

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Docetaxel Ebewe 10 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen ml infuusiokonsentraattia sisältää 10 mg dosetakselia.

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

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

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

#### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kerta-annosinjektiopullo infuusiokonsentraattia, liuosta varten sisältää 34 painoprosenttia 96-prosenttista etanolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

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

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

##### Rintasyöpä

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

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

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

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

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

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

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

### Ei-pienisolainen keuhkosityöpä

DocetaxelEbewe on tarkoitettu käytettäväksi paikallisesti levinneen tai etäpesäkkeisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon, kun aiempi solunsalpaajahoido on epäonnistunut.

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

### Eturauhassyöpä

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

### Mahan adenokarsinooma

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

### Pään ja kaulan alueen syöpä

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

## **4.2 Annostus ja antotapa**

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

### Suositusannos

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

Eturauhassyövän hoidossa käytetään samanaikaisesti prednisonia tai prednisolonia. Näin ollen suositeltava esilääkitys on 8 mg deksametasonia suun kautta 12 tuntia, 3 tuntia ja 1 tunti ennen dosetakseli-infuusiota (ks. kohta 4.4).

Dosetakseli annetaan tunnin kestäväenä infuusiona 3 viikon välein.

### Rintasyöpä

Leikattavissa olevan, paikallisiin imusolmukkeisiin levinneen rintasyövän ja rintasyövän, joka ei ole levinnyt paikallisiin imusolmukkeisiin liitännäishoidossa suositeltu dosetakseliannos on 75 mg/m<sup>2</sup> 1 tunnin kuluttua 50 mg/m<sup>2</sup> doksorubisiiniannoksen ja 500 mg/m<sup>2</sup> syklofosfamidiannoksen antamisesta joka 3. viikko 6 hoitjakson ajan (TAC-hoito) (ks. myös ”Annosmuutokset hoidon aikana”).

Paikallisesti levinneen tai metastasoineen rintasyövän hoidossa dosetakselimonoterapian suositusannos on 100 mg/m<sup>2</sup>. Ensisijaishoidossa yhdessä doksorubisiinin (50 mg/m<sup>2</sup>) kanssa suositeltava dosetakseliannos on 75 mg/m<sup>2</sup>.

Kun dosetakseliä käytetään yhdessä trastutsumabin kanssa, suositusannos on 100 mg/m<sup>2</sup> joka 3. viikko. Trastutsumabi annostellaan viikoittain. Avaintutkimuksessa ensimmäinen dosetakseli-infuusio annettiin ensimmäisen trastutsumabiannoksen jälkeisenä päivänä. Seuraavat dosetakseliannokset annettiin välittömästi trastutsumabi-infuusion päättymisen jälkeen, jos edeltävä trastutsumabiannos oli hyvin siedetty. Trastutsumabin annos ja antotapa, ks. trastutsumabin valmisteyhteenveto.

Kun dosetakseliä käytetään yhdessä kapesitabiinin kanssa, suositusannos on 75 mg/m<sup>2</sup> joka 3. viikko. Kapesitabiiniannos on 1 250 mg/m<sup>2</sup> kahdesti vuorokaudessa (30 minuutin kuluessa aterian jälkeen)

2 viikon ajan, minkä jälkeen pidetään 1 viikon tauko. Kapesitabiiniannos lasketaan kehon pinta-alan mukaan, ks. kapesitabiinin valmisteyhteenveto.

#### Ei-pienisolainen keuhkosityöpä

Potilailla, jotka eivät ole aiemmin saaneet kemoterapiaa ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon, dosetakselin suositusannos on  $75 \text{ mg/m}^2$ , minkä jälkeen annetaan välittömästi  $75 \text{ mg/m}^2$  sisplatiinia 30–60 minuutin kuluessa. Platinapohjaisen kemoterapian epäonnistumisen jälkeen annettavan monoterapian suositusannos on  $75 \text{ mg/m}^2$ .

#### Eturauhassyöpä

Dosetakselin suositusannos on  $75 \text{ mg/m}^2$ . Prednisonia tai prednisolonia käytetään jatkuvasti. Niiden annos on 5 mg suun kautta kahdesti vuorokaudessa (ks. kohta 5.1).

#### Mahan adenokarsinooma

Dosetakselin suositusannos on  $75 \text{ mg/m}^2$  1 tunnin kestävässä infuusiona. Tämän jälkeen annetaan  $75 \text{ mg/m}^2$  sisplatiinia 1–3 tuntia kestävässä infuusiona (molemmat ainoastaan päivänä 1). Sisplatiini-infuusion päättymisen jälkeen aloitetaan jatkuvat 24 tunnin 5-fluorourasiili-infuusiot (annos  $750 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$ ), joita jatketaan 5 päivän ajan. Hoito toistetaan 3 viikon välein. Ennen sisplatiinin annostelua potilaille tulee antaa esilääkityksenä pahoinvointilääkettä, ja riittävästä nesteytyksestä tulee huolehtia. Hematologisen toksisuuden riskin minimoimiseksi tulee käyttää G-CSF-profylaksia (ks. myös ”Annosmuutokset hoidon aikana”).

#### Pään ja kaulan alueen syöpä

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

- Sädehoitoa edeltävä induktiohoito (TAX 323)  
Leikkauskelvottoman, paikallisesti levinneen pään ja kaulan alueen levyepiteelisyövän induktiohoidossa suositeltava dosetakseliannos on  $75 \text{ mg/m}^2$  1 tunnin infuusiona, minkä jälkeen annetaan  $75 \text{ mg/m}^2$  sisplatiinia 1 tunnin infuusiona päivänä 1. Sisplatiini-infuusion jälkeen annetaan jatkuvana infuusiona  $750 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$  5-fluorourasiilia 5 päivän ajan. Hoito annetaan 3 viikon välein, ja sitä jatketaan 4 hoitajakson ajan. Induktiohoidon jälkeen annetaan sädehoitoa.
- Kemosädehoitoa edeltävä induktiohoito (TAX 324)  
Paikallisesti levinneen (teknisesti leikkauskelvoton syöpä, jossa huonot mahdollisuudet kuratiiviseen leikkaukseen ja tavoitteena elinten säilyttäminen) pään ja kaulan alueen levyepiteelisyövän induktiohoidossa suositeltava dosetakseliannos on  $75 \text{ mg/m}^2$  1 tunnin infuusiona laskimoon päivänä 1. Tämän jälkeen annetaan  $100 \text{ mg/m}^2$  sisplatiinia 30 minuutin–3 tunnin infuusiona, minkä jälkeen annetaan jatkuvana infuusiona  $1000 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$  5-fluorourasiilia päivien 1–4 ajan. Hoito annetaan 3 viikon välein, ja sitä jatketaan 3 hoitajakson ajan. Induktiohoidon jälkeen annetaan kemosädehoitoa.

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

#### Annosmuutokset hoidon aikana

##### Yleistä

Dosetakselia voidaan antaa, jos potilaan neutrofiiliarvo on  $\geq 1500 \text{ solua/mm}^3$ . Jos potilaalla esiintyy dosetakselihoitoa aikana kuumeista neutropeniaa, neutrofiilimäärän laskua tasolle  $< 500 \text{ solua/mm}^3$  yli viikon ajaksi, vaikeita tai kumulatiivisia ihoreaktioita tai vaikeaa perifeeristä neuropatiaa, dosetakseliannosta tulee pienentää tasolta  $100 \text{ mg/m}^2$  tasolle  $75 \text{ mg/m}^2$  ja/tai tasolta  $75 \text{ mg/m}^2$  tasolle  $60 \text{ mg/m}^2$ . Jos näitä reaktioita esiintyy edelleen vielä  $60 \text{ mg/m}^2$  annoksilla, hoito tulee lopettaa.

##### Rintasyövän liitännäishoito

Primääriä G-CSF-profylaksia tulisi harkita potilaille, jotka saavat rintasyövän liitännäishoitona dosetakselia, doksorubisiinia ja syklofosfamidia (TAC). Jos potilas saa kuumeisen neutropenian ja/tai neutropeenisen infektion, dosetakseliannosta tulee pienentää tasolle  $60 \text{ mg/m}^2$  kaikkien myöhempien

hoitajaksojen yhteydessä (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Jos potilaalla on asteen 3 tai 4 stomatiittia, annosta tulee pienentää tasolle 60 mg/m<sup>2</sup>.

#### Yhdistelmähoito sisplatiinin kanssa

Jos dosetakselihoidon aloitusannos on ollut 75 mg/m<sup>2</sup> yhdessä sisplatiinin kanssa ja potilaan trombosyyttiarvojen nadiiri on ollut edellisen hoitokuurin aikana < 25 000 solua/mm<sup>3</sup> tai hänellä on ollut kuumeista neutropeniaa tai vakavaa ei-hematologista toksisuutta, dosetakseliannosta tulee pienentää seuraavien hoitajaksojen yhteydessä tasolle 65 mg/m<sup>2</sup>. Sisplatiinin annosmuutokset, ks. sisplatiinin valmisteyhteenveto.

#### Yhdistelmähoito kapesitabiinin kanssa

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

Trastutsumabin annosmuutokset, ks. trastutsumabin valmisteyhteenveto.

