ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1 ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Docetaxel/Hospira 10 mg/mL πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2 ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Το 1 mL πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 10 mg δοσεταξέλης.

Φιαλίδιο 20 mg/2 mL
Ένα φιαλίδιο των 2 mL περιέχει 20 mg δοσεταξέλης.

Φιαλίδιο 80 mg/8 mL
Ένα φιαλίδιο των 8 mL περιέχει 80 mg δοσεταξέλης.

Φιαλίδιο 160 mg/16 mL
Ένα φιαλίδιο των 16 mL περιέχει 160 mg δοσεταξέλης.

Έκδοχα με γνωστές δράσεις

Το 1 mL πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 182 mg αιθανόλης.

Φιαλίδιο 20 mg/2 mL
Αυτό το προϊόν περιέχει 364 mg άνυδρης αιθανόλης σε κάθε φιαλίδιο των 2 mL πυκνού διαλύματος που ισοδυναμεί με 182 mg/mL (23% v/v).

Φιαλίδιο 80 mg/8 mL
Αυτό το προϊόν περιέχει 1455 mg άνυδρης αιθανόλης σε κάθε φιαλίδιο των 8 mL πυκνού διαλύματος που ισοδυναμεί με 182 mg/mL (23% v/v).

Φιαλίδιο 160 mg/16 mL
Αυτό το προϊόν περιέχει 2911 mg άνυδρης αιθανόλης σε κάθε φιαλίδιο των 16 mL πυκνού διαλύματος που ισοδυναμεί με 182 mg/mL (23% v/v).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3 ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.
Το πυκνό διάλυμα είναι ένα διαυγές, άχρωμο έως ανοικτό κίτρινο διάλυμα.

4 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Καρκίνος μαστού

Η δοσεταξέλη σε συνδυασμό με δοξορουβικίνη και κυκλοφωσφαμίδη ενδείκνυται για την επικουρική θεραπεία σε ασθενείς με:

- εγχειρήσιμο καρκίνο μαστού θετικό για λεμφαδένες
- εγχειρήσιμο καρκίνο μαστού αρνητικό για λεμφαδένες

Για ασθενείς με εγχειρήσιμο καρκίνο μαστού αρνητικό για λεμφαδένες, η επικουρική θεραπεία θα πρέπει να περιορίζεται σε ασθενείς που είναι κατάλληλοι να λάβουν χημειοθεραπεία σύμφωνα με τα διεθνώς εδραιωμένα κριτήρια για την πρωτογενή θεραπεία του πρώιμου καρκίνου του μαστού (βλ. παράγραφο 5.1).

Η δοσεταξέλη σε συνδυασμό με δοξορουβικίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο μαστού οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενα κυτταροτοξική θεραπεία για αυτήν την κατάσταση.

Η μονοθεραπεία με δοσεταξέλη ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο μαστού μετά από αποτυχία της κυτταροτοξικής θεραπείας. Η προηγούμενη χημειοθεραπεία θα πρέπει να είχε συμπεριλάβει ανθρακυκλίνη ή αλκυλιωτικό παράγοντα.

Η δοσεταξέλη σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό καρκίνο μαστού οι όγκοι των οποίων υπερεκφράζουν τον HER2 και οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενα χημειοθεραπεία για μεταστατική νόσο.

Η δοσεταξέλη σε συνδυασμό με καπεσιταμπίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο μαστού μετά από αποτυχία της κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας. Η προηγούμενη θεραπεία θα πρέπει να είχε συμπεριλάβει ανθρακυκλίνη.

Μη μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα

Η δοσεταξέλη ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα μετά από αποτυχία προηγούμενης χημειοθεραπείας.

Η δοσεταξέλη σε συνδυασμό με σισπλατίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με μη χειρουργήσιμο, τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα, σε ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενα χημειοθεραπεία για αυτή την κατάσταση.

Καρκίνος προστάτη

Η δοσεταξέλη σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη

Η δοσεταξέλη σε συνδυασμό με θεραπεία στέρησης ανδρογόνου (ADT), με ή χωρίς πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό ορμονοευαίσθητο καρκίνο του προστάτη.

Γαστρικό αδενοκαρκίνωμα

Η δοσεταξέλη σε συνδυασμό με σισπλατίνη και 5-φθοριοουρακίλη ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό γαστρικό αδενοκαρκίνωμα, συμπεριλαμβανομένου του αδενοκαρκινώματος της γαστροοισοφαγικής συμβολής, οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία για μεταστατική νόσο.

Καρκίνος κεφαλής και τραχήλου

Η δοσεταξέλη σε συνδυασμό με σισπλατίνη και 5-φθοριοουρακίλη ενδείκνυται για τη θεραπεία εισαγωγής των ασθενών με τοπικά προχωρημένο καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων κεφαλής - τραχήλου.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Docetaxel/Hospira προορίζεται αποκλειστικά για ενδοφλέβια χρήση.

Η χρήση δοσεταξέλης θα πρέπει να περιορίζεται αποκλειστικά σε μονάδες εξειδικευμένες στη χορήγηση κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας και θα πρέπει να χορηγείται μόνο υπό την επίβλεψη ιατρού εκπαιδευμένου στη χρήση αντικαρκινικής χημειοθεραπείας (βλ. παράγραφο 6.6).

Δοσολογία

Για καρκίνο μαστού, μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνευμόνων, γαστρικό καρκίνο και καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, μπορεί να χρησιμοποιηθεί προθεραπεία αποτελούμενη από κορτικοστεροειδές από του στόματος, όπως δεξαμεθαζόνη σε δόση 16 mg την ημέρα (π.χ. 8 mg δύο φορές την ημέρα) επί 3 ημέρες, αρχίζοντας 1 ημέρα πριν από τη χορήγηση δοσεταξέλης, εκτός εάν αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.4).

Για μεταστατικό ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη, δεδομένης της ταυτόχρονης χρήσης πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης, το συνιστώμενο σχήμα προθεραπείας είναι η δεξαμεθαζόνη από του στόματος σε δόση 8 mg, στις 12 ώρες, 3 ώρες και 1 ώρα πριν από την έγχυση δοσεταξέλης (βλ. παράγραφο 4.4).

Για μεταστατικό ορμονοευαίσθητο καρκίνο του προστάτη, ανεξάρτητα από την ταυτόχρονη χρήση πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης, το προκαταρκτικό φαρμακευτικό σχήμα που συνιστάται είναι 8 mg δεξαμεθαζόνης από του στόματος, 12 ώρες, 3 ώρες και 1 ώρα πριν από την έγχυση δοσεταξέλης (βλ. παράγραφο 4.4).

Προληπτικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί G-CSF προκειμένου να μετριαστεί ο κίνδυνος αιματολογικής τοξικότητας.

Η δοσεταξέλη χορηγείται ως έγχυση 1 ώρας κάθε τρεις εβδομάδες.

Καρκίνος μαστού

Στην επικουρική θεραπεία εγχειρήσιμου καρκίνου μαστού θετικού και αρνητικού για λεμφαδένες, η συνιστώμενη δόση της δοσεταξέλης είναι 75 mg/m^2 χορηγούμενη 1 ώρα μετά τη χορήγηση 50 mg/m^2 δοξορουβικίνης και 500 mg/m^2 κυκλοφωσφαμίδης κάθε 3 εβδομάδες επί 6 κύκλους (δοσολογικό σχήμα TAC) (βλ. επίσης «Προσαρμογές δόσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας»).

Για τη θεραπεία ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο μαστού, η συνιστώμενη δόση της δοσεταξέλης είναι 100 mg/m^2 ως μονοθεραπεία. Στη θεραπεία πρώτης γραμμής, χορηγείται δόση δοσεταξέλης 75 mg/m^2 σε θεραπεία συνδυασμού με δοξορουβικίνη (50 mg/m^2).

Σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη, η συνιστώμενη δόση δοσεταξέλης είναι 100 mg/m^2 κάθε τρεις εβδομάδες, με εβδομαδιαία χορήγηση της τραστουζουμάμπης. Στην κύρια μελέτη, η αρχική έγχυση δοσεταξέλης ξεκινούσε την ημέρα μετά την πρώτη δόση τραστουζουμάμπης. Οι επόμενες δόσεις δοσεταξέλης χορηγούνταν αμέσως μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης τραστουζουμάμπης, εάν η προηγούμενη δόση τραστουζουμάμπης ήταν καλά ανεκτή. Για τη δόση και τη χορήγηση της τραστουζουμάμπης, βλέπε την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος της τραστουζουμάμπης.

Σε συνδυασμό με την καπεσιταμπίνη, η συνιστώμενη δόση δοσεταξέλης είναι 75 mg/m^2 κάθε τρεις εβδομάδες, σε συνδυασμό με καπεσιταμπίνη σε δόση 1250 mg/m^2 δύο φορές την ημέρα

(εντός 30 λεπτών μετά από γεύμα) επί 2 εβδομάδες ακολουθούμενη από μία εβδομάδα διακοπής. Για τον υπολογισμό της δόσης καπεσιταμπίνης σύμφωνα με το εμβαδόν επιφάνειας σώματος, βλ. την Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος της καπεσιταμπίνης.

Μη μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα

Σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία για μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα, το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα είναι 75 mg/m^2 δοσεταξέλης αμέσως μετά από χορήγηση δόσης σισπλατίνης 75 mg/m^2 σε διάστημα 30-60 λεπτών. Για τη θεραπεία μετά από αποτυχία προηγούμενης χημειοθεραπείας με βάση τον λευκόχρυσο, η συνιστώμενη δόση είναι 75 mg/m^2 ως μεμονωμένος παράγοντας.

Καρκίνος προστάτη

Μεταστατικός ανθεκτικός στον ευνουχισμό καρκίνος του προστάτη
Η συνιστώμενη δόση της δοσεταξέλης είναι 75 mg/m^2. Χορηγείται συνεχώς δόση 5 mg πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης από του στόματος, δύο φορές την ημέρα (βλ. παράγραφο 5.1).

Μεταστατικός ορμονοευαίσθητος καρκίνος του προστάτη
Η συνιστώμενη δόση της δοσεταξέλης είναι 75 mg/m^2 κάθε 3 εβδομάδες για 6 κύκλους. 5 mg πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης μπορεί να χορηγηθούν από του στόματος, δύο φορές ημερησίως, συνεχώς.

Αδενοκαρκίνωμα του στομάχου

Η συνιστώμενη δόση δοσεταξέλης είναι 75 mg/m^2 ως έγχυση διάρκειας 1 ώρας, ακολουθούμενη από δόση σισπλατίνης 75 mg/m^2, ως έγχυση διάρκειας 1 έως 3 ωρών (και τα δύο μόνο κατά την ημέρα 1), ακολουθούμενες από δόση 5-φθοριοουρακίλης 750 mg/m^2 την ημέρα, χορηγούμενη ως 24 ωρη συνεχής έγχυση επί 5 ημέρες, αρχίζοντας κατά την ολοκλήρωση της έγχυσης σισπλατίνης. Η θεραπεία επαναλαμβάνεται κάθε τρεις εβδομάδες. Οι ασθενείς πρέπει να λάβουν προθεραπεία με αντιεμετικά και κατάλληλη ενυδάτωση για τη χορήγηση σισπλατίνης. Θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί προφυλακτική αγωγή με αυξητικό παράγοντα G-CSF προκειμένου να μετριαστεί ο κίνδυνος για αιματολογικές τοξικότητες (βλ. επίσης «Προσαρμογές δόσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας»).

Καρκίνος κεφαλής και τραχήλου

Οι ασθενείς πρέπει να λάβουν προθεραπεία με αντιεμετικά και κατάλληλη ενυδάτωση (πριν από και μετά τη χορήγηση σισπλατίνης). Μπορεί να χρησιμοποιηθεί προφυλακτική αγωγή με αυξητικό παράγοντα G-CSF για να μετριαστεί ο κίνδυνος αιματολογικών τοξικοτήτων. Όλοι οι ασθενείς στο σκέλος που περιέχει δοσεταξέλη των μελετών TAX 323 και TAX 324, έλαβαν προφυλακτική αντιβιοτική αγωγή.

- Επαγωγική χημειοθεραπεία ακολουθούμενη από ακτινοθεραπεία (TAX 323)
  Για την επαγωγική θεραπεία μη εγχειρήσιμου τοπικά προχωρημένου καρκινώματος κεφαλής και τραχήλου εκ πλακωδών κυττάρων (SCCHN), η συνιστώμενη δόση δοσεταξέλης είναι 75 mg/m^2 ως έγχυση διάρκειας 1 ώρας, ακολουθούμενη από δόση σισπλατίνης 75 mg/m^2 σε διάστημα 1 ώρας, κατά την ημέρα 1, ακολουθούμενη από 5-φθοριοουρακίλη ως συνεχής έγχυση σε δόση 750 mg/m^2 την ημέρα επί 5 ημέρες. Αυτό το σχήμα χορηγείται κάθε 3 εβδομάδες επί 4 κύκλους. Μετά από χημειοθεραπεία, οι ασθενείς θα πρέπει να λάβουν ακτινοθεραπεία.

- Επαγωγική χημειοθεραπεία ακολουθούμενη από χημειοακτινοθεραπεία (TAX 324)
  Για την επαγωγική θεραπεία ασθενών με τοπικά προχωρημένο (τεχνικά μη εξαιρέσιμο, με χαμηλή πιθανότητα χειρουργικής ίασης και με στόχο τη διατήρηση του οργάνου)

καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου εκ πλακωδών κυττάρων (SCCHN) η συνιστώμενη δόση δοσεταξέλης είναι 75 mg/m^2 ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 1 ώρας κατά την ημέρα 1, ακολουθούμενη από δόση σισπλατίνης 100 mg/m^2 χορηγούμενη ως έγχυση διάρκειας 30 λεπτών έως 3 ωρών, ακολουθούμενη από δόση 5-φθοριοουρακίλης 1000 mg/m^2/ημέρα ως συνεχής έγχυση από την ημέρα 1 έως την ημέρα 4. Αυτό το σχήμα χορηγείται κάθε 3 εβδομάδες επί 3 κύκλους. Μετά από χημειοθεραπεία, οι ασθενείς θα πρέπει να λάβουν χημειοακτινοθεραπεία.

Για τροποποιήσεις δόσης σισπλατίνης και 5-φθοριοουρακίλης, βλ. την αντίστοιχη Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος.

Προσαρμογές δόσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Γενικά

Η δοσεταξέλη θα πρέπει να χορηγείται όταν ο αριθμός ουδετερόφιλων είναι
≥ 1.500 κύτταρα/mm^3.

Σε ασθενείς οι οποίοι εμφάνισαν εμπύρετη ουδετεροπενία, αριθμό ουδετερόφιλων
< 500 κύτταρα/mm^3 επί περισσότερο από 1 εβδομάδα, βαριάς μορφής ή αθροιστικές δερματικές αντιδράσεις ή βαριάς μορφής περιφερική νευροπάθεια κατά τη διάρκεια της θεραπείας με δοσεταξέλη, η δόση της δοσεταξέλης θα πρέπει να μειωθεί από 100 mg/m^2 σε 75 mg/m^2 και/ή από 75 mg/m^2 σε 60 mg/m^2. Εάν ο ασθενής εξακολουθεί να εμφανίζει αυτές τις αντιδράσεις σε δόση 60 mg/m^2, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί.

Επικουρική θεραπεία για καρκίνο μαστού

Το ενδεχόμενο χορήγησης πρωτογενούς προφύλαξης με G-CSF θα πρέπει να εξετάζεται στις ασθενείς που λαμβάνουν συμπληρωματική θεραπεία με docetaxel, doxorubicin και κυκλοφωσφαμίδη (TAC) για καρκίνο του μαστού. Στις ασθενείς οι οποίες παρουσιάζουν εμπύρετη ουδετεροπενία ή/και ουδετεροπενική λοίμωξη θα πρέπει να μειωθεί η δόση docetaxel που λαμβάνουν στα 60 mg/m^2 σε όλους τους επόμενους κύκλους (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Στους ασθενείς που εμφανίζουν στοματίτιδα βαθμού 3 ή 4, η δόση θα πρέπει να μειωθεί σε 60 mg/m^2.

Σε συνδυασμό με σισπλατίνη

Για ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν αρχικά δόση δοσεταξέλης 75 mg/m^2 σε συνδυασμό με σισπλατίνη και των οποίων ο ελάχιστος αριθμός αιμοπεταλίων κατά τη διάρκεια του προηγούμενου κύκλου θεραπείας είναι < 25.000 κύτταρα/mm^3, σε ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν εμπύρετη ουδετεροπενία ή σε ασθενείς με σοβαρές μη αιματολογικές τοξικότητες, η δόση της δοσεταξέλης σε επόμενους κύκλους θα πρέπει να μειωθεί σε 65 mg/m^2. Για τις προσαρμογές της δόσης της σισπλατίνης, βλ. την αντίστοιχη περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

Σε συνδυασμό με καπεσιταμπίνη

- Για τις προσαρμογές δόσης της καπεσιταμπίνης, βλ. την Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος της καπεσιταμπίνης.
- Για ασθενείς που αναπτύσσουν τοξικότητα βαθμού 2 για πρώτη φορά, η οποία επιμένει κατά το χρόνο χορήγησης της επόμενης θεραπείας με δοσεταξέλη/καπεσιταμπίνη, καθυστερήστε τη θεραπεία μέχρι υποχώρησης της τοξικότητας σε βαθμού 0-1 και συνεχίστε με το 100% της αρχικής δόσης.
- Για τους ασθενείς που αναπτύσσουν τοξικότητα βαθμού 2 για δεύτερη φορά ή τοξικότητα βαθμού 3 για πρώτη φορά, οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια του κύκλου

θεραπείας, καθυστερήστε τη θεραπεία μέχρι την υποχώρηση της τοξικότητας σε βαθμού 0-1 και στη συνέχεια συνεχίστε τη θεραπεία με δόση δοσεταξέλης 55 mg/m².

- Για οποιαδήποτε επόμενη εμφάνιση τοξικότητας ή για οποιαδήποτε τοξικότητα βαθμού 4, διακόψτε τη δόση δοσεταξέλης.

Για τις προσαρμογές δόσης της τραστουζουμάμπης, βλ. την Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος της τραστουζουμάμπης.

Σε συνδυασμό με σισπλατίνη και 5-φθοριοουρακίλη

Εάν εμφανιστεί επεισόδιο εμπύρετης ουδετεροπενίας, παρατεταμένης ουδετεροπενίας ή ουδετεροπενικής λοίμωξης, παρά τη χρήση αυξητικού παράγοντα G-CSF, η δόση δοσεταξέλης θα πρέπει να μειωθεί από 75 σε 60 mg/m^2. Εάν εμφανιστούν επόμενα επεισόδια επιπλεγμένης ουδετεροπενίας, η δόση δοσεταξέλης θα πρέπει να μειωθεί από 60 σε 45 mg/m^2. Σε περίπτωση θρομβοπενίας βαθμού 4, η δόση δοσεταξέλης θα πρέπει να μειωθεί από 75 σε 60 mg/m^2. Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να λάβουν και πάλι θεραπεία με επόμενους κύκλους δοσεταξέλης μέχρι την επαναφορά του αριθμού ουδετερόφιλων σε επίπεδο > 1.500 κύτταρα/mm^3 και του αριθμού των αιμοπεταλίων σε επίπεδο > 100.000 κύτταρα/mm^3. Διακόψτε τη θεραπεία εάν αυτές οι τοξικότητες επιμένουν (βλ. παράγραφο 4.4).

Συνιστώμενες τροποποιήσεις δόσης για τοξικότητες σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με δοσεταξέλη σε συνδυασμό με σισπλατίνη και 5-φθοριοουρακίλη (5-FU):

Τοξικότητα	**Προσαρμογή δόσης**
Διάρροια βαθμού 3	Πρώτο επεισόδιο: μείωση δόσης 5-FU κατά 20%. Δεύτερο επεισόδιο: στη συνέχεια, μείωση δόσης δοσεταξέλης κατά 20%.
Διάρροια βαθμού 4	Πρώτο επεισόδιο: μείωση δόσεων δοσεταξέλης και 5-FU κατά 20%. Δεύτερο επεισόδιο: διακοπή της θεραπείας.
Στοματίτιδα/βλεννογονίτιδα βαθμού 3	Πρώτο επεισόδιο: μείωση δόσης 5-FU κατά 20%. Δεύτερο επεισόδιο: διακοπή μόνο της 5-FU, σε όλους τους επόμενους κύκλους. Τρίτο επεισόδιο: μείωση δόσης δοσεταξέλης κατά 20%.
Στοματίτιδα/βλεννογονίτιδα βαθμού 4	Πρώτο επεισόδιο: διακοπή μόνο της 5-FU, σε όλους τους επόμενους κύκλους. Δεύτερο επεισόδιο: μείωση δόσης δοσεταξέλης κατά 20%.

Για τροποποιήσεις δόσης σισπλατίνης και 5-φθοριοουρακίλης, βλ. την αντίστοιχη περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

Στις πιλοτικές μελέτες SCCHN σε ασθενείς οι οποίοι εμφάνισαν επιπλεγμένη ουδετεροπενία (συμπεριλαμβανομένης παρατεταμένης ουδετεροπενίας, εμπύρετης ουδετεροπενίας ή λοίμωξης), συνεστήθη η χρήση αυξητικού παράγοντα G-CSF για την παροχή προφυλακτικής κάλυψης (π.χ. ημέρα 6 - 15) σε όλους τους επόμενους κύκλους.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Με βάση τα φαρμακοκινητικά δεδομένα με τη δοσεταξέλη σε δόση 100 mg/m² ως μεμονωμένο παράγοντα, οι ασθενείς που εμφανίζουν αυξήσεις τρανσαμινασών (ALT και/ή AST) υψηλότερες από 1,5 φορές το ανώτατο όριο του φυσιολογικού εύρους τιμών (ULN) και αλκαλικής φωσφατάσης υψηλότερες από 2,5 φορές το ULN, η συνιστώμενη δόση της δοσεταξέλης είναι 75 mg/m^2 (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Για τους ασθενείς εκείνους με τιμή χολερυθρίνης ορού > ULN και/ή τιμή ALT και AST > 3,5 φορές το ULN που σχετίζονταν με τιμή αλκαλικής φωσφατάσης > 6 φορές το ULN, δεν μπορεί να γίνει σύσταση για μείωση της δόσης και η δοσεταξέλη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται εκτός εάν ενδείκνυται αυστηρά.

Σε συνδυασμό με σισπλατίνη και 5-φθοριοουρακίλη για τη θεραπεία ασθενών με γαστρικό αδενοκαρκίνωμα, οι ασθενείς με τιμή ALT και/ή AST 1,5 φορές μεγαλύτερη από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα που σχετίζονταν με τιμή αλκαλικής φωσφατάσης 2,5 φορές μεγαλύτερη από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα και τιμή χολερυθρίνης 1 φορά μεγαλύτερη από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα αποκλείστηκαν από την πιλοτική κλινική μελέτη. Για αυτούς τους ασθενείς, δεν μπορεί να γίνει σύσταση για μειώσεις δόσης και η δοσεταξέλη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται εκτός εάν ενδείκνυται αυστηρά. Δεν διατίθενται δεδομένα σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία που έλαβαν θεραπεία με δοσεταξέλη σε συνδυασμό με τις άλλες ενδείξεις.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της δοσεταξέλης στο ρινοφαρυγγικό καρκίνωμα σε παιδιά ηλικίας από 1 μηνός έως κάτω των 18 ετών δεν έχει ακόμη εδραιωθεί.

Δεν υπάρχει σχετική χρήση της δοσεταξέλης στον παιδιατρικό πληθυσμό στις ενδείξεις του καρκίνου του μαστού, του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα, του καρκίνου του προστάτη, του γαστρικού καρκινώματος και του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου, εξαιρουμένου του λιγότερο διαφοροποιημένου ρινοφαρυγγικού καρκινώματος τύπου II και III.

Ηλικιωμένα άτομα

Με βάση μία πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση, δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες για χρήση στα ηλικιωμένα άτομα.

