

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Docetaxel Nordic 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml konsentraattia sisältää 20 mg dosetakselia.

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

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

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

#### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi 1 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää 0,5 ml vedetöntä etanolia (395 mg).

Yksi 4 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää 2 ml vedetöntä etanolia (1580 mg).

Yksi 8 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää 4 ml vedetöntä etanolia (3160 mg).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Konsentraatti on keltainen tai ruskeankeltainen kirkas öljymäinen liuos.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

##### Rintasyöpä

Dosetakseli yhdistelmänä doksorubisiin ja syklofosfamidin kanssa on tarkoitettu niiden potilaiden liitännäishoidoksi, jotka sairastavat:

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

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

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

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

Dosetakseli yhdistelmänä trastutsumabin kanssa on tarkoitettu niiden potilaiden hoitoon, jotka sairastavat metastasoinutta HER2:ta yli-ilmentävää rintasyöpää ja jotka aiemmin eivät ole saaneet kemoterapiaa metastasoineeseen tautiin.

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

#### Ei-pienisoluinen keuhkosityöpä

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

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

#### Eturauhassyöpä

Dosetakseli yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa on tarkoitettu metastasoineen hormoneille resistentin eturauhassyövän hoitoon.

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

#### Mahalaukun adenokarsinooma

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

#### Pään ja kaulan alueen syöpä

Dosetakseli yhdistelmänä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa on tarkoitettu paikallisesti levinneen pään ja kaulan alueen levyepiteelisyövän induktiohoitoon.

## **4.2 Annostus ja antotapa**

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

#### Annostus

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

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

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

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

Dosetakselia annetaan yhden tunnin infuusiona joka 3. viikko.

#### Rintasyöpä

Leikattavissa olevan paikallisiin imusolmukkeisiin levinneen rintasyövän ja rintasyövän, joka ei ole levinnyt paikallisiin imusolmukkeisiin liittäishoidossa suositeltu dosetakseliannos on 75 mg/m<sup>2</sup> tunnin kuluttua doksorubisiinin 50 mg/m<sup>2</sup> ja syklofosfamidin 500 mg/m<sup>2</sup> antamisesta joka 3. viikko kuuden syklin ajan (TAC-hoito) (ks. myös annoksen muuttaminen hoidon aikana). Paikallisesti levinneen tai metastasoineen rintasyövän hoidossa yksinään käytettynä suositeltu dosetakseliannos on 100 mg/m<sup>2</sup>. Ensi linjan hoidossa yhdistelmänä doksorubisiinin (50 mg/m<sup>2</sup>) kanssa suositeltu dosetakseliannos on 75 mg/m<sup>2</sup>.

Yhdistelmänä trastutsumabin kanssa suositeltu dosetakseliannos on 100 mg/m<sup>2</sup> joka 3. viikko trastutsumabin annostelun ollessa joka viikko. Rekisteröintitutkimuksessa dosetakselihoito aloitettiin vuorokausi ensimmäisen trastutsumabiannoksen jälkeen. Seuraavat dosetakseliannokset annettiin välittömästi trastutsumabin infuusion päättymisen jälkeen, jos aiempi trastutsumabiannos oli hyvin siedetty. Trastutsumabin annos ja antotapa ks. trastutsumabin valmisteyhteenveto.

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

#### Ei-pienisoluihin keuhkosyöpä

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

#### Eturauhassyöpä

##### *Metastasoineet hormoniresistentti eturauhassyöpä*

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

##### *Metastasoineet hormonisensitiivinen eturauhassyöpä*

Suosittu dosetakseliannos on 75 mg/m<sup>2</sup> joka 3. viikko kuuden syklin ajan. Prednisonia tai prednisolonia voidaan antaa 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa suun kautta yhtäjaksoisesti.

#### Mahalaukun adenokarsinooma

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

#### Pään ja kaulan alueen syöpä

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

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annetaan sädehoitoa (TAX 323)  
Ei leikattavissa olevan paikallisesti levinneen pään ja kaulan alueen levyepiteelisyövän (SCCHN) induktiohoitoon suositeltu dosetakseliannos on 75 mg/m<sup>2</sup> 1 tunnin infuusiona, jota seuraa sisplatiini 75 mg/m<sup>2</sup> 1 tunnin infuusiona päivänä 1. Sisplatiini-infuusion jälkeen seuraa 5-fluorourasiili 750 mg/m<sup>2</sup> jatkuvana infuusiona 5 päivän ajan. Hoito toistetaan joka 3. viikko yhteensä 4 sykliä. Solunsalpaajahoidon jälkeen potilaille tulee antaa sädehoitoa.
- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annetaan kemosädehoitoa (TAX 324)  
Paikallisesti levinneen (teknisesti ei ole leikattavissa, mahdollisuudet parantaa kirurgisesti ovat huonot ja tavoitteena on elimen säilyttäminen) pään ja kaulan alueen levyepiteelisyövän (SCCHN) induktiohoitoon suositeltu dosetakseliannos on 75 mg/m<sup>2</sup> 1 tunnin infuusiona. Tämän jälkeen annetaan 100 mg/m<sup>2</sup> sisplatiinia 30 minuutin – 3 tunnin infuusiona, jonka jälkeen annetaan 5-fluorourasiilia 1000 mg/m<sup>2</sup>/vrk jatkuvana infuusiona päivien 1 – 4 ajan. Tämä hoito annetaan joka 3. viikko yhteensä 3 hoitosykliä. Kemoterapian jälkeen potilaille tulee antaa sädehoitoa.

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

#### Annoksen muuttaminen hoidon aikana

##### Yleistä

Dosetakseliä tulee antaa potilaalle silloin, kun neutrofiilimäärä on  $\geq 1500$  solua/mm<sup>3</sup>.

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

##### Rintasyövän liitännäishoito

Primääriä G-CSF profylaksiaa tulisi harkita potilaille, jotka saavat rintasyövän liitännäishoitona dosetakseliä, doksorubisiiniä ja syklofosfamidia (TAC). Potilaille, jotka saavat kuumeisen neutropenian ja/tai neutropeenisen infektion, dosetakseliannosta tulee pienentää 60 mg:aan/m<sup>2</sup> kaikissa myöhemmissä sykleissä (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Potilaille, joille kehittyy gradus 3 tai 4 stomatiitti, tulee annosta pienentää 60 mg:aan/m<sup>2</sup>.

