) (95 % CI) ***p-värde	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
	0,209	

Hazard ratio mindre än 1 innebär fördel docetaxel + cisplatin + fluorouracil

* ojusterat log-ranktest

** ojusterat log-ranktest, inte justerat för multipla jämförelser

*** Chitvå-test, inte justerat för multipla jämförelser

NA = ej relevant

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för docetaxel för alla grupper av den pediatrika populationen för bröstcancer, icke-småcellig lungcancer, prostatacancer, magsäckscancer och huvud-halscancer som inte inkluderar typ II och III lågt differentierad nasofaryngeal cancer (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Docetaxels farmakokinetik har utvärderats i fas-I-studier på cancerpatienter efter tillförsel av 20-115 mg/m². Den farmakokinetiska profilen för docetaxel är oberoende av dos och kan beskrivas med en farmakokinetisk tre-kompartiment modell med halveringstider för α , β och γ -fasen på 4 minuter, 36 minuter respektive 11,1 timmar. Den sena fasen beror delvis på en relativt långsam återdistribution av docetaxel från perifera kompartment.

Distribution

Efter administrering av en dos av 100 mg/m² under en en-timmes infusion erhöles en maximal plasmakoncentration av 3,7 $\mu\text{g/ml}$ med ett motsvarande AUC-värde på 4,6 h. $\mu\text{g/ml}$. Medelvärden för totalkroppsclearance och för distributionsvolym vid steady state var 21 liter/timme/m² respektive 113 liter. Variabiliteten mellan patienter avseende totalkroppsclearance var ca 50%. Docetaxels proteinbindningsgrad är mer än 95%.

Eliminering

En studie med ¹⁴C-märkt docetaxel har genomförts på tre cancerpatienter. Docetaxel eliminerades både i urin och faeces efter cytokrom P450-medierad oxidativ metabolism av tert-butyl-ester-gruppen. Inom sju dagar utsöndras via urin och via faeces ca 6% respektive ca 75% av den administrerade radioaktiviteten. Ca 80% av radioaktiviteten som återfinns i faeces utsöndras under de första 48 timmarna i form av en huvudmetabolit samt tre andra metaboliter och mycket små mängder av oförändrat läkemedel. Metaboliterna är inaktiva.

Särskilda populationer

Ålder och kön

En populationsfarmakokinetisk analys har genomförts med docetaxel på 577 patienter. De farmakokinetiska parametrar som kunde beräknas med hjälp av modellen låg mycket nära de värden som erhållits från fas-I-studier. Docetaxels farmakokinetik ändras inte av patientens ålder eller kön.

Nedsatt leverfunktion

Hos ett litet antal patienter (n = 23) med klinisk-kemiska data som pekar på lätt till måttlig leverfunktionsnedsättning (ASAT, ALAT $\geq 1,5$ gånger övre normalvärdesgränsen associerat med alkaliska fosfataser $\geq 2,5$ gånger övre normalvärdesgränsen), var totalclearance sänkt med i medeltal 27% (se avsnitt 4.2).

Vätskeretention

Docetaxel clearance var inte förändrat hos patienter med mild till måttlig vätskeretention. Inga data finns tillgängliga för patienter med svår vätskeretention.

Kombinationsbehandling

Doxorubicin

Docetaxel påverkar inte clearance av doxorubicin och plasmanivåerna av doxorubicinol (en doxorubicinmetabolit) när preparaten ges i kombination. Farmakokinetiken för docetaxel, doxorubicin och cyklofosamid påverkades inte vid samtidig administrering.

Capecitabin

Fas I studier för utvärdering av effekten av capecitabin på docetaxels farmakokinetik eller omvänt visade ingen effekt av capecitabin på docetaxels farmakokinetik (C_{max} och AUC) och ingen effekt av docetaxel på capecitabins huvudmetabolit 5-DFURs farmakokinetik.

Cisplatin

Clearance av docetaxel vid kombinationsbehandling med cisplatin liknade den clearance som observerats vid monoterapi. Den farmakokinetiska profilen för cisplatin vid administration strax efter docetaxel infusion liknade den profil som observerats med cisplatin i monoterapi.

Cisplatin och 5-fluorouracil

Den kombinerade administrationen av docetaxel, cisplatin och 5-fluorouracil hos 12 patienter med solida tumörer påverkade inte farmakokinetiken för varje enskilt läkemedel.