Σε συνδυασμό με καπεσιταμπίνη, για ασθενείς ηλικίας ίσης ή μεγαλύτερης από 60 έτη, συνιστάται η μείωση της δόσης έναρξης της καπεσιταμπίνης στο 75% (βλ. την Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος της καπεσιταμπίνης).

Τρόπος χορήγησης

Για οδηγίες σχετικά με την προετοιμασία και χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα που αναφέρονται στο τμήμα 6.1..

Η docetaxel δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με αριθμό ουδετερόφιλων κατά την αρχική αξιολόγηση < 1500 κύτταρα/mm^3.

Η docetaxel δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με βαριάς μορφής ηπατική δυσλειτουργία, καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Οι αντενδείξεις για τα υπόλοιπα φαρμακευτικά προϊόντα ισχύουν επίσης όταν συνδυάζονται με δοσεταξέλη.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Για τον καρκίνο μαστού και το μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα, προθεραπεία αποτελούμενη από κορτικοστεροειδές από του στόματος, όπως δεξαμεθαζόνη 16 mg την ημέρα (π.χ. 8 mg δύο φορές την ημέρα) επί 3 ημέρες αρχίζοντας την ημέρα 1 πριν από τη χορήγηση δοσεταξέλης, εκτός και αν αντενδείκνυται, μπορεί να μειώσει την επίπτωση και τη βαρύτητα της κατακράτησης υγρών καθώς και τη βαρύτητα των αντιδράσεων υπερευαισθησίας. Για τον καρκίνο προστάτη, η προθεραπεία είναι δεξαμεθαζόνη από του στόματος σε δόση 8 mg, 12 ώρες, 3 ώρες και 1 ώρα πριν από την έγχυση δοσεταξέλης (βλ. παράγραφο 4.2).

Αιματολογία

Η ουδετεροπενία είναι η πιο συχνή ανεπιθύμητη αντίδραση της δοσεταξέλης. Οι ελάχιστοι αριθμοί ουδετερόφιλων εμφανίστηκαν σε διάμεσο διάστημα 7 ημερών αλλά αυτό το διάστημα ενδέχεται να είναι πιο βραχύ σε ασθενείς που έχουν λάβει μεγάλο αριθμό θεραπειών στο παρελθόν. Σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν δοσεταξέλη, θα πρέπει να διεξάγεται συχνή παρακολούθηση της γενικής εξέτασης αίματος. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν και πάλι θεραπεία με δοσεταξέλη όταν επανέρθει ο αριθμός ουδετερόφιλων σε επίπεδο ≥ 1500 κύτταρα/mm^3 (βλ. παράγραφο 4.2).

Σε περίπτωση βαριάς μορφής ουδετεροπενίας (< 500 κύτταρα/mm^3 επί 7 ημέρες ή περισσότερες) κατά τη διάρκεια ενός κύκλου θεραπείας με δοσεταξέλη, συνιστάται η μείωση της δόσης για τους επόμενους κύκλους θεραπείας ή η χρήση κατάλληλων συμπτωματικών μέτρων (βλ. παράγραφο 4.2).

Σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με δοσεταξέλη σε συνδυασμό με σισπλατίνη και 5-φθοριοουρακίλη (TCF), εμπύρετη ουδετεροπενία και ουδετεροπενική λοίμωξη εμφανίστηκαν σε χαμηλότερα ποσοστά όταν οι ασθενείς λάμβαναν προφυλακτική αγωγή με αυξητικό παράγοντα G-CSF. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με TCF θα πρέπει να λαμβάνουν προφυλακτική αγωγή με αυξητικό παράγοντα G-CSF για να μετριαστεί ο κίνδυνος επιπλεγμένης ουδετεροπενίας (εμπύρετη ουδετεροπενία, παρατεταμένη ουδετεροπενία ή ουδετεροπενική λοίμωξη). Οι ασθενείς που λαμβάνουν TCF θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά (βλ. παράγραφο 4.2 και 4.8).

Σε ασθενείς υπό αγωγή με docetaxel σε συνδυασμό με doxorubicin και κυκλοφωσφαμίδη (TAC), εμπύρετη ουδετεροπενία ή/και ουδετεροπενική λοίμωξη παρουσιάστηκαν σε χαμηλότερα ποσοστά όταν οι ασθενείς λάμβαναν πρωτογενή προφύλαξη με G-CSF. Το ενδεχόμενο χορήγησης πρωτογενούς προφύλαξης με G-CSF θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς που λαμβάνουν συμπληρωματική θεραπεία με TAC για τον καρκίνο του μαστού προκειμένου να μετριαστεί ο κίνδυνος επιπλεγμένης ουδετεροπενίας (εμπύρετη ουδετεροπενία, παρατεταμένη ουδετεροπενία ή ουδετεροπενική λοίμωξη). Ασθενείς που λαμβάνουν TAC θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Γαστρεντερικές αντιδράσεις

Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με ουδετεροπενία, ιδιαίτερα σε κίνδυνο εμφάνισης γαστρεντερικών επιπλοκών. Αν και η πλειοψηφία των περιπτώσεων εμφανίσθηκε κατά τη διάρκεια του πρώτου ή του δεύτερου κύκλου θεραπείας με σχήμα που περιέχει δοσεταξέλη, η εντεροκολίτιδα θα μπορούσε να αναπτυχθεί ανά πάσα στιγμή και θα μπορούσε να οδηγήσει σε θάνατο ήδη από την πρώτη ημέρα που παρουσιάστηκε. Οι ασθενείς θα πρέπει να

παρακολουθούνται στενά για πρώιμες εκδηλώσεις σοβαρής γαστρεντερικής τοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.2, 4.4 Αιματολογία και 4.8).

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά οι ασθενείς για αντιδράσεις υπερευαισθησίας, ειδικά κατά τη διάρκεια της πρώτης και της δεύτερης έγχυσης. Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας μπορεί να εμφανιστούν εντός λίγων λεπτών μετά την έναρξη της έγχυσης της δοσεταξέλης, επομένως θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμες εγκαταστάσεις για τη θεραπεία της υπότασης και του βρογχόσπασμου. Εάν εμφανιστούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας, τα ελάσσονα συμπτώματα όπως το ερύθημα ή οι εντοπισμένες δερματικές αντιδράσεις δεν απαιτούν προσωρινή διακοπή της θεραπείας. Ωστόσο, οι βαριάς μορφής αντιδράσεις, όπως βαριάς μορφής υπόταση, βρογχόσπασμος ή γενικευμένο εξάνθημα/ερύθημα απαιτούν την άμεση διακοπή της δοσεταξέλης και κατάλληλη θεραπεία. Στους ασθενείς που ανέπτυξαν βαριάς μορφής αντιδράσεις υπερευαισθησίας δεν θα πρέπει να επαναλαμβάνεται η θεραπεία με δοσεταξέλη. Οι ασθενείς που έχουν προηγουμένως αναπτύξει αντίδραση υπερευαισθησίας στην πακλιταξέλη ενδέχεται να βρίσκονται σε κίνδυνο ανάπτυξης αντίδρασης υπερευαισθησίας στη δοσεταξέλη, συμπεριλαμβανομένης πιο σοβαρής αντίδρασης υπερευαισθησίας. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά την έναρξη της θεραπείας με δοσεταξέλη.

Δερματικές αντιδράσεις

Έχει παρατηρηθεί εντοπισμένο ερύθημα δέρματος των άκρων (παλάμες χεριών και πέλματα ποδιών) με οίδημα το οποίο ακολουθείται από απολέπιση. Αναφέρθηκαν βαριάς μορφής συμπτώματα όπως εξανθήματα ακολουθούμενα από απολέπιση που έχουν ως αποτέλεσμα την προσωρινή ή μόνιμη διακοπή της θεραπείας με δοσεταξέλη (βλ. παράγραφο 4.2).

Έχουν αναφερθεί Σοβαρές Δερματικές Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις (SCAR) όπως το Σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), η Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση (TEN) και η Οξεία Γενικευμένη Εξανθηματική Φλυκταίνωση (AGEP) με τη θεραπεία με δοσεταξέλη. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και τα συμπτώματα σοβαρών εκδηλώσεων του δέρματος και να παρακολουθούνται στενά. Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν αυτές τις αντιδράσεις, θα πρέπει να εξεταστεί η διακοπή της δοσεταξέλης.

Κατακράτηση υγρών

Οι ασθενείς με βαριάς μορφής κατακράτηση υγρών, όπως πλευριτική συλλογή, περικαρδιακή συλλογή και ασκίτη, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Διαταραχές του αναπνευστικού

Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, διάμεση πνευμονία/πνευμονίτιδα, διάμεση πνευμονοπάθεια, πνευμονική ίνωση και αναπνευστική ανεπάρκεια έχουν αναφερθεί και μπορεί να σχετίζονται με θανατηφόρο έκβαση. Περιστατικά πνευμονίτιδας από ακτινοβολία έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα ακτινοθεραπεία.

Εάν αναπτυχθούν νέα ή επιδεινωθούν τα αναπνευστικά συμπτώματα, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά, να διερευνώνται άμεσα και να αντιμετωπίζονται κατάλληλα. Η διακοπή της αγωγής με δοσεταξέλη συστήνεται μέχρι να είναι διαθέσιμη η διάγνωση. Έγκαιρη χρήση υποστηρικτικών μέτρων φροντίδας μπορεί να βοηθήσει στην βελτίωση της κατάστασης. Το όφελος της επανάληψης της θεραπείας με δοσεταξέλη θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς που τους έχουν χορηγηθεί 100 mg/m^2 δοσεταξέλης ως μονοθεραπεία και έχουν τιμές τρανσαμινασών (ALT και/ή AST) 1,5 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα και ταυτοχρόνως εμφανίζουν τιμές αλκαλικής φωσφατάσης 2,5 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα (ULN), υπάρχει υψηλότερος κίνδυνος εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως θάνατοι λόγω τοξικότητας, συμπεριλαμβανομένης σηψαιμίας και γαστρεντερικής αιμορραγίας που μπορεί να είναι θανατηφόρα, εμπύρετης ουδετεροπενίας, λοιμώξεων, θρομβοπενίας, στοματίτιδας και εξασθένισης. Συνεπώς, η προτεινόμενη δοσολογία της δοσεταξέλης σε ασθενείς με υψηλές τιμές στις εξετάσεις που διεξάγονται για τον έλεγχο της ηπατικής λειτουργίας (LFTs) είναι 75 mg/m^2 και αυτές οι εξετάσεις (LFTs) πρέπει να διεξάγονται στην αρχή της θεραπείας και πριν την έναρξη κάθε κύκλου (βλέπε παράγραφο 4.2).

Σε ασθενείς με τιμές χολερυθρίνης στον ορό υψηλότερες από το ανώτατο όριο του φυσιολογικού εύρους τιμών (ULN) και/ή ALT και AST 3,5 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα και οι οποίοι ταυτοχρόνως εμφανίζουν τιμές αλκαλικής φωσφατάσης 6 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα , δεν μπορεί να γίνει σύσταση για μείωση της δόσεως και η δοσεταξέλη δεν θα πρέπει να χορηγείται, εκτός εάν είναι απολύτως ενδεδειγμένο.

Σε συνδυασμό με σισπλατίνη και 5-φθοριοουρακίλη για τη θεραπεία ασθενών με αδενοκαρκίνωμα στομάχου, η πιλοτική κλινική μελέτη απέκλεισε ασθενείς με ALT και/ή AST 1,5 φορές μεγαλύτερες από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα σε συνδυασμό με αλκαλική φωσφατάση 2,5 φορές μεγαλύτερη από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα και χολερυθρίνη 1 φορά μεγαλύτερη από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα . Για αυτούς τους ασθενείς, δεν μπορεί να συστηθεί μείωση της δόσης και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί η δοσεταξέλη εκτός εάν ενδείκνυται αυστηρώς. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με ηπατική βλάβη που έλαβαν θεραπεία με δοσεταξέλη σε συνδυασμό στις άλλες ενδείξεις.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη δοσεταξέλη σε ασθενείς με βαριάς μορφής διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει Macrogol 300, η οποία ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο νεφροτοξικότητας σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Νευρικό σύστημα

Η εκδήλωση βαριάς μορφής περιφερικής νευροτοξικότητας καθιστά αναγκαία τη μείωση της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Καρδιακή τοξικότητα

Έχει παρατηρηθεί καρδιακή ανεπάρκεια σε ασθενείς που λαμβάνουν δοσεταξέλη σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη, ιδιαίτερα μετά από χημειοθεραπεία που περιέχει ανθρακυκλίνη (δοξορουβικίνη ή επιρουβικίνη). Αυτή ενδέχεται να είναι μέτριας έως βαριάς μορφής και έχει συσχετισθεί με θάνατο (βλ. παράγραφο 4.8).

Όταν οι ασθενείς είναι υποψήφιοι για θεραπεία με δοσεταξέλη σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη, θα πρέπει να υποβάλλονται σε αρχική καρδιολογική αξιολόγηση. Η καρδιακή λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται περαιτέρω κατά τη διάρκεια της θεραπείας (π.χ. κάθε τρεις μήνες) ώστε να είναι δυνατή η αναγνώριση ασθενών οι οποίοι

ενδέχεται να αναπτύξουν καρδιακή δυσλειτουργία. Για περισσότερες λεπτομέρειες βλέπε την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος της τραστουζουμάμπης.

Έχει αναφερθεί κοιλιακή αρρυθμία, συμπεριλαμβανομένης κοιλιακής ταχυκαρδίας (ενίοτε θανατηφόρος) σε ασθενείς που έλαβαν δοσεταξέλη σε συνδυασμό με άλλα σχήματα που περιλαμβάνουν δοξορουβικίνη, 5-φθοριοουρακίλη και/ή κυκλοφωσφαμίδη (βλ. παράγραφο 4.8).

Συνιστάται η καρδιολογική εκτίμηση κατά την έναρξη της αγωγής.

Οφθαλμικές διαταραχές

Έχει αναφερθεί κυστεοειδές οίδημα της ωχράς κηλίδας (CMO) σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με δοσεταξέλη. Ασθενείς με διαταραχές της όρασης θα πρέπει να υποβληθούν σε άμεση και πλήρη οφθαλμολογική εξέταση. Σε περίπτωση που διαγνωσθεί CMO, η θεραπεία με δοσεταξέλη θα πρέπει να διακοπεί και να ξεκινήσει η κατάλληλη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8).

Δεύτερη πρωτοπαθής κακοήθεια

Έχουν αναφερθεί δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες όταν η δοσεταξέλη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με αντικαρκινικές θεραπείες που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες. Οι δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες (συμπεριλαμβανομένης της οξείας μυελοβλαστικής λευχαιμίας, του μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου και του μη Hodgkin λεμφώματος) μπορεί να εμφανιστούν αρκετούς μήνες ή χρόνια μετά τη θεραπεία που περιέχει δοσεταξέλη. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες (βλέπε παράγραφο 4.8).

Σύνδρομο λύσης όγκου

Το σύνδρομο λύσης όγκου έχει αναφερθεί με δοσεταξέλη μετά τον πρώτο ή τον δεύτερο κύκλο (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο να εμφανίσουν σύνδρομο λύσης όγκου (π.χ. με νεφρική δυσλειτουργία, υπερουριχαιμία, ευμεγέθη όγκο, ταχεία εξέλιξη) πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Συνιστάται η διόρθωση της αφυδάτωσης και η θεραπεία των υψηλών επιπέδων ουρικού οξέος πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Άλλες προειδοποιήσεις

Πρέπει να ληφθούν μέτρα αντισύλληψης τόσο από τους άνδρες όσο και από τις γυναίκες κατά την διάρκεια της θεραπείας και για τους άνδρες τουλάχιστον για 6 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.6).

Η ταυτόχρονη χορήγηση της δοσεταξέλης με ισχυρούς αναστολείς του κυτοχρώματος CYP3A4 (π.χ. κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, κλαριθρομυκίνη, ινδιναβίρη, νεφαζοδόνη, νελφιναβίρη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη, τελιθρομυκίνη και βορικοναζόλη) θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5).

Πρόσθετες συστάσεις προσοχής για χρήση σε επικουρική θεραπεία για τον καρκίνο μαστού

Επιπλεγμένη ουδετεροπενία

Για ασθενείς που εμφανίζουν επιπλεγμένη ουδετεροπενία (παρατεταμένη ουδετεροπενία, εμπύρετη ουδετεροπενία ή λοίμωξη), θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης αυξητικού παράγοντα G-CSF και μείωσης της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Γαστρεντερικές αντιδράσεις

Συμπτώματα όπως πρώιμο κοιλιακό άλγος και ευαισθησία, πυρετός, διάρροια, με ή χωρίς ουδετεροπενία, ενδέχεται να είναι πρώιμες εκδηλώσεις σοβαρής γαστρεντερικής τοξικότητας και θα πρέπει να αξιολογούνται και να υποβάλλονται έγκαιρα σε θεραπεία.

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (ΣΚΑ)

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για συμπτώματα συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας κατά τη διάρκεια της θεραπείας και της περιόδου παρακολούθησης. Σε ασθενείς που λαμβάνουν το σχήμα θεραπείας TAC για καρκίνο του μαστού με θετικούς λεμφαδένες, ο κίνδυνος ΣΚΑ έχει δειχθεί ότι είναι υψηλότερος κατά την διάρκεια του πρώτου έτους μετά την θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

Ασθενείς με λεμφαδένες 4+

Επειδή το όφελος που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με 4+ λεμφαδένες δεν ήταν στατιστικά σημαντικό στην ελεύθερη νόσου επιβίωση (DFS) και στη συνολική επιβίωση (OS), η θετική αναλογία οφέλους/κινδύνου για τη θεραπεία με TAC σε ασθενείς με λεμφαδένες 4+ δεν καταδείχθηκε πλήρως στην τελική ανάλυση (βλ. παράγραφο 5.1).

Ηλικιωμένοι

Προφυλάξεις για χρήση στην επικουρική θεραπεία του καρκίνου του μαστού

Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς ηλικίας > 70 ετών σχετικά με τη χρήση δοσεταξέλης σε συνδυασμό με δοξορουβικίνη και κυκλοφωσφαμίδη.

Προφυλάξεις για χρήση σε ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη

Από τους 333 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με δοσεταξέλη κάθε τρεις εβδομάδες σε μια μελέτη για καρκίνο του προστάτη (TAX 327), οι 209 ασθενείς ήταν ηλικίας ίσης ή μεγαλύτερης από 65 ετών και 68 ασθενείς ήταν μεγαλύτεροι από 75 ετών. Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με δοσεταξέλη κάθε τρεις εβδομάδες, το ποσοστό επίπτωσης σχετικών αλλαγών στα νύχια ήταν ≥ 10% υψηλότερο σε ασθενείς ηλικίας ίσης ή μεγαλύτερης από 65 ετών σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς. Η επίπτωση σχετιζόμενου πυρετού, διάρροιας, ανορεξίας και περιφερικού οιδήματος ήταν ≥ 10% υψηλότερα σε ασθενείς ηλικίας ίσης ή μεγαλύτερης από 75 ετών έναντι ασθενών ηλικίας μικρότερης από 65 ετών.

Προφυλάξεις για χρήση σε ορμονοευαίσθητο καρκίνο του προστάτη

Σε μία μελέτη για τον ορμονοευαίσθητο καρκίνο του προστάτη (STAMPEDE), από τους 545 ασθενείς στους οποίους χορηγείτο δοσεταξέλη κάθε 3 εβδομάδες, οι 296 ασθενείς ήταν ηλικίας 65 ετών ή και μεγαλύτεροι και οι 48 ασθενείς ήταν ηλικίας 75 ετών ή και μεγαλύτεροι. Περισσότεροι ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών στον σκέλος της δοσεταξέλης ανέφεραν αντίδραση υπερευαισθησίας, ουδετεροπενία, αναιμία, κατακράτηση υγρών, δύσπνοια και μεταβολές των νυχιών σε σύγκριση με τους ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών. Καμία από αυτές τις αυξήσεις σε συχνότητα δεν έφθασε το 10% της διαφοράς από το σκέλος ελέγχου. Σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω, σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς, αναφέρθηκαν ουδετεροπενία, αναιμία, διάρροια, δύσπνοια και λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος με μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης (τουλάχιστον 10% υψηλότερη).

Προφυλάξεις για χρήση σε αδενοκαρκίνωμα στομάχου

Μεταξύ των 300 ασθενών (221 ασθενείς στο τμήμα φάσης III της μελέτης και 79 ασθενείς στο τμήμα φάσης II) που έλαβαν θεραπεία με δοσεταξέλη σε συνδυασμό με σισπλατίνη και 5-φθοριοουρακίλη στη μελέτη για γαστρικό καρκίνο, οι 74 ήταν ηλικίας ίσης ή μεγαλύτερης από 65 ετών και οι 4 ασθενείς ήταν ηλικίας ίσης ή μεγαλύτερης από 75 έτη. Η επίπτωση σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων ήταν υψηλότερη στα ηλικιωμένα άτομα σε σύγκριση με τους νεότερους ασθενείς. Τα ποσοστά επίπτωσης των ακόλουθων ανεπιθύμητων συμβάντων (όλοι οι βαθμοί): λήθαργος, στοματίτιδα, ουδετεροπενική λοίμωξη ήταν ≥ 10% υψηλότερα σε ασθενείς ηλικίας ίσης ή μεγαλύτερης από 65 έτη σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς.

Ηλικιωμένα άτομα που λαμβάνουν θεραπεία με TCF θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Πληροφορίες εκδόχου

Περιεκτικότητα σε αιθανόλη

Φιαλίδιο 20 mg/2 mL
Κάθε φιαλίδιο των 2 mL πυκνού διαλύματος περιέχει 364 mg άνυδρης αιθανόλης (βλ. παράγραφο 2), που ισοδυναμεί με λιγότερο από 10 mL μπύρας ή 4 mL κρασιού.

Φιαλίδιο 80 mg/ 8 mL
Κάθε φιαλίδιο των 8 mL πυκνού διαλύματος περιέχει 1455 mg άνυδρης αιθανόλης (βλ. παράγραφο 2), που ισοδυναμεί με λιγότερο από 37 mL μπύρας ή 15 mL κρασιού.

Φιαλίδιο 160 mg/ 16 mL
Κάθε φιαλίδιο των 16 mL πυκνού διαλύματος περιέχει 2911 mg άνυδρης αιθανόλης (βλ. παράγραφο 2), που ισοδυναμεί με λιγότερο από 73 mL μπύρας ή 30 mL κρασιού.

Ένα παράδειγμα έκθεσης σε αιθανόλη με βάση τη μέγιστη εφάπαξ ημερήσια δόση (βλ. παράγραφο 4.2) είναι το ακόλουθο:

- Χορήγηση 18 mL αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος σε ενήλικα βάρους 70 kg θα είχε ως αποτέλεσμα την έκθεση σε 46,8 mg/kg αιθανόλης που μπορεί να προκαλέσει αύξηση της συγκέντρωσης αλκοόλης στο αίμα (blood alcohol concentration - BAC) 7,8 mg/100 mL.

Προς σύγκριση, για έναν ενήλικα που πίνει ένα ποτήρι κρασί ή 500 mL μπύρας, το BAC είναι πιθανό να είναι περίπου 50 mg/100 mL.

Η συγχορήγηση με φάρμακα που περιέχουν π.χ. προπυλενογλυκόλη ή αιθανόλη μπορεί να οδηγήσει σε συσσώρευση αιθανόλης και να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, ιδιαίτερα σε μικρά παιδιά με χαμηλή ή μη ώριμη μεταβολική ικανότητα.

Η ποσότητα αιθανόλης σε αυτό το φάρμακο δεν είναι πιθανό να έχει επίδραση σε ενήλικες και εφήβους, και οι επιδράσεις της στα παιδιά δεν είναι πιθανό να είναι αξιοσημείωτες. Μπορεί να έχει κάποιες επιδράσεις, όπως η υπνηλία, σε νεογνά και μικρά παιδιά.

