

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Docetaxel Actavis 20 mg/ml infuusiokonsentraatti liuosta varten.

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen Docetaxel Actavis injektiopullo sisältää dosetakselia 20 mg/ml.

Jokainen 1 ml:n injektiopullo sisältää 20 mg dosetakselia.

Jokainen 4 ml:n injektiopullo sisältää 80 mg dosetakselia.

Jokainen 7 ml:n injektiopullo sisältää 140 mg dosetakselia.

Jokainen 8 ml:n injektiopullo sisältää 160 mg dosetakselia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

etanoli, vedetön 400 mg/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Konsentraatti on kirkas, vaalean keltainen liuos.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

#### Rintasyöpä

Docetaxel Actavis yhdistelmänä dokсорubisiin ja syklofosfamidin kanssa on tarkoitettu niiden potilaiden liitännäishoidoksi, jotka sairastavat:

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

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

Docetaxel Actavis yhdistelmänä dokсорubisiin kanssa on tarkoitettu niiden potilaiden hoitoon, jotka sairastavat paikallisesti levinnyttä tai metastaattista rintasyöpää ja jotka aiemmin eivät ole saaneet solunsalpaajahoitoa tähän sairauteen.

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

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

#### Ei-pienisolainen keuhkosityöpä

Docetaxel Actavis on tarkoitettu käytettäväksi potilailla, joilla on paikallisesti levinnyt tai metastasoivaa ei-pienisolainen keuhkosityöpä, kun aiempi syövän kemoterapia ei ole tehonnut.

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

#### Eturauhassyöpä

Docetaxel Actavis yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa on tarkoitettu hormoneille resistentin metastasoivien eturauhassyövän hoitoon.

#### Mahalaukun adenokarsinoma

Docetaxel Actavis yhdistelmänä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa on tarkoitettu niiden potilaiden hoitoon, jotka sairastavat mahalaukun metastasoivaa adenokarsinoomaa, mukaan lukien ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinoma, ja jotka eivät ole aiemmin saaneet kemoterapiaa metastasoivasta tautista.

#### Pään ja kaulan alueen syöpä

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

## **4.2 Annostus ja antotapa**

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

#### Annostus

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

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

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

Dosetakseliä annetaan yhden tunnin infuusiona joka 3. viikko.

### Rintasyöpä

Leikattavissa olevan paikallisiin imusolmukkeisiin levinneen rintasyövän ja rintasyövän, joka ei ole levinnyt paikallisiin imusolmukkeisiin, liittäishoidossa suositeltu dosetakseliannos on 75 mg/m<sup>2</sup> tunnin kuluttua doksorubisiin 50 mg/m<sup>2</sup> ja syklofosfamidin 500 mg/m<sup>2</sup> antamisesta joka 3. viikko kuuden syklin ajan (TAC-hoito) (ks. myös Annoksen mukauttaminen hoidon aikana).

Paikallisesti levinneen tai metastasoineen rintasyövän hoidossa yksinään käytettynä suositeltu dosetakseliannos on 100 mg/m<sup>2</sup>. Ensi linjan hoidossa yhdistelmänä doksorubisiin (50 mg/m<sup>2</sup>) kanssa suositeltu dosetakseliannos on 75 mg/m<sup>2</sup>.

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

### Ei-pienisoluinen keuhkosityöpä

Aiemmin kemoterapiaa saamattomien ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavien potilaiden suositeltu dosetakseliannos on 75 mg/m<sup>2</sup>, jota seuraa välittömästi sisplatiini 75 mg/m<sup>2</sup> 30 - 60 minuutin kuluessa. Platinapohjaisen kemoterapian epäonnistumisen jälkeen suositeltu dosetakseliannos on 75 mg/m<sup>2</sup> monoterapiana.

### Eturauhassyöpä

Suosittelu annos dosetakselia on 75 mg/m<sup>2</sup>. Prednisonia tai prednisolonia annetaan 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa suun kautta yhtäjaksoisesti (ks. kohta 5.1).

### Mahalaukun adenokarsinooma

Suosittelu dosetakseliannos on 75 mg/m<sup>2</sup> 1 tunnin infuusiona, jota seuraa sisplatiini 75 mg/m<sup>2</sup> 1-3 tunnin infuusiona (molemmat ainoastaan päivänä 1). Sisplatiini-infuusion jälkeen seuraa 5-fluorourasiili 750 mg/m<sup>2</sup> päivässä annettuna 24 tunnin infuusiona 5 päivän ajan. Hoito toistetaan joka 3. viikko. Potilaiden tulee saada antiemeettia esilääkityksenä ja riittävä nesteytys ennen sisplatiinin annostelua. G-CSF:ää tulee käyttää profylaktisesti hematologisen toksisuuden vähentämiseksi (ks. myös Annoksen mukauttaminen hoidon aikana).

### Pään ja kaulan alueen syöpä

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

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annetaan sädehoitoa (TAX 323)  
Ei-leikattavissa olevan paikallisesti levinneen pään ja kaulan alueen levyepiteelisyövän (SCCHN) induktiohoitoon suositeltu dosetakseliannos on 75 mg/m<sup>2</sup> 1 tunnin infuusiona, jota seuraa sisplatiini 75 mg/m<sup>2</sup> 1 tunnin infuusiona päivänä 1. Sisplatiini-infuusion jälkeen seuraa 5-fluorourasiili 750 mg/m<sup>2</sup> päivässä jatkuvana infuusiona 5 päivän ajan. Hoito toistetaan joka 3. viikko yhteensä 4 sykliä. Solunsalpaajahoidon jälkeen potilaille tulee antaa sädehoitoa.
- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annetaan kemosädehoitoa (TAX 324)  
Paikallisesti levinneen (teknisesti ei ole leikattavissa, mahdollisuudet parantaa kirurgisesti ovat huonot ja tavoitteena on elimen säilyttäminen) pään ja kaulan alueen levyepiteelisyövän (SCCHN) induktiohoitoon suositeltu dosetakseliannos on 75 mg/m<sup>2</sup> 1

tunnin infuusiona päivänä 1. Tämän jälkeen annetaan 100 mg/m<sup>2</sup> sisplatiinia 30 minuutin-3 tunnin infuusiona, jonka jälkeen annetaan 5-fluorourasiilia 1000 mg/m<sup>2</sup> jatkuvana infuusiona päivien 1-4 ajan. Tämä hoito annetaan joka 3. viikko yhteensä 3 hoitosykliä. Kemoterapian jälkeen potilaille tulee antaa sädehoitoa.

Sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin annosten säätäminen ks. vastaavat valmisteyhteenvetot.

### Annoksen säätäminen hoidon aikana

#### Yleistä

Dosetakselia tulee antaa potilaalle silloin, kun neutrofiilimäärä on  $\geq 1500$  solua/mm<sup>3</sup>. Potilaiden, joilla esiintyy joko kuumeista neutropeniaa, neutrofiilimäärä  $< 500$  solua/mm<sup>3</sup> yli viikon ajan, vaikeita tai kumulatiivisia ihoreaktioita tai vaikeaa perifeeristä neuropatiaa dosetakseliannoksen aikana, dosetakseliannosta tulee pienentää 100 mg:sta/m<sup>2</sup> 75 mg:aan/m<sup>2</sup>, ja/tai 75 mg:sta/m<sup>2</sup> 60 mg:aan/m<sup>2</sup>. Jos potilaalla kokee edelleen näitä reaktioita annostuksella 60 mg/m<sup>2</sup>, hoito on keskeytettävä.

#### Rintasyövän liitännäishoito

Primääriä G-CSF-profylaksia tulisi harkita potilaille, jotka saavat rintasyövän liitännäishoitona dosetakselia, doksorubisiinia ja syklofosfamidia (TAC). Potilaille, jotka saavat kuumeisen neutropenian ja/tai neutropeenisen infektion, dosetakseliannosta tulee pienentää 60 mg:aan/m<sup>2</sup> kaikissa myöhemmissä hoitosykleissä (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Potilaille, joille kehittyy gradus 3 tai 4 stomatiitti, tulee annosta pienentää 60 mg:aan/m<sup>2</sup>.

#### Yhdistelmänä sisplatiinin kanssa

Potilaiden, joiden dosetakselin aloitusannos on ollut 75 mg/m<sup>2</sup> yhdistettynä sisplatiinin kanssa ja joiden verihiutaleiden määrä alimmillaan on ollut edellisen hoitokuurin aikana  $< 25000$  solua/mm<sup>3</sup>, tai potilaiden, joilla esiintyy kuumeista neutropeniaa, tai potilaiden, joilla esiintyy vakavaa ei-hematologista toksisuutta, dosetakseliannosta tulee pienentää 65 mg:aan/m<sup>2</sup> seuraavilla kerroilla. Sisplatiinin annoksen pienentämisen osalta ks. vastaava valmisteyhteenveto.

#### Yhdistelmänä kapesitabiinin kanssa

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

#### Yhdistelmänä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa

Mikäli G-CSF:n käytöstä huolimatta esiintyy kuumeista neutropeniaa, pitkittynyttä neutropeniaa tai neutropeenista infektiota, dosetakseliannos tulee pienentää 75:stä 60 mg:aan/m<sup>2</sup>. Mikäli myöhemmin esiintyy komplisoitunutta neutropeniaa, tulee dosetakseliannos pienentää 60:stä 45 mg:aan/m<sup>2</sup>. Gradus 4 trombositopeniassa tulee dosetakseliannos pienentää 75:stä 60 mg:aan/m<sup>2</sup>. Potilaita ei pidä hoitaa uudelleen dosetakselilla seuraavilla hoitajaksoilla ennen kuin neutrofiilit ovat korjaantuneet tasolle  $> 1500$  solua/mm<sup>3</sup> ja verihiutaleet ovat korjaantuneet tasolle  $> 100\ 000$  solua/mm<sup>3</sup>. Keskeytä hoito, jos näitä toksisuuksia esiintyy (ks. kohta 4.4).

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

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

Sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin annoksen säätäminen ks. niitä koskevat valmisteyhteenvedot.

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

#### Erityispotilasryhmät

##### Potilaat, joiden maksan toiminta on heikentynyt

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

Rekisteröintitutkimuksessa, jossa hoidettiin mahalaukun adenokarsinomapotilaita kombinaatiohoidossa yhdessä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa, jätettiin ulkopuolelle potilaat, joiden ALAT ja/tai ASAT oli > 1,5 x ULN sekä alkalinen fosfataasi > 2,5 x ULN, ja bilirubiini > 1 x ULN; näille potilaille ei voida suositella annosmuutoksia eikä dosetakseliä pidä käyttää ellei se ole ehdottomasti aiheellista.

Tietoja ei ole saatavilla niistä potilaista, joilla esiintyy maksan vajaatoimintaa ja jotka ovat saaneet dosetakseliä yhdistelmähoitona muissa käyttöaiheissa.

Tämä lääkevalmiste sisältää 400 mg etanolia 1 ml:ssa konsentraattia. Otettava huomioon suuren riskin ryhmässä kuten potilailla joilla on maksasairaus.

##### Pediatriset potilaat

Docetaxel Actavis -valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole vielä osoitettu lasten nenänielun karsinoomassa yli 1 kuukauden ja alle 18 vuoden ikäisillä lapsilla. Docetaxel Actavista ei ole relevanttia käyttää lapsille rintasyöpään, ei-pienisoluisen keuhkosyöpään, eturauhassyöpään,

mahalaukun karsinoomaan tai pään ja kaulan alueen syöpään, lukuun ottamatta tyyppiä II ja III huonosti erilaistunutta nenänielun karsinoomaa.

#### Läkkäät

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

#### Antotapa

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille lueteltu kohdassa 6.1.

Dosetakselia ei saa antaa potilaille, joiden neutrofiilien perustaso on  $< 1500$  solua/mm<sup>3</sup>.