Prednison and dexametason

Effekten av prednison på docetaxels farmakokinetik vid samtidig standardpremedicinering med dexametason har studerats hos 42 patienter.

Prednison

Ingen effekt av prednison har observerats på docetaxels farmakokinetik.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Karcinogeniciteten hos docetaxel har inte studerats.

Docetaxel har visat sig vara genotoxisk genom en aneugen mekanism *in vitro* i mikrokärntest och i kromosomaberrationstest i CHOK1-celler och *in vivo* i mikrokärntest på mus men uppvisar inte mutagenicitet i Ames test eller i CHO/HGPRT genmutationsassay. Resultaten överensstämmer med den farmakologiska aktiviteten hos docetaxel.

Biverkningar på testis observerade vid toxicitetsstudier på gnagare antyder att docetaxel kan skada fertiliteten hos män.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Citronsyra (vattenfri)
Makrogol 300
Polysorbat 80
Etanol 96 %

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Hållbarhet efter öppnandet:
28 dagar.

Förvaringsanvisningar efter öppnandet:
Förvaras vid högst 25 °C.

Hållbarhet efter spädning:

Docetaxel infusionslösning är en övermättad lösning och kan därför kristalliseras/fälla ut över tid. Infusionslösningen ska inspekteras noga visuellt före användning så att det inte förekommer någon fällning. Om infusionslösningen inte är klar eller det verkar förekomma fällning måste den kasseras.

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har visats för 4 timmar vid 2-8 °C med ljusskydd samt under 25 °C utan ljusskydd i glukos 5 % samt natriumklorid 0,9 % (0,30 mg/ml och 0,74 mg/ml).

Från ett mikrobiologiskt perspektiv ska lösningen användas omedelbart. Om läkemedlet ej används direkt är förvaringstid och förvaringsbetingelser användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.
Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

För förvaringsanvisning för utspädd produkt, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av klart typ 1-glas med gummiplugg och aluminiumlock, med eller utan skyddande plastöverdrag (Onko-Safe)

Docetaxel Ebewe tillhandahålls i singelförpackningar som innehåller 1 injektionsflaska (20 mg/2 ml, 80 mg/8 ml, 160 mg/16 ml).

Docetaxel Ebewe tillhandahålls i multipelförpackningar som innehåller 5 eller 10 injektionsflaskor (20 mg/2 ml, 80 mg/8 ml, 160 mg/16 ml).

Injektionsflaskorna är förpackade med eller utan plastskydd (Onco-Safe eller skyddsfolie) i en kartong. ”Onco-Safe” och skyddsfolie är inte i kontakt med läkemedlet och ger ökad säkerhet för apoteks- och sjukvårdspersonal under transport.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Docetaxel infusionslösning är övermättad och kan därför kristalliseras/fälla ut över tid. Infusionslösning beredd med hjälp av Docetaxel Ebewe koncentrat till infusionsvätska, lösning ska inspekteras noga visuellt före användning så att det inte förekommer någon fällning. Om infusionslösningen inte är klar eller det verkar förekomma fällning måste den kasseras.

Från ett mikrobiologiskt perspektiv ska lösningen användas omedelbart.

Inspektion före användning

Docetaxel Ebewe koncentrat till infusionsvätska, lösning ska inspekteras visuellt före spädning så att det inte förekommer några partiklar eller missfärgningar. Om koncentratet inte är klart eller det verkar förekomma fällning måste det kasseras.

Beredning av infusionslösning

Koncentratet måste spädas före användning.

Infusionslösning måste beredas med antingen 0,9 % natriumkloridlösning eller 5 % glukoslösning och administreras som intravenös infusion.

Om injektionsflaskorna förvaras i kylskåp ska erforderligt antal injektionsflaskor Docetaxel Ebewe koncentrat till infusionsvätska, lösning få stå i rumstemperatur (under 25 °C) tills lösningen nått rumstemperatur.

Den önskade volymen kan dras upp direkt från injektionsflaskan.