#### Yhdistelmähoito sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa

Jos potilaalla on G-CSF:n käytöstä huolimatta kuumeista tai pitkittynyttä neutropeniaa tai neutropeenisia infektioita, dosetakseliannosta tulee pienentää tasolta 75 mg/m<sup>2</sup> tasolle 60 mg/m<sup>2</sup>. Jos komplisoitunut neutropenia uusiutuu, dosetakseliannosta tulee pienentää tasolta 60 mg/m<sup>2</sup> tasolle 45 mg/m<sup>2</sup>. Jos potilaalla on asteen 4 trombosytopeniaa, dosetakseliannosta tulee pienentää tasolta 75 mg/m<sup>2</sup> tasolle 60 mg/m<sup>2</sup>. Uusia dosetakselihoitajaksoja ei saa antaa ennen kuin neutrofiilit ovat korjaantuneet tasolle > 1 500 solua/mm<sup>3</sup> ja verihiutaleet tasolle > 100 000 solua/mm<sup>3</sup>. Jos tällainen toksisuus jatkuu, hoito tulee keskeyttää. (Ks. kohta 4.4.)

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

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

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

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

#### Erytisryhmät:

#### Maksan vajaatoimintapotilaat

100 mg/m<sup>2</sup> dosetakselimonoterapiaa koskevien farmakokinetiikan tietojen perusteella dosetakselin suositusannos on 75 mg/m<sup>2</sup>, jos potilaan transaminaasiarvot (ALAT ja/tai ASAT) ovat > 1,5 x normaaliarvojen ylärajan (ULN) suuruiset ja AFOS-arvo on ≥ 2,5 x ULN (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Jos

seerumin bilirubiini on > ULN ja/tai ALAT ja ASAT ovat > 3,5 x ULN ja AFOS on > 6 x ULN, annosmuutossuosituksia ei voida antaa. Dosetakselia ei pidä käyttää, ellei se ole ehdottoman aiheellista. Avaintutkimuksesta, jossa mahan adenokarsinomapotilaille annettiin dosetakselia yhdessä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa, suljettiin pois potilaat, joiden ALAT- ja/tai ASAT-arvo oli > 1,5 x ULN, AFOS-arvo > 2,5 x ULN ja bilirubiini > 1 x ULN. Näille potilaille ei voida antaa annosmuutossuosituksia, eikä dosetakselia pidä käyttää, ellei se ole ehdottomasti aiheellista. Maksan vajaatoimintapotilaista, joille on annettu dosetakselia sisältävää yhdistelmähoitoa jonkin muun käyttöaiheen kohdalla, ei ole tietoa.

#### Pediatriset potilaat

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

#### Iäkkäät potilaat

Populaatiofarmakokinetiikan tutkimuksen perusteella iäkkäitä potilaita varten ei ole erityisiä käyttöohjeita. Kun lääkettä annetaan yhdessä kapesitabiinin kanssa vähintään 60-vuotiaille potilaille, on suositeltavaa pienentää kapesitabiinin aloitusannosta 75 %:iin (ks. kapesitabiinin valmisteyhteenveto).

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Dosetakselia ei saa käyttää, jos lähtötilanteen neutrofiiliarvot ovat < 1 500 solua/mm<sup>3</sup>.

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

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

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

Rintasyövän ja ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossaoraalisesta kortikosteroidista koostuva esilääkitys, esimerkiksi deksametasoni annoksella 16 mg/vrk (esim. 8 mg 2 kertaa vuorokaudessa) 3 päivän ajan dosetakselin antoa edeltävästä päivästä alkaen voi vähentää nesteretention ilmaantuvuutta ja vaikeusastetta sekä yliherkkyysreaktioiden vaikeusastetta. Esilääkitystä ei tule antaa, jos se on vasta-aiheista. Eturauhassyövän hoidossa esilääkitys on 8 mg deksametasonia suun kautta 12 tuntia, 3 tuntia ja 1 tunti ennen dosetakseli-infuusiota (ks. kohta 4.2).

#### Hematologia

Dosetakselin yleisin haittavaikutus on neutropenia. Neutrofiiliarvojen nadiirin saavuttamiseen kulunut mediaaniaika oli 7 vrk. Nadiiri voidaan saavuttaa aiemminkin, jos potilas on saanut runsaasti aiempia hoitoja. Kaikkien dosetakselihoitoa saavien potilaiden täydellistä verenkuvaa tulee seurata tiheästi. Dosetakselihoito voidaan uusia, kun neutrofiiliarvot suurenevat uudelleen tasolle  $\geq 1\,500$  solua/mm<sup>3</sup> (ks. kohta 4.2).

Jos dosetakselihoiton aikana kehittyy vaikea neutropenia (< 500 solua/mm<sup>3</sup> vähintään 7 vrk ajan), on suositeltavaa pienentää seuraavien hoitajaksojen annosta tai antaa asianmukaista oireenmukaista hoitoa (ks. kohta 4.2).

Potilailla, jotka saivat dosetakselia yhdessä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa (TCF), esiintyi vähemmän kuumeista neutropeniaa ja neutropeenisiä infektioita, kun heille annettiin G-CSF-profylaksi. TCF-hoitoa saaville potilaille tulee antaa G-CSF-profylaksi komplisoituneen neutropenian

(kuumeinen tai pitkittynyt neutropenia, neutropeeniset infektiot) riskin minimoimiseksi. TCF-hoitoa saavia potilaita tulee seurata tarkoin (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Potilailla, jotka saivat dosetakselia yhdessä doksorubisiinin ja syklofosfamidin kanssa (TAC), esiintyi vähemmän kuumeista neutropeniaa ja neutropeenisiä infektiota, kun heille annettiin G-CSF-profylaksi. Primääriä G-CSF-profylaksia tulisi harkita potilaille, jotka saavat TAC-liittäen hoitoa rintasyöpään komplisoidun neutropenian (kuumeinen neutropenia, pitkittynyt neutropenia tai neutropeeninen infektio) riskin pienentämiseksi. TAC-hoitoa saavia potilaita tulee seurata tarkoin (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

#### Ruoansulatuselimistön reaktiot

Varovaisuutta suositellaan niiden potilaiden kohdalla, joilla on neutropenia, koska etenkin heillä on riski saada ruoansulatuselimistön komplikaatioita. Siitä huolimatta, että suurin osa tapauksista ilmeni ensimmäisen tai toisen 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

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

Potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet yliherkkyysoireen paklitakselista, voi olla riski saada yliherkkyysoire dosetakselista, mukaan lukien vaikeampi yliherkkyysoire. Näitä potilaita on seurattava tarkasti dosetakselihoitoa aloituksen aikana.

#### Ihoreaktiot

Raajoihin (kämmeniin ja jalkapohjiin) paikallistunutta ihon punotusta ja turvotusta ja sen jälkeistä ihon keskimistä on havaittu. Vaikeita oireita, kuten ihon keskimiseen ja dosetakselihoitoa keskeyttämiseen tai lopettamiseen johtaneita ihoreaktioita, on ilmoitettu (ks. kohta 4.2).

#### Nesteretentio

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

#### Hengityselimet

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

#### Maksan vajaatoimintapotilaat

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

Jos seerumin bilirubiini on > ULN ja/tai ALAT ja ASAT ovat > 3,5 x ULN ja seerumin AFOS-arvo on > 6 x ULN, annosmuutossuosituksia ei voida antaa. Dosetakselia ei pidä käyttää, ellei se ole ehdottoman aiheellista. Avaintutkimuksesta, jossa mahan adenokarsinoomapotilaille annettiin dosetakselia yhdessä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa, suljettiin pois potilaat, joiden ALAT ja/tai ASAT oli > 1,5 x ULN, AFOS-arvo > 2,5 x ULN ja bilirubiini > 1 x ULN. Näille potilaille ei voida antaa annosmuutossuosituksia, eikä dosetakselia pidä käyttää, ellei se ole ehdottoman aiheellista. Maksan vajaatoimintapotilaista, joille on annettu dosetakselia sisältävää yhdistelmähoitoa jonkin muun käyttöaiheen kohdalla, ei ole tietoa.

#### Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden dosetakselihoitosta ei ole tietoja.

#### Hermosto

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

#### Sydäntoksisuus

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

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

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

#### Silmät

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

#### Sekundaariset primaarimaligniteetit

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

#### Muut

Sekä mies- että naispotilaiden tulee käyttää ehkäisyä hoidon aikana, ja miesten on käytettävä ehkäisyä vähintään kuuden kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.6).

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

#### Muut varotoimet, kun dosetakselia käytetään rintasyövän liittänohitoa

##### Komplisoitunut neutropenia

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

### Ruoansulatuskanavan haitat

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

### Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (CHF)

Potilaita on seurattava kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan oireiden varalta hoidon ja seurannan aikana. Potilailla, jotka saavat TAC-hoitoa imusolmukkeisiin levinneeseen rintasyöpään, on suurempi riski

saada kongestiivinen sydämen vajaatoiminta ensimmäisen hoidonjälkeisen vuoden aikana (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

### Potilaat, joiden tauti on levinnyt 4+ imusolmukkeeseen

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

### Iäkkäät potilaat

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

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

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

### Apuaineet

#### 2 ml injeksiopullo

Tämä lääkevalmiste sisältää 34 tilavuus-% etanolia (alkoholia), eli enimmillään 551,8 mg per 20 mg, mikä vastaa 13,8 ml olutta tai 5,7 ml viiniä per 20 mg.

#### 8 ml injeksiopullo

Tämä lääkevalmiste sisältää 34 tilavuus-% etanolia (alkoholia), eli enimmillään 2 207,2 mg per 80 mg, mikä vastaa 55,2 ml olutta tai 23 ml viiniä per 80 mg.

#### 16 ml injeksiopullo

Tämä lääkevalmiste sisältää 34 tilavuus-% etanolia (alkoholia), eli enimmillään 4 414,4 mg per 160 mg, mikä vastaa 110,4 ml olutta tai 46 ml viiniä per 160 mg.

Haitallinen alkoholismissa.