Η περιεκτικότητα σε αιθανόλη σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά στις ακόλουθες ομάδες ασθενών που ενδέχεται να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την αιθανόλη:

- Έγκυες ή θηλάζουσες γυναίκες
- Ασθενείς με ηπατική νόσο
- Ασθενείς με επιληψία
- Ασθενείς που πάσχουν από αλκοολισμό

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη πιθανές επιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η ποσότητα του οινοπνεύματος σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να επηρεάσει τη δράση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων.

Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι ο μεταβολισμός της δοσεταξέλης μπορεί να τροποποιηθεί από την ταυτόχρονη χορήγηση ενώσεων που επάγουν, αναστέλλουν ή μεταβολίζονται από (και επομένως ενδέχεται να αναστέλλουν ανταγωνιστικά το ένζυμο) το κυτόχρωμα P450-3A, όπως η κυκλοσπορίνη, η κετοκοναζόλη και η ερυθρομυκίνη. Ως αποτέλεσμα, θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα ως συγχορηγούμενη θεραπεία, καθώς υπάρχει πιθανότητα σημαντικής αλληλεπίδρασης.

Στην περίπτωση συνδυασμού με αναστολείς του κυτοχρώματος CYP3A4, η εμφάνιση ανεπιθύμητων αντιδράσεων από την δοσεταξέλη μπορεί να αυξηθεί, ως αποτέλεσμα του μειωμένου μεταβολισμού. Εάν η ταυτόχρονη χορήγηση ενός ισχυρού αναστολέα του κυτοχρώματος CYP3A4 (π.χ. κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, κλαριθρομυκίνη, ινδιναβίρη, νεφαζοδόνη, νελφιναβίρη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη, τελιθρομυκίνη και βορικοναζόλη) δεν μπορεί να αποφευχθεί, απαιτείται στενή κλινική παρακολούθηση και μία προσαρμογή της δόσης δοσεταξέλης μπορεί να είναι κατάλληλη κατά την διάρκεια της θεραπείας με έναν ισχυρό αναστολέα του κυτοχρώματος CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.4). Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη με 7 ασθενείς, η συγχορήγηση δοσεταξέλης με τον ισχυρό αναστολέα του κυτοχρώματος CYP3A4 κετοκοναζόλη οδηγεί σε μία σημαντική μείωση στην κάθαρση δοσεταξέλης κατά 49%.

Η φαρμακοκινητική της δοσεταξέλης σε παρουσία πρεδνιζόνης μελετήθηκε σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη. Η δοσεταξέλη μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα CYP3A4 και η πρεδνιζόνη είναι γνωστό ότι επάγει το κυτόχρωμα CYP3A4. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική επίδραση της πρεδνιζόνης στην φαρμακοκινητική της δοσεταξέλης.

Η δοσεταξέλη δεσμεύεται σε πρωτεΐνες σε σημαντικό βαθμό (> 95%). Μολονότι η πιθανή αλληλεπίδραση *in vivo* της δοσεταξέλης με συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα δεν έχει διερευνηθεί επίσημα, οι αλληλεπιδράσεις *in vitro* με παράγοντες που συνδέονται ισχυρά με πρωτεΐνες, όπως η ερυθρομυκίνη, η διφαινυδραμίνη, η προπρανολόλη, η προπαφενόνη, η φαινυτοΐνη, τα σαλικυλικά, η σουλφαμεθοξαζόλη και το βαλπροϊκό νάτριο δεν επηρέασαν τη σύνδεση της δοσεταξέλης με πρωτεΐνες. Επιπλέον, η δεξαμεθαζόνη δεν επηρέασε τη σύνδεση της δοσεταξέλης με πρωτεΐνες. Η δοσεταξέλη δεν επηρέασε τη σύνδεση της διγιτοξίνης.

Η φαρμακοκινητική της δοσεταξέλης, της δοξορουβικίνης και της κυκλοφωσφαμίδης δεν επηρεάστηκε από τη συγχορήγησή τους. Περιορισμένα δεδομένα από μια μεμονωμένη, μη ελεγχόμενη μελέτη υποδηλώνουν κάποια αλληλεπίδραση μεταξύ της δοσεταξέλης και της καρβοπλατίνης. Σε συνδυασμό με τη δοσεταξέλη, η κάθαρση της καρβοπλατίνης ήταν περίπου 50% υψηλότερη από τις τιμές που είχαν αναφερθεί προηγούμενα για τη μονοθεραπεία με καρβοπλατίνη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με τη χρήση της δοσεταξέλης σε έγκυες γυναίκες. Η δοσεταξέλη φάνηκε ότι είναι τοξική για το έμβρυο και το κύημα σε κουνέλια και αρουραίους (βλ. παράγραφο 5.3). Όπως με άλλα κυτταροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα, η δοσεταξέλη ενδέχεται να προκαλέσει βλάβη στο κύημα όταν χορηγείται σε έγκυες γυναίκες. Επομένως, η

δοσεταξέλη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός εάν ενδείκνυται σαφώς.

Στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που λαμβάνουν δοσεταξέλη θα πρέπει να δίνονται συμβουλές ώστε να αποφεύγουν να μένουν έγκυες και να ενημερώσουν αμέσως το θεράποντα ιατρό τους σε περίπτωση που συμβεί κάτι τέτοιο.

Θηλασμός

Η δοσεταξέλη είναι μια λιπόφιλη ουσία αλλά δεν είναι γνωστό εάν απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Συνεπώς, λόγω της πιθανότητας ανεπιθύμητων αντιδράσεων στα θηλάζοντα βρέφη, ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με δοσεταξέλη και για 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση.

Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Με βάση ευρήματα αναπαραγωγικής τοξικότητας και γενετικής τοξικότητας (βλ. παράγραφο 5.3), στις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συστήνεται να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με δοσεταξέλη και για τουλάχιστον 6 μήνες μετά την τελευταία δόση.

Με βάση ευρήματα γενετικής τοξικότητας (βλ. παράγραφο 5.3), στους άνδρες ασθενείς με γυναίκες συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συστήνεται να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με δοσεταξέλη και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά την τελευταία δόση.

Γονιμότητα

Με βάση μη κλινικές μελέτες η δοσεταξέλη ενδέχεται να βλάψει την ανδρική γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Επομένως σε άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία με δοσεταξέλη συστήνεται να ζητούν συμβουλές σχετικά με τη διατήρηση του σπέρματος πριν από τη θεραπεία.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8). Επομένως οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται για την πιθανή επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων, και να λαμβάνουν συμβουλές ώστε να μην οδηγούν και να μην χειρίζονται μηχανήματα εάν εμφανίσουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας για όλες τις ενδείξεις

Καταγράφηκαν ανεπιθύμητες αντιδράσεις που θεωρήθηκε ότι είναι δυνατό ή πιθανό να σχετίζονται με τη χορήγηση δοσεταξέλης σε:

- 1312 και 121 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν 100 mg/m^2 και 75 mg/m^2 δοσεταξέλης ως μονοθεραπεία, αντίστοιχα.
- 258 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν δοσεταξέλη σε συνδυασμό με δοξορουβικίνη.
- 406 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν δοσεταξέλη σε συνδυασμό με σισπλατίνη.

- 92 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με δοσεταξέλη σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη.
- 255 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν δοσεταξέλη σε συνδυασμό με καπεσιταμπίνη.
- 332 ασθενείς (TAX 327) οι οποίοι έλαβαν δοσεταξέλη σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη (παρουσιάζονται κλινικά σημαντικά ανεπιθύμητα συμβάντα που σχετίζονται με τη θεραπεία).
- 1276 ασθενείς (744 και 532 από την TAX 316 και GEICAM 9805 αντίστοιχα) οι οποίοι έλαβαν δοσεταξέλη σε συνδυασμό με δοξορουβικίνη και κυκλοφωσφαμίδη (παρουσιάζονται κλινικά σημαντικά ανεπιθύμητα συμβάντα που σχετίζονται με τη θεραπεία).
- 300 ασθενείς με γαστρικό αδενοκαρκίνωμα (221 ασθενείς στο τμήμα της φάσης III της μελέτης και 79 ασθενείς στο τμήμα φάσης II της μελέτης) οι οποίοι έλαβαν δοσεταξέλη σε συνδυασμό με σισπλατίνη και 5-φθοριοουρακίλη (παρουσιάζονται κλινικά σημαντικά ανεπιθύμητα συμβάντα που σχετίζονται με τη θεραπεία).
- 174 και 251 ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου που έλαβαν δοσεταξέλη σε συνδυασμό με σισπλατίνη και 5-φθοριοουρακίλη (παρουσιάζονται κλινικά σημαντικά ανεπιθύμητα συμβάντα που σχετίζονται με τη θεραπεία).
- 545 ασθενείς (μελέτη STAMPEDE) που έλαβαν δοσεταξέλη σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη και ADT

Αυτές οι αντιδράσεις περιγράφηκαν με χρήση των Κοινών Κριτηρίων Τοξικότητας του NCI (βαθμού 3 = G3, βαθμού 3-4 = G3/4, βαθμού 4 = G4), των όρων COSTART και MedDRA. Οι συχνότητες ορίστηκαν ως εξής: πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100), σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000), πολύ σπάνιες (< 1/10.000), όχι γνωστές (δεν μπορεί να εκτιμηθεί από διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις μόνο για τη δοσεταξέλη είναι: ουδετεροπενία (η οποία ήταν αναστρέψιμη και όχι αθροιστική· το διάμεσο διάστημα έως την ημέρα της ελάχιστης τιμής ήταν 7 ημέρες και η διάμεση διάρκεια της βαριάς μορφής ουδετεροπενίας (< 500 κύτταρα/mm^3) ήταν 7 ημέρες), αναιμία, αλωπεκία, ναυτία, έμετος, στοματίτιδα, διάρροια και εξασθένηση. Η βαρύτητα των ανεπιθύμητων συμβάντων για τη δοσεταξέλη ενδέχεται να αυξηθεί όταν η δοσεταξέλη χορηγείται σε συνδυασμό με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες.

Για το συνδυασμό με την τραστουζουμάμπη, παρουσιάζονται τα ανεπιθύμητα συμβάντα (όλοι οι βαθμοί) που αναφέρονται σε ποσοστό ≥ 10%. Υπήρξε αυξημένη επίπτωση σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων (ΣΑΣ) (40% έναντι 31%) και ανεπιθύμητων συμβάντων (ΑΣ) βαθμού 4 (34% έναντι 23%) στο σκέλος συνδυασμού με τραστουζουμάμπη σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με δοσεταξέλη.

Για το συνδυασμό με την καπεσιταμπίνη, παρουσιάζονται οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία (≥ 5%) που αναφέρθηκαν σε μια μελέτη φάσης III σε ασθενείς με καρκίνο μαστού στους οποίους απέτυχε η θεραπεία με ανθρακυκλίνες (βλ. την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος της καπεσιταμπίνης).

Για το συνδυασμό με ADT και με πρεδνιζόνη ή με πρεδνιζολόνη (μελέτη STAMPEDE) παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια των 6 κύκλων θεραπείας με δοσεταξέλη και έχουν τουλάχιστον 2% υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης στο σκέλος θεραπείας με δοσεταξέλη συγκριτικά με το σκέλος ελέγχου, χρησιμοποιώντας την CTCAE κλίμακα βαθμολόγησης.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατηρούνται συχνά με τη δοσεταξέλη:

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας έχουν γενικά εμφανιστεί εντός λίγων λεπτών μετά την έναρξη της έγχυσης της δοσεταξέλης και ήταν συνήθως ήπιες έως μέτριες. Τα πιο συχνά αναφερόμενα συμπτώματα ήταν έξαψη, εξάνθημα με ή χωρίς κνησμό, σφίξιμο στο στήθος, οσφυαλγία, δύσπνοια και πυρετός ή ρίγη. Οι σοβαρές αντιδράσεις χαρακτηρίστηκαν από υπόταση και/ή βρογχόσπασμο ή γενικευμένο εξάνθημα/ερύθημα (βλ. παράγραφο 4.4).

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Η εκδήλωση βαριάς μορφής περιφερικής νευροτοξικότητας καθιστά αναγκαία τη μείωση της δόσης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Ήπια έως μέτρια νευροαισθητικά σημεία χαρακτηρίζονται από παραισθησία, δυσαισθησία ή άλγος συμπεριλαμβανομένου του καύσου. Τα νευροκινητικά συμβάντα χαρακτηρίζονται κυρίως από αδυναμία.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Έχουν παρατηρηθεί αναστρέψιμες δερματικές αντιδράσεις και θεωρήθηκαν γενικά ήπιες έως μέτριες. Οι αντιδράσεις χαρακτηρίζονταν από εξάνθημα που συμπεριλαμβάνει εντοπισμένα εξανθήματα κυρίως στα πόδια και τα χέρια (συμπεριλαμβανομένης μιας βαριάς μορφής συνδρόμου χεριών και ποδιών), αλλά επίσης και στους βραχίονες, το πρόσωπο ή το θώρακα και συνοδεύονται συχνά από κνησμό. Τα εξανθήματα εμφανίζονται γενικά εντός μίας εβδομάδας μετά την έγχυση δοσεταξέλης. Λιγότερο συχνά αναφέρθηκαν βαριάς μορφής συμπτώματα, όπως εξανθήματα ακολουθούμενα από απολέπιση που σπάνια έχουν ως αποτέλεσμα την προσωρινή ή μόνιμη διακοπή της θεραπείας με δοσεταξέλη (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Βαριάς μορφής διαταραχές νυχιών χαρακτηρίζονται από υπο- ή υπερμελάγχρωση και μερικές φορές άλγος και ονυχόλυση.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Οι αντιδράσεις στο σημείο της έγχυσης ήταν γενικά ήπιες και αποτελούνταν από υπερμελάγχρωση, φλεγμονή, ερυθρότητα ή ξηρότητα του δέρματος, φλεβίτιδα ή εξαγγείωση και οίδημα της φλέβας.

Η κατακράτηση υγρών περιλαμβάνει συμβάντα όπως περιφερικό οίδημα και λιγότερο συχνά πλευριτική συλλογή, περικαρδιακή συλλογή, ασκίτη και αύξηση βάρους. Το περιφερικό οίδημα συνήθως αρχίζει στα κάτω άκρα και ενδέχεται να γίνει γενικευμένο με αύξηση βάρους ίση ή μεγαλύτερη από 3 χιλιόγραμμα. Η κατακράτηση υγρών είναι αθροιστική ως προς την επίπτωση και τη βαρύτητα (βλ. παράγραφο 4.4).

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον καρκίνου του μαστού για την δοσεταξέλη 100 mg/m² ως μονοθεραπεία

Κατηγορίες οργανικών συστημάτων κατά MedDRA	**Πολύ συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις**	**Συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις**	**Οχι συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις**
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοιμώξεις (βαθμού G3/4: 5,7%, συμπεριλαμβανομένης σήψης και πνευμονίας,	Λοίμωξη που σχετίζεται με G4 ουδετεροπενία (βαθμού G3/4: 4,6%)	

	θανατηφόρες σε ποσοστό 1,7%)		
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία (βαθμού G4: 76,4%), Αναιμία (βαθμού G3/4: 8,9%), Εμπύρετη ουδετεροπενία	Θρομβοπενία (βαθμού G4: 0,2%)	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαισθησία (βαθμού G3/4: 5,3%)		
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (βαθμού G3: 4,1%), Περιφερική κινητική νευροπάθεια (βαθμού G3/4: 4%), Δυσγευσία (σοβαρή: 0,07%)		
Καρδιακές διαταραχές		Αρρυθμία (βαθμού G3/4: 0,7%)	Καρδιακή ανεπάρκεια
Αγγειακές διαταραχές		Υπόταση, Υπέρταση, Αιμορραγία	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, θώρακος και μεσοθωρακίου	Δύσπνοια (σοβαρή: 2,7%)		
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Στοματίτιδα (βαθμούG3/4: 5,3%), Διάρροια (βαθμούG3/4: 4%), Ναυτία (βαθμούG3/4: 4%), Έμετος (βαθμούG3/4: 3%)	Δυσκοιλιότητα (σοβαρή: 0,2%) , Κοιλιακό άλγος (σοβαρό: 1%), Γαστρεντερική αιμορραγία (σοβαρή: 0,3%)	Οισοφαγίτιδα (σοβαρή 0,4%)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία, Δερματική αντίδραση (G3/4: 5,9%), Διαταραχές ονύχων (σοβαρές: 2,6%)		
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυαλγία (σοβαρή: 1,4%)	Αρθραλγία	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κατακράτηση υγρών (σοβαρή: 6,5%), Εξασθένηση (σοβαρή: 11,2%) Άλγος	Αντίδραση στο σημείο της έγχυσης, Θωρακικό άλγος μη καρδιακής αιτιολογίας (σοβαρό: 0,4%)	
Παρακλινικές		Βαθμού G3/4 αύξηση	

εξετάσεις		χολερυθρίνης αίματος (< 5%), Βαθμού G3/4 αύξηση αλκαλικής φωσφατάσης αίματος (< 4%), Βαθμού G3/4 αύξηση AST (< 3%), Βαθμού G3/4 αύξηση ALT (< 2%)	

Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών στον καρκίνο του μαστού για την δοσεταξέλη 100 mg/m² ως μονοθεραπεία

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Σπάνιες: επεισόδια αιμορραγίας συνδεόμενα με θρομβοπενία βαθμού 3/4
Όχι γνωστές: Λευκοπενία

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα αναστρεψιμότητας από το 35,3 % των ασθενών οι οποίοι ανέπτυξαν νευροτοξικότητα μετά από θεραπεία με δοσεταξέλη ως μεμονωμένο παράγοντα, σε δοσολογία 100 mg/m². Τα συμβάντα ήταν αυτομάτως αναστρέψιμα εντός 3 μηνών.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Πολύ σπάνιες: ένα περιστατικό μη αναστρέψιμης αλωπεκίας κατά το τέλος της μελέτης. Το 73% των δερματικών αντιδράσεων ήταν αναστρέψιμο εντός 21 ημερών.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Η διάμεση αθροιστική δόση έως τη διακοπή της θεραπείας ήταν πάνω από 1.000 mg/m² και ο διάμεσος χρόνος έως την αναστροφή της κατακράτησης υγρών ήταν 16,4 εβδομάδες (εύρος 0 έως 42 εβδομάδες). Η εκδήλωση μέτριας και σοβαρής μορφής κατακράτησης καθυστερεί (διάμεση αθροιστική δόση: 818,9 mg/m²) στους ασθενείς με αγωγή προετοιμασίας, σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς αγωγή προετοιμασίας (διάμεση αθροιστική δόση: 489,7 mg/m²) ωστόσο, έχει αναφερθεί σε ορισμένους ασθενείς κατά τη διάρκεια των πρώτων κύκλων θεραπείας.

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα για την δοσεταξέλη 75 mg/m² ως μονοθεραπεία

Κατηγορίες οργανικών συστημάτων κατά MedDRA	**Πολύ συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις**	**Συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις**
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοιμώξεις (βαθμού G3/4: 5%)	
Διαταραχές αίματος και λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία (βαθμού G4: 54,2%), Αναιμία (βαθμού G3/4: 10,8%), Θρομβοπενία (βαθμού G4: 1,7%)	Εμπύρετη ουδετεροπενία

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία (όχι σοβαρή)
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (βαθμού G3/4: 0,8%)	Περιφερική κινητική νευροπάθεια (βαθμού G3/4: 2,5%)
Καρδιακές διαταραχές		Αρρυθμία (όχι σοβαρή)
Αγγειακές διαταραχές		Υπόταση
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Ναυτία (βαθμού G3/4: 3,3%), Στοματίτιδα (βαθμού G3/4: 1,7%), Εμετος (βαθμού G3/4: 0,8%), Διάρροια (βαθμού G3/4: 1,7%)	Δυσκοιλιότητα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία, Δερματική αντίδραση (βαθμού G3/4: 0,8%)	Διαταραχές των ονύχων (σοβαρές 0,8%)
Μυοσκελετικές διαταραχές και διαταραχές του συνδετικού ιστού		Μυαλγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξασθένηση (σοβαρή: 12,4%), Κατακράτηση υγρών (σοβαρή: 0,8%), Άλγος	
Παρακλινικές εξετάσεις		Βαθμού G3/4 αύξηση χολερυθρίνης αίματος (< 2%)

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον καρκίνου του μαστού για την δοσεταξέλη 75 mg/m² σε συνδυασμό με δοξορουβικίνη

Κατηγορίες οργανικών συστημάτων κατά MedDRA	**Πολύ συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις**	**Συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις**	**Οχι συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις**
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοιμώξεις (βαθμού G3/4: 7,8%)		
Διαταραχές αίματος και λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία (βαθμού G4: 91,7%), Αναιμία (βαθμού G3/4: 9,4%), Εμπύρετη ουδετεροπενία Θρομβοπενία (βαθμού G4: 0,8%)		
Διαταραχές του		Υπερευαισθησία	

ανοσοποιητικού συστήματος		(βαθμού G3/4: 1,2%)	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Ανορεξία	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (βαθμού G3: 0,4%)	Περιφερική κινητική νευροπάθεια (βαθμού G3/4: 0,4%)	
Καρδιακές διαταραχές		Καρδιακή ανεπάρκεια Αρρυθμία (όχι σοβαρή)	
Αγγειακές διαταραχές			Υπόταση
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Ναυτία (βαθμού G3/4: 5%), Στοματίτιδα (βαθμού G3/4: 7,8%), Διάρροια (βαθμού G3/4: 6,2%), Έμετος (βαθμού G3/4: 5%), Δυσκοιλιότητα		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία, Διαταραχές των ονύχων (σοβαρές: 0,4%), Δερματική αντίδραση (όχι σοβαρή)		
Μυοσκελετικές διαταραχές και διαταραχές του συνδετικού ιστού		Μυαλγία	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξασθένηση (σοβαρή: 8,1%), Κατακράτηση υγρών (σοβαρή: 1,2%), Άλγος	Αντίδραση στο σημείο της έγχυσης	
Παρακλινικές εξετάσεις		Βαθμού G3/4 αύξηση χολερυθρίνης αίματος (< 2,5%), Βαθμού G3/4 αύξηση αλκαλικής φωσφατάσης αίματος βαθμού (< 2,5%)	Βαθμού G3/4 αύξηση AST (< 1%), Βαθμού G3/4 αύξηση ALT (< 1%)

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα για την δοσεταξέλη 75 mg/m² σε συνδυασμό με σισπλατίνη

Κατηγορίες οργανικών συστημάτων κατά MedDRA	**Πολύ συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις**	**Συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις**	**Οχι συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις**
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοιμώξεις (βαθμού G3/4: 5,7%)		
Διαταραχές αίματος και λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία (βαθμού G4: 51,5%), Αναιμία (βαθμού G3/4: 6,9%), Θρομβοπενία (βαθμού G4: 0,5%)	Εμπύρετη ουδετεροπενία	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαισθησία (βαθμού G3/4: 2,5%)		
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (βαθμού G3: 3,7%), Περιφερική κινητική νευροπάθεια (βαθμού G3/4: 2%)		
Καρδιακές διαταραχές		Αρρυθμία (G3/4: 0,7%)	Καρδιακή ανεπάρκεια
Αγγειακές διαταραχές		Υπόταση (G3/4: 0,7%)	
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Ναυτία (βαθμού G3/4: 9,6%), Εμετος (βαθμού G3/4: 7,6%), Διάρροια (βαθμού G3/4: 6,4%), Στοματίτιδα (βαθμού G3/4: 2%)	Δυσκοιλιότητα	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία, Διαταραχές των ονύχων (σοβαρές: 0,7%), Δερματική αντίδραση (βαθμού G3/4: 0,2%)		
Μυοσκελετικές διαταραχές και διαταραχές του συνδετικού ιστού	Μυαλγία (σοβαρή: 0,5%)		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξασθένηση (σοβαρή: 9,9%)ˆ, Κατακράτηση υγρών (σοβαρή: 0,7%), Πυρετός (βαθμού G3/4: 1,2%)	Αντίδραση στο σημείο της έγχυσης, Άλγος	
Παρακλινικές εξετάσεις		Βαθμού G3/4 αύξηση	Βαθμού G3/4 αύξηση AST