Dosetakselia ei saa antaa potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, sillä sen käytöstä ei ole tutkimustietoa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

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

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Rintasyövässä ja ei-pienisoluisessa keuhkosyövässä annetaan oraalista kortikosteroidista koostuva esilääkitys, kuten deksametasoni, ellei se ole vasta-aiheinen, 16 mg/päivä (esim. 8 mg 2 kertaa vuorokaudessa) 3 päivän ajan aloitettuna päivää ennen dosetakselin antoa. Tämä voi vähentää nesteretention insidenssiä ja vaikeusastetta samoin kuin yliherkkyysreaktioiden vaikeusastetta. Eturauhassyövässä esilääkitys on deksametasonia 8 mg suun kautta 12 tuntia, 3 tuntia ja 1 tunti ennen dosetakseli-infuusiota (ks. kohta 4.2).

#### Hematologia

Neutropenia on yleisin dosetakseliin liittyvä haittavaikutus. Neutrofiilien pohjalukema on esiintynyt keskimäärin 7. hoitopäivän kohdalla, mutta aikaväli saattaa olla lyhyempi aiemmin runsaasti lääkityillä potilailla. Täydellistä verenkuvaa tulee seurata säännöllisesti kaikilla dosetakselihoitoa saavilla potilailla. Potilaita tulee hoitaa uudelleen dosetakselilla silloin, kun neutrofiilit ovat korjaantuneet tasolle  $\geq 1500$  solua/mm<sup>3</sup> (ks. kohta 4.2).

Vakavan neutropenian ilmetessä ( $< 500$  solua/mm<sup>3</sup> seitsemän päivää tai kauemmin) dosetakselihoiton aikana, suositellaan annoksen pienentämistä jäljellä olevien hoitoperiodien ajaksi tai asiankuuluvien oireenmukaisten hoitotoimenpiteiden käyttöä (ks. kohta 4.2).

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

Potilailla, joita oli hoidettu dosetakselilla yhdistelmänä doksorubisiinin ja syklofosfamidin (TAC) kanssa, kuumeista neutropeniaa ja/tai neutropeenisiä infektioita esiintyi vähemmän, kun potilaat saivat primääriin G-CSF-profylaksian. Primääriä G-CSF-profylaksiaa tulisi harkita potilaille, jotka saavat liitännäishoitona TAC-hoitoa rintasyöpään komplisoidun neutropenian riskin

pienentämiseksi (kuumeinen neutropenia, pitkittynyt neutropenia tai neutropeeninen infektio). TAC-hoitoa saavia potilaita tulee seurata tarkasti (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

#### Ruoansulatuselimistön reaktiot

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

#### Yliherkkyysoireet

Yliherkkyysoireiden havaitsemiseksi potilaita tulee tarkkailla tiiviisti, varsinkin ensimmäisen ja toisen dosetakseli-infuusion aikana. Yliherkkyysoireita saattaa esiintyä muutaman minuutin kuluessa dosetakseli-infuusion aloittamisesta, tämän vuoksi hypotension ja bronkospasmin hoitoon on varauduttava. Mikäli yliherkkyysoireita esiintyy, lievät oireet kuten punoitus tai paikalliset ihoreaktiot eivät vaadi hoidon keskeyttämistä. Vaikea-asteiset reaktiot, kuten voimakas hypotensio, bronkospasmi tai yleistynyt lääkeihottuma/punoitus, vaativat kuitenkin välitöntä dosetakseli-infuusion keskeyttämistä ja asiaankuuluvaa hoitoa. Potilaita, joille on kehittynyt vaikeita yliherkkyysoireita, ei tule hoitaa uudelleen dosetakselilla. Potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet yliherkkyysoireiden paklitakselista, voi olla suurempi riski saada yliherkkyysoireitä dosetakselista, mukaan lukien vaikeampi yliherkkyysoireitä. Näitä potilaita on seurattava tarkasti dosetakselihoidon aloituksen aikana.

#### Ihoreaktiot

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

#### Nesteretentio

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

#### Hengitystiesairaudet

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

Jos uusia keuhko-oireita ilmenee tai olemassa olevat pahenevat, potilasta on seurattava huolellisesti, tutkittava välittömästi ja hoidettava asianmukaisesti. Dosetakselihoidon keskeyttämistä suositellaan, kunnes diagnoosi on selvillä. Tukihoidon varhainen aloittaminen voi parantaa potilaan kliinistä tilaa. Dosetakselihoidon jatkamisen hyöty on arvioitava huolellisesti.

### Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Dosetakseli 100 mg/m<sup>2</sup> monoterapialla hoidettujen potilaiden vaara saada vaikea-asteisia haittavaikutuksia on kasvanut, jos heidän seerumin transaminaasiarvonsa (ALAT ja/tai ASAT) ovat 1,5 ja samanaikaisesti alkalinen fosfataasinsa (AFOS) 2,5 kertaa normaaliarvojen ylärajoja suurempia. Näitä vaikeita haittavaikutuksia ovat esim. toksisuudesta johtuvat kuolemat mukaan lukien sepsis, mahdollisesti kuolemaan johtavat ruoansulatuskanavan verenvuodot sekä kuumeinen neutropenia, infektiot, trombosytopenia, stomatiitti ja astenia. Dosetakselin suositeltu annos on sen vuoksi 75 mg/m<sup>2</sup> potilailla, joiden maksan toimintakokeet (LFT) ovat kohonneet. Maksan toimintakokeet tulisi tehdä ennen hoidon aloittamista ja ennen kutakin hoitajaksoa (ks. kohta 4.2).

Mikäli seerumin bilirubiiniarvo ylittää normaaliarvojen ylärajan ja/tai ALAT- ja ASAT-arvo on yli 3,5-kertainen ja alkalinen fosfataasi yli 6-kertainen normaaliarvojen ylärajaan verrattuna, annoksen pienentämistä ei voida suositella, eikä dosetakselia pidä käyttää näillä potilailla muutoin kuin ehdottoman pakottavissa indikaatioissa.

Rekisteröintitutkimuksessa, jossa hoidettiin mahalaukun adenokarsinoomapotilaita yhdistelmähoitona sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa, jätettiin ulkopuolelle potilaat, joiden ALAT ja/tai ASAT oli >1,5 x ULN sekä alkalinen fosfataasi > 2,5 x ULN, ja bilirubiini > 1 x ULN; näille potilaille ei voida suositella annosmuutoksia eikä dosetakselia pidä käyttää ellei se ole ehdottomasti aiheellista. Tietoja ei ole saatavilla potilaista, joilla esiintyy maksan vajaatoimintaa ja jotka ovat saaneet dosetakselia yhdistelmähoitossa muissa käyttöaiheissa.

### Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta dosetakselilla ei ole tietoa.

### Hermosto

Vakavan perifeerisen neurotoksisuuden kehittyminen edellyttää annoksen pienentämistä (ks. kohta 4.2). Koska Docetaxel Actavis sisältää etanolia (400 mg etanolia 1 ml:ssa konsentraattia), on huomioitava mahdolliset vaikutukset keskushermostoon ja muut vaikutukset.

### Sydäntoksisuus

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

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

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



## Silmät

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

## Sekundaariset primaarimaligniteetit

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

## Muut

Sekä miesten että naisten tulee käyttää raskaudenehkäisyä hoidon aikana ja miesten hoidon päättymistä seuraavien vähintään 6 kuukauden ajan (ks. kohta 4.6).

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

## Muuta huomioitavaa rintasyövän liittäishoidoissa

### *Komplisoitunut neutropenia*

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

### *Ruoansulatuselimistön reaktiot*

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

### *Sydämen vajaatoiminta (CHF)*

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

### *Potilaat, joilla on yli 4 positiivista imusolmuketta*

Koska hyöty tautivapaaseen elossaoloaikaan (DFS) ja kokonaisesossaoloaikaan (OS) ei ollut tilastollisesti merkitsevä potilailla, joilla oli yli 4 positiivista imusolmuketta, TAC-hoidon hyöty-/haittasuhdetta ei voitu täysin määrittellä välianalyysissa potilaille, joilla oli yli 4 positiivista imusolmuketta (ks. kohta 5.1).

### Iäkkäät potilaat

Tietoja on vain vähän saatavilla dosetaxselin käytöstä yli 70-vuotiaille potilaille yhdessä doksorubiisiin ja syklofosfamidin kanssa.

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

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

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen on ilmoitettu lukuisia dosetaxseli-infuusiokonsentraatin aiheuttamia viivästyneitä infuusiokohdan reaktioita. Näiden reaktioiden mekanismi on tällä hetkellä tuntematon, mutta niiden huomattiin esiintyvän infuusion kohdan lähellä useita päiviä dosetaxselin annon jälkeen ja ne olivat ulkonäöltään palovamman kaltaisia. Joissakin tapauksissa on raportoitu rakkuloita ja hyperpigmentaatiota. Korrelaatiota ei havaittu dosetaxselin antosyklin lukumäärän ja reaktion välillä, eikä reaktio välttämättä uusiutunut hoidon jatkuessa. Suurimmassa osassa tapauksista potilaat parantuivat tai olivat parantumassa haittavaikutuksen ilmoittamisen ajankohtana.

### Apuaineet

#### *Etanoli*

Docetaxel Actavis sisältää 400 mg etanolia 1 millilitrassa konsentraattia.

Tämä lääkevalmiste sisältää 51 % (w/w) etanolia (alkoholi) eli enintään 3200 mg liuotinjektioipulloa (8 ml) kohti, mikä vastaa 82 ml olutta tai 34 ml viiniä.

Se voi olla haitallista niille, jotka sairastava alkoholismia.

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

Mahdolliset vaikutukset keskushermostoon on otettava huomioon.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

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

Annettaessa yhdistelmänä CYP3A4-inhibiittorin kanssa dosetaxselin haittavaikutukset voivat lisääntyä vähentyneen metabolian vuoksi. Jos voimakkaan CYP3A4-inhibiittorin (esim.

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

Dosetakselin farmakokinetiikkaa prednisonin kanssa on tutkittu metastasoivaa eturauhassyöpää sairastavilla potilailla. Dosetakseli metaboloituu CYP3A4-entsyymien kautta ja prednisonin tiedetään indusoivan CYP3A4-entsyymiä. Prednisonin ei todettu tilastollisesti merkitsevästi vaikuttavan dosetakselin farmakokinetiikkaan.

Dosetakseli sitoutuu runsaasti proteiineihin (> 95 %). Vaikka dosetakselin mahdollisia *in vivo* -yhteisvaikutuksia muun samanaikaisesti käytetyn lääkevalmisteen kanssa ei ole virallisesti tutkittu, *in vitro* -yhteisvaikutukset vahvasti proteiineihin sitoutuneiden lääkeaineiden, kuten erytromysiinin, difenhydramiinin, propranololin, propafenonin, fenytoiinin, salisylaatin, sulfametoksatsolin ja natriumvalproaatin kanssa eivät vaikuta dosetakselin sitoutumiseen proteiiniin. Lisäksi deksametasoni ei ole vaikuttanut dosetakselin sitoutumiseen proteiineihin eikä dosetakselilla ole ollut vaikutusta digitoksiinin sitoutumiseen.

Dosetakselin, doksorubisiinin ja syklofosfamidin farmakokinetiikkaan ei vaikuttanut näiden lääkkeiden anto samanaikaisesti. Rajoitettu aineisto yhdestä avoimesta tutkimuksesta viittaa dosetakselin ja karboplatiinin väliseen yhteisvaikutukseen. Dosetakseliin yhdistettynä karboplatiinin puhdistuma oli noin 50 % suurempi verrattuna monoterapiana käytetylle karboplatiinille aiemmin raportoituihin arvoihin.

Docetaxel Actavis -valmiste sisältää etanolia 400 mg 1 ml:ssa konsentraattia. Tämän lääkevalmisteen sisältämä alkoholimäärä voi muuttaa muiden lääkevalmisteiden vaikutuksia.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

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

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

##### Imetys

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

##### Raskauden ehkäisy (miehet ja naiset)

Hoidon aikana on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää.