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

Tämän lääkevalmisteen sisältämä alkoholimäärä voi muuttaa muiden lääkkeiden vaikutusta.

Tämän lääkevalmisteen sisältämä alkoholimäärä voi heikentää ajokykyä tai kykyä käyttää koneita.



Mahdolliset vaikutukset keskushermostoon on otettava huomioon.

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

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

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

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

Dosetakseli sitoutuu voimakkaasti proteiineihin (yli 95 %). Dosetakselin mahdollisia *in vivo* -yhteisvaikutuksia muiden samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden kanssa ei ole tutkittu muodollisesti. Vahvasti proteiineihin sitoutuvat lääkkeet kuten erytromysiini, difenhydramiini, propranololi, propafenoni, fenytoiini, salisylaatti, sulfametoksatsoli ja natriumvalproaatti eivät kuitenkaan vaikuta dosetakselin sitoutumiseen proteiineihin *in vitro*. Myöskään deksametasoni ei vaikuttanut dosetakselin sitoutumiseen proteiineihin. Dosetakseli ei vaikuttanut digitoksiinin sitoutumiseen.

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

Tämän lääkevalmisteen sisältämä alkoholimäärä voi muuttaa muiden lääkevalmisteiden vaikutuksia.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

Dosetakselin käytöstä raskauden aikana ei ole tietoa. Dosetakselin on osoitettu olevan alkio- ja sikiötoksinen kanilla ja rotalla ja heikentävän hedelmällisyyttä rotalla. Kuten muutkin solunsalpaajat, myös dosetakseli voi aiheuttaa sikiövaurioita, jos sitä käytetään raskauden aikana. Dosetakseliä ei siis saa käyttää raskauden aikana, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä. Hedelmällisessä iässä olevia naisia tulee kehottaa välttämään raskautta ja ilmoittamaan välittömästi lääkärille, jos raskaus kuitenkin alkaa.

##### Imetys

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

Raskauden ehkäisy naisilla ja miehillä

Hoidon aikana on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää.

### Hedelmällisyys

Ei-kliinisissä tutkimuksissa dosetakselilla on todettu genotoksisia vaikutuksia, ja se saattaa vaikuttaa miesten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Siksi miespotilaiden ei tulisi siittää lasta hoidon aikana eikä 6 kuukauteen hoidon päättymisen jälkeen, ja heidän tulisi kysyä neuvoa siemennesteen talteenotosta ennen hoitoa.

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

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

### **4.8 Haittavaikutukset**

Yhteenveto haittavaikutuksista kaikissa käyttöaiheissa

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

- 1 312 potilasta, jotka saivat 100 mg/m<sup>2</sup> dosetakselia monoterapiana, ja 121 potilasta, jotka saivat 75 mg/m<sup>2</sup> dosetakselia monoterapiana.
- 258 potilasta, jotka saivat dosetakselia yhdessä doksorubisiinin kanssa.
- 406 potilasta, jotka saivat dosetakselia yhdessä sisplatiinin kanssa.
- 92 potilasta, jotka saivat dosetakselia yhdessä trastutsumabin kanssa.
- 255 potilasta, jotka saivat dosetakselia yhdessä kapesitabiinin kanssa.
- 332 potilasta, jotka saivat dosetakselia yhdessä prednisonin tai prednisolonin kanssa (kliinisesti oleelliset hoitoon liittyvät haitat kuvataan).
- 1 276 potilasta (744 TAX 316 -tutkimuksessa ja 532 GEICAM 9805 -tutkimuksessa), jotka saivat dosetakselia yhdessä doksorubisiinin ja syklofosfamidin kanssa (kliinisesti oleelliset hoitoon liittyvät haitat kuvataan).
- 300 mahan adenokarsinoomapotilasta (221 potilasta tutkimuksen vaiheessa III ja 79 potilasta sen vaiheessa II), jotka saivat dosetakselia yhdessä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa (kliinisesti oleelliset hoitoon liittyvät haitat kuvataan).
- 174 ja 251 potilasta pään ja kaulan alueen syöpäpotilasta, jotka saivat dosetakselia yhdessä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa (kliinisesti oleelliset hoitoon liittyvät haitat kuvataan).

Haitat on kuvattu käyttäen NCI:n Common Toxicity Criteria -kriteerejä (aste 3 = G3, asteet 3–4 = G3/4, aste 4 = G4), COSTART-termejä ja MedDRA-termejä. Esiintymistiheydet on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinaiset ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinaiset ( $< 1/10\,000$ ), tuntemattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Yleisimpiä pelkän dosetakselihoitoon yhteydessä ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat neutropenia (joka korjautui eikä ollut kumulatiivista; nadiirin saavuttamiseen kulunut mediaaniaika oli 7 vrk ja vaikean neutropenian [ $< 500$  solua/mm<sup>3</sup>] kesto 7 vrk), anemia, hiustenlähtö, pahoinvointi, oksentelu, stomatiitti, ripuli ja astenia. Dosetakselin haittavaikutusten vaikeusaste voi suurentua, jos dosetakselia käytetään yhdessä muiden kemoterapia-aineiden kanssa.

Dosetakselin ja trastutsumabin yhdistelmästä esitetään  $\geq 10\%$ :lla ilmoitetut haittavaikutukset (kaikki asteet). Dosetakselin ja trastutsumabin yhdistelmähoitoryhmässä esiintyi enemmän vakavia

haittatapahtumia (40 %) ja asteen 4 haittatapahtumia (34 %) kuin pelkkää dosetakselia saaneilla (31 % ja 23 %).

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

Dosetakselin käytön yhteydessä on ilmoitettu useasti seuraavia haittavaikutuksia:

#### Immuunijärjestelmä

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

#### Hermosto

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

#### Iho ja ihonalainen kudus

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

#### Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Infuusiokohdan reaktiot olivat yleensä lieviä. Niitä olivat hyperpigmentaatio, inflammaatio, punoitus tai ihon kuivuus, laskimotulehdus tai ekstravasaatio ja laskimon turvotus. Nesterentio ilmenee mm. ääreisosien turvotuksena ja harvemmin pleura- tai perikardiumeffuusiona, askiteksena tai painonnousuna. Ääreisosien turvotus alkaa yleensä alaraajoista ja voi yleistyä ja johtaa 3 kg suuruiseen tai tätäkin suurempaan painonnousuun. Nesterention ilmaantuvuus ja vaikeusaste olivat kumuloituvia (ks. kohta 4.4).

#### Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista käytettäessä dosetakselia 100 mg/m<sup>2</sup> ainoana lääkkeenä rintasyövän hoitoon

<b>MedDRA-elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Hyvin yleiset haittavaikutukset</b>	<b>Yleiset haittavaikutukset</b>	<b>Melko harvinaiset haittavaikutukset</b>
Infektiot	Infektiot (G3/4: 5,7 %, mm. sepsis ja keuhkokuume, joka johti 1,7 %:lla kuolemaan)	G4 neutropeniaan liittyvät infektiot (G3/4: 4,6 %)	
Veri ja imukudos	Neutropenia (G4: 76,4 %), anemia (G3/4: 8,9 %), kuumeinen neutropenia	Trombosytopenia (G4: 0,2 %)	
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys (G3/4: 5,3 %)		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Ruokahaluttomuus		
Hermosto	Perifeerinen sensorinen		

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
	neuropatia (G3: 4,1 %), perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 4 %), dysgeusia (vaikea: 0,07 %)		
Sydän		Rytmihäiriöt (G3/4: 0,7 %)	Sydämen vajaatoiminta
Verisuonisto		Hypotensio, hypertensio, verenvuoto	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus (vaikea: 2,7 %)		
Ruoansulatuselimistö	Stomatiitti (G3/4: 5,3 %), ripuli (G3/4: 4 %), pahoinvointi (G3/4: 4 %), oksentelu (G3/4: 3 %)	Ummetus (vaikea: 0,2 %), vatsakipu (vaikea: 1 %), ruoansulatuskanavan verenvuoto (vaikea: 0,3 %)	Esofagiitti (vaikea: 0,4 %)
Iho ja ihonalainen kudos	Hiustenlähtö, ihoreaktiot (G3/4: 5,9 %), kynsimuutokset (vaikea: 2,6 %)		
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskipu (vaikea: 1,4 %)	Nivelkipu	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Nesteretentio (vaikea: 6,5 %), astenia (vaikea: 11,2 %), kipu	Infuusiokohdan reaktiot, ei-sydänperäinen rintakipu (vaikea: 0,4 %)	
Tutkimukset		G3/4 veren bilirubiiniarvojen suureneminen (< 5 %), G3/4 veren AFOS-arvojen suureneminen (< 4 %), G3/4 ASAT-arvojen suureneminen (< 3 %), G3/4 ALAT-arvojen suureneminen (< 2 %)	

Valittujen haittavaikutusten kuvaus käytettäessä dosetakselia 100 mg/m<sup>2</sup> ainoana lääkkeenä rintasyövän hoitoon

#### Veri ja imukudos

Harvinainen: G3/4 trombosytopeniaan liittyvät verenvuotoepisodit.

#### Hermosto

Korjautuvuustietoja on saatavilla 35,3 %:lta potilaista, joilla oli neurotoksisuutta 100 mg/m<sup>2</sup> annoksina käytetyn dosetakselimonoterapian aikana. Tapahtumat korjautuivat itsestään 3 kk kuluessa.