Mer än en injektionsflaska kan behövas för att få den önskade dosen för en patient. Baserat på den önskade dosen för en patient uttryckt i mg dras motsvarande volym av 10 mg/ml docetaxel upp med aseptisk teknik från lämpligt antal injektionsflaskor med en graderad spruta med nål. För exempelvis en dos om 140 mg krävs 14 ml docetaxel koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Erforderlig volym Docetaxel Ebewe koncentrat till infusionsvätska, lösning måste injiceras med en enda injektion (en omgång) i en 250 ml infusionspåse eller -flaska innehållande antingen 0,9 % natriumkloridlösning eller 5 % glukoslösning för infusion.

Om större dos än 200 mg docetaxel behövs, använd större volym av infusionsvätska så att koncentrationen docetaxel ej överstiger 0,74 mg/ml.

Blanda innehållet i infusionspåsen eller infusionsflaskan manuellt genom att försiktigt och kontrollerat vända och rotera den och undvik att det bildas skum. Påsen eller flaskan får inte skakas kraftigt under beredning och transport till patienten för administrering.

Docetaxel infusionslösning är stabil i upp till 4 timmar efter beredning och ska användas inom dessa 4 timmar, inklusive förvaring och infusionstiden på en timme till patienten. Infusionen ska administreras aseptiskt vid rumstemperatur (under 25 °C) och med normala ljusbetingelser.

Infusionslösningen som beretts med hjälp av Docetaxel Ebewe koncentrat till infusionsvätska, lösning ska inspekteras noga visuellt före användning så att det inte förekommer någon fällning. Om infusionslösningen inte är klar eller verkar innehålla fällning måste den kasseras. Från ett mikrobiologiskt perspektiv ska lösningen användas omedelbart.

Det rekommenderas inte att Docetaxel Ebewe koncentrat kommer i kontakt med utrustning av PVC-plast. För att minimera patientexponering för DEHP (di-2-ethylhexylftalat) som kan lösas ut från infusionspåsar och infusionsset av PVC ska den färdiga Docetaxel Ebewe infusionslösningen förvaras i flaskor eller påsar (polypropen eller polyolefin) och administreras via polyetenbelagda administreringsset.

För att minimera risken för fällning i infusionslösningen rekommenderas att påsar används. Glasflaskor rekommenderas inte.

pH och osmolaritet hos beredd lösning

0,3 mg/ml i glukos 5 %: pH ≈ 3,6; 517 mOsm/kg

0,74 mg/ml i NaCl 0,9 %: pH ≈ 3,3 – 3,6; 849 mOsm/kg

Riktlinjer för säker hantering av cytotoxiska läkemedel

Cytotoxiska beredningar ska ej hanteras av gravid personal. Utbildad personal ska späda läkemedlet. Detta ska ske i avsedd lokal. Arbetsytan bör vara täckt med absorberande engångspapper med plastklädnad på undersidan.

Adekvata skyddshandskar, skyddsmask, och skyddskläder ska användas. Försiktighet ska iakttas för att undvika att läkemedlet kommer i kontakt med hud och slemhinnor. Vid kontakt ska området noga tvättas med tvål och vatten. Vid kontakt med ögonen ska ögonen snabbt sköljas med rikliga mängder vatten.

Använd Luer-lock fattning på alla sprutor och set. Stor håldiameter på nålarna är rekommenderat för att minimera trycket och eventuell bildning av aerosol. Det senare kan också undvikas genom att använda tryckutjämnande nål.

Allt oanvänt läkemedel ska destrueras. Adekvat försiktighet ska tas vid hantering av avfall från beredning av Docetaxel Ebewe. Allt oanvänt läkemedel och material som varit i kontakt med läkemedlet ska placeras i högrisksavfallspåsar. Vassa föremål (nålar, injektionsspruta, injektionsflaskor, etc) ska placeras i lämplig hård behållare. Personal som hanterar avfall ska vara informerade om risker med avfallet. Allt oanvänt läkemedel och material som kommit i kontakt med läkemedlet ska destrueras i enlighet med gällande rutiner för cytostatika. Allt oanvänt utspädd lösning ska spolas direkt i avloppet med stora mängder vatten.

Läkemedlet kan användas till flergångsbruk, se avsnitt 6.3.

Administrering

Docetaxel Ebewe är endast för intravenös användning

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG
Mondseestrasse 11
4866 Unterach
Österrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25508

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22.11.2010

Datum för den senaste förnyelsen: 23.9.2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

11.09.2023