### Hedelmällisyys

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

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Docetaxel Actavis -valmiste sisältää etanolia 400 mg 1 ml:ssa konsentraattia. Tässä lääkevalmisteessa oleva alkoholimäärä ja valmisteen haittavaikutukset voivat heikentää ajokykyä tai koneiden käyttökykyä (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Tästä syystä potilaita on varoitettava tämän lääkevalmisteen alkoholimäärän ja haittavaikutusten mahdollisesta vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn, ja potilaita on neuvottava, että he eivät saa ajaa ajoneuvoa tai käyttää koneita, jos heillä on näitä haittavaikutuksia hoidon aikana.

### **4.8 Haittavaikutukset**

Yhteenvedo haittavaikutuksista kaikissa käyttöaiheissa

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

- 1312 potilaasta, jotka saivat 100 mg/m<sup>2</sup> ja 121 potilaasta, jotka saivat 75 mg/m<sup>2</sup> dosetakselia monoterapiana.
- 258 potilaasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä doksorubisiin kanssa.
- 406 potilaasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä sisplatiinin kanssa.
- 92 potilaasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä trastutsumabin kanssa.
- 255 potilaasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä kapesitabiinin kanssa.
- 332 potilaasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa (kliinisesti merkittävät hoitoon liittyvät haittatapahtumat on lueteltu).
- 1276 potilaasta (744 TAX 316 -tutkimuksessa ja 532 GEICAM 9805 -tutkimuksessa), jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä doksorubisiin ja syklofosfamidin kanssa (kliinisesti merkittävät hoitoon liittyvät haittatapahtumat on lueteltu).
- 744 potilaasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä doksorubisiin ja syklofosfamidin kanssa (kliinisesti merkittävät haittatapahtumat on lueteltu).
- 300 mahalaukun adenokarsinoomapotilasta (221 potilasta tutkimuksen faasi III osassa ja 79 potilasta faasin II osassa), jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa (kliinisesti merkittävät hoitoon liittyvät haittatapahtumat on lueteltu).
- 174 ja 251 pään ja kaulan alueen syöpäpotilasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa (kliinisesti merkittävät hoitoon liittyvät haittatapahtumat on lueteltu).

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

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Yleisimmin raportoidut, ainoastaan dosetakseliin liittyvät haittavaikutukset ovat: neutropenia (joka oli palautuva ja ei-kumuloiuva; mediaaniaika neutrofiilien pohjalukeman saavuttamiseen oli 7 päivää ja vaikean neutropenian ( $< 500$  solua/mm<sup>3</sup>) mediaanikesto oli 7 päivää), anemia, alopesia, pahoinvointi, oksentelu, stomatiitti, ripuli ja astenia. Dosetakselin haittavaikutusten vakavuus saattaa lisääntyä, kun dosetakselia annetaan yhdessä muiden kemoterapia-aineiden kanssa.

Yhdistelmähoidosta trastutumabin kanssa ilmoitetaan haittavaikutukset (kaikki gradukset), joita raportoitiin  $\geq 10$  %. Vakavien haittatapahtumien (SAE) ilmaantuvuus lisääntyi trastutumabiyhdistelmällä (40 % vs. 31 %) ja gradus 4 ei-vakavien haittatapahtumien (AE) ilmaantuvuus samoin (34 % vs. 23 %) verrattuna dosetakselin monoterapiaan.

Tavallisimmat hoitoon liittyneet haittavaikutukset ( $\geq 5$  %) yhdistelmähoidosta kapesitabiinin kanssa ilmoitetaan faasi III tutkimuksesta rintasyöpäpotilaille, joiden hoito antrasykliinilla oli epäonnistunut (ks. kapesitabiinin valmisteyhteenvedo).

Seuraavia haittavaikutuksia on todettu usein dosetakselia käytettäessä:

### Immuunijärjestelmä

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

### Hermosto

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

### Iho ja ihonalainen kudokset

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

### Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Reaktiot infuusiopaikassa olivat yleensä lieviä ja niitä olivat hyperpigmentaatio, inflammaatio, punoitus tai ihon kuivuus, flebiitti tai ekstravasaatio ja laskimoturvotus. Nesterehentio käsittäen sellaisia haittoja kuin perifeerinen turvotus ja harvemmin nesteen kerääntyminen keuhkopussiin, sydänpussiin, vatsaonteloon sekä painonnousu. Perifeerinen

turvotus alkaa yleensä alaraajoista ja se voi yleistyä painon noustessa 3 kg tai enemmän. Nesteretention esiintymistiheys ja vaikeusaste kumuloituvat (ks. kohta 4.4).

Luettelo haittavaikutuksista taulukossa rintasyövän hoidossa dosetakseli 100 mg/m<sup>2</sup> monoterapiana

<b>MedDRA luokitus Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleiset haittavaikutukset</b>	<b>Yleiset haittavaikutukset</b>	<b>Melko harvinaiset haittavaikutukset</b>
Infektiot	Infektiot (G3/4: 5,7 %; mukaan lukien sepsis ja pneumonia, joka on kuolemaan johtava 1,7 %:ssa)	Infektiot, joihin liittyy G4 neutropenia (G3/4: 4,6 %)	
Veri ja imukudos	Neutropenia (G4: 76,4 %); Anemia (G3/4: 8,9 %) Kuumeinen neutropenia	Trombosytopenia (G4: 0,2 %)	
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys (G3/4: 5,3 %)		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia		
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3: 4,1 %); Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 4 %); Makuhäiriöt (vaikea 0,07 %)		
Sydän		Sydämen rytmihäiriö (G3/4: 0,7 %)	Sydämen vajaatoiminta
Verisuonisto		Hypotensio; Hypertensio; Verenvuoto	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus (vaikea 2,7 %)		

Ruoansulatuselimistö	Stomatiitti (G3/4: 5,3 %); Ripuli (G3/4: 4 %); Pahoinvointi (G3/4: 4 %); Oksentelu (G3/4: 3 %)	Ummetus (vaikea: 0.2 %); Vatskipu (vaikea 1 %); Maha-suolikanavan verenvuoto (vaikea 0.3 %)	Esofagiitti (vaikea: 0,4 %)
Iho ja ihonalainen kudosis	Alopesia; Iho-oireet (G3/4: 5,9 %); Kynsimuutokset (vaikea 2,6 %)		
Luusto, lihakset ja sidekudosis	Lihassärky (vaikea 1,4 %)	Nivelsärky	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Nesteretentio (vaikea 6,5 %); Astenia (vaikea 11,2 %); Kipu	Infuusiopaikan reaktiot; Ei-sydänperäinen rintakipu (vaikea 0,4 %)	
Tutkimukset		G3/4 Veren bilirubiinin kohoaminen (< 5 %); G3/4 Veren alkalisen fosfataasin kohoaminen (< 4 %); G3/4 ASAT kohoaminen (< 3 %); G3/4 ALAT kohoaminen (< 2 %)	

Valittujen haattavaikutusten kuvaus rintasyövän hoidossa dosetakseli 100 mg/m<sup>2</sup> monoterapialla

*Veri ja imukudosis*

Harvinainen: Verenvuotojaksot, joihin liittyi G3/4 trombosytopenia.

*Hermosto*

Reversibiliteettiä koskevat tiedot ovat olemassa 35,3 % potilaista, joille kehittyi neurotoksisuus dosetakselihoidossa, kun sitä käytettiin monoterapiana 100 mg/m<sup>2</sup>. Oireet helpottuivat spontaanisti 3 kuukauden kuluessa.

*Iho ja ihonalainen kudosis*

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

*Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat*

Keskimääräinen kumulatiivinen annos hoidon keskeytymiseen oli yli 1000 mg/m<sup>2</sup> ja keskimääräinen aika nesteretention korjaantumiseen oli 16,4 viikkoa (0 - 42 viikkoa). Kohtalaisen

tai vaikean nesteretention puhkeaminen tapahtui myöhemmin esilääkityillä potilailla (keskimääräinen kumulatiivinen annos 818,9 mg/m<sup>2</sup>) verrattuna potilaisiin ilman esilääkitystä (keskimääräinen kumulatiivinen annos 489,7 mg/m<sup>2</sup>). Kuitenkin sitä on raportoitu joillakin potilailla hoidon alkujakson aikana.

Luettelo hättäväsikutyksistä taulukossa ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa dosetakseli 75 mg/m<sup>2</sup> monoterapiana

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

Luettelo hättäväsikutyksistä taulukossa rintasyövän hoidossa dosetakseli 75mg/m<sup>2</sup> yhdistelmänä doksorubiinin kanssa:

<b>MedDRA luokitus Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleiset hättäväsikutykset</b>	<b>Yleiset hättäväsikutykset</b>	<b>Melko harvinaiset hättäväsikutykset</b>
Infektiöt	Infektiöt (G3/4: 7,8 %)		



Veri ja imukudos	Neutropenia (G4: 91,7 %); Anemia (G3/4: 9,4 %) Kuumeinen neutropenia; Trombosytopenia (G4: 0,8 %)		
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys (G3/4: 1,2 %)	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Anoreksia	
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3: 0,4 %)	Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 0,4 %)	
Sydän		Sydämen vajaatoiminta; Sydämen rytmihäiriöt (ei vaikea)	
Verisuonisto			Hypotensio
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi (G3/4: 5 %); Stomatiitti (G3/4: 7,8 %); Ripuli (G3/4: 6,2 %); Oksentelu (G3/4: 5 %); Ummetus		
Iho ja ihonalainen kudος	Alopesia; Kynsimuutokset (vaikea 0,4 %); Iho-oireet (ei vaikea)		
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihassärky	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia(vaikea 8,1 %) Nesteretentio (vaikea: 1,2 %) Kipu	Infuusiokohdan reaktiot	
Tutkimukset		G3/4 Veren bilirubiinin kohoaminen (<2,5 %) G3/4 Veren alkalisen fosfataasin kohoaminen (<2.5 %)	G3/4 ASAT:n kohoaminen (<1 %) G3/4 ALAT:n kohoaminen (<1 %)

Luettelo haittavaikutuksista taulukossa ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa dosetakseli 75mg/m<sup>2</sup> yhdistelmänä sisplatiinin kanssa:

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

Tutkimukset		G3/4 Veren bilirubiinin kohoaminen (2,1 %); G3/4 ALAT:n kohoaminen (1,3 %)	G3/4 ASAT:n kohoaminen (0,5 %); G3/4 Veren alkalisen fosfataasin kohoaminen (0,3 %)
-------------	--	--	---

Luettelo haittavaikutuksista taulukossa rintasyövän hoidossa dosetakseli 100mg/m<sup>2</sup>yhdistelmänä trastutumabin kanssa

MedDRA luokitus Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Veri ja imukudos	Neutropenia (G3/4: 32 %); Kuumeinen neutropenia (sisältäen neutropenian, johon liittyy kuume ja antibioottien käyttö) tai neutropeeninen sepsis	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia	
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus	
Hermosto	Parestesia; Päänsärky; Makuhäiriöt; Heikentynyt tunto	
Silmät	Lisääntynyt kyynelvuoto; Konjunktiviitti	
Sydän		Sydämen vajaatoiminta
Verisuonisto	Lymfedeema	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nenäverenvuoto; Nielun/kurkunpään kipu; Nasofaryngiitti; Hengenahdistus, Yskä, Nuha	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi, Ripuli, Oksentelu, Ummetus, Stomatiitti, Dyspepsia, Vatsakipu	
Iho ja ihonalaiskudos	Alopesia, Eryteema, Ihottuma, Kynsimuutokset	
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihassärky, Nivelsärky, Raajasärky, Luukipu, Selkäsärky	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia, Perifeerinen turvotus, Kuume, Uupumus, Limakalvontulehdus, Kipu, Influenssan kaltaiset oireet, Rintakipu, Vilunväristykset	Letargia
Tutkimukset	Painon nousu	

Valittujen haittavaikutusten kuvaus rintasyövän hoidossa dosetakseli 100 mg/m<sup>2</sup> ja trastutsumabin yhdistelmällä

*Veri ja imukudos*

Hyvin yleinen: Hematologinen toksisuus kasvoi trastutsumabia ja dosetakselia saaneilla potilailla verrattuna pelkästään dosetakseliin (32 % G3/4 vs. 22 % käyttäen NCI-CTC kriteerejä). Todellinen arvio on todennäköisesti suurempi, sillä yksin käytettynä dosetakselin (100 mg/m<sup>2</sup>) tiedetään aiheuttaneen neutropeniaa 97 %:lla potilaista ja vaikea-asteista neutropeniaa (G4) 76 %:lla potilaista. Kuumeisen neutropenian/neutropeenisen sepsiksen ilmaantuvuus oli myös lisääntynyt potilailla, joita hoidettiin Herceptinillä ja dosetakselilla (23 % vs. 17 % pelkällä dosetakselilla hoidetut potilaat).