#### Iho ja ihonalainen kudos

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

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hoidon keskeytymiseen johtaneen kumulatiivisen annoksen mediaani oli yli 1 000 mg/m<sup>2</sup> ja nesteretention korjautumiseen kuluneen ajan mediaani taas 16,4 viikkoa (vaihteluväli 0–42 viikkoa). Keskivaikea tai vaikea nesteretentio alkoi esilääkitystä saaneilla potilailla myöhemmin (kumulatiivinen mediaaniannos 818,9 mg/m<sup>2</sup>) kuin niillä, jotka eivät saaneet esilääkitystä (kumulatiivinen mediaaniannos 489,7 mg/m<sup>2</sup>). Tällaista nesteretentiota on kuitenkin ilmoitettu joillakin potilailla jo ensimmäisten hoitajaksojen aikana.

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista käytettäessä dosetakselia 75 mg/m<sup>2</sup> ainoana lääkkeenä ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4: 5 %)	
Veri ja imukudos	Neutropenia (G4: 54,2 %), anemia (G3/4: 10,8 %), trombosytopenia (G4: 1,7 %)	Kuumeinen neutropenia
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys (ei vaikeita tapauksia)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Ruokahaluttomuus	
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3/4: 0,8 %)	Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 2,5 %)
Sydän		Rytmihäiriöt (ei vaikeita tapauksia)
Verisuonisto		Hypotensio
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi (G3/4: 3,3 %), stomatiitti (G3/4: 1,7 %), oksentelu (G3/4: 0,8 %), ripuli (G3/4: 1,7 %)	Ummetus
Iho ja ihonalainen kudos	Hiustenlähtö, ihoreaktiot (G3/4: 0,8 %)	Kynsimuutokset (vaikea: 0,8 %)
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia (vaikea: 12,4 %), nesteretentio (vaikea: 0,8 %), kipu	
Tutkimukset		G3/4 veren bilirubiinipitoisuuden suureneminen (< 2 %)

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista, kun dosetakselia 75 mg/m<sup>2</sup> käytetään rintasyövän hoitoon yhdessä doksorubisiinin kanssa

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4: 7,8 %)		
Veri ja imukudos	Neutropenia (G4: 91,7 %), anemia (G3/4: 9,4 %), kuumeinen neutropenia, trombosytopenia (G4: 0,8 %)		
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys (G3/4: 1,2 %)	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Ruokahaluttomuus	
Hermosto	Perifeerinen sensorinen	Perifeerinen motorinen	

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
	neuropatia (G3: 0,4 %)	neuropatia (G3/4: 0,4 %)	
Sydän		Sydämen vajaatoiminta, rytmihäiriöt (ei vaikeita tapauksia)	
Verisuonisto			Hypotensio
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi (G3/4: 5 %), stomatiitti (G3/4: 7,8 %), ripuli (G3/4: 6,2 %), oksentelu (G3/4: 5 %), ummetus		
Iho ja ihonalainen kudus	Hiustenlähtö, kynsimuutokset (vaikea: 0,4 %), ihoreaktiot (ei vaikeita tapauksia)		
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskipu	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia (vaikea: 8,1 %), nesteretentio (vaikea: 1,2 %), kipu	Infuusiokohdan reaktiot	
Tutkimukset		G3/4 veren bilirubiiniarvojen suureneminen (< 2,5 %), G3/4 veren AFOS-arvojen suureneminen (< 2,5 %)	G3/4 ASAT-arvojen suureneminen (< 1 %), G3/4 ALAT-arvojen suureneminen (< 1 %)

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista, kun dosetakselia 75 mg/m<sup>2</sup> käytetään ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon yhdessä sisplatiinin kanssa

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4: 5,7 %)		
Veri ja imukudos	Neutropenia (G4: 51,5 %), anemia (G3/4: 6,9 %), trombosytopenia (G4: 0,5 %)	Kuumeinen neutropenia	
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys (G3/4: 2,5 %)		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Ruokahaluttomuus		
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3: 3,7 %), perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 2 %)		
Sydän		Rytmihäiriöt (G3/4: 0,7 %)	Sydämen vajaatoiminta
Verisuonisto		Hypotensio (G3/4: 0,7 %)	

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi (G3/4: 9,6 %), oksentelu (G3/4: 7,6 %), ripuli (G3/4: 6,4 %), stomatiitti (G3/4: 2 %)	Ummetus	
Iho ja ihonalainen kudos	Hiustenlähtö, kynsimuutokset (vaikea: 0,7 %), ihoreaktiot (G3/4: 0,2 %)		
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskipu (vaikea: 0,5 %)		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia (vaikea: 9,9 %), nesterentio (vaikea: 0,7 %), kuume (G3/4: 1,2 %)	Infuusiokohdan reaktiot, kipu	
Tutkimukset		G3/4 veren bilirubiiniarvojen suureneminen (2,1 %), G3/4 ALAT-arvojen suureneminen (1,3 %)	G3/4 ASAT-arvojen suureneminen (0,5 %), G3/4 veren AFOS-arvojen suureneminen (0,3 %)

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista, kun dosetakselia 100 mg/m<sup>2</sup> käytetään rintasyövän hoitoon yhdessä trastutsumabin kanssa

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

	kipu, flunssankaltaiset oireet, rintakipu, vilunväreet	
Tutkimukset	Painon nousu	

Valittujen haittavaikutusten kuvaus, kun dosetakselia 100 mg/m<sup>2</sup> käytetään rintasyövän hoitoon yhdessä trastutsumabin kanssa

#### Sydän

Oireista sydämen vajaatoimintaa ilmoitettiin 2,2 %:lla dosetakselin ja trastutsumabin yhdistelmähoitoa saaneista ja 0 %:lla pelkkää dosetakselia saaneista. Dosetakselin ja trastutsumabin yhdistelmähoitoa saaneista 64 % oli saanut aiemmin antrasykliinejä liitännäishoitona. Pelkkää dosetakselia saaneiden joukossa vastaava osuus oli 55 %.

#### Veri ja imukudos

Hyvin yleinen: Hematologista toksisuutta esiintyi trastutsumabia ja dosetakselia saaneilla potilailla enemmän kuin pelkkää dosetakselia saaneilla (NCI:n CTC-kriteerien mukaisen G3/4 neutropenian ilmaantuvuus 32 % ja 22 %). Tämä arvio on todennäköisesti todellisuutta pienempi, sillä pelkän 100 mg/m<sup>2</sup> annoksina käytettävän dosetakselin tiedetään aiheuttavan neutropeniaa 97 %:lla potilaista ja nadiiriarvoiltaan asteen 4 neutropeniaa 76 %:lla potilaista. Kuumeisen neutropenian/neutropeenisen sepsiksen ilmaantuvuus oli tavallista suurempi myös Herceptinin ja dosetakselin yhdistelmähoitoa saaneilla (23 %; 17 % pelkkää dosetakselia saaneilla).

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista, kun dosetakselia 75 mg/m<sup>2</sup> käytetään rintasyövän hoitoon yhdessä kapesitabiinin kanssa

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



		bilirubiinipitoisuuden suureneminen (< 9 %)
--	--	---

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista, kun dosetakselia 75 mg/m<sup>2</sup> käytetään eturauhassyövän hoitoon yhdessä prednisonin tai prednisolonin kanssa

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4: 3,3 %)	
Veri ja imukudos	Neutropenia (G3/4: 32 %), anemia (G3/4: 4,9 %)	Trombosytopenia (G3/4: 0,6 %), kuumeinen neutropenia
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys (G3/4: 0,6 %)
Aineenvaihdunta ja ravitus	Ruokahaluttomuus (G3/4: 0,6 %)	
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3/4: 1,2 %), dysgeusia (G3/4: 0 %)	Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 0 %)
Silmät		Lisääntynyt kyynelnesteen erityys (G3/4: 0,6 %)
Sydän		Sydämen vasemman kammion vajaatoiminta (G3/4: 0,3 %)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Nenäverenvuoto (G3/4: 0 %), hengenahdistus (G3/4: 0,6 %), yskä (G3/4: 0 %),
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi (G3/4: 2,4 %), ripuli (G3/4: 1,2 %), stomatiitti/faryngiitti (G3/4: 0,9 %), oksentelu (G3/4: 1,2 %)	
Iho ja ihonalainen kudos	Hiustenlähtö, kynsimuutokset (ei vaikeita tapauksia)	Kesivä ihottuma (G3/4: 0,3 %)
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelkipu (G3/4: 0,3 %), lihaskipu (G3/4: 0,3 %)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Uupumus (G3/4: 3,9 %), nesteretentio (vaikea: 0,6 %)	

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista, kun dosetakselia 75 mg/m<sup>2</sup> käytetään imusolmukkeisiin levinneen (TAX 316) ja imusolmukkeisiin leviämättömän (GEICAM 9805) rintasyövän liitännäishoitoon yhdessä doksorubisiinin ja syklofosfamidin kanssa – yhdistetyt tiedot

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4: 2,4 %), neutropeeniset infektiot (G3/4: 2,6 %)		
Veri ja imukudos	Anemia (G3/4: 3 %), neutropenia (G3/4: 59,2 %), trombosytopenia (G3/4: 1,6 %), kuumeinen neutropenia (G3/4: ei oleellinen)		
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys (G3/4:	

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

Valittujen haittavaikutusten kuvaus, kun dosetakselia 75 mg/m<sup>2</sup> käytetään imusolmukkeisiin levinneen (TAX 316) ja imusolmukkeisiin leviämättömän (GEICAM 9805) rintasyövän liitännäishoittoon yhdessä doksorubisiin ja syklofosfamidin kanssa

#### *Hermosto*

TAX316-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 kehittyi kongestiivinen sydämen vajaatoiminta. Kummankin ryhmän potilailla (yhtä potilasta lukuun ottamatta) todettiin kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, kun hoitojakson päättymisestä oli kulunut yli 30 vuorokautta. Kaksi TAC-ryhmän potilasta ja neljä FAC-ryhmän potilasta menehtyi sydämen vajaatoiminnan takia.