		χολερυθρίνης αίματος G3/4 (2,1%), Βαθμού G3/4 αύξηση ALT (1,3%)	(0,5%), Βαθμού G3/4 αύξηση αλκαλικής φωσφατάσης αίματος (0,3%)

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον καρκίνου του μαστού για την δοσεταξέλη 100 mg /m² σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη

Κατηγορίες οργανικών συστημάτων κατά MedDRA	**Πολύ συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις**	**Συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις**
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία (βαθμού G3/4: 32%), Εμπύρετος ουδετεροπενία (συμπεριλαμβάνει την ουδετεροπενία που σχετίζεται με πυρετό και με χρήση αντιβιοτικών) ή ουδετεροπενική σήψη	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία	
Ψυχιατρικές διαταραχές	Αϋπνία	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Παραισθησία, Κεφαλαλγία, Δυσγευσία, Υπαισθησία	
Οφθαλμικές διαταραχές	Αυξημένη δακρύρροια, Επιπεφυκίτιδα	
Καρδιακές διαταραχές		Καρδιακή ανεπάρκεια
Αγγειακές διαταραχές	Λεμφοοίδημα	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Επίσταξη, Φαρυγγολαρυγγικό άλγος, Ρινοφαρυγγίτιδα, Δύσπνοια, Βήχας, Ρινόρροια	
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Ναυτία, Διάρροια, Εμετος, Δυσκοιλιότητα, Στοματίτιδα, Δυσπεψία, Κοιλιακό άλγος	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία, Ερύθημα, Εξάνθημα, Διαταραχές των ονύχων	
Μυοσκελετικές διαταραχές και διαταραχές του συνδετικού ιστού	Μυαλγία, Αρθραλγία, Άλγος στα άκρα,	

	Οστικό άλγος, Οσφυαλγία	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξασθένηση, Περιφερικό οίδημα, Πυρεξία, Κόπωση, Φλεγμονή των βλεννογόνων, Άλγος, Ασθένεια δίκην γρίπης, Θωρακικό άλγος, Ρίγη	Λήθαργος
Παρακλινικές εξετάσεις	Αύξηση βάρους	

Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών στον καρκίνο του μαστού για την δοσεταξέλη 100 mg/m² σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη

Καρδιακές διαταραχές

Συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια αναφέρθηκε στο 2,2% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν δοσεταξέλη συν τραστουζουμάμπη, σε σύγκριση με το 0% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν μόνο δοσεταξέλη. Στο σκέλος λήψης δοσεταξέλης συν τραστουζουμάμπης, το 64% είχε λάβει προηγουμένως ανθρακυκλίνη ως επικουρική θεραπεία, σε σύγκριση με το 55% στο σκέλος λήψης μόνο δοσεταξέλης.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Πολύ συχνές: Η τοξικότητα του αίματος ήταν αυξημένη στις ασθενείς που έλαβαν trastuzumab και docetaxel συγκρινόμενη με την docetaxel ως μονοθεραπεία (32% ουδετεροπενία βαθμού 3/4 έναντι 22%, εφαρμόζοντας τα κριτήρια NCI-CTC). Αυτό είναι πιθανό να αποτελεί υποτίμηση της κατάστασης εφόσον η docetaxel μόνη της σε δόση 100 mg/m^2 είναι γνωστό ότι οδηγεί σε ουδετεροπενία στο 97% των ασθενών, 76% βαθμού 4, με βάση τις χαμηλότερες αιματολογικές εξετάσεις. Η συχνότητα εμπύρετης ουδετεροπενίας/ουδετεροπενικής σηψαιμίας επίσης αυξήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν Herceptin μαζί με docetaxel (23% έναντι 17% των ασθενών που έλαβαν docetaxel ως μονοθεραπεία).

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον καρκίνου του μαστού για την δοσεταξέλη 75 mg/m² σε συνδυασμό με καπεσιταβίνη

Κατηγορίες οργανικών συστημάτων κατά MedDRA	**Πολύ συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις**	**Συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις**
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Στοματική καντιντίαση (βαθμού G3/4: < 1%)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία (βαθμού G3/4: 63%), Αναιμία (βαθμού G3/4: 10%)	Θρομβοπενία (βαθμού G3/4: 3%)
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία (βαθμού G3/4: 1%), Μείωση της όρεξης	Αφυδάτωση (βαθμού G3/4: 2%)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Δυσγευσία (βαθμούG3/4: < 1%),	Ζάλη, Κεφαλαλγία (βαθμού

	Παραισθησία (βαθμού G3/4: < 1%)	G3/4: < 1%), Περιφερική νευροπάθεια
Οφθαλμικές διαταραχές	Αυξημένη δακρύρροια	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Φαρυγγολαρυγγικό άλγος (βαθμού G3/4: 2%)	Δύσπνοια (βαθμού G3/4: 1%), Βήχας (βαθμού G3/4: < 1%), Επίσταξη (βαθμού G3/4: < 1%)
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Στοματίτιδα (βαθμού G3/4: 18%), Διάρροια (βαθμού G3/4: 14%), Ναυτία (βαθμού G3/4: 6%), Έμετος (βαθμού G3/4: 4%), Δυσκοιλιότητα (βαθμού G3/4: 1%), Κοιλιακό άλγος (βαθμούG3/4: 2%), Δυσπεψία	Άλγος στην ανώτερη κοιλιακή χώρα, Ξηροστομία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Σύνδρομο χειρός - ποδός (βαθμού G3/4: 24%), Αλωπεκία (βαθμού G3/4: 6%), Διαταραχές των ονύχων (βαθμού G3/4: 2%)	Δερματίτιδα, Ερυθηματώδες εξάνθημα (βαθμού G3/4: < 1%), Αποχρωματισμός των ονύχων, Ονυχόλυση (βαθμούG3/4: 1%)
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυαλγία (βαθμού G3/4: 2%), Αρθραλγία (βαθμού G3/4: 1%)	Άλγος στα άκρα (βαθμούG3/4: < 1%), Οσφυαλγία (βαθμού G3/4: 1%)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξασθένηση (βαθμού G3/4: 3%), Πυρεξία (βαθμού G3/4: 1%), Κόπωση/αδυναμία (βαθμού G3/4: 5%), Περιφερικό οίδημα (βαθμού G3/4: 1%)	Λήθαργος, Άλγος
Παρακλινικές εξετάσεις		Μείωση βάρους, Βαθμού G3/4 αύξηση χολερυθρίνης αίματος (9%)

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον μεταστατικό ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη για την δοσεταξέλη 75 mg/m² σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη

Κατηγορίες οργανικών συστημάτων κατά MedDRA	**Πολύ συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις**	**Συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις**

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη (βαθμού G3/4: 3,3%)	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία (βαθμού G3/4: 32%), Αναιμία (βαθμού G3/4: 4,9%)	Θρομβοπενία (βαθμού G3/4: 0,6%), Εμπύρετος ουδετεροπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία (βαθμού G3/4: 0,6%)
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία (βαθμού G3/4: 0,6%)	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (βαθμού G3/4: 1,2%), Δυσγευσία (βαθμού G3/4: 0%)	Περιφερική κινητική νευροπάθεια (βαθμού G3/4: 0%)
Οφθαλμικές διαταραχές		Αύξηση δακρύρροιας (βαθμού G3/4: 0,6%)
Καρδιακές διαταραχές		Μείωση της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας της καρδιάς (βαθμού G3/4: 0,3%)
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Επίσταξη (βαθμού G3/4: 0%), Δύσπνοια (βαθμούG3/4: 0,6%), Βήχας (βαθμού G3/4: 0%)
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Ναυτία (βαθμούG3/4: 2,4%), Διάρροια (βαθμούG3/4: 1,2%), Στοματίτιδα/φαρυγγίτιδα (βαθμού G3/4: 0,9%), Εμετος (βαθμού G3/4: 1,2%)	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία, Διαταραχές των ονύχων (όχι σοβαρές)	Αποφολιδωτικό εξάνθημα (βαθμού G3/4: 0,3%)
Μυοσκελετικές διαταραχές και διαταραχές του συνδετικού ιστού		Αρθραλγία (βαθμού G3/4: 0,3%), Μυαλγία (βαθμού G3/4: 0,3%)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση (βαθμού G3/4: 3,9%), Κατακράτηση υγρών (σοβαρή: 0,6%)	

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον υψηλού κινδύνου τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ορμονοευαίσθητο καρκίνο του προστάτη για τη δοσεταξέλη 75 mg/m² σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη και ADT (μελέτη STAMPEDE)

Κατηγορίες οργανικών	**Πολύ συχνές**	**Συχνές ανεπιθύμητες**

συστημάτων κατά MedDRA	**ανεπιθύμητες αντιδράσεις**	**αντιδράσεις**
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία (G3-4: 12%) Αναιμία Εμπύρετη ουδετεροπενία (G3-4: 15%)	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία (G3-4: 1%)
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος		Διαβήτης (G3-4: 1%)
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Ανορεξία
Ψυχιατρικές διαταραχές	Αϋπνία (G3: 1%)	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (≥ G3: 2%)[α] Κεφαλαλγία	Ζάλη
Οφθαλμικές διαταραχές		Θολή όραση
Καρδιακές διαταραχές		Υπόταση (G3: 0%)
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Δύσπνοια (G3: 1%) Βήχας (G3: 0%) Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (G3: 1%)	Φαρυγγίτιδα (G3: 0%)
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Διάρροια (G3: 3%) Στοματίτιδα (G3: 0%) Δυσκοιλιότητα (G3: 0%) Ναυτία (G3: 1%) Δυσπεψία Κοιλιακός πόνος (G3: 0%) Μετεωρισμός	Εμετος (G3: 1%)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία (G3: 3%)[α] Διαταραχές των ονύχων (G3: 1%)	Εξάνθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυαλγία	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Λήθαργος (G3-4: 2%) Γριππώδη συμπτώματα (G3: 0%) Εξασθένιση (G3: 0%) Κατακράτηση υγρών	Πυρετός (G3: 1%) Στοματική καντιντίαση Υπασβεστιαιμία (G3: 0%) Υποφωσφαταιμία (G3-4: 1%) Υποκαλιαιμία (G3: 0%)

[α] από την μελέτη GETUG AFU15

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε καρκίνο του μαστού στην επικουρική θεραπεία με δοσεταξέλη 75 mg/m² σε συνδυασμό με δοξορουβικίνη και κυκλοφωσφαμίδη σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και θετικούς λεμφαδένες (TAX 316) και αρνητικούς λεμφαδένες (GEICAM 9805) - συγκεντρωτικά δεδομένα

Κατηγορίες οργανικών	**Πολύ συχνές ανεπιθύμητες**	**Συχνές ανεπιθύμητες**	**Οχι συχνές ανεπιθύμητες**

συστημάτων κατά MedDRA	**αντιδράσεις**	**αντιδράσεις**	**αντιδράσεις**
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη (βαθμού G3/4: 2,4%), Ουδετεροπενική λοίμωξη (βαθμού G3/4:2,6%)	_	_
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Αναιμία (βαθμού G3/4: 3%) Ουδετεροπενία (βαθμού G3/4: 59,2%) Θρομβοπενία (βαθμού G3/4: 1,6%) Εμπύρετος ουδετεροπενία(βαθμού G3/4:NA)		
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία (G3/4: 0,6%)	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία (βαθμού G3/4: 1,5%)		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Δυσγευσία (βαθμού G3/4: 0,6%) Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (βαθμού G3/4: < 0,1%)	Περιφερική κινητική νευροπάθεια (βαθμού G3/4: 0%)	Συγκοπή (βαθμού G3/4: 0%), Νευροτοξικότητα (G3/4: 0%), Υπνηλία (G3/4: 0%)
Οφθαλμικές διαταραχές	Επιπεφυκίτιδα (G3/4: < 0,1%)	Αυξημένη δακρύρροια (βαθμού G3/4: < 0,1%)	
Καρδιακές διαταραχές		Αρρυθμία (βαθμού G3/4: 0,2%)	
Αγγειακές διαταραχές	Εξάψεις (G3/4: 0,5%)	Υπόταση (βαθμού G3/4: 0%), Φλεβίτιδα (G3/4: 0%)	Λεμφοίδημα (βαθμού G3/4: 0%)
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Βήχας (βαθμού G3/4: 0%)	
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Ναυτία (βαθμού G3/4: 5,0%), Στοματίτιδα (βαθμού G3/4: 6,0%), Έμετος (βαθμού G3/4: 4,2%), Διάρροια (βαθμού G3/4:	Κοιλιακό άλγος (βαθμού G3/4: 0,4%)	

	3,4%), Δυσκοιλιότητα (G3/4: 0,5%)		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία (εμμένουσα: < 3%), Διαταραχή του δέρματος (βαθμούG3/4: 0,6%), Διαταραχές των ονύχων (βαθμού G3/4: 0,4%)		
Μυοσκελετικές διαταραχές και διαταραχές του συνδετικού ιστού	Μυαλγία (βαθμού G3/4: 0,7%), Αρθραλγία (βαθμού G3/4: 0,24%)		
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Αμηνόρροια (G3/4: NA)		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξασθένηση (βαθμού G3/4: 10,0%), Πυρεξία (βαθμού G3/4: NA), Περιφερικό οίδημα (βαθμού G3/4: 0,24%)	–	–
Παρακλινικές εξετάσεις		Αύξηση σωματικού βάρους (G3/4: 0%), Μείωση σωματικού βάρους (G3/4: 0,2%)	

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων στην επικουρική θεραπεία με δοσεταξέλη 75 mg/m² σε συνδυασμό με doxorubicin και cyclophosphamide σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και θετικούς λεμφαδένες (TAX 316) και αρνητικούς λεμφαδένες (GEICAM 9805)

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Στη μελέτη TAX 316, η περιφερική αισθητηριακή νευροπάθεια άρχισε κατά τη διάρκεια της θεραπείας και παρέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης σε 84 ασθενείς (11,3%) στο σκέλος TAC και σε 15 ασθενείς (2%) στο σκέλος FAC. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (διάμεση περίοδος παρακολούθησης 8 ετών), η περιφερική αισθητηριακή νευροπάθεια παρατηρήθηκε να βρίσκεται σε εξέλιξη σε 10 ασθενείς (1,3%) στο σκέλος TAC και σε 2 ασθενείς (0,3%) στο σκέλος FAC.

Στη μελέτη GEICAM, 9805 η περιφερική αισθητηριακή νευροπάθεια που ξεκίνησε κατά την θεραπεία παρέμεινε κατά τη διάρκεια παρακολούθησης σε 10 ασθενείς (1,9%) στο σκέλος TAC και σε 4 ασθενείς (0,8%) στο σκέλος FAC. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (διάμεση περίοδος παρακολούθησης 10 ετών και 5 μηνών), η περιφερική αισθητηριακή νευροπάθεια παρατηρήθηκε να βρίσκεται σε εξέλιξη σε 3 ασθενείς (0,6%) στο σκέλος TAC και σε 1 ασθενή (0,2%) στο σκέλος FAC.

Καρδιακές διαταραχές

Στη μελέτη TAX 316, 26 ασθενείς (3,5%) στο σκέλος TAC και 17 ασθενείς (2,3%) στο σκέλος FAC εμφάνισαν συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Όλοι, με εξαίρεση έναν ασθενή σε κάθε σκέλος, διαγνώσθηκαν με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια πάνω από 30 μέρες μετά την περίοδο θεραπείας. Δύο ασθενείς στο σκέλος TAC και 4 στο σκέλος FAC απεβίωσαν λόγω καρδιακής ανεπάρκειας.

Στην μελέτη GEICAM 9805, 3 ασθενείς (0,6%) στο σκέλος TAC και 3 ασθενείς (0,6%) στο σκέλος FAC ανέπτυξαν συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια κατά την περίοδο παρακολούθησης. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (πραγματική διάμεση περίοδος παρακολούθησης 10 ετών και 5 μηνών), κανένας ασθενής του σκέλους TAC δεν εμφάνισε συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και 1 ασθενής στο σκέλος TAC απεβίωσε λόγω διατατικής μυοκαρδιοπάθειας και παρατηρήθηκε ότι η ΣΚΑ συνεχιζόταν σε 1 ασθενή (0,2%) στο σκέλος FAC.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Στην μελέτη TAX 316, αλωπεκία που επέμεινε στην διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης μετά το τέλος της χημειοθεραπείας παρατηρήθηκε σε 687 από τους 744 TAC ασθενείς (92,3%) και σε 645 από τους 736 FAC ασθενείς (87,6%). Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (πραγματική διάμεση περίοδος παρακολούθησης 8 ετών) παρατηρήθηκε ότι η αλωπεκία συνεχιζόταν σε 29 TAC ασθενείς (3,9%) και σε 16 FAC ασθενείς (2,2%).

Στην μελέτη GEICAM 9805, η αλωπεκία ξεκίνησε κατά την περίοδο της θεραπείας και παρέμεινε στην περίοδο παρακολούθησης παρατηρήθηκε ότι συνεχιζόταν σε 49 ασθενείς (9,2%) στο σκέλος TAC και σε 35 ασθενείς (6,7%) στο σκέλος FAC. Η αλωπεκία που σχετιζόταν με το φάρμακο της μελέτης ξεκίνησε ή επιδεινώθηκε κατά την διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης σε 42 ασθενείς (7,9%) στο σκέλος TAC και σε 30 ασθενείς (5,8%) στο σκέλος FAC. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (διάμεση περίοδος παρακολούθησης 10 ετών και 5 μηνών), η αλωπεκία παρατηρήθηκε να βρίσκεται σε εξέλιξη σε 3 ασθενείς (0,6%) στο σκέλος TAC και σε 1 ασθενή (0,2%) στο σκέλος FAC.

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Στη μελέτη TAX 316 παρατηρήθηκε ότι αμηνόρροια που ξεκίνησε κατά την περίοδο θεραπείας και παρέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης μετά το τέλος της χημειοθεραπείας αναφέρθηκε σε 202 από τους 744 TAC ασθενείς (27,2%) και 125 από τους 736 FAC ασθενείς. Η αμηνόρροια παρατηρήθηκε να βρίσκεται σε εξέλιξη στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (διάμεση περίοδος παρακολούθησης 8 ετών) σε 121 από τους 744 TAC ασθενείς (16,3%) και 86 FAC ασθενείς (11,7%).

Στην μελέτη GEICAM 9805, η αμηνόρροια ξεκίνησε κατά την περίοδο θεραπείας και παρέμεινε στην περίοδο παρακολούθησης παρατηρήθηκε ότι συνεχιζόταν σε 18 ασθενείς (3,4%) στο σκέλος TAC και σε 5 ασθενείς (1,0%) στο σκέλος FAC. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (διάμεση περίοδος παρακολούθησης 10 ετών και 5 μηνών), η αμηνόρροια παρατηρήθηκε να βρίσκεται σε εξέλιξη σε 7 ασθενείς (1,3%) στο σκέλος TAC και σε 4 ασθενείς (0,8%) στο σκέλος FAC.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Στην μελέτη TAX 316, περιφερικό οίδημα που ξεκίνησε κατά την περίοδο της θεραπείας και παρέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης μετά το τέλος της χημειοθεραπείας, παρατηρήθηκε σε 119 ασθενείς από τους 744 TAC ασθενείς (16,0%) και 23 από τους 736 FAC ασθενείς (3,1%). Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (διάμεση περίοδος

παρακολούθησης 8 ετών), το περιφερικό οίδημα συνεχιζόταν σε 19 TAC ασθενείς (2,6%) και 4 FAC ασθενείς (0,5%).

Στη μελέτη TAX 316 λεμφοίδημα που ξεκίνησε κατά την περίοδο της θεραπείας και παρέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης μετά το τέλος της χημειοθεραπείας, αναφέρθηκε σε 11 από τους 744 TAC ασθενείς (1,5%) και σε 1 από τους 736 FAC ασθενείς (0,1%). Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (διάμεση περίοδος παρακολούθησης 8 ετών), το λεμφοίδημα παρατηρήθηκε ότι συνεχιζόταν σε 6 TAC ασθενείς (0,8%) και 1 FAC ασθενή (0,1%).

Στη μελέτη TAX 316 εξασθένηση που ξεκίνησε κατά την περίοδο της θεραπείας και παρέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης μετά το τέλος της χημειοθεραπείας, αναφέρθηκε σε 236 από τους 744 TAC ασθενείς (31,7%) και σε 180 από τους 736 FAC ασθενείς (24,25%). Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (διάμεση περίοδος παρακολούθησης 8 ετών), η εξασθένηση παρατηρήθηκε ότι συνεχιζόταν σε 29 TAC ασθενείς (3,9%) και 16 FAC ασθενείς (2,2%).

Στην μελέτη GEICAM 9805, περιφερικό οίδημα που ξεκίνησε κατά την περίοδο της θεραπείας και παρέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης, παρατηρήθηκε σε 4 ασθενείς (0,8%) του σκέλους TAC και 2 ασθενείς (0,4%) του σκέλους FAC. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (διάμεση περίοδος παρακολούθησης 10 ετών και 5 μηνών), κανένας ασθενής (0%) του σκέλους TAC δεν εμφάνισε περιφερικό οίδημα και σε 1 ασθενή (0,2%) του σκέλους FAC συνεχίστηκε το περιφερικό οίδημα. Λεμφοίδημα που ξεκίνησε κατά την περίοδο της θεραπείας και παρέμεινε κατά την περίοδο παρακολούθησης, παρατηρήθηκε σε 5 ασθενείς (0,9%) του σκέλους TAC και 2 ασθενείς (0,4%) του σκέλους FAC. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης λεμφοίδημα παρατηρήθηκε ότι συνεχιζόταν σε 4 ασθενείς (0,8%) στο σκέλος TAC και σε 1 ασθενή (0,2%) στο σκέλος FAC.

Η εξασθένιση που ξεκίνησε κατά την περίοδο της θεραπείας και παρέμεινε στην περίοδο παρακολούθησης (παρατηρήθηκε ότι συνεχιζόταν σε 12 ασθενείς (2,3%) στο σκέλος TAC και σε 4 ασθενείς (0,8%) στο σκέλος FAC. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης, η εξασθένιση παρατηρήθηκε ότι συνεχιζόταν σε 2 ασθενείς (0,4%) στο σκέλος TAC και σε 2 ασθενείς (0,4%) στο σκέλος FAC.

Οξεία λευχαιμία / μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο

Μετά από 10 χρόνια παρακολούθησης στην μελέτη TAX 316, οξεία λευχαιμία αναφέρθηκε σε 3 από τις 744 ασθενείς (0,4%) σε TAC και σε 1 από τις 736 ασθενείς (0,1%) σε FAC. Ένας ασθενής σε TAC (0,1%) και 1 σε FAC (0,1%) απεβίωσαν λόγω οξείας μυελογενούς λευχαιμίας κατά την περίοδο παρακολούθησης (διάμεση περίοδος παρακολούθησης 8 ετών). Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο αναφέρθηκε σε 2 από τις 744 ασθενείς (0,3%) σε TAC και σε 1 από τις 736 ασθενείς (0,1%) σε FAC.

Μετά από 10 χρόνια παρακολούθησης στην μελέτη GEICAM 9805, οξεία λευχαιμία παρουσιάστηκε σε 1 από τις 532 (0,2%) ασθενείς στο σκέλος TAC. Δεν αναφέρθηκαν περιστατικά σε ασθενείς στο σκέλος FAC. Δεν διαγνώστηκε καμία ασθενής με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο σε καμία από τις ομάδες θεραπείας.

Επιπλοκές της ουδετεροπενίας

Ο πίνακας που δίνεται πιο κάτω καταδεικνύει ότι η επίπτωση της ουδετεροπενίας 4ου Βαθμού, της εμπύρετης ουδετεροπενίας και της ουδετεροπενικής λοίμωξης ήταν μειωμένη σε ασθενείς που λάμβαναν πρωτογενή προφύλαξη με G-CSF αφού κατέστη υποχρεωτική στο σκέλος TAC - μελέτη GEICAM.