*Sydän*

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

Luettelo haittavaikutuksista taulukossa rintasyövän hoidossa dosetakselin 75 mg/m<sup>2</sup> ja kapesitabiinin yhdistelmällä

<b>MedDRA luokitus Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleiset haittavaikutukset</b>	<b>Yleiset haittavaikutukset</b>
Infektiot		Suun kandidaasi (G3/4: < 1 %)
Veri ja imukudos	Neutropenia (G3/4: 63 %) Anemia (G3/4: 10 %)	Trombosytopenia (G3/4: 3 %)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia (G3/4: 1 %) Ruokahalun heikkeneminen	Kuivuminen (G3/4: 2 %)
Hermosto	Makuhäiriöt (G3/4: < 1 %) Parestesiat (G3/4: < 1 %)	Heitehuimaus Päänsärky (G3/4: < 1 %) Perifeerinen neuropatia
Silmät	Lisääntynyt kyynelvuoto	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nielun/kurkunpään kipu (G3/4: 2 %)	Hengenahdistus (G3/4: 1 %) Yskä (G3/4: < 1 %) Nenäverenvuoto (G3/4: < 1 %)
Ruoansulatuselimistö	Stomatiitti (G3/4: 18 %) Ripuli (G3/4: 14 %) Pahoinvointi (G3/4: 6 %) Oksentelu (G3/4: 4 %) Ummetus (G3/4: 1 %) Vatsakipu (G3/4: 2 %) Dyspepsia	Ylävatsakipu Suun kuivuminen

Iho ja ihonalainen kudos	Käsi-jalkaoireyhtymä (G3/4: 24 %) Alopesia (G3/4: 6 %) Kynsimuutokset (G3/4: 2 %)	Dermatiitti Eryteema (G3/4: < 1 %) Kynsien värjäytymät Kynsien irtoaminen (G3/4: 1 %)
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihassärky (G3/4: 2 %) Nivelsärky (G3/4: 1 %)	Raajasärky (G3/4: < 1 %) Selkäsärky (G3/4: 1 %)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia (G3/4: 3 %) Kuume (G3/4: 1 %) Uupumus/voimattomuus (G3/4: 5 %) Perifeerinen turvotus (G3/4: 1 %)	Letargia Kipu
Tutkimukset		Painon lasku G3/4 veren bilirubiiniarvon kohoaminen (9 %)

Luettelo hättävähäikutuksista taulukossa eturauhassyövän hoidossa dosetakseli 75mg/m<sup>2</sup>yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa:

<b>MedDRA luokitus Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleiset hättävähäikutukset</b>	<b>Yleiset hättävähäikutukset</b>
Infektiot	Infektiot (G3/4: 3,3 %)	
Veri ja imukudos	Neutropenia (G3/4: 32 %); Anemia (G3/4: 4,9 %)	Trombosytopenia (G3/4: 0,6 %); Kuumeinen neutropenia
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys (G3/4: 0,6 %)
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	Anoreksia (G3/4: 0,6 %)	
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3/4: 1,2 %); Makuhäiriöt (G3/4: 0 %)	Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 0 %)
Silmät		Lisääntynyt kyynelvuoto (G3/4: 0,6 %)
Sydän		Sydämen vasemman kammion toiminnan heikkeneminen (G3/4: 0,3 %)

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Nenäverenvuoto (G3/4: 0 %); Hengenahdistus (G3/4: 0,6 %); Yskä (G3/4: 0 %)
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi (G3/4: 2,4 %); Ripuli (G3/4: 1,2 %); Stomatiitti/faryngiitti (G3/4: 0,9 %); Oksentelu (G3/4: 1,2 %)	
Iho ja ihonalainen kudos	Alopesia; Kynsimuutokset (ei vaikea)	Hilseilevä ihottuma (G3/4: 0,3 %)
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelsärky (G3/4: 0,3 %) Lihassärky (G3/4: 0,3 %)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Uupumus (G3/4: 3,9 %); Nesteretentio (vaikea 0,6 %)	

Luettelo haittavaikutuksista taulukossa liitännäishoidossa, dosetakseli 75mg/m<sup>2</sup> yhdistelmänä doksorubisiin ja syklofosfamidin kanssa potilaille, joilla oli paikallisiin imusolmukkeisiin levinnyt rintasyöpä (TAX 316) ja rintasyöpä, joka ei ollut levinnyt paikallisiin imusolmukkeisiin (GEICAM 9805) – yhdistetyt tiedot

<b>MedDRA luokitus Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleiset haittavaikutukset</b>	<b>Yleiset haittavaikutukset</b>	<b>Melko harvinaiset haittavaikutukset</b>
Infektiot	Infektiot (G3/4: 2,4 %); Neutropeeninen infektio (G3/4: 2,6 %)		
Veri ja imukudos	Anemia (g3/4: 3 %); Neutropenia (G3/4: 59,2 %); Trombosytopenia (G3/4: 1,6 %); Kuumeinen neutropenia (G3/4: ei sovellettavissa)		
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys (G3/4: 0,6 %)	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia (G3/4: 1,5 %)		

Hermosto	Makuhäiriöt (G3/4: 0,6 %; Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3/4: < 0,1 %)	Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 0 %)	Pyörtyminen (G3/4: 0 %) Neurotoksisuus (G3/4: 0 %) Uneliaisuus (G3/4: 0 %)
Silmät	Konjunktiviitti (G3/4: < 0,1 %)	Lisääntynyt Kyynelvuoto (G3/4: < 0,1 %)	
Sydän		Sydämen rytmihäiriöt (G3/4: 0,2 %)	
Verisuonisto	Kuumat aallot (G3/4: 0,5 %)	Hypotensio (G3/4: 0 %) Laskimotulehdus (G3/4: 0 %)	Lymfedeema (G3/4: 0 %)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Yskä (G3/4: 0 %)	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi (G3/4: 5,0 %); Stomatiitti (G3/4: 6,0 %); Oksentelu (G3/4: 4,2 %) Ripuli (G3/4: 3,4 %); Ummetus (G3/4: 0,5 %)	Vatsakipu (G3/4: 0,4 %)	
Iho ja ihonalainen kudος	Alopesia; (jatkuva: < 3 %) Ihotoksisuus (G3/4: 0,6 %); Kynsimuutokset (G3/4: 0,4 %)		
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihassärky (G3/4: 0,7 %); Nivelsärky (G3/4: 0,2 %)		
Sukupuolielimet ja rinnat	Amenorrea (G3/4: ei sovelletavissa)		

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia (G3/4: 10 %); Kuume (G3/4: ei sovellettavissa); Perifeerinen turvotus (G3/4: 0,2 %)		
Tutkimukset		Painon nousu (G3/4: 0 %); Painon lasku (G3/4: 0,2 %)	

Valittujen hättävähaitusten kuvaus liittämishoidossa, dosetakseli 75 mg/m<sup>2</sup> yhdistelmänä doksorubiiniin ja syklofosfamidin kanssa potilaille, joilla oli paikallisiin imusolmukkeisiin levinnyt rintasyöpä (TAX 316) ja rintasyöpä, joka ei ollut levinnyt paikallisiin imusolmukkeisiin (GEICAM 9805)

#### *Hermosto*

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

#### *Sydän*

TAX316-tutkimuksessa, 26 potilaalle (3,5 %) TAC-ryhmässä ja 17 potilaalle (2,3 %) FAC-ryhmässä ilmaantui sydämen vajaatoiminta. Kummassakin tutkimusryhmässä yhtä potilasta lukuunottamatta kaikilla potilailla todettiin sydämen vajaatoiminta yli 30 päivän kuluttua hoitojakson jälkeen. Kaksi potilasta TAC-ryhmässä ja neljä potilasta FAC-ryhmässä kuolivat sydämen vajaatoiminnan takia. GEICAM 9805 -tutkimuksessa 3 potilaalle (0,6 %) TAC-ryhmässä ja 3 potilaalle (0,6 %) FAC-ryhmässä kehittyi sydämen vajaatoiminta seurantajakson aikana. Seurantajakson lopussa (todellinen seuranta-ajan mediaani oli 10 vuotta ja 5 kuukautta) kenelläkään TAC-ryhmän potilaalla ei ollut kongestiivista sydämen vajaatoimintaa, mutta 1 TAC-ryhmän potilas kuoli dilatoivaan kardiomyopatiaan ja kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan havaittiin jatkuvan 1:llä (0,2 %) FAC-ryhmän potilaalla.

#### *Iho ja ihonalainen kudos*

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

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

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



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

#### *Sukupuolielimet ja rinnat*

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

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

#### *Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat*

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

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

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

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

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

#### *Akuutti leukemia/Myelodysplastinen oireyhtymä*

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

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

#### *Neutropeeniset komplikaatiot*

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

Neutropeeniset komplikaatiot TAC-hoitoa saavilla potilailla primääriin G-CSF-profylaksian kanssa tai ilman (GEICAM 9805)

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

Luettelo haittavaikutuksista taulukossa mahalaukun adenokarsinooman hoidossa dosetakseli 75 mg/m<sup>2</sup> yhdistelmänä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa.

<b>MedDRA luokitus Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleiset haittavaikutukset</b>	<b>Yleiset haittavaikutukset</b>
Infektiot	Neutropeeninen infektio; Infektiot (G3/4: 11,7 %).	
Veri ja imukudos	Anemia (G3/4: 20,9 %); Neutropenia (G3/4: 83,2 %); Trombosytopenia (G3/4: 8,8 %); Kuumeinen neutropenia	
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys (G3/4: 1,7 %).	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia (G3/4: 11,7 %).	
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3/4: 8,7 %)	Heitehuimaus (G3/4: 2,3 %); Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 1,3 %)
Silmät		Lisääntynyt kyynelvuoto (G3/4: 0 %)
Kuulo ja tasapainoelin		Kuulon heikkeneminen (G3/4: 0 %)

Sydän		Sydämen rytmihäiriöt (G3/4: 1,0 %)
Ruoansulatuselimistö	Ripuli (G3/4: 19,7 %); Pahoinvointi (G3/4: 16 %); Stomatiitti (G3/4: 23,7 %); Oksentelu (G3/4: 14,3 %)	Ummetus (G3/4: 1,0 %); Gastrointestinaalinen kipu (G3/4: 1,0 %); Esofagiitti/nielemisvaikeus/nielemiskipu (G3/4: 0,7 %).
Iho ja ihonalainen kudος	Alopesia (G3/4: 4,0 %).	Ihottuma, kutina (G3/4: 0,7 %); Kynsimuutokset (G3/4: 0,7 %); Hilseilevä ihottuma (G3/4: 0 %)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Letargia (G3/4: 19,0 %); Kuume (G3/4: 2,3 %); Nesteretentio (vaikea/henkeä uhkaava: 1 %)	

Valittujen haittavaikutusten kuvaus mahalaukun adenokarsinooman hoidossa dosetakseli 75 mg/m<sup>2</sup> sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin yhdistelmällä

*Veri ja imukudos*

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

Luettelo haittavaikutuksista taulukossa pään ja kaulan alueen syövän hoidossa dosetakseli 75 mg/m<sup>2</sup> yhdistelmänä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annettiin sädehoitoa (TAX 323)

<b>MedDRA luokitus Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleiset haittavaikutukset</b>	<b>Yleiset haittavaikutukset</b>	<b>Melko harvinaiset haittavaikutukset</b>
Infektiot	Infektio (G3/4: 6,3 %); Neutropeeniset infektiot		
Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittelemättömät kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyypit)		Syöpäkipu (G3/4: 0,6 %)	
Veri ja imukudos	Neutropenia (G3/4: 76,3 %); Anemia (G3/4: 9,2 %); Trombosytopenia (G3/4: 5,2 %)	Kuumeinen neutropenia	

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

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annettiin kemosädehoitoa (TAX 324)

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

Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskipu (G3/4: 0,4 %)	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Letargia (G3/4: 4,0 %); Kuume (G3/4: 3,6 %); Nesteretentio (G3/4: 1,2 %); Turvotus (G3/4: 1,2 %)		
Tutkimukset	Painon lasku		Painon nousu

### Markkinoilletulon jälkeinen seuranta

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

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

#### *Veri ja imukudos*

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

#### *Immuunijärjestelmä*

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

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

#### *Hermosto*

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

#### *Silmät*

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

#### *Kuulo ja tasapainoelin*

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

#### *Sydän*

Sydäninfarkteja on raportoitu harvoin.