##### Yhdistelmähoito sisplatiinin kanssa

Potilaiden, joiden dosetakselin aloitusannos on ollut 75 mg/m<sup>2</sup> yhdistettynä sisplatiinin kanssa ja joiden verihytaleiden määrä alimmillaan on ollut edellisen hoitokuurin aikana  $< 25\ 000$  solua/mm<sup>3</sup>, tai potilaiden, joilla esiintyy kuumeista neutropeniaa, tai potilaiden, joilla esiintyy vakavaa ei-hematologista toksisuutta, dosetakseliannosta tulee pienentää 65 mg:aan/m<sup>2</sup> seuraavilla kerroilla. Sisplatiinin annoksen pienentämisen osalta ks. vastaava valmisteyhteenvedo.

##### Yhdistelmänä kapesitabiinin kanssa

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

Trastutsumabin annoksen säätäminen, ks. trastutsumabin valmisteyhteenvedo.

### Yhdistelmänä sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin kanssa

Mikäli G-CSF:n käytöstä huolimatta esiintyy kuumeista neutropeniaa, pitkittynyttä neutropeniaa tai neutropeenista infektiota, dosetakseliannos tulee pienentää 75:stä 60 mg:aan/m<sup>2</sup>. Mikäli myöhemmin esiintyy komplisoitunutta neutropeniaa, tulee dosetakseliannos pienentää 60:stä 45 mg:aan/m<sup>2</sup>. Gradus 4 trombositopeniassa tulee dosetakseliannos pienentää 75:stä 60 mg:aan/m<sup>2</sup>. Potilaita ei pidä hoitaa uudelleen dosetakselilla seuraavilla hoitajaksoilla ennen kuin neutrofiilit ovat korjaantuneet tasolle > 1 500 solua/mm<sup>3</sup> ja verihiutaleet ovat korjaantuneet tasolle > 100 000 solua/mm<sup>3</sup>. Keskeytä hoito, jos näitä toksisuuksia esiintyy (ks. kohta 4.4).

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

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

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

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

### Erytispotilasryhmät

#### Potilaat, joiden maksan toiminta on heikentynyt

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

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

### Pediatriset potilaat

Dosetakselin turvallisuutta ja tehoa yli 1 kuukauden ja alle 18 vuoden ikäisten lasten nenänielun karsinooman hoidossa ei ole vielä varmistettu.

Ei ole asianmukaista käyttää dosetakselia pediatristen potilaiden rintasyövän, ei-pienisoluisen keuhkosityövän, eturauhassyövän, mahalaukun karsinooman tai pään ja kaulan alueen syövän, lukuun ottamatta tyyppiä II ja III vähän erilaistunutta nenänielun karsinoomaa, hoidossa.

### Iäkkäät

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

### Antotapa

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

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

Dosetakselia ei saa antaa vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, koska tietoja ei ole saatavilla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

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

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

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

### Hematologia

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

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

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

Potilailla, joita oli hoidettu dosetakselilla yhdistelmänä doksorubiiniin ja syklofosfamidin (TAC) kanssa, kuumeista neutropeniaa ja/tai neutropeenisia infektioita esiintyi vähemmän, kun potilaat saivat primääriin G-CSF profylaksian. Primääriä G-CSF profylaksiaa tulisi harkita potilaille, jotka saavat liittämissähoitona TAC-hoitoa rintasyöpään komplisoidun neutropenian riskin pienentämiseksi (kuumeinen neutropenia, pitkittynyt neutropenia tai neutropeeninen infektio). TAC-hoitoa saavia potilaita tulee seurata tarkasti (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

### Ruoansulatuselimistön reaktiot

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

### Yliherkkyysoireet

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

### Ihoreaktiot

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

Dosetakselihoitoa yhteydessä on ilmoitettu vakavia ihoreaktioita (SCAR), kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN) ja akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP). Potilaille on kerrottava vakavien ihoreaktioiden merkeistä ja oireista, ja potilaita on seurattava tarkoin. Jos tällaisten reaktioiden merkkejä tai oireita ilmaantuu, dosetakselihoitoa lopettamista on harkittava.

### Nesteretentio

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

### Hengityselimet

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

Jos uusia keuhko-oireita ilmenee tai olemassa olevat pahenevat, potilasta on seurattava huolellisesti, tutkittava välittömästi ja hoidettava asianmukaisesti. Dosetakselihoitoa keskeyttämistä suositellaan, kunnes diagnoosi on selvillä. Tukihoidon varhainen aloittaminen voi

parantaa potilaan kliinistä tilaa. Dosetakselihoidon jatkamisen hyöty on arvioitava huolellisesti.

#### Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Dosetakseli 100 mg/m<sup>2</sup> -monoterapialla hoidettujen potilaiden vaara saada vaikeita haittavaikutuksia on kasvanut, jos heidän seerumin transaminaasiarvonsa (ALAT ja/tai ASAT) ovat 1,5 ja samanaikaisesti alkalinen fosfataasinsa (AFOS) 2,5 kertaa normaaliarvojen ylärajoja suurempia. Näitä vaikeita haittavaikutuksia ovat esim. toksisuudesta johtuvat kuolemat mukaan lukien sepsis, mahdolliset kuolemaan johtavat ruoansulatuskanavan verenvuodot sekä kuumeinen neutropenia, infektiot, trombosytopenia, stomatiitti ja astenia. Dosetakselin suositeltu annos on sen vuoksi 75 mg/m<sup>2</sup> potilailla, joiden maksan toimintakokeet (LFT) ovat kohonneet. Maksan toimintakokeet tulisi tehdä ennen hoidon aloittamista ja jokaisen hoitjakson edellä (ks. kohta 4.2). Mikäli seerumin bilirubiiniarvo ylittää normaaliarvojen ylärajan ja/tai ALAT- ja ASAT-arvo on yli 3,5-kertainen ja alkalinen fosfataasi yli 6-kertainen normaaliarvojen ylärajaan verrattuna, pienennettyä annostusta ei voida suositella, eikä dosetakselia pidä käyttää näillä potilailla muutoin kuin ehdottoman pakottavissa indikaatioissa.