Ουδετεροπενικές επιπλοκές σε ασθενείς που λάμβαναν ΤΑC με ή χωρίς πρωτογενή προφύλαξη με G-CSF (GEICAM 9805)

	Χωρίς πρωτογενή προφύλαξη με G-CSF (n = 111) n (%)	**Με πρωτογενή προφύλαξη με G-CSF** (n = 421) n (%)
Ουδετεροπενία (Βαθμού 4)	104 (93,7)	135 (32,1)
Εμπύρετη ουδετεροπενία	28 (25,2)	23 (5,5)
Ουδετεροπενική λοίμωξη	14 (12,6)	21 (5,0)
Ουδετεροπενική λοίμωξη (Βαθμού 3-4)	2 (1,8)	5 (1,2)

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στο αδενοκαρκίνωμα στομάχου για την δοσεταξέλη 75 mg/m² σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil

Κατηγορίες οργανικών συστημάτων κατά MedDRA	**Πολύ συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις**	**Συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις**
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Ουδετεροπενική λοίμωξη, Λοίμωξη (G3/4: 11,7%)	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Αναιμία (G3/4: 20,9%), Ουδετεροπενία (G3/4: 83,2%), Θρομβοπενία (G3/4: 8,8%), Εμπύρετη ουδετεροπενία	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαισθησία (G3/4: 1,7%)	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία (G3/4: 11,7%)	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (G3/4: 8,7%)	Ζάλη (G3/4: 2,3%), Περιφερική κινητική νευροπάθεια (G3/4: 1,3%)
Οφθαλμικές διαταραχές		Δακρύρροια αυξημένη (G3/4: 0%)
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας (G3/4: 0%)
Καρδιακές διαταραχές		Αρρυθμία (G3/4: 1,0%)

Κατηγορίες οργανικών συστημάτων κατά MedDRA	**Πολύ συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις**	**Συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις**
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια (G3/4: 19,7%), Ναυτία (G3/4: 16%), Στοματίτιδα (G3/4: 23,7%), Έμετος (G3/4: 14,3%)	Δυσκοιλιότητα (G3/4: 1,0%), Γαστρεντερικό άλγος (G3/4: 1,0%), Οισοφαγίτιδα/δυσφαγία/οδυνο-φαγία (G3/4: 0,7%
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία (G3/4: 4,0%)	Εξάνθημα κνησμώδες (G3/4: 0,7%), Διαταραχές των ονύχων (G3/4: 0,7%), Δερματική απολέπιση (G3/4: 0%)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Λήθαργος (G3/4: 19,0%), Πυρετός (G3/4: 2,3%), Κατακράτηση υγρών (σοβαρή/απειλητική για τη ζωή: 1%)	

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων στο αδενοκαρκίνωμα στομάχου για την δοσεταξέλη 75 mg/m² σε συνδυασμό με cisplatin και 5-fluorouracil

Διαταραχές του αιμοποιητικού και λεμφικού συστήματος

Εμπύρετη ουδετεροπενία και ουδετεροπενική λοίμωξη εμφανίστηκαν στο 17,2% και το 13,5% των ασθενών αντίστοιχα, ανεξάρτητα από τη χρήση του παράγοντα G-CSF. Ο παράγοντας G-CSF (παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων) χρησιμοποιήθηκε ως δευτερογενής προφύλαξη στο 19,3% των ασθενών (10,7% των κύκλων θεραπείας). Εμπύρετη ουδετεροπενία και ουδετεροπενική λοίμωξη εμφανίστηκαν αντίστοιχα στο 12,1% και 3,4% των ασθενών όταν οι ασθενείς ελάμβαναν παράγοντα G-CSF, καθώς και στο 15,6% και 12,9% των ασθενών χωρίς προφυλακτική χρήση G-CSF (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου για την δοσεταξέλη 75 mg/m² σε συνδυασμό με σισπλατίνη και 5-φθοριοουρακίλη

Χημειοθεραπεία επαγωγής ακολουθούμενη από ακτινοθεραπεία (TAX 323)

Κατηγορίες οργανικώνσυστημάτων κατά MedDRA	**Πολύ συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις**	**Συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις**	**Οχι συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις**
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη (βαθμού G3/4: 6,3%), Ουδετεροπενική λοίμωξη		
Νεοπλάσματα καλοήθη και κακοήθη (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)		Καρκινικό άλγος (βαθμού G3/4: 0,6%)	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του	Ουδετεροπενία (βαθμού G3/4:	Εμπύρετος ουδετεροπενία	

λεμφικού συστήματος	76,3%), Αναιμία (βαθμού G3/4: 9,2%), Θρομβοπενία (βαθμού G3/4: 5,2%)		
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία (όχι σοβαρή)	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία (βαθμού G3/4: 0,6%)		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Δυσγευσία/παροσμία, Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (βαθμούG3/4: 0,6%)	Ζάλη	
Οφθαλμικές διαταραχές		Αυξημένη δακρύρροια, Επιπεφυκίτιδα	
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Μείωση της ακοής	
Καρδιακές διαταραχές		Μυοκαρδιακή ισχαιμία (βαθμού G3/4: 1,7%)	Αρρυθμία (βαθμού G3/4: 0,6%)
Αγγειακές διαταραχές		Φλεβική διαταραχή (βαθμού G3/4: 0,6%)	
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Ναυτία (βαθμού G3/4: 0,6%), Στοματίτιδα (βαθμούG3/4: 4,0%), Διάρροια (βαθμού G3/4: 2,9%), Εμετος (βαθμού G3/4: 0,6%)	Δυσκοιλιότητα, Οισοφαγίτιδα/δυσφαγία /οδυνοφαγία (βαθμού G3/4: 0,6%), Κοιλιακό άλγος, Δυσπεψία, Γαστρεντερική αιμορραγία (βαθμού G3/4: 0,6%)	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία (βαθμού G3/4: 10,9%)	Κνησμώδες εξάνθημα, Ξηροδερμία, Δερματική αποφολίδωση (βαθμούG3/4: 0,6%)	
Μυοσκελετικές διαταραχές και διαταραχές του συνδετικού ιστού		Μυαλγία (βαθμού G3/4: 0,6%)	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Λήθαργος (βαθμού G3/4: 3,4%), Πυρεξία (βαθμού G3/4: 0,6%), Κατακράτηση υγρών, Οίδημα		
Παρακλινικές εξετάσεις		Αύξηση βάρους	

Χημειοθεραπεία επαγωγής ακολουθούμενη από χημειοακτινοθεραπεία (TAX 324)

Κατηγορίες	**Πολύ συχνές**	**Συχνές ανεπιθύμητες**	**Οχι συχνές**

οργανικώνσυστημάτωνκατά MedDRA	**ανεπιθύμητες αντιδράσεις**	**αντιδράσεις**	**ανεπιθύμητες αντιδράσεις**
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη (βαθμού G3/4: 3,6%)	Ουδετεροπενική λοίμωξη	
Νεοπλάσματα καλοήθη και κακοήθη (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)		Καρκινικό άλγος (βαθμού G3/4: 1,2%)	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία (βαθμού G3/4: 83,5%), Αναιμία (βαθμού G3/4: 12,4%), Θρομβοπενία (βαθμού G3/4: 4,0%), Εμπύρετος ουδετεροπενία		
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Υπερευαισθησία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία (βαθμού G3/4: 12,0%)		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Δυσγευσία/παροσμία (βαθμού G3/4: 0,4%), Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (βαθμού G3/4: 1,2%)	Ζάλη (βαθμού G3/4: 2,0%), Περιφερική κινητική νευροπάθεια (βαθμού G3/4: 0,4%)	
Οφθαλμικές διαταραχές		Αυξημένη δακρύρροια	Επιπεφυκίτιδα
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Μείωση της ακοής (βαθμού G3/4: 1,2%)		
Καρδιακές διαταραχές		Αρρυθμία (βαθμού G3/4: 2,0%)	Μυοκαρδιακή ισχαιμία
Αγγειακές διαταραχές			Φλεβική διαταραχή
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Ναυτία (βαθμού G3/4: 13,9%), Στοματίτιδα (βαθμού G3/4: 20,7%), Εμετος (βαθμού G3/4: 8,4%), Διάρροια (βαθμού G3/4: 6,8%), Οισοφαγίτιδα/δυσφαγία /οδυνοφαγία (βαθμούG3/4: 12,0%), Δυσκοιλιότητα (βαθμούG3/4: 0,4%)	Δυσπεψία (βαθμού G3/4: 0,8%), Γαστρεντερικό άλγος (βαθμού G3/4: 1,2%), Γαστρεντερική αιμορραγία (βαθμού G3/4: 0,4%)	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία (βαθμού G3/4: 4,0%), Κνησμώδες εξάνθημα	Ξηροδερμία, Απολέπιση	

Μυοσκελετικές διαταραχές και διαταραχές του συνδετικού ιστού		Μυαλγία (βαθμού G3/4: 0,4%)	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Λήθαργος (βαθμού G3/4: 4,0%), Πυρεξία (βαθμού G3/4: 3,6%), Κατακράτηση υγρών (βαθμού G3/4: 1,2%), Οίδημα (βαθμού G3/4: 1,2%)		
Παρακλινικές εξετάσεις	Μείωση βάρους		Αύξηση βάρους

Εμπειρία μετά την κυκλοφορία

Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλ. κύστεις και πολύποδες)

Έχουν αναφερθεί δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες (συχνότητα μη γνωστές), συμπεριλαμβανομένου του μη Hodgkin λεμφώματος σε σχέση με docetaxel όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλες αντικαρκινικές θεραπείες που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες. Έχουν αναφερθεί οξεία μυελοβλαστική λευχαιμία και μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (συχνότητα όχι συχνές) σε πιλοτικές κλινικές μελέτες σε καρκίνο του μαστού με σχήμα TAC.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και λεμφικού συστήματος
Έχουν αναφερθεί περιστατικά καταστολής του μυελού των οστών και άλλες αιματολογικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Έχει αναφερθεί διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη (DIC), συχνά σχετιζόμενη με σήψη ή πολυοργανική ανεπάρκεια.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Έχουν αναφερθεί ορισμένα περιστατικά αναφυλακτικού σοκ, ορισμένα θανατηφόρα. Έχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας (μη γνωστής συχνότητας) με δοσεταξέλη σε ασθενείς που προηγουμένως εμφάνισαν αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην πακλιταξέλη.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Έχουν παρατηρηθεί σπάνια περιστατικά σπασμών ή παροδικής απώλειας των αισθήσεων κατά τη χορήγηση δοσεταξέλης. Οι αντιδράσεις αυτές εμφανίζονται ορισμένες φορές κατά τη διάρκεια της έγχυσης του φαρμακευτικού προϊόντος.

Οφθαλμικές διαταραχές

Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια περιστατικά παροδικών διαταραχών της όρασης (λάμψεις, λάμψεις που αναβοσβήνουν, σκότωμα), τα οποία εμφανίζονται συνήθως κατά τη διάρκεια της έγχυσης του φαρμακευτικού προϊόντος και σχετίζονται με αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Οι αντιδράσεις αυτές ήταν αναστρέψιμες με τη διακοπή της έγχυσης. Έχουν αναφερθεί σπάνια περιστατικά δακρύρροιας με ή χωρίς επιπεφυκίτιδα, ως αποτέλεσμα απόφραξης του δακρυϊκού πόρου με συνέπεια την υπερβολική δακρύρροια. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις κυστεοειδούς οιδήματος της ωχράς κηλίδας (CMO) σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με δοσεταξέλη.

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου

Έχουν αναφερθεί σπάνια περιστατικά ωτοτοξικότητας, έκπτωσης της ακουστικής οξύτητας και/ή απώλεια της ακοής.

Καρδιακές διαταραχές

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις εμφράγματος του μυοκαρδίου.

Έχει αναφερθεί κοιλιακή αρρυθμία συμπεριλαμβανομένης κοιλιακής ταχυκαρδίας (μη γνωστής συχνότητας), μερικές φορές θανατηφόρας, σε ασθενείς που λαμβάνουν δοσεταξέλη σε συνδυασμό με δοξορουβικίνη, 5-φθοροουρακίλη και/ή κυκλοφωσφαμίδη.

Αγγειακές διαταραχές

Έχουν αναφερθεί σπάνια περιστατικά φλεβικής θρομβοεμβολής.

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Έχουν αναφερθεί σπάνια περιστατικά συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας και περιπτώσεις διάμεσης πνευμονίας/πνευμονίτιδας, διαμέσου πνευμονοπάθειας, πνευμονικής ίνωσης και αναπνευστικής ανεπάρκειας μερικές φορές θανατηφόρες. Σπάνιες περιπτώσεις πνευμονίτιδας λόγω ακτινοβολίας έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε παράλληλη ακτινοθεραπεία.

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος:

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις εντεροκολίτιδας, συμπεριλαμβανομένης της κολίτιδας, ισχαιμικής κολίτιδας και ουδετεροπενικής εντεροκολίτιδας, με πιθανή θανατηφόρο έκβαση (συχνότητα μη γνωστή).

Έχουν αναφερθεί σπάνια περιστατικά αφυδάτωσης ως συνέπεια γαστρεντερικών συμβάντων, συμπεριλαμβανομένης της εντεροκολίτιδας και της γαστρεντερικής διάτρησης.
Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις ειλεού και απόφραξης του εντέρου.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Έχουν αναφερθεί ορισμένα πολύ σπάνια περιστατικά ηπατίτιδας, ορισμένα θανατηφόρα, κυρίως σε ασθενείς με προϋπάρχουσες ηπατικές διαταραχές.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Περιπτώσεις δερματικού ερυθυματώδους λύκου, φυσαλιδωδών ρήξεων όπως πολύμορφο ερύθημα, και σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις όπως σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση (TEN) και Οξεία Γενικευμένη Εξανθηματική Φλυκταίνωση (AGEP) έχουν αναφερθεί με τη δοσεταξέλη. Με τη δοσεταξέλη έχουν αναφερθεί μεταβολές παρόμοιες με σκληρόδερμα, οι οποίες έπονται περιφερικού λεμφοιδήματος. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μόνιμης αλωπεκίας (μη γνωστής συχνότητας).

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας και νεφρικής βλάβης. Σε περίπου 20% των περιπτώσεων αυτών δεν υπήρχαν παράγοντες κινδύνου για οξεία νεφρική ανεπάρκεια

όπως η ταυτόχρονη θεραπεία με νεφροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα και γαστρεντερικές διαταραχές.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Φαινόμενα ανάκλησης της ακτινοβολίας σπάνια έχουν αναφερθεί.
Αντίδραση ανάκλησης της θέσης έγχυσης (επανεμφάνιση δερματικής αντίδρασης σε μια θέση προηγούμενης εξαγγείωσης μετά τη χορήγηση docetaxel σε διαφορετική θέση) έχει παρατηρηθεί σε θέση προηγούμενης εξαγγείωσης (συχνότητα μη γνωστή).

Η κατακράτηση υγρών δεν συνοδεύεται από οξεία επεισόδια ολιγουρίας ή υπότασης. Αφυδάτωση και πνευμονικό οίδημα σπάνια αναφέρθηκαν.

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ηλεκτρολυτικών διαταραχών. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπονατριαιμίας, που σχετίζονται κυρίως με αφυδάτωση, έμετο και πνευμονία. Έχουν παρατηρηθεί υποκαλιαιμία, υπομαγνησιαιμία και υπασβεστιαιμία, συνήθως σε συνδυασμό με γαστρεντερικές διαταραχές και ιδιαίτερα με διάρροια. Έχει αναφερθεί σύνδρομο λύσης όγκου, δυνητικά θανατηφόρο (μη γνωστή συχνότητα).

Μυοσκελετική διαταραχή

Μυοσίτιδα έχει αναφερθεί με δοσεταξέλη (μη γνωστή συχνότητα).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών
Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του:

Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: +30 21 32040380/337
Φαξ: +30 21 06549585
Ιστότοπος: http://www.eof.gr

4.9 Υπερδοσολογία

Έχουν υπάρξει μερικές αναφορές υπερδοσολογίας. Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με δοσεταξέλη. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής θα πρέπει να παραμείνει σε ειδικευμένη μονάδα και να παρακολουθούνται στενά οι ζωτικές του λειτουργίες. Σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας θα πρέπει να αναμένεται όξυνση των ανεπιθύμητων συμβάντων. Οι βασικές αναμενόμενες επιπλοκές της υπερδοσολογίας περιλαμβάνουν καταστολή του μυελού των οστών, περιφερική νευροτοξικότητα και βλεννογονίτιδα. Οι ασθενείς θα πρέπει να λάβουν θεραπευτικό παράγοντα G-CSF όσο το δυνατόν πιο σύντομα μετά τη διαπίστωση της υπερδοσολογίας. Θα πρέπει να ληφθούν άλλα, κατάλληλα συμπτωματικά μέτρα, όπως απαιτείται.

5 ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ταξάνες, κωδικός ATC: L01CD 02

Μηχανισμός δράσης

Η δοσεταξέλη είναι ένας αντινεοπλασματικός παράγοντας, ο οποίος δρα προάγοντας τη συνάθροιση της τουμπουλίνης σε σταθερούς μικροσωληνίσκους και αναστέλλει την αποδιάταξή τους, η οποία οδηγεί σε σημαντική μείωση της ελεύθερης τουμπουλίνης. Η δέσμευση της δοσεταξέλης στους μικροσωληνίσκους δεν μεταβάλλει τον αριθμό των πρωτονηματίων.

Η δοσεταξέλη έχει καταδειχθεί *in vitro* ότι διαταράσσει το δίκτυο μικροσωληνίσκων στα κύτταρα, το οποίο είναι απαραίτητο για τις ζωτικές μιτωτικές κυτταρικές λειτουργίες και τις λειτουργίες της μεσόφασης.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η δοσεταξέλη έδειξε *in vitro* κυτταροτοξική δράση σε κυτταρικές σειρές προερχόμενες από διάφορους όγκους ποντικών ή ανθρώπου, καθώς επίσης και σε προσφάτως αφαιρεθέντες ανθρώπινους όγκους σε κλωνογενείς δοκιμασίες. Η δοσεταξέλη επιτυγχάνει υψηλές ενδοκυτταρικές συγκεντρώσεις με μακρύ χρόνο παραμονής στα κύτταρα. Επιπροσθέτως, η δοσεταξέλη έχει βρεθεί ότι είναι δραστική σε μερικές αλλά όχι σε όλες τις κυτταρικές σειρές οι οποίες χαρακτηρίζονται από αυξημένη έκφραση της p-γλυκοπρωτεΐνης ελεγχόμενης από το γονίδιο που ευθύνεται για την ανάπτυξη πολλαπλής αντίστασης σε φάρμακα (multidrug resistance). *In vivo*, η δράση της δοσεταξέλης είναι ανεξάρτητη από το θεραπευτικό σχήμα και έχει ευρύ φάσμα αντινεοπλασματικής δράσης σε προχωρημένα μοσχεύματα όγκων ποντικών ή ανθρώπων.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Καρκίνος μαστού

*Δοσεταξέλη σε συνδυασμό με δοξορουβικίνη και κυκλοφωσφαμίδη: επικουρική θεραπεία Ασθενείς με εγχειρήσιμο καρκίνο μαστού θετικό για λεμφαδένες (TAX 316):*Τα δεδομένα από μια πολυκεντρική, ανοικτή τυχαιοποιημένη μελέτη υποστηρίζουν τη χρήση της δοσεταξέλης για την επικουρική θεραπεία ασθενών με εγχειρήσιμο καρκίνο του μαστού και επίπεδο απόδοσης Karnofsky (KPS) ≥ 80%, ηλικίας μεταξύ 18 και 70 ετών. Μετά τη στρωματοποίηση σύμφωνα με τον αριθμό των θετικών λεμφαδένων (1-3, 4+), 1491 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν είτε δοσεταξέλη 75 mg/m^2 χορηγούμενη 1 ώρα μετά από δοξορουβικίνη 50 mg/m^2 και κυκλοφωσφαμίδη 500 mg/m^2 (σκέλος TAC), είτε δοξορουβικίνη 50 mg/m^2 ακολουθούμενη από φθοριοουρακίλη 500 mg/m^2 και κυκλοφωσφαμίδη 500 mg/m^2 (σκέλος FAC). Και τα δύο θεραπευτικά σχήματα χορηγήθηκαν μία φορά κάθε 3 εβδομάδες για 6 κύκλους. Η δοσεταξέλη χορηγήθηκε με έγχυση ωριαίας διάρκειας, ενώ όλα τα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα δόθηκαν ως ενδοφλέβια bolus χορήγηση την ημέρα 1. Ο παράγοντας G-CSF χορηγήθηκε ως δευτερογενής προφύλαξη σε ασθενείς που παρουσίασαν επιπλεγμένη ουδετεροπενία (εμπύρετη ουδετεροπενία, παρατεταμένη ουδετεροπενία ή λοίμωξη). Οι ασθενείς στο σκέλος TAC έλαβαν αντιβιοτική προφύλαξη με σιπροφλοξασίνη 500 mg από του στόματος δύο φορές την ημέρα επί 10 ημέρες, αρχίζοντας από την ημέρα 5 κάθε κύκλου, ή ισοδύναμη θεραπεία. Και στα δύο σκέλη, μετά τον τελευταίο κύκλο χημειοθεραπείας, οι ασθενείς που βρέθηκαν θετικοί για υποδοχείς οιστρογόνων και/ή προγεστερόνης έλαβαν ταμοξιφένη 20 mg ημερησίως επί χρονικό διάστημα έως και 5 έτη. Συνταγογραφήθηκε επικουρική ακτινοθεραπεία σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες που ισχύουν στα συμμετέχοντα ιδρύματα και χορηγήθηκε στο 69% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν τον συνδυασμό TAC και στο 72% των ασθενών οι οποίοι

έλαβαν τον συνδυασμό FAC. Διενεργήθηκαν δύο ενδιάμεσες αναλύσεις και μία τελική ανάλυση. Η πρώτη ενδιάμεση ανάλυση είχε προγραμματιστεί 3 χρόνια μετά την ημερομηνία όταν η μισή εγγραφή της μελέτης είχε πραγματοποιηθεί. Η δεύτερη ενδιάμεση ανάλυση έγινε μετά την συνολική καταγραφή 400 DFS συμβάντων, που οδήγησε σε διάμεση περίοδο παρακολούθησης ίση με 55 μήνες. Η τελική ανάλυση πραγματοποιήθηκε όταν όλοι οι ασθενείς είχαν φθάσει στην επίσκεψη των 10 χρόνων παρακολούθησής τους (εκτός εάν είχαν ένα DFS συμβάν ή χάθηκαν πριν την παρακολούθησή τους). Η Ελεύθερη νόσου επιβίωση (DFS) ήταν το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας και η Συνολική επιβίωση (OS) ήταν το δευτερεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας.

Μία τελική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με πραγματική διάμεση παρακολούθηση 96 μηνών. Καταδείχθηκε σημαντικά μεγαλύτερη επιβίωση χωρίς νόσο για το σκέλος TAC σε σύγκριση με το σκέλος FAC. Η επίπτωση των υποτροπών στα 10 έτη ήταν μειωμένη στους ασθενείς που έλαβαν TAC σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν FAC (39% έναντι 45% αντιστοίχως), δηλαδή μια μείωση του απόλυτου κινδύνου της τάξης του 6% (p = 0,0043). Η συνολική επιβίωση στα 10 έτη ήταν επίσης σημαντικά αυξημένη στο σκέλος TAC σε σύγκριση με το σκέλος FAC (76% έναντι 69% αντιστοίχως), δηλαδή μια μείωση του απόλυτου κινδύνου θανάτου της τάξης του 7% (p = 0,002). Καθώς το όφελος που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με λεμφαδένες 4+ δεν ήταν στατιστικά σημαντικό στην DFS και OS, η θετική αναλογία οφέλους/κινδύνου για τους ασθενείς σε TAC με λεμφαδένες 4+ δεν είχε πλήρως αποδειχθεί στην τελική ανάλυση.