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

### *Verisuonisto*

Laskimoperäisiä tromboembolioita on raportoitu harvoin.

### *Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina*

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

### *Ruoansulatuselimistö*

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

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

Ileus- ja suolen tukkeutumistapauksia on raportoitu harvoin.

### *Maksa ja sappi*

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

### *Iho ja ihonalainen kudus*

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

### *Munuaiset ja virtsatiet*

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

### *Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat*

Sädereaktion uusiutumista on raportoitu harvoin.

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

Nesteretentioon ei ole liittynyt akuuttia oliguriaa eikä hypotensiota. Dehydraatiota ja keuhkoedeemaa on raportoitu harvoin.

Viivästyneitä 'palovamman' kaltaisia haittavaikutuksia, joiden yleisyyttä ei tiedetä, on raportoitu.

### *Aineenvaihdunta ja ravitsemus*

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

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle: [www-sivusto: www.fimea.fi](http://www.fimea.fi) tai Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, FI-00034 Fimea .

## **4.9 Yliannostus**

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Taksaanit, ATC-koodi: L01CD02

#### Vaikutusmekanismi

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

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

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

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



## Kliininen teho ja turvallisuus

### Rintasyöpä

*Dosetakseli, doksorubisiini ja syklofosfamidi yhdistelmähoito: liitännäishoitona*

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

Avoimen satunnaistetun monikeskustutkimuksen tulokset tukevat dosetakselin käyttöä liitännäishoitona 18-70-vuotiaille potilaille, joilla on leikattavissa oleva paikallisiin imusolmukkeisiin levinnyt rintasyöpä ja KPS (Karnofsky Performance Status)  $\geq 80$  % . Positiivisten imusolmukkeiden lukumäärän perusteella tapahtuneen luokittelun (1-3, 4+) jälkeen 1491 potilasta satunnaistettiin saamaan joko dosetakselia 75 mg/m<sup>2</sup> tunnin kuluttua doksorubisiin 50 mg/m<sup>2</sup> ja syklofosfamidin 500 mg/m<sup>2</sup> antamisesta (TAC-ryhmä), tai doksorubisiinia 50 mg/m<sup>2</sup>, jota seurasi fluorourasiili 500 mg/m<sup>2</sup> ja syklofosfamidi 500 mg/m<sup>2</sup> (FAC-ryhmä). Molempia hoitoja annettiin joka 3. viikko 6 sykliä. Dosetakseli annosteltiin 1 tunnin infuusiona, kaikki muut lääkevalmisteet annettiin laskimoboluksena päivänä 1. G-CSF:ä annettiin sekundäärisenä profylaksiana niille potilaille, jotka saivat komplisoituneen neutropenian (kuumeinen neutropenia, pitkittynyt neutropenia tai infektio). TAC-ryhmän potilaat saivat antibioottiprofylaksiana siprofloksasiinia 500 mg 2 kertaa vuorokaudessa suun kautta 10 vuorokautta alkaen jokaisen syklin 5. päivänä tai vastaavasti. Molemmissa hoitoryhmissä viimeisen kemoterapiasyklin jälkeen annettiin estrogeeni/progesteronireseptoreita omaaville potilaille tamoksifeenia 20 mg päivittäin 5 vuoteen asti. Sädehoitoa liitännäishoitona annettiin paikallisten ohjeiden mukaisesti tutkimukseen osallistuneissa hoitopaikoissa 69 %:lle potilaista, jotka saivat TAC-hoitoa ja 72 %:lle potilaista, jotka saivat FAC-hoitoa. Tutkimuksessa tehtiin kaksi välianalyysiä ja yksi loppuanalyysi. Ensimmäinen välianalyysi oli suunniteltu 3 vuoden päähän ajankohdasta, jolloin puolet tutkimuspotilaista oli rekrytoitu. Toinen välianalyysi tehtiin, kun kaiken kaikkiaan 400 DFS-tapahtumaa oli kirjattu, jonka tuloksena seuranta- ajan mediaani oli 55 kuukautta. Loppuanalyysi tehtiin, kun kaikki potilaat olivat käyneet 10-vuotis seurantatarkastuksessa (lukuun ottamatta niitä, joilla oli ollut DFS-tapahtuma, tai joiden osalta yhteydenpito oli katkennut ennen seurantaa). Tautivapaa elossaoloaika (DFS) oli ensisijainen tehokkuutta mittaava päätetapahtuma ja kokonaiselossaoloaika (OS) oli toissijainen tehokkuutta mittaava päätetapahtuma

Loppuanalyysi suoritettiin, kun seurantajakso oli 96 kuukautta. Siinä voitiin osoittaa merkittävästi pidempi tautivapaa elossaoloaika TAC-hoitoa saaneilla verrattuna FAC-hoitoa saaneisiin. TAC - hoitoa saaneilla potilailla 5 vuoden kohdalla uusiutuman ilmaantuvuus oli vähentynyt verrattuna FAC-ryhmään (39 % vs. 45 %) eli absoluuttinen riskin vähenemä oli 6 % (p=0,0043). Kokonaiselossaoloaika 10 vuoden kohdalla oli myös merkittävästi lisääntynyt TAC-ryhmässä verrattuna FAC-ryhmään (76 % vs. 69 %) eli absoluuttinen kuolemanriskin vähenemä oli 7 % (p = 0,002). Koska hyöty tautivapaaseen elossaoloaikaan (DFS) ja kokonaiselossaoloaikaan (OS) ei ollut tilastollisesti merkittävä potilailla, joilla oli yli 4 positiivista imusolmuketta, TAC-hoidon hyöty/riski-suhdetta ei voitu täysin osoittaa loppuanalyysissä potilaille, joilla oli yli 4 positiivista imusolmuketta.

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

TAC-potilaiden mahdollisesti pääasiallisten ennustetekijöiden riskianalyysi:

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

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

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

Avoimen satunnaistetun monikeskustutkimuksen tulokset tukevat dosetakselin käyttöä liitännäishoitona potilaille, joilla on leikattavissa oleva rintasyöpä, joka ei ole levinnyt paikallisiin imusolmukkeisiin ja jotka soveltuvat kemoterapiaan. 1060 potilasta satunnaistettiin saamaan liitännäishoitona joko dosetakselia 75 mg/m<sup>2</sup> annettuna tunnin kuluttua doksorubisiinin 50 mg/m<sup>2</sup> ja syklofosamidin 500 mg/m<sup>2</sup> antamisesta (539 potilasta TAC-ryhmässä) tai doksorubisiinia 50 mg/m<sup>2</sup>, jota seurasi fluorourasiili 500 mg/m<sup>2</sup> ja syklofosfamidi 500 mg/m<sup>2</sup> (521 potilasta FAC-ryhmässä). Liitännäishoito annettiin leikattavissa oleville rintasyöpäpotilaille, joiden tauti ei ollut levinnyt paikallisiin imusolmukkeisiin ja joilla oli korkea uusiutumiskorkeus, vuoden 1998 St. Gallenin kriteerien mukaan (tuumorin koko >2 cm ja/tai negatiivinen ER ja PR ja/tai korkea histologinen/nukleaarinen gradus (gradus 2-3) ja/tai ikä < 35 vuotta). Molemmat hoidot annettiin 3 viikon välein yhteensä 6 sykliä. Dosetakselia annosteltiin 1 tunnin infuusiona, kaikki muut lääkevalmisteet annettiin laskimonsisäisesti päivänä 1 joka 3. Viikko. Primäärinen G-CSF-profylaksia tehtiin pakolliseksi TAC-ryhmässä 230 potilaan satunnaistamisen jälkeen. Gradus 4 - neutropenian, kuumeisen neutropenian ja neutropeenisten infektioiden esiintyvyys pieneni potilailla, jotka saivat primäärin G-CSF-profylaksian (ks. kohta 4.8). Molemmissa hoitohaaroissa viimeisen kemoterapiasyklin jälkeen potilaat, joilla oli ER+ ja/tai PR+ -tuumori, saivat tamoksifeeniä 20 mg kerran päivässä 5 vuoden ajan. Liitännäissädehoito annettiin paikallisten hoitosuosituksen mukaan ja annettiin 57,3 %:lle potilaista, jotka saivat TAC-hoitoa ja 51,2 %:lle potilaista, jotka saivat FAC-hoitoa.

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

Keskimääräisellä 77 kuukauden seuranta-ajalla TAC-haarassa todettiin tilastollisesti merkittävästi pitempi elossaoloaika verrattuna FAC-haaraan. TAC-hoitoa saaneilla potilailla oli 32 %:n alenema uusiutumiskorkeudessa verrattuna FAC-hoitoa saaneisiin (suhteellinen riski = 0,68, 95 % CI (0,49–0,93), p = 0.01). Seurantajakson aikana, jonka mediaani oli 10 vuotta ja 5 kuukautta, TAC-hoitoa saaneilla potilailla oli 16,5 %:a pienempi riski saada relapseja verrattuna

FAC-hoitoa saaneisiin potilaisiin (suhteellinen riski = 0,84, 95 % CI (0,65–1,08), p=0,1646). DFS data ei ollut tilastollisesti merkitsevä, mutta siihen liittyi yhä positiivinen suuntaus, joka suosi TAC-hoitoa.

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

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

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

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

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

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

Potilasjoukko	Potilaiden lukumäärä TAC-ryhmässä	Tautivapaa elossaolo	
		Riskisuhde*	95% CI
<b>Kaikki potilaat</b>	539	0,68	0,49 - 0,93
<b>Ikäkatgoria 1</b>			
<50 vuotta	260	0,67	0,43- 1,05
≥50 vuotta	279	0,67	0,43 - 1,05
<b>Ikäkatgoria 2</b>			
<35 vuotta	42	0,31	0,11 - 0,89
≥35 vuotta	497	0,73	0,52 - 1,01
<b>Hormonaalinen reseptoristatus</b>			
Negatiivinen	195	0,7	0,45 - 1,1
Positiivinen	344	0,62	0,4 - 0,97
<b>Tuumorin koko</b>			
≤ 2 cm	285	0,69	0,43 - 1,1
> 2 cm	254	0,68	0,45 - 1,04

<b>Histologinen gradus</b>			
Gradus 1 (sisältää luokittelemattoman graduksen)	64	0,79	0,24 - 2,6
Gradus 2	216	0,77	0,46 - 1,3
Gradus 3	259	0,59	0,39 - 0,9
<b>Menopausaalinen status</b>			
Premenopausallinen	285	0,64	0,40 - 1
Postmenopausaalinen	254	0,72	0,47 - 1,12

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

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

	TAC	FAC	Riskisuhde (TAC/FAC)	
Alaryhmät	(n=539)	(n=521)	(95 % CI)	p-arvo
<b>Relatiivinen indikaatio kemoterapialle on olemassa<sup>a</sup></b>				
<b>Ei</b>	18/214 (8,4 %)	26/227 (11,5 %)	0.796 (0,434 - 1,459)	0,4593
<b>Kyllä</b>	48/325 (14,8 %)	69/294 (23,5 %)	0.606 (0,42 - 0,877)	0,0072

TAC = dosetakseli, doksorubisiini ja syklofosfamidi

FAC = 5-fluorourasiili, doksorubisiini ja syklofosfamidi

CI = luottamusväli; ER= estrogeenireseptori

PR = progesteronireseptori

<sup>a</sup>ER/PR-negatiivinen tai gradus 3 tai tuumorin koko > 5 cm

Riskisuhteiden arvioinnissa käytettiin Coxin verrannollisten riskisuhteiden mallia hoitoryhmän ollessa faktorina.