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

#### Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta dosetakselilla ei ole tietoa.

#### Hermosto

Vakavan, perifeerisen neurotoksisuuden kehittyminen edellyttää annoksen pienentämistä (ks. kohta 4.2).

#### Sydäntoksisuus

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

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

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

Suosittelaa sydämen lähtötilanteen arviointia.



## Silmät

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

## Sekundaariset primaarimaligniteetit

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

## Tuumorilyysioireyhtymä

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

## Muut

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä raskauden ehkäisyä hoidon aikana ja kahden kuukauden ajan dosetakselihoiton päättymisen jälkeen. Miesten on käytettävä raskauden ehkäisyä hoidon aikana ja 4 kuukauden ajan dosetakselihoiton 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).

## Muuta huomioitavaa rintasyövän liittäishoidoissa

### *Komplisoitunut neutropenia*

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

### *Ruoasulatuselimistön reaktiot*

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

### *Sydämen vajaatoiminta (CHF)*

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

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

Koska hyöty tautivapaaseen elossaoloaikaan (DFS) ja kokonaiselossaoloaikaan (OS) ei ollut tilastollisesti merkitsevä potilailla, joilla oli yli 4 positiivista imusolmuketta, TAC-hoidon hyöty/riski- suhdetta ei voitu täysin osoittaa loppuanalyyseissä potilaille, joilla oli yli 4 positiivista imusolmuketta (ks. kohta 5.1).

## Iäkkäät

### *Huomioitavaa rintasyövän liitännäishoidoissa*

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

### *Huomioitavaa hormoniresistentin eturauhassyövän hoidossa*

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

### *Huomioitavaa hormonisensitiivisen eturauhassyövän hoidossa*

545 potilaasta, jotka saivat dosetakselia 3 viikon välein hormonisensitiivistä eturauhassyöpää koskeneessa tutkimuksessa (STAMPEDE-tutkimus), 296 potilasta oli vähintään 65-vuotiaita ja 48 potilasta oli vähintään 75-vuotiaita. Dosetakseliryhmässä vähintään 65-vuotiailla potilailla ilmoitettiin useammin yliherkkyysoireita, neutropeniaa, anemiaa, nesteretenttiota, hengenahdistusta ja kynsimuutoksia verrattuna alle 65-vuotiaisiin potilaisiin. Esiintymistiheyksien suureneminen johti kaikkien haittavaikutuksen osalta alle 10 %:n eroon verrattuna kontrolliryhmään. Neutropeniaa, anemiaa, ripulia, hengenahdistusta ja ylähengitystieinfektioita ilmoitettiin suuremmalla (vähintään 10 % suuremmalla) ilmaantuvuudella vähintään 75-vuotiailla potilailla verrattuna nuorempiin potilaisiin.

### *Huomioitavaa mahalaukun adenokarsinooman hoidossa*

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

TCF:llä hoidettuja iäkkäitä potilaita tulee tarkkailla huolellisesti.

## Apuaineet

1 ml:n injektiopullo:

Tämä lääkevalmiste sisältää 50 tilavuus-% etanolia (alkoholia), eli enintään 395 mg injektiopulloa kohti, mikä vastaa 10 ml olutta tai 4 ml viiniä.

4 ml:n injektiopullo:

Tämä lääkevalmiste sisältää 50 tilavuus-% etanolia (alkoholia), eli enintään 1580 mg injektiopulloa kohti, mikä vastaa 40 ml olutta tai 16 ml viiniä.

8 ml:n injektiopullo:

Tämä lääkevalmiste sisältää 50 tilavuus-% etanolia (alkoholia), eli enintään 3160 mg injektiopulloa kohti, mikä vastaa 80 ml olutta tai 33 ml viiniä.

Haitallista alkoholismia sairastaville.

Alkoholin määrä tulee ottaa huomioon raskaana olevilla tai imettävillä naisilla, lapsilla ja suuren riskin ryhmällä, kuten potilailla, joilla on maksasairaus tai epilepsia.

Mahdolliset vaikutukset keskushermostoon on otettava huomioon.

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

Tämän lääkevalmisteen sisältämä alkoholimäärä voi muuttaa muiden lääkevalmisteiden

vaikutuksia.

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

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

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

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

Dosetakselin, dokсорubisiinin ja syklofosfamidin samanaikaisella annolla ei ollut vaikutusta näiden lääkkeiden farmakokinetiikkaan. Vähäiset tiedot yhdestä kontrolloimattomasta tutkimuksesta viittasivat dosetakselin ja karboplatiinin väliseen yhteisvaikutukseen. Dosetakseliin yhdistettynä karboplatiinin puhdistuma oli noin 50 % suurempi kuin karboplatiinin monoterapian yhteydessä aiemmin ilmoitetut arvot.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/ Miesten ja naisten raskaudenehkäisy

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi ja miehiä, jotka saavat dosetakselia, on kehotettava välttämään raskaaksi tulemista ja lapsen siittämistä ja ilmoittamaan välittömästi hoitavalle lääkärille, jos näin tapahtuu.

Dosetakselin genotoksisen riskin vuoksi (ks. kohta 5.3) naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 2 kuukauden ajan dosetakselihoidon lopettamisen jälkeen. Miesten on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja 4 kuukauden ajan dosetakselihoidon lopettamisen jälkeen.

### Raskaus

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

### Imetys

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

### Hedelmällisyys

Eläintutkimukset ovat osoittaneet että dosetakseli saattaa muuttaa miesten fertiilitettä (ks. kohta 5.3). Tämän vuoksi dosetakselilla hoidettavien miesten on kysyttävä neuvoa siittiöiden säilyttämisestä ennen hoitoa.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

## 4.8 Haittavaikutukset

### Yhteenveto haittavaikutuksista kaikissa käyttöaiheissa

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

- 1312 potilaasta, jotka saivat 100 mg/m<sup>2</sup> ja 121 potilaasta, jotka saivat 75 mg/m<sup>2</sup> dosetakselia monoterapiana.
- 258 potilaasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä doksorubisiinin kanssa.
- 406 potilaasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä sisplatiinin kanssa.
- 92 potilaasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä trastutsumabin kanssa.
- 255 potilaasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä kapesitabiinin kanssa.
- 332 potilaasta (TAX 327), jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin kanssa (kliinisesti merkittävät hoitoon liittyvät haittatapahtumat on lueteltu).