Συνολικά, τα αποτελέσματα της ανάλυσης δείχνουν μία θετική αναλογία οφέλους κινδύνου για την TAC σε σύγκριση με την FAC.

Αναλύθηκαν οι υποομάδες των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με TAC σύμφωνα με τους προοπτικά οριζόμενους κύριους προγνωστικούς παράγοντες:

		Ελεύθερη νόσου επιβίωση			**Συνολική επιβίωση**		
Υποομάδα ασθενών	**Αριθμός ασθενών**	**Αναλογία κινδύνου***	**95% ΔΕ**	**p =**	**Αναλογία κινδύνου***	**95% ΔΕ**	**p =**
Αρ. θετικών λεμφαδένων							
Σύνολο	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

*μία αναλογία κινδύνου μικρότερη από 1 υποδεικνύει ότι ο συνδυασμός TAC συσχετίζεται με μεγαλύτερο διάστημα ελεύθερης νόσου επιβίωσης και συνολικής επιβίωσης σε σύγκριση με τον συνδυασμό FAC

*Ασθενείς με εγχειρήσιμο καρκίνο μαστού αρνητικό για λεμφαδένες που είναι κατάλληλοι για να λάβουν χημειοθεραπεία (GEICAM 9805):*Τα δεδομένα από μία πολυκεντρική ανοικτή τυχαιοποιημένη μελέτη υποστηρίζουν τη χρήση της δοσεταξέλης για την επικουρική θεραπεία ασθενών με εγχειρήσιμο καρκίνο του μαστού αρνητικό για λεμφαδένες που είναι κατάλληλοι να λάβουν χημειοθεραπεία.

1060 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε 75 mg/m^2 δοσεταξέλης χορηγούμενα 1 ώρα μετά από 50 mg/m^2 δοξορουβικίνης και 500 mg/m^2 κυκλοφωσφαμίδης (539 ασθενείς στο σκέλος TAC) είτε 50 mg/m^2 δοξορουβικίνης ακολουθούμενα από 500 mg/m^2 φθοριοουρακίλης και 500 mg/m^2 κυκλοφωσφαμίδης (521 ασθενείς στο σκέλος FAC), ως επικουρική θεραπεία των ασθενών με εγχειρήσιμο καρκίνο του μαστού αρνητικό για

λεμφαδένες που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο υποτροπής σύμφωνα με τα κριτήρια St. Gallen του 1998 (μέγεθος όγκου > 2 εκατοστά και/ή ER και PR αρνητικό και/ή υψηλό ιστολογικό/πυρηνικό βαθμό κακοήθειας (βαθμού 2 έως 3) και/ή ηλικία < 35 ετών). Αμφότερα τα σχήματα χορηγούνταν μία φορά κάθε 3 εβδομάδες για 6 κύκλους. Η δοσεταξέλη χορηγείτο ως έγχυση διάρκειας μίας ώρας, ενώ όλα τα υπόλοιπα φαρμακευτικά προϊόντα χορηγούνταν ενδοφλεβίως κατά την ημέρα 1 κάθε 3 εβδομάδες. Η πρωτογενής προφύλαξη με G-CSF κατέστη υποχρεωτική στο σκέλος TAC μετά την τυχαιοποίηση 230 ασθενών. Η επίπτωση ουδετεροπενίας βαθμού 4, εμπύρετης ουδετεροπενίας και ουδετεροπενικής λοίμωξης ήταν μειωμένη σε ασθενείς που έλαβαν πρωτογενή προφύλαξη με G-CSF (βλ. παράγραφο 4.8). Σε αμφότερα τα σκέλη, μετά τον τελευταίο κύκλο της χημειοθεραπείας, οι ασθενείς με ER+ και/ή PgR+ όγκους λάμβαναν 20 mg ταμοξιφένης μία φορά την ημέρα για έως και 5 έτη. Επικουρική ακτινοθεραπεία χορηγήθηκε σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες των συμμετεχόντων ιδρυμάτων και εφαρμόστηκε σε 57,3% των ασθενών που έλαβαν TAC και σε 51,2% των ασθενών που έλαβαν FAC.

Μία αρχική ανάλυση και μία επικαιροποιημένη ανάλυση διεξήχθησαν. Η αρχική ανάλυση έγινε όταν όλοι οι ασθενείς είχαν περίοδο παρακολούθησης μεγαλύτερη των 5 ετών (διάμεση περίοδος παρακολούθησης 77 μηνών). Η επικαιροποιημένη ανάλυση διενεργήθηκε όταν όλοι οι ασθενείς έφτασαν την επίσκεψη παρακολούθησης των 10 ετών (διάμεση περίοδος παρακολούθησης 10 ετών και 5 μηνών) (εκτός εάν είχαν κάποιο συμβάν DFS ή προηγουμένως ήταν αδύνατη η παρακολούθησή τους). Η ελεύθερη νόσου επιβίωση (DFS) ήταν το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας και η συνολική επιβίωση (OS) ήταν το δευτερεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας.

Στη διάμεση περίοδο παρακολούθησης των 77 μηνών, παρατηρήθηκε σημαντικά μεγαλύτερη ελεύθερη νόσου επιβίωση για το σκέλος TAC σε σύγκριση με το σκέλος FAC. Οι ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με TAC είχαν μείωση κατά 32% του κινδύνου υποτροπής σε σύγκριση με εκείνους που λάμβαναν θεραπεία με FAC (αναλογία κινδύνου = 0,68, 95% CI (0,49-0,93), p = 0,01). Στη διάμεση περίοδο παρακολούθησης των 10 ετών και 5 μηνών, οι ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με TAC είχαν μείωση κατά 16,5% του κινδύνου υποτροπής σε σύγκριση με εκείνους που λάμβαναν θεραπεία με FAC (αναλογία κινδύνου = 0,84, 95% CI (0,65-1,08), p = 0,1646). Τα δεδομένα από την ελεύθερη νόσου επιβίωση (DFS) δεν ήταν στατιστικώς σημαντικά αλλά εξακολουθούσαν να συνδέονται με θετική τάση προς όφελος του TAC.

Στη διάμεση περίοδο παρακολούθησης των 77 μηνών, η συνολική επιβίωση (OS) ήταν επίσης μεγαλύτερη στο σκέλος TAC με τους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με TAC να εμφανίζουν μείωση κατά 24% του κινδύνου θανάτου σε σύγκριση με το σκέλος FAC (αναλογία κινδύνου = 0,76, 95% CI (0,46-1,26, p = 0,29). Ωστόσο, η κατανομή της OS δεν ήταν σημαντικά διαφορετική μεταξύ των 2 ομάδων.

Στη διάμεση περίοδο παρακολούθησης των 10 ετών και 5 μηνών, οι ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με TAC είχαν μείωση κατά 9% του κινδύνου θανάτου σε σύγκριση με εκείνους που λάμβαναν θεραπεία με FAC (αναλογία κινδύνου = 0,91, 95% CI (0,63-1,32)).

Το ποσοστό επιβίωσης ήταν 93,7% στο σκέλος TAC και 91,4% στο σκέλος FAC, στο χρονικό σημείο των 8 ετών παρακολούθησης, και 91,3% στο σκέλος TAC και 89% στο σκέλος FAC, στο χρονικό σημείο των 10 ετών παρακολούθησης.

Η θετική αναλογία οφέλους κινδύνου παραμένει αμετάβλητη για το TAC σε σύγκριση με το FAC.

Αναλύθηκαν υποσύνολα ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με TAC σύμφωνα με τους προοπτικά καθορισμένους μείζονες προγνωστικούς παράγοντες στην αρχική ανάλυση (στη διάμεση περίοδο παρακολούθησης των 77 μηνών) (βλ. παρακάτω πίνακα):

Αναλύσεις υποσυνόλων - μελέτη επικουρικής θεραπείας σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού αρνητικό για λεμφαδένες (ανάλυση πρόθεσης-προς-θεραπεία)

Υποσύνολο ασθενών	Αριθμός ασθενών στην ομάδα TAC	Ελεύθερη Νόσου Επιβίωση	
		Αναλογία κινδύνου *	95% CI
Σύνολο	539	0,68	0,49-0,93
Ηλικιακή κατηγορία 1			
< 50 ετών	260	0,67	0,43-1,05
≥ 50 ετών	279	0,67	0,43-1,05
Ηλικιακή κατηγορία 2			
< 35 ετών	42	0,31	0,11-0,89
≥ 35 ετών	497	0,73	0,52-1,01
Κατάσταση ορμονικών υποδοχέων			
Αρνητική	195	0,7	0,45-1,1
Θετική	344	0,62	0,4-0,97
Μέγεθος όγκου			
≤ 2 εκατοστά	285	0,69	0,43-1,1
> 2 εκατοστά	254	0,68	0,45-1,04
Ιστολογικός βαθμός			
Βαθμός (περιλαμβάνει μη αξιολογήσιμο βαθμό)	64	0,79	0,24-2,6
Βαθμός 2	216	0,77	0,46-1,3
Βαθμός 3	259	0,59	0,39-0,9
Κατάσταση εμμηνόπαυσης			
Προεμμηνοπαυσιακή	285	0,64	0,40-1
Μετεμμηνοπαυσιακή	254	0,72	0,47-1,12

*αναλογία κινδύνου (TAC/FAC) μικρότερη από 1 υποδεικνύει ότι το TAC σχετίζεται με μεγαλύτερη ελεύθερη νόσου επιβίωση σε σύγκριση με το FAC

Διερευνητικές αναλύσεις υποομάδων για την ελεύθερη νόσου επιβίωση για ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια χημειοθεραπείας St. Gallen του 2009 – (πληθυσμός ITT) πραγματοποιήθηκαν και παρουσιάζονται πιο κάτω:

Υποομάδες	**TAC** (n = 539)	**FAC** (n = 521)	**Αναλογία κινδύνου (TAC/FAC)**	**τιμή του p (p-value)**

			(95% CI)	
Ικανοποίηση σχετικής ένδειξης για χημειοθεραπεία[α]				
Όχι	18/214 (8,4%)	26/227 (11,5%)	0.796 (0,434 – 1,459)	0,4593
Ναι	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0,606 (0,42 – 0,877)	0,0072

TAC = δοσεταξέλη, δοξορουβικίνη και κυκλοφωσφαμίδη
FAC = 5-φθοριοουρακίλη, δοξορουβικίνη και κυκλοφωσφαμίδη
CI = διάστημα εμπιστοσύνης, ER = υποδοχέας οιστρογόνων
PR = υποδοχέας προγεστερόνης
[α]ER/PR-αρνητικός ή βαθμού 3 ή μέγεθος όγκου > 5 εκατοστά

Η αναλογία κινδύνου υπολογίστηκε με τη χρήση του υποδείγματος αναλογικών κινδύνων του Cox με την ομάδα θεραπείας ως παράγοντα.

Δοσεταξέλη ως μεμονωμένος παράγοντας
Δύο τυχαιοποιημένες συγκριτικές μελέτες φάσης ΙΙΙ, οι οποίες περιελάμβαναν συνολικά 326 ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού, στις οποίες είχε αποτύχει θεραπεία με αλκυλιωτικούς παράγοντες ή 392 ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού, στις οποίες είχε αποτύχει θεραπεία με ανθρακυκλίνες, έχουν διενεργηθεί με δοσεταξέλη στη συνιστώμενη δόση και θεραπευτικό σχήμα των 100 mg/m² κάθε 3 εβδομάδες.

Σε ασθενείς στις οποίες απέτυχε η θεραπεία με αλκυλιωτικούς παράγοντες, η δοσεταξέλη συγκρίθηκε με τη δοξορουβικίνη (75 mg/m² κάθε 3 εβδομάδες). Χωρίς να επηρεαστεί ο συνολικός χρόνος επιβίωσης (δοσεταξέλη 15 μήνες έναντι δοξορουβικίνης 14 μήνες, p = 0,38) ή ο χρόνος έως την εξέλιξη (δοσεταξέλη 27 εβδομάδες έναντι δοξορουβικίνης 23 εβδομάδες, p = 0,54), η δοσεταξέλη αύξησε το ποσοστό ανταπόκρισης (52% έναντι 37%, p = 0,01) και μείωσε το χρόνο έως την ανταπόκριση (12 εβδομάδες έναντι 23 εβδομάδων, p = 0,007). Τρεις ασθενείς που ελάμβαναν δοσεταξέλη (2%) διέκοψαν τη θεραπεία εξαιτίας κατακράτησης υγρών, ενώ 15 ασθενείς που ελάμβαναν δοξορουβικίνη (9%) διέκοψαν λόγω καρδιακής τοξικότητας (τρεις περιπτώσεις θανατηφόρου συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας).

Σε ασθενείς στις οποίες απέτυχε η θεραπεία ανθρακυκλίνης, η δοσεταξέλη συγκρίθηκε με τον συνδυασμό μιτομυκίνης C και βινβλαστίνης (12 mg/m² κάθε 6 εβδομάδες και 6 mg/m² κάθε 3 εβδομάδες). Η δοσεταξέλη αύξησε το ποσοστό ανταπόκρισης (33% έναντι 12%, p < 0,0001), παρέτεινε το χρόνο έως την εξέλιξη (19 εβδομάδες έναντι 11 εβδομάδων, p = 0,0004) και παρέτεινε τη συνολική επιβίωση (11 μήνες έναντι 9 μηνών, p = 0,01).

Κατά τη διάρκεια αυτών των δύο μελετών φάσης ΙΙΙ, το προφίλ ασφάλειας της δοσεταξέλης ήταν σύμφωνο με το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε στις μελέτες φάσης ΙΙ (βλ. παράγραφο 4.8).

Μια ανοικτή, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης ΙΙΙ διεξήχθη προκειμένου να συγκριθεί η μονοθεραπεία με δοσεταξέλη και η πακλιταξέλη στη θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του μαστού σε ασθενείς στις οποίες η προηγούμενη θεραπεία θα

έπρεπε να περιλαμβάνει μία ανθρακυκλίνη. Συνολικά 449 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν είτε μονοθεραπεία δοσεταξέλης 100 mg/m² ως έγχυση ωριαίας διάρκειας είτε πακλιταξέλη 175 mg/m² ως έγχυση τρίωρης διάρκειας. Και τα δύο θεραπευτικά σχήματα χορηγήθηκαν κάθε 3 εβδομάδες.

Χωρίς να επηρεάσει το κύριο τελικό σημείο, το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (32% έναντι 25%, p = 0,10), η δοσεταξέλη παρέτεινε το διάμεσο χρόνο έως την εξέλιξη (24,6 εβδομάδες έναντι 15,6 εβδομάδων, p < 0,01) και τη διάμεση επιβίωση (15,3 μήνες έναντι 12,7 μηνών, p = 0,03).

Περισσότερα ανεπιθύμητα συμβάντα βαθμού 3/4 παρατηρήθηκαν για τη μονοθεραπεία με δοσεταξέλη (55,4%) σε σύγκριση με την πακλιταξέλη (23,0%).

Δοσεταξέλη σε συνδυασμό με δοξορουβικίνη
Διενεργήθηκε μια μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III, που περιλάμβανε 429 ασθενείς με μεταστατική νόσο οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, με δοξορουβικίνη (50 mg/m²) σε συνδυασμό με δοσεταξέλη (75 mg/m²) (σκέλος ΑΤ) έναντι δοξορουβικίνης (60 mg/m²) σε συνδυασμό με κυκλοφωσφαμίδη (600 mg/m²) (σκέλος ΑC). Και τα δύο θεραπευτικά σχήματα χορηγήθηκαν την ημέρα 1 κάθε 3 εβδομάδες.

- Ο χρόνος έως την εξέλιξη (TTP) ήταν σημαντικά μεγαλύτερος στο σκέλος ΑΤ έναντι του σκέλους ΑC, p = 0,0138. Ο διάμεσος χρόνος TTP ήταν 37,3 εβδομάδες (95% ΔΕ: 33,4-42,1) στο σκέλος ΑΤ και 31,9 εβδομάδες (95% ΔΕ: 27,4-36,0) στο σκέλος ΑC.

- Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) ήταν σημαντικά μεγαλύτερο στο σκέλος ΑΤ έναντι του σκέλους ΑC, p = 0,009. Το ποσοστό ORR ήταν 59,3% (95% ΔΕ: 52,8-65,9) στο σκέλος ΑΤ έναντι 46,5% (95% ΔΕ: 39,8-53,2) στο σκέλος ΑC.

Σε αυτή τη μελέτη, το σκέλος ΑΤ παρουσίασε υψηλότερη επίπτωση βαριάς μορφής ουδετεροπενίας (90% έναντι 68,6%), εμπύρετης ουδετεροπενίας (33,3% έναντι 10%), λοίμωξης (8% έναντι 2,4%), διάρροιας (7,5% έναντι 1,4%), εξασθένησης (8,5% έναντι 2,4%) και άλγους (2,8% έναντι 0%) από το σκέλος ΑC. Αντιθέτως, το σκέλος ΑC παρουσίασε υψηλότερη επίπτωση βαριάς μορφής αναιμίας (15,8% έναντι 8,5%) από το σκέλος ΑΤ και, επιπλέον, υψηλότερη επίπτωση βαριάς μορφής καρδιακής τοξικότητας: συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (3,8% έναντι 2,8%), μείωση της απόλυτης τιμής LVEF ≥ 20% (13,1% έναντι 6,1%), μείωση της απόλυτης τιμής LVEF ≥ 30% (6,2% έναντι 1,1%). Υπήρξε 1 θάνατος ασθενούς από τοξικότητα στο σκέλος ΑΤ (συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια) και 4 ασθενών στο σκέλος ΑC (1 λόγω σηπτικής καταπληξίας και 3 λόγω συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας).

Και στα δύο σκέλη, η ποιότητα ζωής, όπως αυτή μετράται με το ερωτηματολόγιο EORTC, ήταν συγκρίσιμη και σταθερή κατά τη διάρκεια της θεραπείας και της περιόδου παρακολούθησης.

Δοσεταξέλη σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη
Η δοσεταξέλη σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη μελετήθηκε για τη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του μαστού, των οποίων οι όγκοι εμφάνιζαν υπερέκφραση της HER2 και οι οποίοι δεν είχαν λάβει στο παρελθόν χημειοθεραπεία για μεταστατική νόσο. Τυχαιοποιήθηκαν 186 ασθενείς ώστε να λάβουν δοσεταξέλη (100 mg/m²) με ή χωρίς τραστουζουμάμπη. Το 60% των ασθενών έλαβε προηγουμένως επικουρική χημειοθεραπεία με βάση την ανθρακυκλίνη. Η δοσεταξέλη σε συνδυασμό με την τραστουζουμάμπη ήταν αποτελεσματική στους ασθενείς, ανεξάρτητα από το εάν είχαν λάβει προηγούμενη επικουρική θεραπεία με ανθρακυκλίνες. Η κύρια μέθοδος δοκιμής που χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό της θετικότητας για την πρωτεΐνη HER2 σε αυτήν την κύρια μελέτη ήταν η ανοσοϊστοχημεία (IHC). Μία μειονότητα των ασθενών αξιολογήθηκε, εφαρμόζοντας τη

φθορίζουσα υβριδοποίηση *in-situ* (FISH). Σε αυτήν τη μελέτη, 87% των ασθενών είχαν νόσο 3+ κατά IHC και 95% των ασθενών που εισήλθαν είχαν νόσο 3+ κατά IHC ή/και FISH θετικό. Στον ακόλουθο πίνακα αναφέρονται περιληπτικά τα αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα:

Παράμετρος	**Δοσεταξέλη συν τραστουζουμάμπη**[1] n = 92	**Δοσεταξέλη**[1] n = 94
Ποσοστό ανταπόκρισης (95% CI)	61% (50-71)	34% (25-45)
Διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης (μήνες) (95% CI)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
Διάμεσος χρόνος έως την εξέλιξη (TTP) (μήνες) (95% CI)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Διάμεση επιβίωση (μήνες) (95% CI)	30,5[2] (26,8-ΜΚ)	22,1[2] (17,6-28,9)

TTP = time to progression, χρόνος έως την εξέλιξη της νόσου. Η ένδειξη "ΜΚ" (μη καθορισμένο) υποδεικνύει ότι δεν ήταν δυνατόν να υπολογιστεί ή ότι δεν έχει επιτευχθεί ακόμα.
[1]Πλήρες σετ ανάλυσης (πληθυσμός με πρόθεση θεραπείας)
[2] Εκτιμώμενη διάμεση επιβίωση

Δοσεταξέλη σε συνδυασμό με καπεσιταβίνη
Τα δεδομένα από μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη κλινική μελέτη φάσης ΙΙΙ υποστηρίζουν τη χρήση της δοσεταξέλης σε συνδυασμό με καπεσιταβίνη για τη θεραπεία ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού, μετά από αποτυχία της κυτταροτοξικής θεραπείας, που περιλαμβάνει μια ανθρακυκλίνη. Σε αυτή τη μελέτη, 255 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν θεραπεία με δοσεταξέλη (75 mg/m^2 ως μια ωριαία ενδοφλέβια έγχυση κάθε 3 εβδομάδες) και καπεσιταβίνη (1250 mg/m^2 δύο φορές την ημέρα επί 2 εβδομάδες, ακολουθούμενη από μια περίοδο διακοπής λήψης διάρκειας 1 εβδομάδας). 256 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με δοσεταξέλη μόνο (100 mg/m^2 ως μια ωριαία ενδοφλέβια έγχυση κάθε 3 εβδομάδες). Η επιβίωση ήταν μεγαλύτερη στο σκέλος του συνδυασμού δοσεταξέλης + καπεσιταβίνης (p = 0,0126). Η διάμεση επιβίωση ήταν 442 ημέρες (δοσεταξέλη + καπεσιταβίνη) έναντι 352 ημερών (δοσεταξέλη μόνο). Τα συνολικά ποσοστά αντικειμενικής ανταπόκρισης στο σύνολο του πληθυσμού ο οποίος τυχαιοποιήθηκε (αξιολόγηση από τον ερευνητή) ήταν 41,6% (δοσεταξέλη + καπεσιταβίνη) έναντι 29,7% (δοσεταξέλη μόνο), p = 0,0058. Ο χρόνος έως την εξέλιξη της νόσου ήταν μεγαλύτερος στο σκέλος συνδυασμού δοσεταξέλης + καπεσιταβίνης (p < 0,0001). Ο διάμεσος χρόνος έως την εξέλιξη της νόσου ήταν 186 ημέρες (δοσεταξέλη + καπεσιταβίνη) έναντι 128 ημερών (δοσεταξέλη μόνο).

Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (NSCLC)

Ασθενείς οι οποίοι είχαν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία με ή χωρίς ακτινοθεραπεία
Σε μια μελέτη φάσης ΙΙΙ, σε ασθενείς οι οποίοι είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, ο χρόνος έως την εξέλιξη (12,3 εβδομάδες έναντι 7 εβδομάδων) και η συνολική επιβίωση ήταν σημαντικά μεγαλύτεροι για τη δοσεταξέλη σε δόση 75 mg/m² σε σύγκριση με την Καλύτερη Υποστηρικτική Αγωγή (Best Supportive Care, BSC). Το ποσοστό μονοετούς επιβίωσης ήταν επίσης σημαντικά μεγαλύτερο στη δοσεταξέλη (40%) έναντι της BSC (16%).

Υπήρξε μικρότερη χρήση μορφινικών αναλγητικών (p < 0,01), μη μορφινικών αναλγητικών (p < 0,01), άλλων φαρμάκων που να σχετίζονται με τη νόσο (p = 0,06) και ακτινοθεραπείας

($p < 0,01$) στους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με δοσεταξέλη σε δόση 75 mg/m² σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν BSC.

Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 6,8% στους αξιολογήσιμους ασθενείς, ενώ η διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης ήταν 26,1 εβδομάδες.