GEICAM 9805 -tutkimuksessa 3 potilaalle (0,6 %) TAC-ryhmässä ja 3 potilaalle (0,6 %) FAC-ryhmässä kehittyi sydämen vajaatoiminta seurantajakson aikana.

Seurantajakson lopussa (todellinen seuranta-ajan mediaani oli 10 vuotta ja 5 kuukautta) kenelläkään TAC-ryhmän potilaalla ei ollut kongestiivista sydämen vajaatoimintaa, mutta 1 TAC-ryhmän potilas kuoli dilatoivaan kardiomyopatiaan ja kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan havaittiin jatkuvan 1:llä (0,2 %) FAC-ryhmän potilaalla.

### *Iho ja ihonalainen kudokset*

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

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

GEICAM 9805 -tutkimuksessa alopesian, joka alkoi hoitojakson aikana ja jatkui seurantajaksolla, havaittiin jatkuvan 49:llä TAC-ryhmän potilaalla (9,2 %) ja 35:llä FAC-ryhmän potilaalla (6,7 %). Tutkimuslääkkeeseen liittyvä alopesia ilmeni tai paheni seurantajakson aikana 42:lla TAC-ryhmän potilaalla (7,9 %) ja 30:llä FAC-ryhmän potilaalla (5,8 %). Seurantajakson lopussa (seuranta-ajan mediaani oli 10 vuotta ja 5 kuukautta) alopesian havaittiin jatkuvan 3:lla (0,6 %) TAC-ryhmän potilaalla ja 1:llä (0,2 %) FAC-ryhmän potilaalla.

### *Sukupuolielimet ja rinnat*

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

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

### *Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat*

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

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

TAX316-tutkimuksessa asteniaa, joka alkoi 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 seurantajaksoille 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 seurantajaksoille, havaittiin jatkuvan 12:lla TAC-ryhmän potilaalla (2,3 %) ja 4:llä FAC-ryhmän potilaalla (0,8 %). Seurantajakson lopussa astenian havaittiin jatkuvan 2:lla TAC-ryhmän potilaalla (0,4 %) ja 2:lla FAC-ryhmän potilaalla (0,4 %).

#### *Akuutti leukemia / myelodysplastinen oireyhtymä*

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

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

#### *Neutropeeniset komplikaatiot*

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

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

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

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista, kun dosetakselia 75 mg/m<sup>2</sup> käytetään mahan adenokarsinooman hoitoon yhdessä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa

<b>MedDRA-elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Hyvin yleiset haittavaikutukset</b>	<b>Yleiset haittavaikutukset</b>
Infektiot	Neutropeeniset infektiot, infektiot (G3/4: 11,7 %)	
Veri ja imukudos	Anemia (G3/4: 20,9 %), neutropenia (G3/4: 83,2 %), trombositopenia (G3/4: 8,8 %), kuumeinen neutropenia	
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys (G3/4: 1,7 %)	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Ruokahaluttomuus (G3/4: 11,7 %)	
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3/4: 8,7 %)	Huimaus (G3/4: 2,3 %), perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 1,3 %)
Silmät		Lisääntynyt kyynelnesteen erityminen

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
		(G3/4: 0 %)
Kuulo ja tasapainoelin		Kuulon heikkeneminen (G3/4: 0 %)
Sydän		Rytmihäiriöt (G3/4: 1,0 %)
Ruoansulatuselimistö	Ripuli (G3/4: 19,7 %), pahoinvointi (G3/4: 16 %), stomatiitti (G3/4: 23,7 %), oksentelu (G3/4: 14,3 %)	Ummetus (G3/4: 1,0 %), vatsakipu (G3/4: 1,0 %), esofagiitti/nielemisvaikeudet/kipu nielemisen yhteydessä (G3/4: 0,7 %)
Iho ja ihonalainen kudos	Hiustenlähtö (G3/4: 4,0 %)	Kutiava ihottuma (G3/4: 0,7 %), kynsimuutokset (G3/4: 0,7 %), ihon kesiminen (G3/4: 0 %)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Letargia (G3/4: 19,0 %), kuume (G3/4: 2,3 %), nesteretentio (vaikea / henkeä uhkaava: 1 %)	

Valittujen haittavaikutusten kuvaus, kun TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> käytetään mahan adenokarsinooman hoitoon yhdessä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa

#### Veri ja imukudos

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

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista, kun dosetakselia 75 mg/m<sup>2</sup> käytetään pään ja kaulan alueen syövän hoitoon yhdessä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa

- Sädehoitoa edeltävä induktiohoito (TAX 323)

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4: 6,3 %), neutropeeniset infektiot		
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)		Syöpäkipu (G3/4: 0,6 %)	
Veri ja imukudos	Neutropenia (G3/4: 76,3 %), anemia (G3/4: 9,2 %), trombositopenia (G3/4: 5,2 %)	Kuumeinen neutropenia	
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys (ei vaikeita tapauksia)	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Ruokahaluttomuus (G3/4: 0,6 %)		
Hermosto	Dysgeusia/parosmia, perifeerinen sensorinen neuropatia (G3/4: 0,6 %)	Huimaus	
Silmät		Lisääntynyt kyynelnesteen erityys, konjunktiviitti	
Kuulo ja tasapainoelin		Kuulon heikkeneminen	

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Sydän		Sydänlihaskemia (G3/4: 1,7 %)	Rytmihäiriöt (G3/4: 0,6 %)
Verisuonisto		Laskimoiden häiriöt (G3/4: 0,6 %)	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi (G3/4: 0,6 %), stomatiitti (G3/4: 4,0 %), ripuli (G3/4: 2,9 %), oksentelu (G3/4: 0,6 %)	Ummetus, esofagiitti/nielemisvaikeudet/kipu nielemisen yhteydessä (G3/4: 0,6 %), vatsakipu, dyspepsia, ruoansulatuskanavan verenvuoto (G3/4: 0,6 %)	
Iho ja ihonalainen kudus	Hiustenlähtö (G3/4: 10,9 %)	Kutiava ihottuma, ihon kuivuminen, ihon kesiminen (G3/4: 0,6 %)	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskipu (G3/4: 0,6 %)	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Letargia (G3/4: 3,4 %), kuume (G3/4: 0,6 %), nesteretentio, turvotus		
Tutkimukset		Painon nousu	

- Kemosädehoitoa edeltävä induktiohoito (TAX324)

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4: 3,6 %)	Neutropeeniset infektiot	
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)		Syöpäkipu (G3/4: 1,2 %)	
Veri ja imukudos	Neutropenia (G3/4: 83,5 %), anemia (G3/4: 12,4 %), trombositopenia (G3/4: 4,0 %), kuumeinen neutropenia		
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Ruokahaluttomuus (G3/4: 12,0 %)		
Hermosto	Dysgeusia/parosmia (G3/4: 0,4 %), perifeerinen sensorinen neuropatia (G3/4: 1,2 %)	Huimaus (G3/4: 2,0 %), perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 0,4 %)	
Silmät		Lisääntynyt kyynelnesteen erityys	Konjunktiviitti
Kuulo ja tasapainoelin	Kuulon heikkeneminen (G3/4: 1,2 %)		

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Sydän		Rytmihäiriöt (G3/4: 2,0 %)	Sydänlihasiskemia
Verisuonisto			Laskimoiden häiriöt
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi (G3/4: 13,9 %), stomatiitti (G3/4: 20,7 %), oksentelu (G3/4: 8,4 %), ripuli (G3/4: 6,8 %), esofagiitti/nielemisvaikkeudet/kipu nielemisen yhteydessä (G3/4: 12,0 %), ummetus (G3/4: 0,4 %)	Dyspepsia (G3/4: 0,8 %), ruoansulatuskanavan kipu (G3/4: 1,2 %), ruoansulatuskanavan verenvuoto (G3/4: 0,4 %)	
Iho ja ihonalainen kudος	Hiustenlähtö (G3/4: 4,0 %), kutiava ihottuma	Ihon kuivuus, ihon kesiminen	
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

#### Markkinoille tulon jälkeiset kokemukset

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

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

##### Veri ja imukudos

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

##### Immuunijärjestelmä

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

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

##### Hermosto

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

##### Silmät

Hyvin harvinaisissa tapauksissa on ilmoitettu ohimeneviä näköhäiriöitä (salamointia, valonvälähdyksiä ja näkökenttäpuutoksia) yleensä lääkeinfusion aikana ja yliherkkyyksireaktioiden

yhteydessä. Ne korjautuivat, kun infuusio lopetettiin. Harvinaisissa tapauksissa on ilmoitettu kyynelnesteen erityksen lisääntymistä, johon on mahdollisesti liittynyt konjunktiviittia, sekä kyyneltiehyiden tukkeutumista ja siitä aiheutuvaa runsasta kyynelvuotoa. Dosetakselihoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu rakkulaista makulaturvotusta (CMO).

#### Kuulo ja tasapainoelin

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

#### Sydän

Harvinaisissa tapauksissa on ilmoitettu sydäninfarkteja.

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

#### Verisuonisto

Tromboembolisia laskimotapahtumia on ilmoitettu harvoin.

#### Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

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

#### Ruoansulatuselimistö

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

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

Ileus- ja suolen tukkeutumistapauksia on raportoitu harvoin.