- 1 276 (744 TAX 316 -tutkimuksessa ja 532 GEICAM 9805 -tutkimuksessa) potilaasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä doksorubisiin ja syklofosfamidin kanssa (kliinisesti merkittävät hoitoon liittyvät haittatapahtumat on lueteltu).
- 300 mahalaukun adenokarsinomapotilasta (221 potilasta tutkimuksen faasin III osassa ja 79 potilasta faasin II osassa), jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä sisplatiiniin ja 5-fluorourasiiliin kanssa (kliinisesti merkittävät hoitoon liittyvät haittatapahtumat on lueteltu).
- 174 ja 251 pään ja kaulan alueen syöpäpotilasta, jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä sisplatiiniin ja 5-fluorourasiiliin kanssa (kliinisesti merkittävät hoitoon liittyvät haittatapahtumat on lueteltu).
- 545 potilaasta (STAMPEDE-tutkimus), jotka saivat dosetakselia yhdistelmänä prednisonin tai prednisolonin ja androgeenideprivaatiohoidon kanssa.

Haittavaikutusten luokittelu tehtiin NCI Common Toxicity Criteria:n (gradus 3 = G3, gradus 3-4 = G3/4 ja gradus 4 = G4) ja COSTART- ja MedDRA- luokittelujen mukaan. Yleisyys on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$  -  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$  -  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$  -  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ); tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

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

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

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

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

Seuraavia haittavaikutuksia on todettu usein dosetakselia käytettäessä:

#### Immuunijärjestelmä

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

#### Hermosto

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

### Iho ja ihonalainen kudokset

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

### Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Reaktiot infuusiopaikassa olivat yleensä lieviä ja niitä olivat hyperpigmentaatio, inflammaatio, punoitus tai ihon kuivus, flebiitti tai ekstravasaatio ja laskimoturvotus. Nesteretentio käsittäen haittoja kuten perifeerinen turvotus ja harvemmin nesteen kerääntyminen keuhkopussiin, sydänpussiin, vatsaonteloon sekä painonnousu. Perifeerinen turvotus alkaa yleensä alaraajoista ja se voi yleistyä painon noustessa 3 kg tai enemmän. Nesteretention esiintymistiheys ja vaikeusaste kumuloituvat (ks. kohta 4.4).

### Luettelo haittavaikutuksista taulukossa rintasyövän hoidossa dosetakseli 100 mg/m<sup>2</sup> -monoterapialla

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

MedDRA-Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus (vaikea 2,7 %)		
Ruoansulatuselimistö	Stomatiitti (G3/4: 5,3 %); Ripuli (G3/4: 4 %); Pahoinvointi (G3/4: 4 %) Oksentelu (G3/4: 3 %);	Ummetus (vaikea 0,2 %); Vatsakipu (vaikea 1 %); Maha-suolikanavan verenvuoto (vaikea 0,3 %)	Esofagiitti (vaikea: 0,4 %)
Iho ja ihonalainen kudus	Alopesia; Iho-oireet (G3/4: 5,9 %); Kynsimuutokset (vaikea 2,6 %)		
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihassärky (vaikea 1,4 %)	Nivelsärky	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Nesteretentio (vaikea: 6,5 %) Astenia (vaikea: 11,2 %); Kipu	Infuusiopaikan reaktiot; Ei-sydänperäinen rintakipu (vaikea: 0,4 %)	
Tutkimukset		G3/4 Veren bilirubiinin kohoaminen (< 5 %); G3/4 Veren alkalisen fosfataasin kohoaminen (< 4 %); G3/4 ASAT:n kohoaminen (< 3 %); G3/4 ALAT:n kohoaminen (< 2 %)	

#### Valittujen haittavaikutusten kuvaus rintasyövän hoidossa dosetakseli 100 mg/m<sup>2</sup> -monoterapialla

##### *Veri ja imukudos*

Harvainen: Verenvuotojaksot, joihin liittyi G3/4 trombosytopenia.

##### *Hermosto*

Tiedot oireiden helpottumisesta on olemassa 35,3 % potilaista, joille kehittyi neurotoksisuus dosetakselihoitossa, kun sitä käytettiin monoterapiana 100 mg/m<sup>2</sup>. Oireet helpottuivat spontaanisti 3 kuukauden kuluessa.

##### *Iho ja ihonalainen kudus*

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

##### *Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat*

Keskimääräinen kumulatiivinen annos hoidon keskeytymiseen oli yli 1 000 mg/m<sup>2</sup> ja keskimääräinen aika nesteretention korjautumiseen oli 16,4 viikkoa (0-42 viikkoa). Kohtalaisen tai vaikean nesteretention puhkeaminen (keskimääräisellä kumulatiivisella annoksella 818,9 mg/m<sup>2</sup>) viivästyi esilääkityillä potilailla verrattuna potilaisiin ilman esilääkitystä (keskimääräinen kumulatiivinen annos 489,7 mg/m<sup>2</sup>). Kuitenkin sitä on raportoitu joillakin potilailla hoidon alkujaksojen aikana.

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

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4: 5 %)	
Veri ja imukudos	Neutropenia (G4: 54,2 %); Anemia (G3/4: 10,8 %); Trombosytopenia (G4: 1,7 %)	Kuumeinen neutropenia
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys (ei vaikea)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia	
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3/4: 0,8 %)	Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 2,5 %)
Sydän		Sydämen rytmihäiriöt (ei vakava)
Verisuonisto		Hypotensio
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi (G3/4: 3,3 %); Stomatiitti (G3/4: 1,7 %); Oksentelu (G3/4: 0,8 %); Ripuli (G3/4: 1,7 %)	Ummetus
Iho ja ihonalainen kudos	Alopesia; Iho-oireet (G3/4: 0,8 %)	Kynsimuutokset (vaikea: 0,8 %)
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihassärky
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia (vaikea: 12,4 %); Nesteretentio (vaikea: 0,8 %); Kipu	
Tutkimukset		G3/4 Veren bilirubiinin kohoaminen (< 2 %)