Δοσεταξέλη σε συνδυασμό με παράγοντες πλατίνας σε ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία
Σε μια μελέτη φάσης III, 1218 ασθενείς με μη χειρουργήσιμο, μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα σταδίου IIIB ή IV, με KPS 70% ή μεγαλύτερο και οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία για αυτή τη νόσο, τυχαιοποιήθηκαν είτε σε 75 mg/m^2 δοσεταξέλης (T) ως έγχυση 1 ώρας, άμεσα ακολουθούμενης από 75 mg/m^2 σισπλατίνης (Cis) για 30-60 λεπτά κάθε 3 εβδομάδες (TCis), 75 mg/m^2 δοσεταξέλης ως έγχυση 1 ώρας σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη (Cb) (AUC 6 mg/mL•min) για 30-60 λεπτά κάθε 3 εβδομάδες, είτε σε 25 mg/m^2 βινορελβίνης (V) χορηγούμενης για 6-10 λεπτά κατά την 1η, 8η, 15η, 22η ημέρα, ακολουθούμενης από 100 mg/m^2 σισπλατίνης κατά την 1η ημέρα επαναλαμβανόμενων κάθε 4 εβδομάδες κύκλων (VCis).

Στον ακόλουθο πίνακα απεικονίζονται τα στοιχεία επιβίωσης, ο διάμεσος χρόνος για την εξέλιξη της νόσου και τα ποσοστά ανταπόκρισης για τα δύο σκέλη της μελέτης:

	Σκέλος TCis n = 408	**Σκέλος VCis** n = 404	**Στατιστική ανάλυση**
Συνολική επιβίωση (Κύριο τελικό σημείο)			
Διάμεση επιβίωση (μήνες)	11,3	10,1	Αναλογία κινδύνου: 1,122 [97,2% CI: 0,937, 1,342]*
Μονοετής επιβίωση (%)	46	41	Διαφορά στη θεραπεία: 5,4% [95% CI : -1,1, 12,0]
Διετής επιβίωση (%)	21	14	Διαφορά στη θεραπεία: 6,2% [95% CI : 0,2, 12,3]
Διάμεσος χρόνος έως την εξέλιξη (εβδομάδες)	22,0	23,0	Αναλογία κινδύνου: 1,032 [95% CI : 0,876, 1,216]
Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (%)	31,6	24,5	Διαφορά στη θεραπεία: 7,1% [95% CI : 0,7, 13,5]

*Οι τιμές έχουν διορθωθεί ως προς τις πολλαπλές συγκρίσεις και ως προς τους παράγοντες διαστρωμάτωσης (στάδιο της ασθένειας και περιοχή που γίνεται η θεραπεία), βάσει του ποσοστού του πληθυσμού των ασθενών το οποίο μπορεί να αξιολογηθεί.

Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία περιελάμβαναν αλλαγές στο άλγος, συνολική βαθμολογία της ποιότητας ζωής με βάση το ερωτηματολόγιο EuroQoL-5D, την κλίμακα συμπτωμάτων καρκίνου του πνεύμονα και τις αλλαγές στην κατάσταση απόδοσης Karnofsky. Τα αποτελέσματα από αυτά τα τελικά σημεία υποστηρίζουν τα αποτελέσματα από τα κύρια τελικά σημεία.

Η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού δοσεταξέλη/καρβοπλατίνη δεν μπόρεσε να αποδειχθεί ισοδύναμη αλλά ούτε και κατώτερη σε σύγκριση με τη θεραπεία αναφοράς με το συνδυασμό VCis.

Καρκίνος του προστάτη

Μεταστατικός ανθεκτικός στον ευνουχισμό καρκίνος του προστάτη

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της δοσεταξέλης σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη σε ασθενείς με μεταστατικό *ανθεκτικό στον ευνουχισμό* καρκίνο του προστάτη ανθεκτικό σε ορμονοθεραπεία αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη πολυκεντρική μελέτη φάσης III (TAX 327). Συνολικά 1006 ασθενείς με κατάσταση απόδοσης KPS ≥ 60 τυχαιοποιήθηκαν στις παρακάτω ομάδες θεραπείας:

- Δοσεταξέλη 75 mg/m^2 κάθε 3 εβδομάδες επί 10 κύκλους.
- Δοσεταξέλη 30 mg/m^2 χορηγούμενη εβδομαδιαία για τις πρώτες 5 εβδομάδες σε έναν κύκλο 6 εβδομάδων, επί 5 κύκλους.
- Μιτοξαντρόνη 12 mg/m^2 κάθε 3 εβδομάδες επί 10 κύκλους.

Και τα 3 θεραπευτικά σχήματα χορηγήθηκαν σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη 5 mg δύο φορές ημερησίως, συνεχόμενα.

Οι ασθενείς οι οποίοι έλαβαν δοσεταξέλη κάθε τρεις εβδομάδες παρουσίασαν σημαντικά μεγαλύτερη συνολική επιβίωση σε σύγκριση με εκείνους οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με μιτοξαντρόνη. Η αύξηση στην επιβίωση που παρατηρήθηκε στο σκέλος της εβδομαδιαίας χορήγησης δοσεταξέλης δεν ήταν στατιστικά σημαντική σε σύγκριση με το σκέλος ελέγχου της μιτοξαντρόνης. Τα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας για τα σκέλη δοσεταξέλης έναντι του σκέλους ελέγχου συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα:

Τελικό σημείο	**Δοσεταξέλη κάθε 3 εβδομάδες**	**Δοσεταξέλη κάθε εβδομάδα**	**Μιτοξαντρόνη κάθε 3 εβδομάδες**
Αριθμός ασθενών	335	334	337
Διάμεση επιβίωση (μήνες)	18,9	17,4	16,5
95% CI	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
Αναλογία κινδύνου	0,761	0,912	--
95% CI	(0,619 - 0,936)	(0,747-1,113)	--
Τιμή p† *	0,0094	0,3624	--
Αριθμός ασθενών	291	282	300
Ποσοστό ανταπόκρισης PSA** (%)	45,4	47,9	31,7
95% CI	(39,5-51,3)	(41,9-53,9)	(26,4-37,3)
Τιμή p*	0,0005	< 0,0001	--
Αριθμός ασθενών	153	154	157
Ποσοστό ανταπόκρισης άλγους (%)	34,6	31,2	21,7
95% CI	(27,1-42,7)	(24,0-39,1)	(15,5-28,9)
Τιμή p*	0,0107	0,0798	--
Αριθμός ασθενών	141	134	137
Ποσοστό ανταπόκρισης του όγκου (%)	12,1	8,2	6,6
95% CI	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
Τιμή p*	0,1112	0,5853	--

† Στρωματοποιημένη δοκιμασία log rank
*Όριο στατιστικώς σημαντικών αποτελεσμάτων = 0,0175
**PSA: Ειδικό προστατικό αντιγόνο

Με δεδομένο το γεγονός ότι η εβδομαδιαίως χορηγούμενη δοσεταξέλη παρουσίασε ένα ελαφρώς καλύτερο προφίλ ασφάλειας από τη δοσεταξέλη χορηγούμενη κάθε 3 εβδομάδες, είναι πιθανόν ορισμένοι ασθενείς να ωφεληθούν από την εβδομαδιαία χορήγηση της δοσεταξέλης.

Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικές διαφορές μεταξύ των ομάδων θεραπείας ως προς την συνολική ποιότητα ζωής.

Μεταστατικός ορμονοευαίσθητος καρκίνος του προστάτη
Μελέτη STAMPEDE: Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της δοσεταξέλης όταν χορηγήθηκε ταυτόχρονα με την καθιερωμένη θεραπεία (ADT) σε ασθενείς με υψηλού κινδύνου τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ορμονοευαίσθητο καρκίνο του προστάτη αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, πολλαπλών κέντρων, πολλαπλών σκελών και πολλαπλών σταδίων (MAMS) μελέτη με ένα συνδυαστικό σχεδιασμό φάσης II/III (STAMPEDE - MRC PR08). Συνολικά 1776 άρρενες ασθενείς εισήχθησαν στα θεραπευτικά σκέλη ενδιαφέροντος:

- Καθιερωμένη θεραπεία + δοσεταξέλη 75 mg/m², χορηγούμενο κάθε 3 εβδομάδες για 6 κύκλους.
- Καθιερωμένη θεραπεία μόνο.

Το σχήμα δοσεταξέλης χορηγήθηκε σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη 5 mg δύο φορές την ημέρα, συνεχόμενα.

Μεταξύ των 1776 τυχαιοποιημένων ασθενών 1086 (61%) είχαν μεταστατική νόσο, οι 362 τυχαιοποιήθηκαν σε δοσεταξέλη σε συνδυασμό με την καθιερωμένη θεραπεία, 724 έλαβαν την καθιερωμένη θεραπεία μόνο.

Σε αυτούς τους ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη, η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στις ομάδες που έλαβαν θεραπεία με δοσεταξέλη σε σύγκριση με τις ομάδες της καθιερωμένης θεραπείας μόνο, με διάμεση συνολική επιβίωση 19 μήνες περισσότερο με την προσθήκη της δοσεταξέλης στην καθιερωμένη θεραπεία (HR = 0,76,95 % CI = 0,62-0,92, p = 0,005).

Τα δεδομένα της αποτελεσματικότητας του σκέλους της δοσεταξέλης έναντι του σκέλους ελέγχου σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη συνοψίζονται στον ακόλουθο πίνακα:

<u>Αποτελεσματικότητα της δοσεταξέλης σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη και καθιερωμένη θεραπεία στην αντιμετώπιση των ασθενών με μεταστατικό ορμονοευαίσθητο καρκίνο του προστάτη (STAMPEDE)</u>

Τελικό σημείο	**Δοσεταξέλη + Καθιερωμένη θεραπεία**	**Καθιερωμένη θεραπεία μόνο**
Αριθμός ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη	362	724
Διάμεση συνολική επιβίωση (μήνες)	62	43
95% CI	51-73	40-48
Προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου	0,76	
95% CI	(0,62-0,92)	
p-value[α]	0,005	
Επιβίωση ελεύθερη υποτροπών[β]		
Διάμεσος (μήνες)	20,4	12
95% CI	16,8-25,2	9,6-12

Προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου	0,66
95% CI	(0,57-0,76)
p-value[α]	< 0,001

[α]p-value υπολογιζόμενη με βάση τη δοκιμασία του δείκτη πιθανότητας και προσαρμοσμένη για όλους τους συντελεστές στρωματοποίησης (εκτός από την κεντρική και προγραμματισμένη ορμονοθεραπεία) και διαστρωματωμένη σε δοκιμαστική περίοδο.
[β]Επιβίωση ελεύθερη υποτροπής: χρόνος από την τυχαιοποίηση μέχρι την πρώτη απόδειξη τουλάχιστον μιας από τις εξής: βιοχημική υποτροπή (που ορίζεται ως η αύξηση κατά 50% πάνω από τη χαμηλότερη τιμή εντός 24 εβδομάδων και άνω των 4 ng/mLκαι επιβεβαιωμένο από επανέλεγχο ή θεραπεία), πρόοδος νόσου είτε τοπική, σε λεμφαδένες ή σε απομακρυσμένες μεταστάσεις, σκελετικό σύμβαμα, ή θάνατος από καρκίνο του προστάτη.

Μελέτη CHAARTED: Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της δοσεταξέλης που χορηγήθηκε στην έναρξη της θεραπείας με στέρηση ανδρογόνου (ADT) σε ασθενείς με ορμονοευαίσθητο μεταστατικό καρκίνο του προστάτη αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη πολυκεντρική μελέτη φάσης III (CHAARTED). Συνολικά, 790 άρρενες ασθενείς εισήχθησαν στις 2 θεραπευτικές ομάδες:

- ADT + δοσεταξέλη 75 mg/m² χορηγούμενο στην έναρξη του ADT που χορηγήθηκε κάθε 3 εβδομάδες για 6 κύκλους.
- ADT μόνο.

Η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα θεραπείας με δοσεταξέλη συγκριτικά με την ομάδα ADT μόνο, με διάμεση συνολική επιβίωση 13,6 μήνες περισσότερο με την προσθήκη δοσεταξέλης σε ADT (αναλογία κινδύνου = 0,61, διάστημα εμπιστοσύνης 95% (95% CI) = 0,47- 0,80, p = 0,0003).

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας για το σκέλος δοσεταξέλης έναντι του σκέλους ελέγχου συνοψίζονται στον ακόλουθο πίνακα:

Αποτελεσματικότητα της δοσεταξέλης και ADT στη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό ορμονοευαίσθητο καρκίνο του προστάτη (CHAARTED)

Τελικό σημείο	**Δοσεταξέλη + ADT**	**ADT μόνο**
Αριθμός ασθενών	397	393
Διάμεση συνολική επιβίωση (μήνες)		
Όλοι οι ασθενείς	57,6	44,0
95% CI	49,1-72,8	34,4-49,1
Προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου	0,61	--
95% CI	(0,47-0,80)	--
p-value[a]	0,0003	--

Τελικό σημείο	**Δοσεταξέλη + ADT**	**ADT μόνο**
Επιβίωση ελεύθερη υποτροπών		
Διάμεσος (μήνες)	19,8	11,6
95% CI	16,7-22,8	10,8-14,3
Προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου	0,60	--
95% CI	0,51-0,72	--
p-value*	P < 0,0001	--
PSA ανταπόκριση** στους 6 μήνες – N(%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p-value[a*]	< 0,0001	--
PSA ανταπόκριση** στους 12 μήνες – N(%)	110 (27,7)	66 (16,8)
p-value[a*]	< 0,0001	--
Χρόνος μέχρι ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη[β]		
Διάμεσος (μήνες)	20,2	11,7
95% CI	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου	0,61	--
95% CI	(0,51-0,72)	--
p-value[a*]	< 0,0001	--
Χρόνος μέχρι την κλινική πρόοδο[γ]		
Διάμεσος (μήνες)	33,0	19,8
95% CI	(27,3-41,2)	(17,9-22,8)
Προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου	0,61	--
95% CI	(0,50-0,75)	--
p-value[a*]	< 0,0001	--

[a]Χρόνος έως τις μεταβλητές συμβάματος: Διαστρωμάτωση δοκιμασίας log-rank.

Μεταβλητές αναλογίας ανταπόκρισης: Ακριβής δοκιμασία κατά Fisher

* p-value για περιγραφικό σκοπό.

** PSA ανταπόκριση: ανταπόκριση Ειδικού Προστατικού Αντιγόνου: επίπεδα PSA < 0,2 ng/mL σε 2 διαδοχικές μετρήσεις με απόσταση τουλάχιστον 4 εβδομάδων.

[β]Χρόνος μέχρι τον ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη = χρόνος από την τυχαιοποίηση έως την πρόοδο του PSA ή την κλινική εξέλιξη (π.χ., αύξηση των συμπτωματικών οστικών μεταστάσεων, πρόοδος με βάση τα κριτήρια αξιολόγησης της ανταπόκρισης επί συμπαγών όγκων (RECIST), ή κλινική επιδείνωση λόγω του καρκίνου σύμφωνα με τη γνώμη του ερευνητή), όποιο συμβεί πρώτο.

[γ]Ο χρόνος έως την κλινική εξέλιξη = ο χρόνος από την τυχαιοποίηση μέχρι την κλινική εξέλιξη (π.χ., αύξηση των συμπτωμάτων των οστικών μεταστάσεων, εξέλιξη σύμφωνα με τα RECIST, ή κλινική επιδείνωση λόγω του καρκίνου σύμφωνα με τη γνώμη του ερευνητή).

Αδενοκαρκίνωμα στομάχου

Διενεργήθηκε μια πολυκεντρική, ανοικτή, τυχαιοποιημένη μελέτη για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της δοσεταξέλης για τη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα στομάχου, συμπεριλαμβανομένου του αδενοκαρκινώματος της γαστροοισοφαγικής συμβολής, οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία για μεταστατική νόσο. Ένα σύνολο 445 ασθενών με KPS > 70 έλαβαν θεραπεία είτε με δοσεταξέλη (T) (75 mg/m^2 την ημέρα 1) σε συνδυασμό με σισπλατίνη (C) (75 mg/m^2 την ημέρα 1) και 5-φθοριοουρακίλη (F) (750 mg/m^2 ανά ημέρα επί 5 ημέρες) είτε σισπλατίνη (100 mg/m^2 την ημέρα 1) και 5-φθοριοουρακίλη (1000 mg/m^2 ανά ημέρα επί 5 ημέρες). Η διάρκεια του κύκλου θεραπείας ήταν 3 εβδομάδες για το σκέλος TCF και 4 εβδομάδες για το σκέλος CF. Ο διάμεσος αριθμός κύκλων που χορηγήθηκαν ανά ασθενή ήταν 6 (με εύρος 1-16) για το σκέλος TCF, σε σύγκριση με 4 (με εύρος 1-12) για το σκέλος CF. Ο χρόνος έως την εξέλιξη της νόσου (TTP) ήταν το κύριο τελικό σημείο. Η μείωση του κινδύνου εξέλιξης της νόσου ήταν 32,1% και σχετιζόταν με σημαντικά μεγαλύτερο χρόνο TTP (p = 0,0004) στο σκέλος TCF. Η συνολική επιβίωση ήταν επίσης σημαντικά μεγαλύτερη (p = 0,0201) στο σκέλος TCF, με μείωση του κινδύνου θνησιμότητας ίση με 22,7%. Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα:

Αποτελεσματικότητα της δοσεταξέλης στη θεραπεία ασθενών με αδενοκαρκίνωμα στομάχου

Τελικό σημείο	**TCF** n = 221	**CF** n = 224
Διάμεσος χρόνος έως την εξέλιξη της νόσου (μήνες) (95% CI)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Αναλογία κινδύνου (95% CI) *τιμή p	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	
Διάμεση επιβίωση (μήνες)	9,2	8,6
(95% CI)	(8,38-10,58)	(7,16-9,46)
Εκτίμηση για τη διετή επιβίωση (%)	18,4	8,8
Αναλογία κινδύνου	1,293	
(95 % CI)	(1,041-1,606)	
*τιμή p	0,0201	
Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (CR+PR) (%)	36,7	25,4
τιμή p	0,0106	
Εξέλιξη της νόσου ως καλύτερη συνολικά απόκριση (%)	16,7	25,9

*Μη στρωματοποιημένη δοκιμασία log rank

Οι αναλύσεις υποομάδων για την ηλικία, το φύλο και τη φυλή ευνοούσαν σταθερά το σκέλος TCF σε σύγκριση με το σκέλος CF.

Μία ενημερωμένη ανάλυση επιβίωσης που διενεργήθηκε με μέσο χρόνο παρακολούθησης τους 41,6 μήνες δεν έδειξε πλέον μία στατιστικά σημαντική διαφορά, αν και πάντα προς όφελος του TCF δοσολογικού σχήματος και έδειξε ότι το όφελος του TCF έναντι του CF παρατηρήθηκε ξεκάθαρα στο διάστημα παρακολούθησης μεταξύ 18 και 30 μηνών.

Η συνολική ποιότητα ζωής και τα αποτελέσματα κλινικού όφελους έδειξαν με συνέπεια βελτίωση προς όφελος του σκέλους TCF. Ασθενείς υπό αγωγή με TCF είχαν μεγαλύτερο χρόνο για το 5% της οριστικής επιδείνωσης της συνολικής κατάστασης της υγείας στο ερωτηματολόγιο QLQ-C30 (p = 0,0121) και μεγαλύτερο χρόνο για την οριστική επιδείνωση της κατάστασης απόδοσης κατά Karnofsky (p = 0,0088) σε σύγκριση με τους ασθενείς υπό αγωγή με CF.

Καρκίνος της κεφαλής και του τραχήλου

Χημειοθεραπεία επαγωγής ακολουθούμενη από ακτινοθεραπεία (TAX 323)
Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της δοσεταξέλης στη θεραπεία επαγωγής ασθενών με πλακώδες καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου (SCCHN) αξιολογήθηκε σε μια πολυκεντρική, ανοικτή, τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III (TAX323). Σε αυτή τη μελέτη, 358 ασθενείς με μη εγχειρήσιμο τοπικά προχωρημένο καρκίνο SCCHN και κατάσταση απόδοσης 0 ή 1 κατά τον Π.Ο.Υ., τυχαιοποιήθηκαν σε ένα από τα δύο σκέλη της θεραπείας. Οι ασθενείς που ήταν στο σκέλος της docetaxel έλαβαν είτε δοσεταξέλη (T) 75 mg/m^2 ακολουθούμενη από σισπλατίνη (P) 75 mg/m^2 ακολουθούμενη από 5-φθοριοουρακίλη (F) 750 mg/m^2 ανά ημέρα ως συνεχόμενη έγχυση επί 5 ημέρες. Αυτό το θεραπευτικό σχήμα χορηγήθηκε κάθε τρεις εβδομάδες για 4 κύκλους, στην περίπτωση που παρατηρήθηκε τουλάχιστον μια μικρή ανταπόκριση (≥ 25% μείωση του δισδιάστατου μεγέθους του όγκου) μετά από 2 κύκλους. Στο τέλος της χημειοθεραπείας, με ελάχιστο διάστημα τις 4 εβδομάδες και μέγιστο διάστημα τις 7 εβδομάδες, οι ασθενείς των οποίων η νόσος δεν επιδεινώθηκε έλαβαν ακτινοθεραπεία (ΑΚΘ) σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του ιδρύματος επί 7 εβδομάδες (TPF/RT). Οι ασθενείς που ήταν στο σκέλος της υπό σύγκριση ουσίας, έλαβαν cisplatin (P) 100 mg/m^2 ακολουθούμενη από 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m^2 την ημέρα για 5 ημέρες. Αυτό το σχήμα χορηγείτο κάθε τρεις εβδομάδες για 4 κύκλους θεραπείας σε περίπτωση παρατήρησης τουλάχιστον μίας ελάσσονος ανταπόκρισης (≥ 25% μείωση του δισδιάστατου μεγέθους του όγκου) έπειτα από 2 κύκλους θεραπείας. Κατά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας, με ένα ελάχιστο μεσοδιάστημα 4 εβδομάδων και ένα μέγιστο μεσοδιάστημα 7 εβδομάδων, οι ασθενείς των οποίων η νόσος δεν εμφάνισε εξέλιξη έλαβαν ακτινοθεραπεία (RT) σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του νοσοκομείου για 7 εβδομάδες (PF/RT). Η τοπικοπεριοχική θεραπεία με ακτινοβολία χορηγήθηκε είτε με συμβατικό κλάσμα (1,8 Gy - 2,0 Gy μία φορά την ημέρα, 5 ημέρες ανά εβδομάδα έως μια συνολική δόση ίση με 66 έως 70 Gy), είτε ως επιταχυνόμενα/υπερκλασματοποιημένα σχήματα ακτινοθεραπείας (δύο φορές την ημέρα, με ελάχιστο διάστημα 6 ωρών μεταξύ των κλασμάτων, 5 ημέρες ανά εβδομάδα). Συνιστάται συνολική δόση 70 Gy για τα επιταχυνόμενα θεραπευτικά σχήματα και 74 Gy για τα υπερκλασματοποιημένα σχήματα. Η χειρουργική εκτομή επιτρεπόταν μετά τη χημειοθεραπεία, πριν ή μετά την ακτινοθεραπεία. Οι ασθενείς στο σκέλος TPF έλαβαν αντιβιοτική προφύλαξη με σιπροφλοξασίνη 500 mg από του στόματος δύο φορές την ημέρα επί 10 ημέρες, αρχίζοντας από την ημέρα 5 κάθε κύκλου, ή αντίστοιχη θεραπεία. Το κύριο τελικό σημείο σε αυτή τη μελέτη, η ελεύθερη εξέλιξης της νόσου επιβίωση (PFS), ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στο σκέλος TPF σε σύγκριση με το σκέλος PF, p = 0,0042 (διάμεση PFS: 11,4 έναντι 8,3 μηνών αντιστοίχως), με συνολικό διάμεσο χρόνο παρακολούθησης τους 33,7 μήνες. Η διάμεση συνολική επιβίωση (OS) ήταν επίσης σημαντικά μεγαλύτερη στο σκέλος TPF σε σύγκριση με το σκέλος PF (διάμεση OS: 18,6 έναντι 14,5 μηνών αντίστοιχα), με μείωση του κινδύνου θνησιμότητας κατά 28%, p = 0,0128. Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα:

Αποτελεσματικότητα της δοσεταξέλης στη θεραπεία επαγωγής ασθενών με μη εγχειρήσιμο, τοπικά προχωρημένο καρκίνο SCCHN (ανάλυση στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας)

Τελικό σημείο	**Δοσεταξέλη+ Cis+5-FU n = 177**	**Cis+5-FU n = 181**

Διάμεση ελεύθερη εξέλιξης της νόσου επιβίωση (μήνες) (95% CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4 -9,1)
Προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου (95% CI) *τιμή p	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Διάμεση επιβίωση (μήνες) (95% CI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Αναλογία κινδύνου (95% CI) **τιμή p	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
Καλύτερη συνολική ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία (%) (95% CI)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
***τιμή p	0,006	
Καλύτερη συνολική ανταπόκριση στη θεραπεία της μελέτης [χημειοθεραπεία +/- ακτινοθεραπεία] (%) (95 % CI)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
***τιμή p	0,006	
Διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης στη [χημειοθεραπεία +/- ακτινοθεραπεία] (μήνες) (95% CI)	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
Αναλογία κινδύνου (95% CI) **τιμή p	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

Μία αναλογία κινδύνου μικρότερη από 1 ευνοεί το συνδυασμό δοσεταξέλη + σισπλατίνη + 5-FU
* Μοντέλο Cox (ρύθμιση για πρωτεύον σημείο όγκου, κλινικά στάδια T και N και PSWHO)
** Δοκιμασία log-rank
*** Δοκιμασία X^2

<u>*Παράμετροι ποιότητας ζωής:*</u> Οι ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με TPF εμφάνισαν σημαντικά μικρότερη επιδείνωση της βαθμολογίας της γενικής κατάστασης της υγείας σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν θεραπεία με PF (p = 0,01, με χρήση της κλίμακας EORTC QLQ-C30).