#### Maksa ja sappi

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

#### Iho ja ihonalainen kudokset

Dosetakselin käytön yhteydessä on raportoitu hyvin harvinaisina tapauksina iho-oireista lupus erythematosusta ja rakkulaisia ihomuutoksia, kuten erythema multiforme, Stevens–Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä. Joissakin tapauksissa muut samanaikaiset tekijät ovat voineet vaikuttaa näiden oireiden kehittymiseen. Dosetakselin käytön yhteydessä on raportoitu skleroderman kaltaisia muutoksia, joita edeltää yleensä perifeerinen lymfedeema. Pysyvää alopesiaa on ilmoitettu (yleisyys tuntematon).

#### Munuaiset ja virtsatie

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

#### Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Sädereaktioiden uusiutumista on ilmoitettu harvoin.

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

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

#### Aineenvaihdunta ja ravitsemus



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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

## **4.9 Yliannostus**

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

#### Vaikutusmekanismi

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

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

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

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

#### Kliininen teho ja turvallisuus

##### Rintasyöpä

*DOSETAKSELI yhdessä doksorubisiinin ja syklofosfamidin kanssa: liitännäishoito*

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

Avoimen satunnaistetun monikeskustutkimuksen tulokset tukevat dosetakselin käyttöä liittäis-hoitona 18–70-vuotiaille potilaille, joilla on leikkauskelpoinen paikallisiin imusolmukkeisiin levinnyt rintasyöpä ja joiden Karnofskyn toimintakykyasteet ovat  $\geq 80$  %. Positiivisten imusolmukkeiden lukumäärän perusteella tapahtuneen stratifioinnin (1–3, 4+) jälkeen 1 491 potilasta satunnaistettiin saamaan joko 75 mg/m<sup>2</sup> dosetakselia tunnin kuluttua doksorubisiin (50 mg/m<sup>2</sup>) ja syklofosfamidin (500 mg/m<sup>2</sup>) annostelusta (TAC-ryhmä) tai 50 mg/m<sup>2</sup> doksorubisiinia, jonka jälkeen annettiin fluorourasiiliä (500 mg/m<sup>2</sup>) ja syklofosfamidia (500 mg/m<sup>2</sup>; FAC-ryhmä). Molempia hoitoja annettiin 3 viikon välein 6 hoitajakson ajan. Dosetakseli annosteltiin 1 tunnin infusiona ja kaikki muut lääkevalmisteet annettiin boluksena laskimoon päivänä 1. Potilaille, joilla esiintyi komplisoitunutta neutropeniaa (kuumeinen tai pitkittynyt neutropenia tai infektio), annettiin G-CSF-sekundaari-profylaksi. TAC-ryhmän potilaat saivat antibiootiprofylaksina 500 mg siprofloksasiinia kahdesti vuorokaudessa suun kautta 10 päivän ajan jokaisen hoitajakson 5. päivästä alkaen tai vastaavaa hoitoa. Viimeisen kemoterapiahoitajakson jälkeen ER-/PR-positiivisille potilaille annettiin molemmissa ryhmissä 20 mg tamoksifeenia päivittäin enintään 5 vuoden ajan. Lisäksi tutkimuskeskuksissa annettiin paikallisten ohjeiden mukaisesti sädehoitoa 69 %:lle TAC-ryhmän potilaista ja 72 %:lle FAC-ryhmän potilaista. Tutkimuksessa tehtiin kaksi välianalyysiä ja yksi loppuanalyysi. Ensimmäinen välianalyysi oli suunniteltu 3 vuoden päähän ajankohdasta, jolloin puolet tutkimuspotilaista oli rekrytoitu. Toinen välianalyysi tehtiin, kun kaiken kaikkiaan 400 DFS-tapahtumaa oli kirjattu, joten seuranta-ajan mediaaniksi tuli 55 kuukautta. Loppuanalyysi tehtiin, kun kaikki potilaat olivat käyneet 10-vuotisseurantakäynnillä (lukuun ottamatta niitä, joilla oli ollut DFS-tapahtuma, tai joiden kohdalla seuranta oli epäonnistunut). Tautivapaa elossaoloaika (DFS) oli ensisijainen tehokkuutta mittaava päätetapahtuma, ja kokonaiselossaoloaika (OS) oli toissijainen tehokkuutta mittaava päätetapahtuma. Loppuanalyysi tehtiin, kun seuranta-ajan mediaani oli 96 kuukautta. Siinä osoitettiin merkitsevästi pidempi tautivapaa elossaolo TAC-ryhmässä verrattuna FAC-ryhmään. TAC-hoitoa saaneilla potilailla taudin uusiutumisen ilmaantuvuus oli vähentynyt 10 vuoden kohdalla verrattuna FAC-ryhmään (39 % vs. 45 %), eli absoluuttinen riskin vähenemä oli 6 % ( $p = 0,0043$ ). Kokonaiselossaoloaika 10 vuoden kohdalla oli myös merkitsevästi pidentynyt TAC-ryhmässä verrattuna FAC-ryhmään (76 % vs. 69 %), eli absoluuttinen kuoleman riskin vähenemä oli 7 % ( $p = 0,002$ ). Koska hyöty tautivapaaseen elossaoloaikaan (DFS) ja kokonaiselossaoloaikaan (OS) ei ollut tilastollisesti merkitsevä potilailla, joiden tauti oli levinnyt yli 4 imusolmukkeeseen, TAC-hoidon hyöty-riskisuhdetta potilaille, joiden tauti oli levinnyt yli 4 imusolmukkeeseen, ei voitu täysin osoittaa loppuanalyyseissä.

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

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

Potilasjoukko	Potilaiden lukumäärä	Tautivapaa elossaolo			Kokonaiselossaoloaika		
		Riskisuhde *	95 % CI	p =	Riskisuhde *	95 % CI	p =
<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  $< 1$  viittaa siihen, että TAC-hoitoon liittyy pitempi tautivapaa elossaoloaika ja kokonaiselossaoloaika verrattuna FAC-hoitoon.

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

Avoimen satunnaistetun monikeskustutkimuksen tulokset tukevat dosetakselikäyttöä liittänoishoitona potilaille, joilla on leikattavissa oleva rintasyöpä, joka ei ole levinnyt paikallisiin imusolmukkeisiin ja jotka ovat soveltuvia kemoterapiaan. 1060 potilasta satunnaistettiin saamaan liittänoishoitona joko dosetakseli 75 mg/m<sup>2</sup> annettuna tunnin kuluttua doksorubisiinin 50 mg/m<sup>2</sup> ja syklofosfamidin 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). Liittänoishoito annettiin leikattavissa oleville rintasyöpöpotilaille, joiden tauti ei ollut levinnyt paikallisiin imusolmukkeisiin ja joilla oli korkea uusiutumiskilki vuoden 1998 St. Gallenin kriteerien mukaan (tuumorin koko > 2 cm ja/tai negatiivinen ER ja PR ja/tai korkea histologinen/nukleaarinen gradus (gradus 2–3) ja/tai ikä < 35 vuotta). Molemmat hoidot annettiin 3 viikon välein yhteensä 6 sykliä. Dosetakseli annosteltiin 1 tunnin infuusiona, kaikki muut 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 PgR+ -tuumori, saivat tamoksifeeniä 20 mg kerran päivässä 5 vuoden ajan. Liittänoishoito annettiin paikallisten hoitosuositusten mukaan ja annettiin 57,3 %:lle potilaista, jotka saivat TAC-hoitoa ja 51,2 %:lle potilaista, jotka saivat FAC-hoitoa.

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

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

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

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

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

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

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

Alaryhmäanalyysit – Rintasyövän liittänoishoito 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>			
Premenopausaalinen	285	0,64	0,40–1
Postmenopausaalinen	254	0,72	0,47–1,12

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

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

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

TAC = dosetakseli, doksorubisiini ja syklofosfamidi

FAC = 5-fluorourasiili, doksorubisiini ja syklofosfamidi

CI = luottamusväli; ER = estrogeenireseptori

PR = progesteronireseptori

<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*

Etäpesäkkeisen rintasyövän dosetakselihoidosta on tehty kaksi satunnaistettua vaiheen III vertailututkimusta. Niihin osallistui 326 potilasta, joilla alkyloiva lääkitys oli epäonnistunut, ja 392 potilasta,

joilla antrasykliinilääkitys oli epäonnistunut. Tutkimuksissa käytettiin dosetakselin suositusannosta ja -aikataulua (100 mg/m<sup>2</sup> kolmen viikon välein).

Potilailla, joiden alkyloiva lääkitys oli epäonnistunut, dosetakselia verrattiin doksorubisiin (75 mg/m<sup>2</sup> kolmen viikon välein). Dosetakseli paransi vasteprosentteja (52 % ja 37 %, p=0,01) ja lyhensi vasteen saavuttamiseen kulunutta aikaa (12 viikkoa ja 23 viikkoa, p=0,007) vaikuttamatta kokonaiselinaikaan (dosetakseli 15 kk ja doksorubisiin 14 kk, p=0,38) tai aikaan ennen taudin etenemistä (dosetakseli 27 vk ja doksorubisiin 23 vk, p=0,54). Dosetakselia saaneista potilaista kolme (2 %) keskeytti hoidon nesteretention vuoksi, kun taas doksorubisiinia saaneista potilaista 15 (9 %) keskeytti sydäntoksisuuden vuoksi (kolme fataalia kongestiivista sydämen vajaatoimintatapausta).