Luettelo haittavaikutuksista taulukossa rintasyövän hoidossa dosetakseli 75 mg/m<sup>2</sup>:n ja doksorubisiinin yhdistelmällä

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



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

Luettelo haittavaikutuksista taulukossa ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa dosetakseli 75 mg/m<sup>2</sup>:n ja sisplatiinin yhdistelmällä

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

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

Luettelo haittavaikutuksista taulukossa rintasyövän hoidossa dosetakseli 100 mg/m<sup>2</sup>:n ja trastutsumabin yhdistelmällä

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Veri ja imukudos	Neutropenia (G3/4: 32 %); Kuumeinen neutropenia (sisältäen neutropeniat, joihin liittyy kuume ja antibioottien käyttö) tai neutropeninen sepsis	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia	
Psykkiset häiriöt	Unettomuus	
Hermosto	Parestesiat; Päänsärky; Makuhäiriöt; Heikentynyt tunto	
Silmät	Lisääntynyt kyynelvuoto; Konjunktiviitti	
Sydän		Sydämen vajaatoiminta
Verisuonisto	Lymfedeema	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nenäverenvuoto; Nielun/kurkunpään kipu; Nasofaryngiitti; Hengenahdistus; Yskä; Nuha	

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi; Ripuli; Oksentelu; Ummetus; Stomatiitti; Dyspepsia; Vatsakipu	
Iho ja ihonalainen kudος	Alopesia; Eryteema; Ihottuma; Kynsimuutokset	
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihassärky; Nivelsärky; Raajasärky; Luukipu; Selkäsärky	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia; Perifeerinen turvotus; Kuume; Uupumus; Limakalvotulehdus; Kipu; Influenssan tyyppiset oireet; Rintakipu; Vilunväristykset	Letargia
Tutkimukset	Painon nousu	

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

*Sydän*

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

*Veri ja imukudos*

Hyvin yleinen: Hematologinen toksisuus kasvoi trastutsumabia ja dosetakselia saaneilla potilailla, verrattuna pelkkään dosetakseliin (32 % G3/4 neutropenia vs. 22 % käyttäen NCI-CTC-kriteerejä).

Todellinen arvio on todennäköisesti suurempi, sillä yksin käytettynä dosetakselin (100 mg/m<sup>2</sup>) tiedetään aiheuttaneen neutropeniaa 97 %:lla potilaista ja vaikea-asteisempaa neutropeniaa (G4) 76 %:lla potilaista. Kuumeisen neutropenian/neutropeenisen sepsiksen ilmaantuvuus oli myös lisääntynyt potilailla, joita hoidettiin Herceptinillä ja dosetakselilla (23 % vs. 17 % pelkällä dosetakselilla hoidetut potilaat).

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

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Infektiot		Suun sienitulehdus (G3/4: < 1 %)

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Veri ja imukudos	Neutropenia (G3/4: 63 %); Anemia (G3/4: 10 %)	Trombosytopenia (G3/4: 3 %)
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	Anoreksia (G3/4: 1 %); Ruokahalun heikkeneminen	Kuivuminen (G3/4: 2 %)
Hermosto	Makuhäiriöt (G3/4: < 1 %); Parestesiat (G3/4: < 1 %)	Heitehuimaus; Päänsärky (G3/4: < 1 %); Perifeerinen neuropatia
Silmät	Lisääntynyt kyynelvuoto	
Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina	Nielun/kurkunpään kipu (G3/4: 2 %)	Hengenahdistus (G3/4: 1 %); Yskä (G3/4: < 1 %); Nenäverenvuoto (G3/4: < 1 %)
Ruoansulatuselimistö	Stomatiitti (G3/4: 18 %); Ripuli (G3/4: 14 %); Pahoinvointi (G3/4: 6 %); Oksentelu (G3/4: 4 %); Ummetus (G3/4: 1 %); Vatsakipu (G3/4: 2 %); Dyspepsia	Ylävatsakipu; Suun kuivuminen
Iho ja ihonalainen kudos	Käsi-jalkaoireyhtymä (G3/4: 24 %); Alopesia (G3/4: 6 %); Kynsimuutokset (G3/4: 2 %)	Dermatiitti; Ihottuma (G3/4: < 1 %); Kynsien värjäytymät; Kynsien irtoaminen (G3/4: 1 %)
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihassärky (G3/4: 2 %); Nivelsärky (G3/4: 1 %)	Raajasärky (G3/4: < 1 %); Selkäsärky (G3/4: 1 %)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia (G3/4: 3 %); Kuume (G3/4: 1 %); Uupumus/ voimattomuus (G3/4: 5 %); Perifeerinen turvotus (G3/4: 1 %);	Letargia; Kipu
Tutkimukset		Painon lasku; G3/4 veren bilirubiinin kohoaminen (9 %)

Luettelo haittavaikutuksista taulukossa metastasoineen hormoniresistentin eturauhassyövän hoidossa dosetakseli 75 mg/m<sup>2</sup>:n ja prednisonin tai prednisolonin yhdistelmällä

MedDRA elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4: 3,3 %)	
Veri ja imukudos	Neutropenia (G3/4: 32 %); Anemia (G3/4: 4,9 %)	Trombosytopenia; (G3/4: 0,6 %); Kuumeinen neutropenia
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys (G3/4: 0,6 %)
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	Anoreksia (G3/4: 0,6 %)	
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3/4: 1,2 %); Makuhäiriöt (G3/4: 0 %)	Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 0 %)
Silmät		Lisääntynyt kyynelvuoto (G3/4: 0,6 %)

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

Luettelo haittavaikutuksista taulukossa suuren riskin paikallisesti edenneen tai metastasoineen hormonisensitiivisen eturauhassyövän hoidossa dosetakselin 75 mg/m<sup>2</sup> ja prednisonin tai prednisolonin ja androgeenideprivaatioidon yhdistelmällä (STAMPEDE-tutkimus)