<u>*Παράμετροι κλινικού οφέλους:*</u> Η κλίμακα κατάστασης απόδοσης, για τις υποκλίμακες κεφαλής και τραχήλου (PSS-HN), που έχουν σχεδιαστεί ώστε να μετρούν τη δυνατότητα κατανόησης του λόγου των ασθενών, την ικανότητά τους να τρώνε σε δημόσιο χώρο και το πόσο φυσιολογική είναι η δίαιτά τους, ευνοούσε σημαντικά το σκέλος TPF σε σύγκριση με το σκέλος PF.

Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη επιδείνωση της κατάστασης απόδοσης σύμφωνα με τον Π.Ο.Υ. ήταν σημαντικά μεγαλύτερος στο σκέλος TPF σε σύγκριση με το σκέλος PF. Ο βαθμός έντασης του άλγους βελτιώθηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας και στις δύο ομάδες, υποδεικνύοντας επαρκή αντιμετώπιση του άλγους.

Χημειοθεραπεία επαγωγής ακολουθούμενη από χημειοακτινοθεραπεία (TAX324)
Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της δοσεταξέλης στη θεραπεία επαγωγής ασθενών με τοπικά προχωρημένο πλακώδες καρκίνωμα της κεφαλής και του τραχήλου (SCCHN) αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ανοικτή μελέτη φάσης III (TAX324). Σε αυτή τη μελέτη, 501 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο SCCHN και κατάσταση απόδοσης 0 ή 1 κατά τον Π.Ο.Υ., τυχαιοποιήθηκαν σε ένα από τα δύο σκέλη. Ο πληθυσμός

της μελέτης αποτελείτο από ασθενείς με τεχνικώς μη εξαιρέσιμη νόσο, ασθενείς με χαμηλή πιθανότητα χειρουργικής ίασης και ασθενείς οι οποίοι είχαν στόχο τη διατήρηση του οργάνου. Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας έγινε αποκλειστικά με βάση τα τελικά σημεία επιβίωσης, ενώ δεν ελήφθη επισήμως υπόψη η επιτυχία στη διατήρηση του οργάνου. Οι ασθενείς στο σκέλος της δοσεταξέλης έλαβαν δοσεταξέλη (T) 75 mg/m² μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης την ημέρα 1, ακολουθούμενη από σισπλατίνη (P) 100 mg/m² χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών έως 3 ωρών, ακολουθούμενη από συνεχή ενδοφλέβια έγχυση 5-φθοριοουρακίλης (F) 1000 mg/m²/ημέρα από την ημέρα 1 έως την ημέρα 4. Οι κύκλοι επαναλαμβάνονταν κάθε 3 εβδομάδες για 3 κύκλους. Όλοι οι ασθενείς οι οποίοι δεν εμφάνισαν προοδευτική νόσο θα ελάμβαναν χημειοακτινοθεραπεία (CRT) σύμφωνα με το πρωτόκολλο (TPF/CRT). Οι ασθενείς στο σκέλος του συγκριτικού παράγοντα έλαβαν σισπλατίνη (P) 100 mg/m² χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών έως 3 ωρών την ημέρα 1, ακολουθούμενη από συνεχή ενδοφλέβια έγχυση 5-φθοριοουρακίλης (F) 1000 mg/m²/ημέρα από την ημέρα 1 έως την ημέρα 5. Οι κύκλοι επαναλαμβάνονταν κάθε 3 εβδομάδες για 3 κύκλους. Όλοι οι ασθενείς οι οποίοι δεν εμφάνισαν προοδευτική νόσο θα ελάμβαναν χημειοακτινοθεραπεία (CRT) σύμφωνα με το πρωτόκολλο (PF/CRT).

Οι ασθενείς που ανήκαν και στα δύο σκέλη της θεραπείας επρόκειτο να λάβουν CRT για 7 εβδομάδες ακολουθούμενη από εισαγωγή χημειοθεραπείας με ένα ελάχιστο μεσοδιάστημα 3 εβδομάδων και όχι αργότερα από 8 εβδομάδες μετά από την έναρξη του τελευταίου κύκλου (22η-56η ημέρα του τελευταίου κύκλου). Κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας χορηγείτο καρβοπλατίνη (AUC 1,5) εβδομαδιαία με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 1 ώρας για 7 δόσεις το μέγιστο. Η ακτινοβολία μεταδιδόταν με εξοπλισμό πολύ υψηλής τάσης, εφαρμόζοντας εφάπαξ ημερήσια κλασματοποίηση (2 Gy την ημέρα, 5 ημέρες την εβδομάδα για 7 εβδομάδες, συνολικής δόσης 70-72 Gy). Η επέμβαση στην αρχική θέση της νόσου ή/και στον τράχηλο μπορούσε να ληφθεί υπόψη οποιαδήποτε στιγμή μετά από την ολοκλήρωση της CRT. Όλοι οι ασθενείς της μελέτης που ανήκαν στο σκέλος της δοσεταξέλης έλαβαν προληπτικά αντιβιοτικά. Το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας αυτής της μελέτης, η συνολική επιβίωση (OS) ήταν σημαντικά μακρύτερο (δοκιμασία log-rank, p = 0,0058) συγκρίνοντας το σχήμα με την δοσεταξέλη έναντι του PF (μέση OS: 70,6 έναντι 30,1 μήνες αντιστοίχως), με μια μείωση κατά 30% του κινδύνου θνησιμότητας σε σύγκριση με το PF (αναλογία κινδύνου (HR) = 0,70, 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI) = 0,54-0,90) με συνολικό διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 41,9 μήνες. Το δευτερεύον τελικό σημείο, PFS, έδειξε μια μείωση κατά 29% του κινδύνου της εξέλιξης ή του θανάτου και βελτίωση 22 μηνών στη διάμεση PFS (35,5 μήνες για το σχήμα TPF και 13,1 για το PF). Αυτό ήταν επίσης στατιστικά σημαντικό με αναλογία κινδύνου 0,71, 95% CI 0,56-0,90, δοκιμασία log-rank, p = 0,004. Στον ακόλουθο πίνακα παρουσιάζονται τα αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα:

<u>Αποτελεσματικότητα της δοσεταξέλης στη θεραπεία επαγωγής ασθενών με τοπικά προχωρημένο καρκίνο SCCHN (ανάλυση στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας)</u>

Τελικό σημείο	**Δοσεταξέλη + Cis + 5-FU n = 255**	**Cis + 5-FU n = 246**
Διάμεση συνολική επιβίωση (μήνες) (95% CI)	70,6 (49,0-ΔΕ)	30,1 (20,9-51,5)
Αναλογία κινδύνου: (95% CI) *τιμή p	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	

Διάμεση ελεύθερη εξέλιξης της νόσου επιβίωση (μήνες) (95% CI)	35,5 (19,3-ΔΕ)	13,1 (10,6-20,2)
Αναλογία κινδύνου: (95% CI) **τιμή p	0,71 (0,56-0,90) 0,004	
Καλύτερη συνολική ανταπόκριση (CR + PR) στη χημειοθεραπεία (%) (95% CI)	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
***τιμή p	0,070	
Καλύτερη συνολική ανταπόκριση (CR + PR) στη θεραπεία της μελέτης [χημειοθεραπεία +/- χημειοακτινοθεραπεία] (%) (95 % CI)	76,5 (70,8 - 81,5)	71,5 (65,5 - 77,1)
***τιμή p	0,209	

Μια αναλογία κινδύνου μικρότερη από 1 ευνοεί το συνδυασμό δοσεταξέλη + σισπλατίνη + φθοριοουρακίλη
*μη προσαρμοσμένη δοκιμασία log-rank
**μη προσαρμοσμένη δοκιμασία log-rank, μη προσαρμοσμένη για πολλαπλές συγκρίσεις
***Δοκιμασία X^2, μη προσαρμοσμένη για πολλαπλές συγκρίσεις
ΔΕ - δεν εφαρμόζεται

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με δοσεταξέλη σε όλες τις υπο-ομάδες του παιδιατρικού πληθυσμού σε καρκίνο του μαστού, μη-μικροκυτταρικό καρκίνοο του πνεύμονα, καρκίνο του προστάτη, γαστρικό καρκίνωμα και καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, μη συμπεριλαμβανομένων των τύπων ΙΙ και ΙΙΙ του λιγότερο διαφοροποιημένου ρινοφαρυγγικού καρκινώματος (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η φαρμακοκινητική της δοσεταξέλης έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με καρκίνο, μετά τη χορήγηση δόσεων 20-115 mg/m^2 σε μελέτες φάσης Ι. Το κινητικό προφίλ της δοσεταξέλης είναι ανεξάρτητο από τη δόση και συμφωνεί με ένα φαρμακοκινητικό μοντέλο τριών διαμερισμάτων, με διάρκεια ημίσειας ζωής για τις φάσεις α, β και γ ίση με 4 λεπτά, 36 λεπτά και 11,1 ώρες αντιστοίχως. Η βραδεία τελική φάση οφείλεται, εν μέρει, σε μια σχετικά αργή εκροή της δοσεταξέλης από το περιφερικό διαμέρισμα.

Κατανομή

Μετά από τη χορήγηση μιας δόσης 100 mg/m^2 ως έγχυση διάρκειας 1 ώρας παρατηρήθηκε μέσο μέγιστο επίπεδο στο πλάσμα ίσο με 3,7 μg/mL, με αντίστοιχη AUC ίση με 4,6 h.μg/mL. Οι μέσες τιμές ολικής σωματικής κάθαρσης και όγκου κατανομής σταθερής κατάστασης ήταν 21 L/h/m^2 και 113 L αντιστοίχως. Η διακύμανση της ολικής σωματικής κάθαρσης μεταξύ των

ατόμων ήταν περίπου 50%. Η δοσεταξέλη δεσμεύεται σε ποσοστό μεγαλύτερο του 95% στις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Αποβολή

Διεξήχθη μια μελέτη με ^{14}C-δοσεταξέλη σε τρεις ασθενείς με καρκίνο. Η δοσεταξέλη απομακρύνθηκε τόσο με τα ούρα όσο και με τα κόπρανα, μετά από οξειδωτικό μεταβολισμό της ομάδας του τριτοταγούς βουτυλεστέρα μέσω του κυτοχρώματος P450, εντός επτά ημερών, με την απέκκριση στα ούρα και τα κόπρανα να αντιστοιχεί περίπου στο 6% και 75% της χορηγηθείσας ραδιενέργειας αντιστοίχως. Περίπου το 80% της ραδιενέργειας που ανακτάται στα κόπρανα απεκκρίνεται κατά τη διάρκεια των πρώτων 48 ωρών, ως ένας κύριος αδρανής μεταβολίτης και 3 δευτερεύοντες αδρανείς μεταβολίτες, καθώς και ως πολύ μικρές ποσότητες αμετάβλητου φαρμακευτικού προϊόντος.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικία και φύλο

Διεξήχθη μια ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού με δοσεταξέλη σε 577 ασθενείς. Οι τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων που υπολογίστηκαν από το μοντέλο ήταν πολύ κοντά στις τιμές που υπολογίστηκαν από τις μελέτες φάσης I. Οι φαρμακοκινητικές της δοσεταξέλης δεν μεταβλήθηκαν από την ηλικία ή το φύλο του ασθενούς.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ένα μικρό αριθμό ασθενών (n = 23) με κλινικά βιοχημικά δεδομένα ενδεικτικά ήπιας έως μέτριας μείωσης της ηπατικής λειτουργίας (ALT, AST ≥ 1,5 φορές την τιμή ULN, σε συνδυασμό με τιμές αλκαλικής φωσφατάσης ≥ 2,5 φορές την τιμή ULN), η ολική κάθαρση μειώθηκε κατά 27% κατά μέσο όρο (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατακράτηση υγρών

Η κάθαρση της δοσεταξέλης δεν μεταβλήθηκε σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια κατακράτηση υγρών, ενώ δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για ασθενείς με βαριάς μορφής κατακράτηση υγρών.

Συνδυαστική θεραπεία

Δοξορουβικίνη

Όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό, η δοσεταξέλη δεν επηρεάζει την κάθαρση της δοξορουβικίνης και τα επίπεδα της δοξορουβικινόλης (ενός μεταβολίτη της δοξορουβικίνης) στο πλάσμα. Οι φαρμακοκινητικές της δοσεταξέλης, της δοξορουβικίνης και της κυκλοφωσφαμίδης δεν επηρεάστηκαν από την συγχορήγησή τους.

Καπεσιταβίνη

Μια μελέτη φάσης I για την αξιολόγηση της επίδρασης της καπεσιταβίνης στις φαρμακοκινητικές της δοσεταξέλης και αντίστροφα έδειξε ότι η καπεσιταβίνη δεν επηρεάζει τις φαρμακοκινητικές της δοσεταξέλης (C_{max} και AUC) και ότι η δοσεταξέλη δεν επηρεάζει τις φαρμακοκινητικές ενός σχετικού μεταβολίτη της καπεσιταβίνης, του 5'-DFUR.

Σισπλατίνη

Η κάθαρση της δοσεταξέλης σε συνδυαστική θεραπεία με σισπλατίνη ήταν παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε μετά από μονοθεραπεία. Το φαρμακοκινητικό προφίλ της σισπλατίνης όταν αυτή χορηγήθηκε σύντομα μετά από την έγχυση δοσεταξέλης είναι παρόμοιο με το προφίλ της σισπλατίνης όταν χορηγείται ως μονοθεραπεία.

*Σισπλατίνη και 5-φθορο*ουρακίλη

Η συνδυαστική χορήγηση δοσεταξέλης, σισπλατίνης και 5-φθοριοουρακίλης σε 12 ασθενείς με συμπαγείς όγκους δεν είχε καμία επίδραση στις φαρμακοκινητικές του κάθε φαρμακευτικού προϊόντος ξεχωριστά.

Πρεδνιζόνη και δεξαμεθαζόνη

Η επίδραση της πρεδνιζόνης στις φαρμακοκινητικές της δοσεταξέλης όταν χορηγείται στα πλαίσια της συνήθους αγωγής προετοιμασίας με δεξαμεθαζόνη μελετήθηκε σε 42 ασθενείς.

Πρεδνιζόνη

Δεν παρατηρήθηκε επίδραση της πρεδνιζόνης στις φαρμακοκινητικές της δοσεταξέλης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η δυνητική καρκινογόνος δράση της δοσεταξέλης δεν έχει μελετηθεί.

Η δοσεταξέλη έχει καταδειχθεί ότι προκαλεί μεταλλάξεις (είναι κλαστογόνος) στην *in vitro* δοκιμασία μικροπυρηνικών και χρωμοσωμικών ανωμαλιών σε κύτταρα CHO-K1 και στην *in vivo* μικροπυρηνική δοκιμασία στο μυ. Εντούτοις, δεν προκάλεσε μεταλλάξεις στη δοκιμασία Ames ή στη δοκιμασία CHO/HGPRT γονιδιακής μετάλλαξης. Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με τη φαρμακολογική δράση της δοσεταξέλης.

Σε μη κλινικές μελέτες σε αρουραίους και σκύλους, η δοσεταξέλη μείωσε το βάρος των όρχεων και προκάλεσε ατροφία ή εκφυλισμό των όρχεων σε δόσεις χαμηλότερες από αυτές που χρησιμοποιούνται στην κλινική. Δεν μπορεί να αποκλειστεί μια αρνητική επίδραση στην ανδρική γονιμότητα.

6 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κιτρικό οξύ
Αιθανόλη άνυδρη
Πολυαιθυλενογλυκόλη 300
Πολυσορβικό 80

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Σφραγισμένο φιαλίδιο: 36 μήνες

Μετά την αραίωση

Μετά την αραίωση σε ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) ή σε γλυκόζη 5%, η χημική και φυσική σταθερότητα του έτοιμου για χρήση προϊόντος έχει καταδειχθεί για 4 ώρες όταν φυλάσσεται σε θερμοκρασία χαμηλότερη από τους 25 ºC. Από μικροβιολογικής άποψης, το παρασκεύασμα προς έγχυση θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης σε μορφή έτοιμη για χρήση και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν θα πρέπει κανονικά να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2 ºC έως 8 ºC, εκτός εάν η αραίωση πραγματοποιήθηκε υπό ελεγχόμενες και επικυρωμένες συνθήκες ασηψίας.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25ºC.
Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό χάρτινο κουτί, για να προστατεύεται από το φως.
Για τις συνθήκες φύλαξης του αραιωμένου φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε στην παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

2 mL, 8 mL ή 16 mL σε φιαλίδιο (διαφανές γυαλί τύπου I με ή χωρίς προστατευτικό περιτύλιγμα ONCO-TAIN®) με ελαστικό πώμα από χλωροβουτύλιο και σφραγιστικό επίπωμα αλουμινίου αποσπώμενο (τύπου flip-off).
Μέγεθος συσκευασίας: 1 x 2 mL, 1 x 8 mL ή 1x 16 mL.
Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Η δοσεταξέλη είναι ένας αντινεοπλασματικός παράγοντας και, όπως ισχύει για όλους τους δυνητικά τοξικούς παράγοντες, ο χειρισμός και η παρασκευή των διαλυμάτων αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος θα πρέπει να γίνεται με προσοχή.

Κάθε φαρμακευτικό προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Κατευθυντήριες οδηγίες για τον ασφαλή χειρισμό και την απόρριψη αντινεοπλασματικών παραγόντων

Παρασκευή

Θα πρέπει να συμβουλεύεστε τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με την ασφαλή προετοιμασία και το χειρισμό.

Η παρασκευή και ο χειρισμός των κυτταροτοξικών παραγόντων θα πρέπει να γίνεται μόνον από προσωπικό που έχει εκπαιδευτεί στον ασφαλή χειρισμό παρόμοιων παρασκευασμάτων. Οι έγκυες που ανήκουν στο προσωπικό δεν θα πρέπει να χειρίζονται κυτταροτοξικούς παράγοντες.

Όλο το προσωπικό που ασχολείται με το χειρισμό κυτταροτοξικών παραγόντων θα πρέπει να προστατεύεται επαρκώς με τον κατάλληλο ατομικό εξοπλισμό προστασίας, ο οποίος περιλαμβάνει προστατευτικά γάντια μίας χρήσης, προστατευτικό κάλυμμα ματιών, μάσκα και ποδιά με μακριά μανίκια. Η παρασκευή και ο χειρισμός των διαλυμάτων θα πρέπει να διενεργείται σε μια καθορισμένη περιοχή χειρισμού τους.

Μόλυνση

Σε περίπτωση επαφής με το δέρμα, πλύνετε σχολαστικά την προσβεβλημένη περιοχή με σαπούνι και νερό, προσέχοντας ώστε να μην προκαλέσετε απολέπιση του δέρματος. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί μια ήπια κρέμα για την αντιμετώπιση του παροδικού αισθήματος νυγμού στο δέρμα. Σε περίπτωση επαφής με τα μάτια, καταιονίστε με άφθονη ποσότητα νερού ή χλωριούχου νατρίου 0,9%. Ζητήστε ιατρική εκτίμηση.

Σε περίπτωση έκχυσης, ειδικευμένο προσωπικό που θα φορά τον κατάλληλο ατομικό εξοπλισμό προστασίας θα πρέπει να αφαιρέσει τη μέγιστη δυνατή ποσότητα υλικού χρησιμοποιώντας ένα κιτ για την αντιμετώπιση έκχυσης κυτταροτοξικών φαρμάκων ή τα καθορισμένα απορροφητικά υλικά. Η περιοχή θα πρέπει να εκπλυθεί με άφθονη ποσότητα νερού. Όλα τα μολυσμένα υλικά καθαρισμού θα πρέπει να απορριφθούν όπως περιγράφεται παρακάτω.

Απόρριψη

Όλα τα μολυσμένα απόβλητα (στα οποία περιλαμβάνονται αιχμηρά αντικείμενα, περιέκτες, απορροφητικά υλικά, μη χρησιμοποιημένα διαλύματα κ.λπ.) θα πρέπει να τοποθετούνται σε καθορισμένο σφραγισμένο και επισημασμένο στεγανό σάκο απόρριψης ή σε άκαμπτο περιέκτη απορριμμάτων και να αποτεφρώνονται σύμφωνα με τις τοπικές διαδικασίες για την καταστροφή επικίνδυνων αποβλήτων.

Οδηγίες για την παρασκευή

Ανατρέξτε στην παράγραφο 6.3 Διάρκεια ζωής.

Επιθεωρήστε οπτικά πριν από τη χρήση. Πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο τα διαλύματα που είναι διαυγή και χωρίς σωματίδια. **Πρέπει να αραιώνεται πριν από τη χρήση.**

Δεν συνιστάται η επαφή των διαλυμάτων δοσεταξέλης με εξοπλισμό ή συσκευές από πλαστικοποιημένο PVC, οι οποίες χρησιμοποιούνται για την παρασκευή των διαλυμάτων προς έγχυση. Προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί η έκθεση του ασθενούς σε πλαστικοποιητή DEHP (φθαλικό δι-2-αιθυλεξυλεστέρα), που μπορεί να διηθηθεί από τους ασκούς ή τα σετ έγχυσης από PVC, όλα τα διαλύματα δοσεταξέλης θα πρέπει να φυλάσσονται σε φιάλες (γυαλί, πολυπροπυλένιο) ή σε πλαστικούς ασκούς (πολυπροπυλένιο, πολυολεφίνη) και να χορηγούνται από σετ χορήγησης που φέρουν εσωτερική επένδυση από πολυαιθυλένιο.

Ενίετε τον απαιτούμενο όγκο σε έναν ασκό ή μια φιάλη έγχυσης των 250 mL που περιέχει ένα από τα δύο:

- Ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%)
- Γλυκόζη 50 mg/mL (5%)

Εάν απαιτείται δόση μεγαλύτερη από 200 mg δοσεταξέλης, χρησιμοποιήστε έναν περιέκτη έγχυσης μεγαλύτερου όγκου, έτσι ώστε η συγκέντρωση της δοσεταξέλης να μην υπερβεί τα 0,74 mg/mL.

Συμβατότητα: Δεν συνιστάται η ανάμειξη της δοσεταξέλης με άλλα φάρμακα.

Χορήγηση: Για οδηγίες σχετικά με τη χορήγηση ανατρέξτε στην παράγραφο 4.2.

7 ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Λ. Μεσογείων 243
154 51, Νέο Ψυχικό

Τηλ.: 210 6785800
Fax: 210 6785971

8 ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

62150/17-05-2019

9 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

16-11-2010 / 17-05-2019

10 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

02/2023