Potilailla, joiden antrasykliinilääkitys oli epäonnistunut, dosetakselia verrattiin mitomysiini C:n ja vinblastiinin yhdistelmään (12 mg/m<sup>2</sup> kuuden viikon välein ja 6 mg/m<sup>2</sup> kolmen viikon välein). Dosetakseli paransi vasteprosentteja (33 % ja 12 %, p < 0,0001), pidensi taudin etenemiseen kulunutta aikaa (19 vk ja 11 vk, p=0,0004) ja pidensi kokonaiselinaikaa (11 kk ja 9 kk, p=0,01).

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

Avoimessa satunnaistetussa vaiheen III monikeskustutkimuksessa verrattiin dosetakseli- ja paklitakselimonoterapian käyttöä pitkälle edenneen rintasyövän hoidossa potilailla, joiden aiempaan kemoterapiaan oli kuulunut jokin antrasykliini. Yhteensä 449 potilasta satunnaistettiin samaan joko pelkkää 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. Dosetakseli pidensi aikaa taudin etenemiseen (24,6 viikkoa ja 15,6 viikkoa; p < 0,01) ja elinajan mediaania (15,3 kk ja 12,7 kk; p=0,03), mutta ei vaikuttanut ensisijaiseen päätetapahtumaan, kokonaisvasteprosenttiin (32 % ja 25 %, p=0,10). Pelkkää dosetakselia saaneilla esiintyi enemmän G3/4 haittavaikutuksia (55,4 %) kuin paklitakselia saaneilla (23,0 %).

#### *DOSETAKSELIN ja doksorubisiinin yhdistelmähoito*

Laajaan satunnaistettuun vaiheen III tutkimukseen osallistui 429 aiemmin hoitamaton, etäpesäkkeistä tautia sairastavaa potilasta. Tutkimuksessa käytetyt yhdistelmähoitot olivat doksorubisiin (50 mg/m<sup>2</sup>) yhdistettynä dosetakseliin (75 mg/m<sup>2</sup>) (AT-ryhmä) ja doksorubisiin (60 mg/m<sup>2</sup>) yhdistettynä syklofosfamidiin (600 mg/m<sup>2</sup>; AC-ryhmä). Molempia hoitoja annettiin kunkin hoitajakson päivänä 1 aina 3 viikon välein.

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

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

#### *DOSETAKSELIN ja trastutsumabin yhdistelmähoito*

Dosetakselin ja trastutsumabin yhdistelmähoitoa tutkittiin potilailla, jotka sairastivat etäpesäkkeistä, HER2-proteiinia yli-ilmentävää rintasyöpää eivätkä olleet aiemmin saaneet kemoterapiaa

etäpesäkkeiseen tautiin. 186 potilasta satunnaistettiin saamaan dosetakselia (100 mg/m<sup>2</sup>) yhdessä trastutsumabin kanssa tai ilman sitä. 60 % potilaista oli aiemmin saanut antrasykliinipohjaista liitännäishoitoa. Dosetakselin ja trastutsumabin yhdistelmä oli tehokas riippumatta siitä, olivatko potilaat saaneet aiemmin antrasykliinipohjaista liitännäishoitoa. HER2-positiivisuus määritettiin tässä avaintutkimuksessa immunohistokemiallisesti (IHC). Pieni osa potilaista testattiin käyttämällä FISH-menetelmää. 87 %:lla potilaista IHC-tulos oli +++. Potilaita, joilla IHC-tulos oli +++ ja/tai FISH-tulos oli positiivinen, oli 95 %. Tehon tulokset on koottu alla olevaan taulukkoon:

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

TTP = aika taudin etenemiseen.

1 Koko analyysipopulaatio (hoitoaikomuspopulaatio)

2 Elinajan arvioitu mediaanikesto

#### *DOSETAKSELIN ja kapesitabiinin yhdistelmähoito*

Tulokset satunnaistetusta, kontrolloidusta vaiheen III monikeskustutkimuksesta tukevat dosetakselin käyttöä yhdistelmähoitona kapesitabiinin kanssa potilaille, joilla on paikallisesti levinnyt tai etäpesäkkeinen rintasyöpä ja joilla aiempi solunsalpaajahoido (mm. antrasykliini) oli epäonnistunut. Tässä tutkimuksessa 255 potilasta satunnaistettiin dosetakselin (75 mg/m<sup>2</sup> tunnin kestäväenä laskimoinfuusiona joka kolmas viikko) ja kapesitabiinin (1250 mg/m<sup>2</sup> kahdesti vuorokaudessa kahden viikon ajan, jonka jälkeen viikon tauko) yhdistelmähoitoon. 256 potilasta satunnaistettiin saamaan pelkkää dosetakselia (100 mg/m<sup>2</sup> tunnin kestäväenä laskimoinfuusiona joka kolmas viikko). Elossaolutulokset olivat paremmat dosetakselin ja kapesitabiinin yhdistelmähoitoa saaneilla (p=0,0126). Elinajan mediaani oli 442 päivää (dosetakseli + kapesitabiini) ja 352 päivää (dosetakseli yksinään). Koko satunnaistetun populaation objektiivinen vasteprosentti (tutkijoiden arvion mukaan) oli 41,6 % (dosetakseli + kapesitabiini) ja 29,7 % (pelkkä dosetakseli); p=0,0058. Aika taudin etenemiseen oli pidempi dosetakselin ja kapesitabiinin yhdistelmähoitoa saaneilla (p < 0,0001). Mediaaniaika taudin etenemiseen oli 186 päivää (dosetakseli + kapesitabiini) ja 128 päivää (pelkkä dosetakseli).

#### *Ei-pienisoluihin keuhkosyöpä*

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

Vaiheen III tutkimuksessa aiemmin hoidetuilla potilailla dosetakseli (75 mg/m<sup>2</sup>) pidensi merkittävästi aikaa taudin uudelleen etenemiseen (12,3 viikkoa ja 7 viikkoa) ja kokonaiselinaikaa verrattuna parhaimpaan oireenmukaiseen hoitoon. Dosetakseli paransi myös merkittävästi 1 vuoden elossoloprosentteja (40 %, paras tukihoido 16 %). Opioidianalgeettien (p < 0,01), muiden analgeettien kuin opioidien (p < 0,01), muiden sairauteen liittyvien lääkkeiden (p=0,06) ja sädehoidon (p < 0,01) käyttö oli 75 mg/m<sup>2</sup> dosetakseliyhtymässä vähäisempää kuin parasta tukihoidoa käytettäessä. Kokonaisvasteprosentti oli arviointikelpoisilla potilailla 6,8 % ja vasteen mediaanikesto 26,1 viikkoa.

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

Vaiheen III tutkimukseen osallistui 1 218 potilasta, joilla oli leikkauskelvoton asteen IIIB tai IV ei-pienisoluihin keuhkosyöpä, joiden Karnofsky toimintakykyasteet olivat ≥ 70 % ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet tautiinsa syövän kemoterapiaa. Heidät satunnaistettiin saamaan joko dosetakselia (T, 75 mg/m<sup>2</sup> 1 tunnin infuusiona) ja heti sen jälkeen sisplatiinia (Cis, 75 mg/m<sup>2</sup> 30–60 minuutin kuluessa) joka kolmas viikko; dosetakselia (75 mg/m<sup>2</sup> 1 tunnin infuusiona) yhdistettynä karboplatiiniin (AUC 6 mg/ml·min 30–60 minuutin kuluessa) joka kolmas viikko, tai vinorelbiniä (V,

25 mg/m<sup>2</sup> 6–10 minuutin aikana) päivinä 1, 8, 15 ja 22 ja tämän jälkeen sispaltiinia (100 mg/m<sup>2</sup>) päivänä 1 aina 4 viikon välein toistuvina hoitjaksoina. Ryhmien elinajat, mediaaniaika taudin etenemiseen ja vasteprosentit esitetään seuraavassa taulukossa:

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

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

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

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

#### Eturauhassyöpä

Satunnaistetussa vaiheen III monikeskustutkimuksessa tutkittiin dosetakselin tehoa ja turvallisuutta yhdistettynä prednisoniin tai prednisoloniin potilailla, joilla oli hormoniherkkö eturauhassyöpä. 1 006 potilasta, joiden Karnofskyn toimintakykyasteet olivat  $\geq 60$ , satunnaistettiin seuraaviin hoitoryhmiin:

- Dosetakseli 75 mg/m<sup>2</sup> joka 3. viikko 10 hoitjakson ajan
- Dosetakseli 30 mg/m<sup>2</sup> kerran viikossa 5 viikon ajan (hoitjaksojen pituus 6 viikkoa, yhteensä 5 hoitjaksoa)
- Mitoksantroni 12 mg/m<sup>2</sup> joka 3. viikko 10 hoitjakson ajan

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

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

Päätetapahtuma	Dosetakseli 3 viikon välein	Dosetakseli joka viikko	Mitoksantroni 3 viikon välein
Potilasmäärä	335	334	337
Elinajan mediaani (kk)	18,9	17,4	16,5
95 % CI	(17,0–21,2)	(15,7–19,0)	(14,4–18,6)
Riskisuhde	0,761	0,912	--
95 % CI	(0,619–0,936)	(0,747–1,113)	--
p <sup>**</sup>	0,0094	0,3624	--

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

† Stratifioitu log rank -testi

\* Tilastollisen merkitsevyyden kynnyisarvo 0,0175

\*\* PSA: prostataspesifinen antigeeni

Viikoittaisen dosetakselihoidon turvallisuusprofiili oli hieman parempi kuin 3 viikon välein annetun dosetakselin. On siis mahdollista, että tietyt potilaat hyötyvät viikoittaisesta dosetakselihoidosta.

Eri hoitoryhmien välillä ei todettu tilastollisesti merkitseviä eroja elämänlaadussa.