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Veri ja imukudos	Neutropenia (G3–4: 12 %) Anemia Kuumeinen neutropenia (G3–4: 15 %)	
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys (G3–4: 1 %)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Diabetes (G3–4: 1 %)
Umpieritys		Anoreksia
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus (G3: 1 %)	
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia (≥ G3: 2 %) <sup>a</sup> Päänsärky	Heitehuimaus
Silmät		Näön hämärtyminen
Sydän		Hypotensio (G3: 0 %)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus (G3: 1 %) Yskä (G3: 0 %) Ylähengitystieinfektio (G3: 1 %)	Faryngiitti (G3: 0 %)

Ruoansulatuselimistö	Ripuli (G3: 3 %) Stomatiitti (G3: 0 %) Ummetus (G3: 0 %) Pahoinvointi (G3: 1 %) Dyspepsia Vatsakipu (G3: 0 %) Ilmavaivat	Oksentelu (G3: 1 %)
Iho ja ihonalainen kudος	Alopesia (G3: 3 %) <sup>a</sup> Kynsimuutokset (G3: 1 %)	Ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihassärky	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Letargia (G3–4: 2 %) Flunssan kaltaiset oireet (G3: 0 %) Astenia (G3: 0 %) Nesteretentio	Kuume (G3: 1 %) Suun sienitulehdus Hypokalsemia 0 % Hypofosfatemia (G3–4: 1 %) Hypokalemia (G3: 0 %)

<sup>a</sup> GETUG AFU15 -tutkimuksesta

Luettelo haittavaikutuksista taulukossa liitännäishoidossa, dosetakseli 75 mg/m<sup>2</sup> yhdistelmänä doksorubisiin ja syklofosfamidin kanssa potilaille, joilla oli paikallisiin imusolmukkeisiin levinnyt rintasyöpä (TAX316) ja rintasyöpä, joka ei ollut levinnyt paikallisiin imusolmukkeisiin (GEICAM 9805) – yhdistetyt tiedot

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

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset hättäväikutukset	Yleiset hättäväikutukset	Melko harvinaiset hättäväikutukset
Sydän		Sydämen rytmihäiriöt (G3/4: 0,2 %);	
Verisuonisto	Kuumat allot (G3/4: 0,5 %)	Hypotensio (G3/4: 0 %) Laskimotulehdus (G3/4: 0 %)	Lymfedeema (G3/4: 0 %)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Yskä (G3/4: 0 %)	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi (G3/4: 5,0 %); Stomatiitti (G3/4: 6,0 %); Oksentelu (G3/4: 4,2 %); Ripuli (G3/4: 3,4 %); Ummetus (G3/4: 0,5 %)	Vatsakipu (G3/4: 0,4 %)	
Iho ja ihonalainen kudos	Alopesia (jatkuva: < 3 %); Ihotoksisuus (G3/4: 0,6 %); Kynsimuutokset (G3/4: 0,4 %)		
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihassärky (G3/4: 0,7 %); Nivelsärky (G3/4: 0,2 %)		
Sukupuolielimet ja rinnat	Amenorrea (G 3/4: ei sovellettavissa)		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia (G3/4: 10,0 %); Kuume (G3/4: ei sovellettavissa); Perifeerinen turvotus (G3/4: 0,2 %)		
Tutkimukset		Painon nousu (G3/4: 0 %) Painon lasku (G3/4: 0,2 %)	

Valittujen hättäväikutusten kuvaus liittänoishoidossa, dosetakseli 75 mg/m<sup>2</sup> yhdistelmänä doksorubisiin ja syklofosamidin kanssa potilaille, joilla oli paikallisiin imusolmukkeisiin levinnyt rintasyöpä (TAX 316) ja rintasyöpä, joka ei ollut levinnyt paikallisiin imusolmukkeisiin (GEICAM 9805)

#### *Hermosto*

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

#### *Sydän*

TAX 316 -tutkimuksessa 26 potilaalle (3,5 %) TAC-ryhmässä ja 17 potilaalle (2,3 %) FAC-ryhmässä ilmaantui sydämen vajaatoiminta. Kummassakin tutkimusryhmässä yhtä potilasta lukuunottamatta kaikilla potilailla todettiin sydämen vajaatoiminta yli 30 päivän kuluttua hoitojakson jälkeen. Kaksi potilasta TAC-ryhmässä ja neljä potilasta FAC-ryhmässä kuolivat sydämen vajaatoiminnan takia.

GEICAM 9805 -tutkimuksessa 3 potilaalle (0,6%) TAC-ryhmässä ja 3 potilaalle (0,6%) FAC-ryhmässä kehittyi sydämen vajaatoiminta seurantajakson aikana. Seurantajakson lopussa (todellinen seuranta-ajan mediaani oli 10 vuotta ja 5 kuukautta) kenelläkään TAC-ryhmän potilaalla ei ollut kongestiivista sydämen vajaatoimintaa, mutta 1 TAC-ryhmän potilas kuoli dilatoivaan kardiomyopatiaan ja kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan havaittiin jatkuvan 1:llä (0,2 %) FAC-ryhmän potilaalla.

#### *Iho ja ihonalainen kudος*

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 v) alopesian todettiin jatkuvan 29:llä TAC-ryhmän potilaalla (3,9 %) ja 16:lla FAC-ryhmän potilaalla (2,2 %).

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

#### *Sukupuolielimet ja rinnat*

TAX316-tutkimuksessa amenorreaa, joka alkoi hoitojakson aikana ja jatkui seurantajaksolle kemoterapiahoidon jälkeen, ilmoitettiin 202:lla TAC-ryhmän 744 potilaasta (27,2 %) ja 125:llä FAC-ryhmän 736 potilaasta (17,0 %). Amenorean 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 amenorean, 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) amenorean havaittiin jatkuvan 7:llä (1,3 %) TAC-ryhmän potilaalla ja 4:llä (0,8 %) FAC-ryhmän potilaalla.

#### *Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat*

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

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

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



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

#### *Akuutti leukemia / Myelodysplastinen oireyhtymä*

TAX 316 -tutkimuksen 10-vuotis seurannan jälkeen raportoitiin akuuttia leukemiaa 3 potilaalla 744 TAC-potilaasta (0,4 %) ja 1 potilaalla 736 FAC-potilaasta (0,1 %). Yksi TAC-ryhmän potilas ja 1 FAC-ryhmän potilas (0,1 %) kuoli akuuttiin myeloiseen leukemiaan seurantajakson aikana (seuranta-ajan mediaani oli 8 vuotta).