#### *Dosetakseli monoterapiana*

Dosetakselilla on tehty kaksi satunnaistettua faasin III vertailututkimusta metastasoineessa rintasyövässä, 326 potilaalla alkyloivan lääkityksen epäonnistuttua ja 392 potilaalla antrasykliinilääkityksen epäonnistuttua, käyttäen suosituksenmukaista dosetakseliannosta, 100 mg/m<sup>2</sup> kolmen viikon välein.

Potilailla, joiden alkyloiva lääkitys ei ollut tuottanut tulosta, dosetakselia verrattiin doksorubisiiniin (75 mg/m<sup>2</sup> kolmen viikon välein). Dosetakseli paransi hoitovastetta (52 % vs. 37 %, p=0,01) ja lyhensi vasteen saavuttamiseen kulunutta aikaa (12 viikkoa vs. 23 viikkoa, p=0,007) mutta ei vaikuttanut kokonaiselossaoloaikaan (dosetakseli 15 kk vs. doksorubisiini 14 kk, p=0,38) tai taudin etenemisvapaaseen aikaan (dosetakseli 27 viikkoa vs. doksorubisiini 23 viikkoa, p=0,54). Dosetakselia saaneista potilaista kolme (2 %) keskeytti hoidon nesteretention

vuoksi, kun taas dokсорubisiinia saaneista potilaista 15 (9 %) keskeytti sydäntoksisuuden vuoksi (kolme fataalia kongestiivista sydämen vajaatoimintaa).

Potilailla, joiden antrasykliinilääkitys ei tuottanut tulosta, dosetakselia verrattiin mitomysiini C:n ja vinblastiinin yhdistelmään (12 mg/m<sup>2</sup> kuuden viikon välein ja 6 mg/m<sup>2</sup> kolmen viikon välein). Dosetakseli paransi hoitovastetta (33 % vs. 12 %, p < 0,0001), pidensi taudin etenemisvapaata aikaa (19 viikkoa vs. 11 viikkoa, p=0,0004) ja pidensi kokonaiselossaoloaika (11 kk vs. 9 kk, p=0,01).

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

Avoimessa satunnaistetussa faasin III monikeskustutkimuksessa verrattiin dosetakselia ja paklitakselia ainoana sytostaattina hoidettaessa levinnyttä rintasyöpää potilailla, joiden aiempaan syövän kemoterapiaan oli pitänyt kuulua antrasykliini. Yhteensä 449 potilasta satunnaistettiin saamaan joko pelkästään dosetakselia 100 mg/m<sup>2</sup> yhden tunnin infuusiona tai paklitakselia 175 mg/m<sup>2</sup> kolmen tunnin infuusiona. Molempia hoitoja annettiin joka kolmas viikko. Vaikuttamatta ensisijaiseen päätetapahtumaan, kokonaisvasteeseen (32 % vs. 25 %, p=0,10), dosetakseli pidensi keskimääräistä taudin etenemisvapaata aikaa (24,6 viikkoa vs. 15,6 viikkoa, p < 0,01) ja elossaoloajan mediaania (15,3 kuukautta vs. 12,7 kuukautta, p=0,03). Pelkkää dosetakselia saaneessa ryhmässä havaittiin enemmän G3/4 haittavaikutuksia (55,4 %) kuin paklitakselia saaneessa ryhmässä (23,0 %).

#### *Dosetakseli ja dokсорubisiini -yhdistelmähoito*

Laaja satunnaistettu faasin III tutkimus, johon osallistui 429 aikaisemmin hoitamaton, metastasoimutta tautia sairastavaa potilasta, on suoritettu käyttämällä seuraavia yhdistelmiä: dokсорubisiini (50 mg/m<sup>2</sup>) yhdistettynä dosetakseliin (75 mg/m<sup>2</sup>) (AT-ryhmä) vs. dokсорubisiini (60 mg/m<sup>2</sup>) yhdistettynä syklofosfamiidiin (600 mg/m<sup>2</sup>) (AC-ryhmä). Molempia hoitoja annettiin samana päivänä (päivä 1) joka 3. viikko.

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

Tässä tutkimuksessa AT-ryhmässä esiintyi enemmän vakavaa neutropeniaa (90 % vs. 68,6 %), kuumeista neutropeniaa (33,3 % vs. 10 %), infektioita (8 % vs. 2,4 %), ripulia (7,5 % vs. 1,4), asteniaa (8,5 % vs. 2,4 %), ja kipua (2,8 % vs. 0 %) kuin AC-ryhmässä. Ryhmässä AC esiintyi puolestaan enemmän vaikeaa anemiaa (15,8 % vs. 8,5 %) kuin AT-ryhmässä ja lisäksi vakavaa sydäntoksisuutta esiintyi enemmän: kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (3,8 % vs. 2,8 %), absoluuttinen LVEF:n aleneminen  $\geq 20$  % (13,1 % vs. 6,1 %), absoluuttinen LVEF:n aleneminen  $\geq 30$  % (6,2 % vs. 1,1 %). Toksisuuteen kuoli yksi potilas AT-ryhmässä (kongestiivinen sydämen vajaatoiminta) ja 4 potilasta AC-ryhmässä (yksi potilaista kuoli septiseen sokkiin ja kolmella oli kuolinsyynä kongestiivinen sydämen vajaatoiminta). EORTC-kyselyllä mitattu elämänlaatu oli molemmissa ryhmissä samankaltainen ja stabiili hoidon ja sitä seuraavan seurantavaiheen aikana.

### *Dosetakseli ja trastutsumabi –yhdistelmähoito*

Dosetakselia yhdistelmähoitona trastutsumabin kanssa tutkittiin niiden potilaiden hoitoon, jotka sairastivat metastasoitunutta HER2:ta yli-ilmenevää rintasyöpää ja jotka aiemmin eivät olleet saaneet kemoterapiaa metastasoineeseen tautiin. 186 potilasta satunnaistettiin saamaan dosetakselia (100 mg/m<sup>2</sup>) yhdessä trastutsumabin kanssa tai ilman sitä; 60 % potilaista oli aiemmin saanut antrasykliinipohjaista kemoterapiaa liittäen hoitona. Dosetakselin ja trastutsumabin yhdistelmä oli tehokas riippumatta siitä, olivatko potilaat saaneet aiemmin antrasykliinipohjaista kemoterapiaa liittäen hoitona. HER2-positiivisuuden määrittämiseksi käytetty testimenetelmä rekisteröintitutkimuksessa oli immunohistokemiallinen (IHC). Pieni osa potilaista testattiin käyttämällä FISH-menetelmää. Tässä tutkimuksessa 87 %:lla potilaista tauti oli IHC 3+, ja 95 %:lla tutkimuksen potilaista tauti oli IHC 3+ ja/tai FISH-positiivinen. Tehoa kuvaavat tulokset on koottu alla olevaan taulukkoon:

Parametri	Dosetakseli + trastutsumabi <sup>1</sup> n=92	Dosetakseli <sup>1</sup> n=94
Vaste (95 % CI)	61 % (50-71)	34 % (25-45)
Mediaani vasteen keston pituus (kk) (95 % CI)	11.4 (9.2-15.0)	5.1 (4.4-6.2)
Mediaani TTP (kk) (95 % CI)	10.6 (7.6-12.9)	5.7 (5.0-6.5)
Mediaani elossaoloaika (kk) (95 % CI)	30.5 <sup>2</sup> (26.8-ne)	22.1 <sup>2</sup> (17.6-28.9)

TTP = Aika taudin etenemiseen; "ne" tarkoittaa, että sitä ei voitu määrittää tai sitä ei oltu vielä saavutettu.

<sup>1</sup>Täydellinen analyysi (intent-to-treat)

<sup>2</sup> Arvioitu mediaani elossaoloaika

### *Dosetakseli ja kapesitabiini -yhdistelmähoito*

Tulokset yhdestä kliinisestä faasin III -tutkimuksesta (satunnaistettu, verrokkiryhmää käyttäen tehty monikeskustutkimus) tukevat dosetakselin käyttöä yhdistelmähoitona kapesitabiinin kanssa potilaille, joilla on paikallisesti edennyt tai metastasoinut rintasyöpä ja joille solunsalpaajahoito, antrasykliini mukaan lukien, ei tuottanut tulosta. Tässä tutkimuksessa 255 potilasta satunnaistettiin dosetakselin (75 mg/m<sup>2</sup> yhden tunnin iv-infusiona joka 3. viikko) ja kapesitabiiniin (1250 mg/m<sup>2</sup> kaksi kertaa vuorokaudessa kahden viikon ajan, jonka jälkeen viikon tauko) yhdistelmähoitoon. 256 potilasta satunnaistettiin hoitoon dosetakselilla yksinään (100 mg/m<sup>2</sup> yhden tunnin iv-infusiona joka 3. viikko). Elosaoloaika oli pidempi dosetakselin ja kapesitabiiniin yhdistelmähoitoa saavassa ryhmässä (p=0,0126). Elosaoloajan mediaani oli 442 päivää (dosetakseli + kapesitabiini) ja 352 päivää (dosetakseli yksinään). Kaikista satunnaistetuista potilaista objektiivisen hoitovasteen sai (tutkijoiden arvion mukaan) 41,6 % (dosetakseli + kapesitabiini) ja 29,7 % (dosetakseli yksinään) (p<0,0001). Mediaaniaika taudin etenemiseen oli 186 päivää (dosetakseli + kapesitabiini) ja 128 päivää (dosetakseli yksinään).

### Ei-pienisoluinen keuhkosyöpä

*Potilaat, jotka aikaisemmin ovat saaneet syövän kemoterapiaa joko sädehoitoon yhdistettynä tai ilman sädehoitoa*

Faasin III tutkimuksessa aikaisemmin hoitoa saaneilla potilailla aika taudin uudelleen etenemiseen (12,3 viikkoa vs. 7 viikkoa) ja kokonaiselossaoloaika olivat merkitsevästi pitempiä 75 mg/m<sup>2</sup> dosetakselilla parhaimpaan tukihoidon verrattuna. Yhden vuoden elossaolo oli myös merkitsevästi pitempi dosetakselilla (40 %) vs. paras tukihoidon (16 %). Morfiinianalgeetin (p<0,01), ei morfiinikipulälääkkeiden (p<0,01), muiden sairauteen liittyvien lääkkeiden (p=0,06) ja sädehoidon (p<0,01) käyttö oli vähäisempää 75 mg/m<sup>2</sup> dosetakselilla verrattuna vastaaviin arvoihin parhaassa tukihoidossa. Kokonaisvasteen määrä oli 6,8 % arvioitavissa olevilla potilailla ja vasteen kesto (mediaani) 26,1 viikkoa.

*Dosetakseli yhdistelmänä platinayhdisteiden kanssa potilailla, jotka eivät ole aiemmin saaneet kemoterapiahoitoa*

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

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

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

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

Toissijaisiin päätetapahtumiin kuului muutos kivussa, globaalissa elämänlaatuarviossa EuroQoL-5D:n mukaan, keuhkosyövän oireiden mitta-asteikossa ja muutokset KPS:ssa (Karnofsky Performance Status). Tulokset näistä päätetapahtumista tukivat ensisijaisten

päätetapahtumien tuloksia.

Dosetakseli/karboplatiini -yhdistelmähoidolle ei voitu osoittaa samanarvoista eikä non-inferiorista tehokkuutta verrattuna VCis-yhdistelmähoitoon.