#### Mahalaukun adenokarsinooma

Dosetakselin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin avoimessa, satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa potilailla, joilla oli etäpesäkkeinen mahan adenokarsinooma (esim. gastroesofageaalisen junktion adenokarsinooma) ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet kemoterapiaa etäpesäkkeiseen tautiin. Yhteensä 445 potilasta, joiden Karnofskyn toimintakykyasteet olivat > 70, hoidettiin joko dosetakselilla (T, 75 mg/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>/vrk 5 päivän ajan) tai sisplatiinilla (100 mg/m<sup>2</sup> päivänä 1) yhdistettynä 5-fluorourasiiliin (1000 mg/m<sup>2</sup>/vrk 5 päivän ajan). TCF-hoitoryhmässä hoitajakso kesti 3 viikkoa ja CF-hoitoryhmässä 4 viikkoa. Hoitajaksojen mediaanimäärä potilasta kohden oli TCF-ryhmässä 6 (vaihteluväli 1–16) ja CF-ryhmässä 4 (vaihteluväli 1–12). Ensisijainen päätetapahtuma oli aika taudin etenemiseen (TTP). Taudin etenemisriski oli TCF-ryhmässä 32,1 % pienempi ja TTP-aika merkitsevästi pidempi (p=0,0004). Myös kokonaiselinaika oli TCF-ryhmässä merkitsevästi pidempi (p=0,0201) ja kuolleisuuden riski 22,7 % pienempi. Tehokkuustulokset esitetään seuraavassa taulukossa:

#### Dosetakselin teho mahan adenokarsinoomapotilailla

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

\* Stratifioimaton log rank -testi



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

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

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

### Pään ja kaulan alueen syöpä

- Sädehoitoa edeltävä induktiohoito (TAX 323)  
 Dosetakselin tehoa ja turvallisuutta pään ja kaulan alueen levyepiteelisyövän induktiohoidossa tutkittiin vaiheen III avoimessa satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa (TAX323). Tässä tutkimuksessa 358 potilasta, joilla oli leikkauskelvoton, paikallisesti levinnyt pään ja kaulan alueen levyepiteelisyöpä ja joiden WHO:n toimintakykyluokka oli 0 tai 1, satunnaistettiin kahteen tutkimusryhmään. Dosetakseli-ryhmän 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>/vrk jatkuvana infuusiona 5 päivän ajan). Tätä hoitoa annettiin joka 3. viikko 4 hoitojakson ajan, jos kahden hoitojakson jälkeen havaittiin ainakin vähäinen vaste (kasvaimen kaksiuotteisesti mitattu koko pieneni  $\geq 25\%$ ). 4–7 viikon kuluttua kemoterapian päättymisestä potilaat, joiden tauti ei ollut edennyt, saivat sädehoitoa 7 viikon ajan paikallisen hoitokäytännön mukaisesti (TPF/RT). Vertailuryhmän potilaat saivat sisplatiinia (P, 100 mg/m<sup>2</sup>) yhdistettynä 5-fluorourasiiliin (F, 1 000 mg/m<sup>2</sup>/vrk 5 päivän ajan). Tätä hoitoa annettiin joka 3. viikko 4 hoitojakson ajan, jos kahden hoitojakson jälkeen havaittiin ainakin vähäinen vaste (kasvaimen kaksiuotteisesti mitattu koko pieneni  $\geq 25\%$ ). 4–7 viikon kuluttua kemoterapian päättymisestä potilaat, joiden tauti ei ollut edennyt, saivat sädehoitoa 7 viikon ajan paikallisen hoitokäytännön mukaisesti (PF/RT). Paikallinen sädehoito annettiin joko tavanomaisesti fraktioituna (1,8–2,0 Gy kerran päivässä, 5 päivää viikossa 66–70 Gy kokonaisannokseen asti) tai nopeutettuna/hyperfraktioituna hoitona (kahdesti päivässä, fraktioiden välillä vähintään 6 tuntia, 5 päivänä viikossa). Kokonaisannokseksi suositeltiin 70 Gy nopeutetussa ja 74 Gy hyperfraktioidussa hoidossa. Kirurginen resektio sallittiin kemoterapian jälkeen, ennen sädehoitoa tai sen jälkeen. TFP-ryhmän potilaat saivat antibioottiprofylaksina 500 mg siprofloksasiinia suun kautta kahdesti vuorokaudessa 10 vrk ajan kunkin hoitojakson 5. päivästä alkaen tai muuta vastaavaa hoitoa. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma, etenemisvapaa elinajan, oli TPF-ryhmässä merkitsevästi pitempi kuin PF-ryhmässä, p=0,0042 (etenemisvapaan elinajan mediaani TPF-ryhmässä 11,4 kk ja PF-ryhmässä 8,3 kk). Kokonaissuurannan mediaanikesto oli 33,7 kk. Myös kokonaiselinajan mediaani oli TPF-ryhmässä merkitsevästi pitempi kuin PF-ryhmässä (kokonaiselinajan mediaani: 18,6 ja 14,5 kk), ja kuolleisuuden riski pieneni 28 %, p=0,0128. Tehokkuustulokset esitetään seuraavassa taulukossa:

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

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

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

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

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

\*\* Log rank -testi

\*\*\* Khiin neliötesti

#### *Elämänlaatuparametrit*

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

#### *Kliinisen hyödyn parametrit*

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

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

- Kemosädehoitoa edeltävä induktiohoito (TAX 324)

Avoimessa, satunnaistetussa vaiheen III monikeskustutkimuksessa (TAX324) arvioitiin dosetakselin turvallisuutta ja tehoa, kun sitä annettiin induktiokemoterapiana potilaille, joilla on paikallisesti levinnyt pään ja kaulan alueen levyepiteelisyöpä. Tässä tutkimuksessa 501 potilasta, joilla oli paikallisesti levinnyt pään ja kaulan alueen levyepiteelisyöpä ja joiden WHO:n toimintakykyluokka oli 0 tai 1, satunnaistettiin kahteen tutkimusryhmään. Tutkimuspopulaation potilailla oli teknisesti leikkauskelvoton syöpä, jossa oli huonot mahdollisuudet kuratiiviseen leikkaukseen ja tavoitteena elinten säilyttäminen. Tehon ja turvallisuuden arvioinnissa keskityttiin ainoastaan elossaolon päätetapahtumiin, ja elinten säilyttämisen onnistumista ei arvioitu muodollisesti. Dosetakseliryhmän potilaat saivat dosetakselia (T) 75 mg/m<sup>2</sup> laskimoinfuusiona päivänä 1, jonka jälkeen annettiin sisplatiinia (P) 100 mg/m<sup>2</sup> 30 minuutin–3 tunnin laskimoinfuusiona. Tämän jälkeen annettiin vielä jatkuvana laskimoinfuusiona 5-fluorourasiilia (F) 1000 mg/m<sup>2</sup>/vrk päivien 1–4 ajan. Hoitoa toistettiin 3 viikon välein 3 hoitajakson ajan. Kaikki potilaat, joilla ei ollut etenevää tautia, saivat protokollan mukaista kemosädehoitoa (TPF/CRT). Vertailuryhmän potilaat saivat sisplatiinia (P) 100 mg/m<sup>2</sup> 30 minuutin–3 tunnin laskimoinfuusiona päivänä 1, jonka jälkeen annettiin jatkuvana laskimoinfuusiona 5-fluorourasiilia (F) 1000 mg/m<sup>2</sup>/vrk päivien 1–5 ajan. Hoitoa toistettiin 3 viikon välein 3 hoitajakson ajan. Kaikki potilaat, joilla ei ollut etenevää tautia, saivat protokollan mukaista kemosädehoitoa (PF/CRT).

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

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

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

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

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

\* Korjaamaton log rank -testi

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

\*\*\* Khiin neliötesti, ei korjattu monivertailuja varten

### Pediatriset potilaat

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

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### Imeytyminen

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

### Jakautuminen

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

### Eliminaatio

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

### Erytisryhmät

#### *Ikä ja sukupuoli*

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

#### *Maksan vajaatoiminta*

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

#### *Nesteen kertyminen elimistöön*

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

### Yhdistelmähoito

#### *Doksorubisiini*

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

#### *Kapesitabiini*

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

#### *Sisplatiini*

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

#### *Sisplatiini ja 5-fluorourasiili*

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

#### *Prednisoni ja deksametasoni*

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

## *Prednisoni*

Prednisonin ei todettu vaikuttavan dosetakselin farmakokinetiikkaan.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Dosetakselin karsinogeenisuutta ei ole tutkittu.

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

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Vedetön sitruunahappo  
Makrogoli 300  
Polysorbaatti 80  
Etanoli 96 %

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

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

### **6.3 Kestoaika**

2 vuotta

Avatun lääkevalmisteen kesto aika:  
28 päivää.

Avatun lääkevalmisteen säilytys:  
Säilytä alle 25 °C.

Laimennetun liuoksen kesto aika:

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

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

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

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

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

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

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

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

Mikrobiologisesti kannalta valmiste on käytettävä välittömästi.

### Tarkastus ennen käyttöä

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

### Infuusionesteen valmistus

Konsentraatti on laimennettava ennen käyttöä.

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

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

Tarvittava määrä voidaan vetää suoraan injektiopullosta

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

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

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

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

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

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

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi.

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

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

#### *Käyttövalmiin liuoksen pH ja osmolaliteetti*

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

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

#### *Syöpälääkkeiden turvallista käsittelyä koskevat ohjeet:*

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

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

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

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

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

#### ***Annostelu***

DocetaxelEbewe on tarkoitettu annettavaksi vain laskimoon.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

25508

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22.11.2010

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

13.05.2019