Myelodysplastista oireyhtymää raportoitiin 2 potilaalla 744 TAC-potilaasta (0,3 %) ja 1 potilaalla 736 FAC-potilaasta (0,1 %).

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

#### *Neutropeeniset komplikaatiot*

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

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

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

Luettelo haittavaikutuksista taulukossa mahalaukun adenokarsinooman hoidossa dosetakseli 75 mg/m<sup>2</sup>:n, sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin yhdistelmällä

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset
Infektiot	Neutropeeniset infektiot; Infektiot (G3/4: 11,7 %)	
Veri ja imukudos	Anemia (G3/4: 20,9 %); Neutropenia (G3/4: 83,2 %); Trombositopenia (G3/4: 8,8 %); Kuumeinen neutropenia	
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys (G3/4: 1,7 %)	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia (G3/4: 11,7 %)	
Hermosto	Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3/4: 8,7 %).	Heitehuimaus (G3/4: 2,3 %); Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 1,3 %)
Silmät		Lisääntynyt kyynelvuoto (G3/4: 0 %).
Kuulo ja tasapainoelin		Kuulon heikkeneminen (G3/4: 0 %).
Sydän		Sydämen rytmihäiriöt (G3/4: 1,0 %)
Ruoansulatuselimistö	Ripuli (G3/4: 19,7 %); Pahoinvointi (G3/4: 16 %); Stomatiitti (G3/4: 23,7 %); Oksentelu (G3/4: 14,3 %).	Ummetus (G3/4: 1,0 %); Gastrointestinaalinen kipu (G3/4: 1,0 %); Esofagiitti/dysfagia/ nielemiskipu (G3/4: 0,7 %).
Iho ja ihonalainen kudos	Alopesia (G3/4: 4,0 %).	Ihottuma, kutina (G3/4: 0,7 %); Kynsimuutokset (G3/4: 0,7 %); Hilseilevä ihottuma (G3/4: 0 %).
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Letargia (G3/4: 19,0 %); Kuume (G3/4: 2,3 %); Nesteretentio (vaikea/henkeä-uhkaava: 1 %).	

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

*Veri ja imukudos*

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

Luettelo haittavaikutuksista taulukossa pään ja kaulan alueen syövän hoidossa dosetakseli 75 mg/m<sup>2</sup>:n, sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin yhdistelmällä

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annettiin sädehoitoa (TAX 323)

MedDRA elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4:6,3 %); Neutropeeniset infektiot		
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)		Syöpäkipu (G3/4: 0,6 %)	
Veri ja imukudos	Neutropenia (G3/4: 76,3 %); Anemia (G3/4: 9,2 %); Trombosytopenia (G3/4: 5,2 %)	Kuumeinen neutropenia	
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys (ei vakava)	
Aineenvaihdunta ja ravitus	Anoreksia (G3/4: 0,6 %)		
Hermosto	Makuhäiriöt/Hajuharha; Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3/4: 0,6 %)	Heitehuimaus	
Silmät		Lisääntynyt kyynelvuoto; Konjunktiviitti	
Kuulo ja tasapainoelin		Kuulon heikkeneminen	
Sydän		Sydänlihaskeskemia (G3/4: 1,7 %)	Sydämen rytmihäiriöt (G3/4: 0,6 %)
Verisuonisto		Laskimokierron häiriö (G3/4: 0,6 %)	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi(G3/4: 0,6 %); Stomatiitti (G3/4: 4,0 %); Ripuli (G3/4: 2,9 %); Oksentelu (G3/4: 0,6 %)	Ummetus; Esofagiitti/nielemisvaikeus/nielemiskipu (G3/4: 0,6 %); Vatsakipu; Dyspepsia; Vatsan alueen verenvuoto (G3/4:0,6 %)	
Iho ja ihonalainen kudos	Alopesia (G3/4:10,9 %)	Kutiava ihottuma; Kuiva iho; Hilseilevä ihottuma (G3/4:0,6 %)	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskipu (G3/4: 0,6 %)	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Letargia (G3/4: 3,4 %); Kuume (G3/4: 0,6 %); Nesteretentio; Turvotus		
Tutkimukset		Painon nousu	

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annettiin kemosädehoitoa (TAX 324)

MedDRA-elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset
Infektiot	Infektiot (G3/4: 3,6 %)	Neutropeniset infektiot	
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)		Syöpäkipu (G3/4: 1,2 %)	
Veri ja imukudos	Neutropenia (G3/4: 83,5 %); Anemia (G3/4: 12,4 %); Trombosytopenia (G3/4: 4,0 %) Kuumeinen neutropenia		
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia (G3/4: 12,0 %)		
Hermosto	Makuhäiriöt /Hajuharha (G3/4: 0,4 %); Perifeerinen sensorinen neuropatia (G3/4: 1,2 %)	Heitehuimaus (G3/4: 2,0 %); Perifeerinen motorinen neuropatia (G3/4: 0,4 %)	
Silmät		Lisääntynyt kyynelvuoto	Konjunktiviitti
Kuulo ja tasapainoelin	Kuulon heikkeneminen (G3/4: 1,2 %)		
Sydän		Rytmihäiriöt (G3/4: 2,0 %)	Sydänlihasiskemia
Verisuonisto			Laskimoiden häiriö
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi (G3/4: 13,9 %); Stomatiitti (G3/4: 20,7 %); Oksentelu (G3/4: 8,4 %); Ripuli (G3/4: 6,8 %); Esofagiitti/nielemisvaikeus/nielemiskipu (G3/4: 12,0 %); Ummetus (G3/4: 0,4 %)	Dyspepsia (G3/4: 0,8 %); Vatsakipu (G3/4: 1,2 %); Vatsan alueen verenvuoto (G3/4: 0,4 %)	
Iho ja ihonalainen kudos	Alopesia (G3/4: 4,0 %); Kutiava ihottuma	Kuiva iho; Hilseilevä ihottuma	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskipu (G3/4: 0,4 %)	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Letargia (G3/4: 4,0 %); Kuume (G3/4: 3,6 %); Nesteretentio (G3/4: 1,2 %); Turvotus (G3/4: 1,2 %)		
Tutkimukset	Painon lasku		Painon nousu

#### Markkinoilletulon jälkeinen seuranta

*Hyvän- ja pahanlaatuiset 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 myeloidista leukemiaa ja myelodysplastista oireyhtymää on ilmoitettu (yleisyys melko harvinainen) kliinissä rekisteröintitutkimuksissa TAC-hoitoa rintasyöpään saavassa ryhässä.