### Eturauhassyöpä

Satunnaistetussa faasin III monikeskustutkimuksessa tutkittiin dosetakselin tehoa ja turvallisuutta yhdistettynä prednisoniin tai prednisoloniin potilailla, joilla oli hormoneille resistentti metastasoitunut eturauhassyöpä. 1006 potilasta, joilla KPS oli  $\geq 60$ , satunnaistettiin seuraaviin hoitoryhmiin:

- Dosetakseli 75 mg/m<sup>2</sup> joka 3. viikko 10 sykliä.
- Dosetakseli 30 mg/m<sup>2</sup> kerran viikossa 5 viikon ajan annettuna 6 viikon sykleissä, yhteensä 5 sykliä.
- Mitoksantroni 12 mg/m<sup>2</sup> joka 3. viikko 10 sykliä.

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

Potilailla, jotka saivat dosetakselia joka 3. viikko oli merkittävästi pidempi kokonaiselossaoloaika kuin mitoksantroniryhmässä. Viikoittain dosetakselia saaneen hoitoryhmän elossaolon lisääntyminen ei poikennut tilastollisesti merkitsevästi mitoksantroniryhmästä.

Tehoa osoittavat päätetapahtumat dosetakseliyryhmissä verrattuna kontrolliryhmiin on esitetty seuraavassa taulukossa:

Päätetapahtuma	Dosetakseli joka 3. viikko	Dosetakseli viikoittain	Mitoksantroni joka 3. viikko
Potilaiden lukumäärä	335	334	337
Mediaani elossaoloaika (kk) 95 % CI	18,9 (17,0–21,2)	17,4 (15,7–19,0)	16,5 (14,4–18,6)
Riskisuhde 95 % CI	0,761 (0,619–0,936)	0,912 (0,747–1,113)	-
P-arvo <sup>†*</sup>	0,0094	0,624	-
Potilaiden lukumäärä	291	282	300
PSA** vaste (%) 95 % CI	45,4 (39,5–51,3)	47,9 (41,9–53,9)	31,7 (26,4–37,3)
P-arvo*	0,0005	<0,0001	-
Potilaiden lukumäärä	153	154	157
Kipuvaste (%) 95 % CI	34,6 (27,1–42,7)	31,2 (24,0–39,1)	21,7 (15,5–28,9)
P-arvo*	0,0107	0,0798	-
Potilaiden lukumäärä	141	134	137
Kasvainten vaste (%) 95 % CI	12,1 (7,2–18,6)	8,2 (4,2–14,2)	6,6 (3,0–12,1)
P-arvo*	0,1112	0,5853	-

<sup>†</sup>Stratifioitu log rank -testi

\*Kynnys tilastolliselle merkitsevyydelle = 0,0175

\*\*PSA: Prostataspesifinen antigeeni

Koska viikoittaisen dosetakselihoitoon turvallisuusprofiili oli hieman parempi kuin 3 viikon välein



annetun dosetakselin, on mahdollista, että tietyt potilaat voivat hyötyä viikoittaisesta dosetakselihoidosta.

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

### Mahalaukun adenokarsinooma

Avoim satunnaistettu monikeskustutkimus suoritettiin dosetakselin turvallisuuden ja tehokkuuden arvioimiseksi niiden potilaiden hoidossa, joilla oli mahalaukun metastasoinut adenokarsinooma, mukaan lukien ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooma, ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet kemoterapiaa metastasoineeseen tautiin. Yhteensä 445 potilasta, joiden KPS (Karnofsky Performance Status) oli > 70, hoidettiin joko dosetakselilla (T) (75 mg/m<sup>2</sup> päivänä 1) yhdistettynä sisplatiiniin (C) (75 mg/m<sup>2</sup> päivänä 1) ja 5-fluorourasiiliin (F) (750 mg/m<sup>2</sup> päivässä 5 päivän ajan), tai sisplatiinilla (C) (100 mg/m<sup>2</sup> päivänä 1) yhdistettynä 5-fluorourasiiliin (1000 mg/m<sup>2</sup> päivässä 5 päivän ajan). TCF-hoitoryhmän hoitosykli oli 3 viikkoa ja CF-hoitoryhmän 4 viikkoa. Annettujen hoitosykliden mediaanilukumäärä potilasta kohden oli TCF-hoitoryhmässä 6 (vaihteluväli 1-16) verrattuna CF-hoitoryhmän 4:ään (vaihteluväli 1-12). Aika taudin etenemiseen (TTP) oli ensisijainen päätetapahtuma. Taudin etenemisriskin vähenemä oli 32,1 % ja siihen liittyi merkittävästi pidempi TTP (p=0,0004) TCF-hoitoryhmän eduksi. Myös kokonaiselossaoloaika, johon liittyi kuolleisuuden riskin vähenemä 22,7 %:lla oli merkittävästi pidempi (p=0,0201) TCF-hoitoryhmän eduksi. Tulokset hoidon tehosta on yhdistetty seuraavassa taulukossa:

### Dosetakselin teho mahalaukun adenokarsinoomaa sairastavien potilaiden hoidossa

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

\*Strafioimaton log-rank -testi

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

Elosaoloajan päivitysanalyysi, joka suoritettiin 41,6 kuukauden mediaaniseuranta-ajan kohdalla, ei enää osoittanut tilastollisesti merkitsevää eroa hoitoryhmien välillä, vaikkakin se oli

edullisempi TCF-hoitoryhmälle ja osoitti, että TCF:n etu verrattuna CF:ään on selvästi havaittavissa 18–30 kuukauden kohdalla seurannan aikana.

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

### Pään ja kaulan alueen syöpä

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annetaan sädehoitoa (TAX 323)  
Dosetakselin tehoa ja turvallisuutta pään ja kaulan alueen levyepiteelisyövän (SCCHN) induktiohoidossa tutkittiin faasin III avoimessa satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa (TAX323). Tässä tutkimuksessa 358 potilasta, joilla oli paikallisesti levinnyt SCCHN, jota ei voinut leikata ja joiden suorituskykyluokka WHO:n asteikolla oli 0 tai 1, satunnaistettiin kahteen tutkimusryhmään. Dosetakseliryhmän potilaat saivat dosetakselia (T) 75 mg/m<sup>2</sup> yhdistettynä sisplatiiniin (P) 75 mg/m<sup>2</sup> ja 5-fluorourasiiliin (F) 750 mg/m<sup>2</sup> päivässä jatkuvana infuusiona 5 päivän ajan. Tätä hoitoa annettiin joka 3. viikko yhteensä 4 sykliä, jos havaittiin ainakin vähäinen vaste ( $\geq 25\%$  tuumorin koon pieneneminen bi-dimensionaalisessa mittauksessa) kahden syklin jälkeen. 4-7 viikkoa kemoterapian loppumisen jälkeen ne potilaat, joiden tauti ei ollut edennyt, saivat sädehoitoa (RT) 7 viikon ajan paikallisen hoitokäytännön mukaisesti (TPF/RT). Vertailuryhmän potilaat saivat sisplatiinia (P) 100 mg/m<sup>2</sup> yhdistettynä 5-fluorourasiiliin (F) 1000 mg/m<sup>2</sup> päivässä 5 päivän ajan. Tätä hoitoa annettiin joka 3. viikko yhteensä 4 sykliä, jos havaittiin ainakin vähäinen vaste ( $\geq 25\%$  tuumorin koon pieneneminen bi-dimensionaalisessa mittauksessa) kahden syklin jälkeen. 4-7 viikkoa kemoterapian loppumisen jälkeen ne potilaat, joiden tauti ei ollut edennyt, saivat sädehoitoa (RT) 7 viikon ajan paikallisen hoitokäytännön mukaisesti (PF/RT). Paikallista sädehoitoa annettiin joko konventionaalisesti fraktioituna (1,8–2,0 Gy kerran päivässä, 5 päivää viikossa yhteensä kokonaisannokseen 66–70 Gy), tai kiihdytettynä / hyperfraktioituna hoitona (kahdesti päivässä, fraktioiden välillä vähintään 6 tuntia, 5 päivänä viikossa). Kokonaisannokseksi suositeltiin 70 Gy kiihdytetyssä ja 74 Gy hyperfraktioidussa hoidossa. Kirurginen resektio oli sallittu kemoterapian jälkeen, ennen sädehoitoa tai sen jälkeen. Potilaat TPF-ryhmässä saivat antibioottiprofylaksiana siprofloksasiinia tai vastaavaa 500 mg suun kautta 2 kertaa vuorokaudessa 10 vuorokautta alkaen jokaisen syklin 5. päivänä. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma, aika ilman taudin etenemistä (PFS), oli merkitsevästi pitempi TPF-ryhmässä verrattuna PF-ryhmään,  $P=0,0042$  (mediaani PFS: 11,4 vs. 8,3 kuukautta), keskimääräisen kokonaisseuranta-aajan ollessa 33,7 kuukautta. Mediaani kokonaiselossaoloaika (OS) oli myös merkitsevästi pitempi TPF-ryhmässä verrattuna PF-ryhmään (mediaani OS: 18,6 vs. 14,5 kuukautta) kuolleisuuden riskin vähenemän ollessa 28 %,  $P=0,0128$ . Tulokset hoidon tehosta on esitetty seuraavassa taulukossa:

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

<b>Päätetapahtuma</b>	<b>Dosetakseli+Cis+5-FU n=177</b>	<b>Cis+5-FU n=181</b>
Mediaaniaika taudin etenemiseen (kuukausia) (95 % CI)	11,4 (10,1–14,0)	8,3 (7,4–9,1)
Mukautettu riskisuhde (95 % CI) *P-arvo	0,70 (0,55–0,89) 0,0042	
Mediaani elossaoloaika (kuukausia) (95 % CI)	18,6 (15,7–24,0)	14,5 (11,6–18,7)
Riskisuhde (95 % CI) **P-arvo	0,72 (0,56–0,93) 0,0128	
Paras kokonaisvaste kemoterapiaan (%) (95 % CI)	67,8 (60,4–74,6)	53,6 (46,0–61,0)
***P-arvo	0,006	
Paras kokonaisvaste tutkimushoittoon [kemoterapia +/- sädehoito] (%) (95 % CI)	72,3 (65,1–78,8)	58,6 (51,0–65,8)
***p-arvo	0,006	
Mediaani vasteen kesto hoitoon (kemoterapia ± sädehoito) (kuukausia) (95 % CI)	n=128 15,7 (13,4–24,6)	n=106 11,7 (10,2–17,4)
Riskisuhde (95 % CI) **P-arvo	0,72 (0,52–0,99) 0,0457	

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

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

\*\* Log-rank-testi

\*\*\* Chin neliötesti

*Elämänlaatuparametrit*

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

*Kliiniset hyötyparametrit*

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

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

• Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annetaan kemosädehoitoa (TAX 324)

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

Induktiokemoterapian jälkeen kummankin hoitoryhmän potilaat saivat 7 viikkoa kemosädehoitoa, joka annettiin 3 - 8 viikkoa viimeisen kemoterapiasyklin alkamisen jälkeen (päivät 22 – 56 viimeisestä syklistä). Sädehoidon aikana annettiin karboplatiinia (AUC 1,5) viikoittain yhden tunnin laskimonsisäisenä infuusiona enintään 7 annosta. Sädetyt annettiin kerran päivässä annettavana fraktiona (2 Gy/vrk, 5 päivää 7 viikon ajan, kokonaisannoksen ollessa 70–72 Gy). Primaarikasvaimen ja/tai kaulan alueen kirurginen hoito oli mahdollista milloin tahansa kemosädehoidon lopettamisen jälkeen. Kaikki dosetakselitutkimusryhmään kuuluneet potilaat saivat antibiootteja profylaktisesti. Tässä tutkimuksessa ensisijainen päätetapahtuma oli elossaolo (OS, overall survival), joka oli merkittävästi pidempi (log-rank -testi, P=0,0058) dosetakselia sisältävässä hoidossa verrattuna PF:ään (mediaani OS: 70,6 vs. 30,1 kuukautta). Kuolleisuuden riski väheni 30 % verrattuna PF:ään (riskisuhde (HR) = 0,70, 95 % luottamusväli (CI) = 0,54 - 0,90) 41,9 kuukauden mediaani seuranta-aikana. Toissijainen päätetapahtuma PFS osoitti, että riski taudin etenemiseen tai kuolemaan väheni 29 %:a ja PFS:n mediaani parani 22 kuukautta (35,5 kuukautta TPF:llä ja 13,1 kuukautta PF:llä). Tämä oli merkitsevää myös tilastollisesti (HR = 0,71; 95 % CI 0,56–0,90; log-rank testi P=0,004).

Tehokkuustulokset on esitetty alla olevassa taulukossa.

Dosetakselin tehokkuus induktioidossa potilailla, joilla on paikallisesti levinnyt SCCHN (Intent-to-treat -analyysi)

<b>Päätetapahtuma</b>	<b>Dosetakseli + Cis + 5-U</b>	<b>Cis + 5-FU</b>
	<b>n=225</b>	<b>n=246</b>
Mediaani kokonaiselossaoloaika (kk) (95 % CI)	70,6 (49,0–NA)	30,1 (20,9–51,5)
Riskisuhde: (95 % CI) *P-arvo	0,70 (0,54–0,90) 0,0058	

Mediaaniaika taudin etenemiseen (PFS) (kk) (95 % CI)	35,5 (19,3–NA)	13,1 (10,6–20,2)
Riskisuhde: (95 % CI)	0,71 (0,56–0,90)	
**p-arvo	0,004	
Paras kokonaisvaste (CR + PR) kemoterapiaan (%) (95 % CI)	71,8 (65,8–77,2)	64,2 (57,9–70,2)
***p-arvo	0,070	
Paras kokonaisvaste (CR + PR) tutkimushoitoon (kemoterapia +/- kemosädehoito) (%) (95 % CI)	76,5 (70,8–81,5)	71,5 (65,5–77,1)
*** p-arvo	0,209	

Riskisuhde pienempi kuin 1 suosii dosetakseli + sisplatiini + fluorourasiilihoitoa

\* Säättämätön log-rank -testi

\*\* Säättämätön log-rank -testi, ei säädetty monimuuttujavertailuun

\*\*\* Chi-neliötesti, ei säädetty monimuuttujavertailuun

NA – ei sovellettavissa (not applicable)

### Pediatriset potilaat

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

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Dosetakselin farmakokinetiikkaa on arvioitu syöpäpotilailla, jotka ovat saaneet 20–115 mg/m<sup>2</sup>-annoksia faasin I tutkimuksissa. Dosetakselin kineettinen profiili on annoksesta riippumaton ja vastaa farmakokineettista kolmitilamallia, joissa  $\alpha$ -,  $\beta$ - ja  $\gamma$ -vaiheen puoliintumisajat ovat 4 min., 36 min ja 11,1 tuntia. Terminaalinen vaihe johtuu osaksi dosetakselin suhteellisen hitaasta poistumisesta perifeerisestä tilasta.

### Jakautuminen

Yhden tunnin infuusiona annetun 100 mg/m<sup>2</sup> dosetakseliannoksen jälkeen saavutettiin keskimäärin 3,7 mikrog/ml huippupitoisuus plasmassa AUC-arvon ollessa vastaavasti 4,6 mikrog/ml·h. Kokonaispuhdistuman keskiarvo oli 21 l/h/m<sup>2</sup> ja vakaan tilan jakaantumistilavuus keskimäärin 113 l. Yksilöiden välinen vaihtelu kokonaispuhdistumassa oli keskimäärin 50 %. Dosetakseli sitoutuu yli 95 %:sti plasman proteiineihin.

### Eliminaatio

Tutkimus, jossa käytettiin <sup>14</sup>C-merkittyä dosetakseliä, suoritettiin kolmella syöpäpotilaalla. Dosetakseli eliminoitui sekä virtsaan että ulosteeseen sytokromi P450:n välityksellä tapahtuneen tert-butyyl-esteriryhmän oksidatiivisen metabolian jälkeen. Annostellusta radioaktiivisuudesta erittyi virtsaan noin 6 % ja ulosteeseen 75 % seitsemän päivän kuluessa. Noin 80 % radioaktiivisuudesta oli todettavissa ulosteesta ensimmäisten 48 tunnin aikana yhtenä

päämetaboliittina ja kolmena vähäisempänä inaktiivisena metaboliittina sekä hyvin pieninä määrinä muuttumatonta lääkevalmistetta.

### Erityisryhmät

#### *Ikä ja sukupuoli*

Dosetaxelin väestöfarmakokinetiikkaa käsittelevä analyysi on suoritettu 577 potilaalla. Tuloksena saadut farmakokineettiset muuttujat ovat hyvin lähellä niitä, jotka saatiin faasin I tutkimuksissa. Potilaan ikä tai sukupuoli eivät muuta dosetaxelin farmakokinetiikkaa.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Pienessä joukossa potilaita (n=23), joiden verikoetulokset viittasivat lievistä kohtalaiseen maksan toiminnan heikentymiseen (ALAT, ASAT vähintään 1,5 kertaa normaaliarvojen ylärajaa korkeammalla, mihin liittyi myös alkalinen fosfataasi vähintään 2,5 kertaa yli normaaliarvojen ylärajan) kokonaispuhdistuma oli vähentynyt keskimäärin 27 % (ks. kohta 4.2).

#### *Nesteen kerääntyminen elimistöön*

Dosetaxelin puhdistuma ei ollut muuttunut potilailla, joilla esiintyi lievää tai kohtalaista nesteretenttiota. Saatavilla ei ole tietoja potilaista, joilla nesteretentio on vaikea.

### Yhdistelmähoito

#### *Doksorubisiini*

Yhdistelmänä käytettäessä dosetaxeli ei vaikuta doksorubisiinin puhdistumaan eikä doksorubisolin (doksorubisiinin metaboliitti) pitoisuuteen plasmassa. Dosetaxelin, doksorubisiinin ja syklofosfamidin käyttö samanaikaisesti ei vaikuttanut näiden lääkkeiden farmakokinetiikkaan.

#### *Kapesitabiini*

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

#### *Sisplatiini*

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

#### *Sisplatiini ja 5-fluorourasiili*

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

#### *Prednisoni ja deksametasoni*

Prednisonin vaikutusta dosetaxelin farmakokinetiikkaan käytettäessä tavanomaista deksametasoniesilääkitystä tutkittiin 42 potilaalla.

#### *Prednisoni*

Prednisonilla ei havaittu vaikutusta dosetaxelin farmakokinetiikkaan.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Dosetakselin mahdollista karsinogeenisuutta ei ole tutkittu.

Dosetakselin on osoitettu olevan mutageeninen *in vitro* mikronukleus- ja kromosomi-aberraatio-testissä CHO-K1 -soluissa ja *in vivo* mikronukleus-testissä hiirellä.

Se ei kuitenkaan indusoinut mutageenisuutta Ames-testissä tai CHO/HGPRT geenimutaatiomäärityksessä. Tulokset vastaavat dosetakselin farmakologista vaikutusta.

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

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

sitruunahappo  
povidoni  
polysorbaatti 80  
etanoli, vedetön

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

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

### 6.3 Kesto aika

#### Avaamaton injektio pullo

2 vuotta

#### Injektio pullot avaamisen jälkeen

Jokainen injektio pullo on kertakäyttöinen ja tuote tulisi käyttää välittömästi avaamisen jälkeen. Jos tuotetta ei käytetä heti, säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

#### Infuusio pussiin lisäämisen jälkeen

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

Infuusio pussiin lisäämisen jälkeen (kun lisäys on tehty ohjeiden mukaisesti) dosetakseli-infuusio liuos on stabiili PVC-vapaisissa pusseissa 8 tuntia, kun infuusio liuos säilytetään alle 25 °C:ssa. Infuusio liuos pitää käyttää 8 tunnin kuluessa (tähän aikaan sisältyy 1 tunnin infuusio aika laskimoon).

Tämän lisäksi ohjeiden mukaan valmistettu infuusio liuos on fysikaalisesti ja kemiallisesti stabiili 3 päivää, kun infuusio liuos säilytetään 2-8 °C:ssa valolta suojattuna.

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

#### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä injektiopullo alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäättyä.

Säilytysolosuhteet injektiopullojen ensimmäisen avaamisen jälkeen ja lääkevalmisteen laimentamisen jälkeen, ks. kohta 6.3.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Väritön lasinen injektiopullo (tyyppiä I), jossa on bromobutylikumisuljin ja alumiininen metallikorkki, jossa polypropeenilevy. Injektiopullo on pakattu muovisella päällissuojalla tai sitä ilman.

##### Pakkauskoot

1 x 1 ml injektiopullo

1 x 4 ml injektiopullo

1 x 7 ml injektiopullo

1 x 8 ml injektiopullo

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Docetaxel Actavis on syöpälääke ja kuten muidenkin potentiaalisesti toksisten yhdisteiden yhteydessä, varovaisuutta on noudatettava käsiteltäessä Docetaxel Actavis -valmistetta ja valmistettaessa Docetaxel Actavis -liuoksia. Sytotoksisia aineita saa valmistaa ja käsitellä vain sellainen henkilökunta, joka on saanut koulutuksen tällaisten valmisteiden turvallista käsittelyä varten. Raskaana olevat henkilöt eivät saa käsitellä solunsalpaajia. Ks. solunsalpaajien käsittelyä koskevat paikalliset ohjeet. Suojakäsineiden käyttöä suositellaan. Jos Docetaxel Actavis -infuusiokonsentraatti tai infuusioliuos joutuu kosketuksiin ihon kanssa, kosketuskohta on pestävä välittömästi ja huolellisesti vedellä ja saippualla. Jos Docetaxel Actavis infuusiokonsentraattia tai infuusioliuosta joutuu limakalvoille, limakalvot on välittömästi ja perusteellisesti huuhdeltava vedellä. Lääkkymisen sattuessa riittävään suoja-asuun pukeutuneen koulutetun henkilökunnan on poistettava mahdollisimman suuri määrä ainetta solunsalpaajien siivoukseen tarkoitettujen tarvikesarjan tai käyttötarkoitukseen sopivan absorbentin avulla. Alue on huuhdeltava runsaalla vesimäärällä. Kontaminoituneet siivousvälineet on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

##### Infuusioliuoksen valmistaminen

Potilaan tarvitsema annos saattaa vaatia useamman kuin yhden kantaliuosinjektiopullon sisällön. Potilaalle milligrammoina määrätyn annoksen mukaisesti vedä aseptisesti injektioneulan avulla riittävä määrä valmista kantaliuosta injektiopulloista injektioruiskuun. Valmista kantaliuosta sisältävissä injektiopulloissa on dosetakselia 20 mg/ml. Jos tarvittava annos on esimerkiksi 140 mg dosetakselia, valmista kantaliuosta tarvitaan 7 ml.



Jos tarvittava annosmäärä dosetakselia on alle 192 mg, injisoi vaadittava määrä Docetaxel Actavis -infuusiokonsentraattia 250 ml:n infuusiopussiin tai pulloon, jossa on 5 % glukoosi-infuusionestettä tai 0,9 % (9 mg/ml) natriumkloridi-infuusionestettä. Jos tarvittava annosmäärä dosetakselia ylittää 192 mg, tarvittavan infuusionesteen määrä on suurempi kuin 250 ml infuusioliuosta. Infuusionesteen määrää on lisättävä siten, että dosetaxelin pitoisuus valmiissa infuusioliuoksessa on enintään 0,74 mg/ml.

Sekoita infuusiopussin tai -pullon sisältö heiluttelemalla sitä edestakaisin. Infuusiopussin liuos on käytettävä 8 tunnin sisällä. Liuos on annettava aseptisesti 1 tunnin infuusiona huonelämpötilassa ja normaaleissa valaistusolosuhteissa.

### Annostelu

Annosteluohjeet, ks. kohta 4.2.

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

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavikurvegi 76 - 78  
220 Hafnarfjordur  
Islanti

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

27696

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 4.10.2010  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14.7.2015

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

18.4.2019