#### *Veri ja imukudos*

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

#### *Immuunijärjestelmä*

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

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

#### *Hermosto*

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

#### *Silmät*

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

#### *Kuulo ja tasapainoelin*

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

#### *Sydän*

Sydäninfarkteja on raportoitu harvoin.

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

#### *Verisuonisto*

Laskimoperäisiä tromboembolioita on raportoitu harvoin.

#### *Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina*

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

#### *Ruoansulatuselimistö*

Enterokoliittitapauksia, mukaan lukien koliitti, iskeeminen koliitti ja neutropeeninen enterokoliitti, jotka ovat mahdollisesti johtaneet kuolemaan (yleisyys tuntematon), on raportoitu harvoin. Dehydraatiotapauksia, jotka ovat johtuneet ruoansulatuskanavan haitoista, mukaan lukien enterokoliitista ja ruoansulatuskanavan perforaatiosta, on raportoitu harvoin. Ileus- ja suolen tukkeutumistapauksia on raportoitu harvoin.

### *Maksa ja sappi*

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

### *Iho ja ihonalainen kudokset*

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

### *Munuaiset ja virtsatie*

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

### *Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat*

Sädehoidon lopettamisoireita on harvoin raportoitu.

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

Nesteretentioon ei ole liittynyt akuutisti oliguriaa tai verenpaineen laskua. Kuivumista ja keuhkoedeemaa on raportoitu harvoin.

### *Aineenvaihdunta ja ravitsemus*

Elektrolyyttitasapainon häiriöitä on ilmoitettu.

Hyponatremiatapauksia on ilmoitettu ja ne ovat useimmiten liittyneet dehydraatioon, oksenteluun ja pneumoniaan. Hypokalemiaa, hypomagnesemiaa ja hypokalsemiaa todettiin yleensä maha-suolikanavan häiriöiden ja erityisesti ripulin yhteydessä. Mahdollisesti kuolemaan johtavaa tuumorilyysioireyhtymää on ilmoitettu (yleisyys tuntematon).

### *Luusto, lihakset ja sidekudos*

Dosetakselihoidon yhteydessä on ilmoitettu myosiittia (yleisyys tuntematon).

### 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

00034 Fimea

## **4.9 Yliannostus**

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Taksaanit, ATC-koodi: L01CD 02

#### Vaikutusmekanismi

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

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

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

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

#### Kliininen teho ja turvallisuus

##### Rintasyöpä

*Dosetakseli, doksorubisiini ja syklofosfamidi -yhdistelmähoito: liitännäishoitona*

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

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

potilaista, jotka saivat TAC-ja 72 %:lle potilaista, jotka saivat FAC-hoitoa. Tutkimuksessa tehtiin kaksi välianalyysiä ja yksi loppuanalyysi. Ensimmäinen välianalyysi oli suunniteltu 3 vuoden päähän ajankohdasta, jolloin puolet tutkimuspotilaista oli rekrytoitu. Toinen välianalyysi tehtiin, kun kaiken kaikkiaan 400 DFS-tapahtumaa oli kirjattu, jonka tuloksena seuranta-ajan mediaani oli 55 kuukautta. Loppuanalyysi tehtiin, kun kaikki potilaat olivat käyneet 10-vuotisseurantatarkastuksessa (lukuun ottamatta niitä, joilla oli ollut DFS-tapahtuma, tai joiden osalta yhteydenpito oli katkennut ennen seurantaa). Tautivapaa elossaoloaika (DFS) oli ensisijainen tehokkuutta mittaava päätetapahtuma ja kokonaiselessaoloaika (OS) oli toissijainen tehokkuutta mittaava päätetapahtuma.

Loppuanalyysi tehtiin, kun seuranta-ajan mediaani oli 96 kuukautta. Siinä voitiin osoittaa merkitsevästi pidempi tautivapaa elossaolo TAC-ryhmässä verrattuna FAC-ryhmään. TAC-hoidetuilla potilailla 10 vuoden kohdalla uusiutumisen ilmaantuvuus oli vähentynyt verrattuna FAC-ryhmään (39 % vs. 45 %) eli absoluuttinen riskin vähenemä oli 6 % (p = 0,0043). Kokonaiselessaoloaika 10 vuoden kohdalla oli myös merkitsevästi lisääntynyt TAC-ryhmässä verrattuna FAC-ryhmään (76 % vs. 69 %) eli absoluuttinen kuolemanriskin vähenemä oli 7 % (p = 0,002). Koska hyöty tautivapaaseen elossaoloaikaan (DFS) ja kokonaiselessaoloaikaan (OS) ei ollut tilastollisesti merkitsevä potilailla, joilla oli yli 4 positiivista imusolmuketta, TAC-hoidon hyöty/riski-suhdetta ei voitu täysin osoittaa loppuanalyyseissä potilaille, joilla oli yli 4 positiivista imusolmuketta.

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

TAC-potilaiden mahdollisesti pääasiallisten ennustetekijöiden analyysi:

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

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

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

Avoimen satunnaistetun monikeskustutkimuksen tulokset tukevat dosetakselin käyttöä liittäishoitona potilaille, joilla on leikattavissa oleva rintasyöpä, joka ei ole levinnyt paikallisiin imusolmukkeisiin ja jotka ovat soveltuvia kemoterapiaan. 1 060 potilasta satunnaistettiin saamaan liittäishoitona joko dosetakselia 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). Liittäishoito annettiin leikattavissa oleville rintasyöpäpotilaille, joiden tauti ei ollut levinnyt paikallisiin imusolmukkeisiin ja joilla oli korkea uusiutumisen riski vuoden 1998 St. Gallenin kriteerien mukaan (tuumorin koko > 2 cm ja/tai negatiivinen ER ja PR ja/tai korkea histologinen/nukleaarinen gradus (gradus 2-3) ja/tai ikä < 35 vuotta). Molemmat hoidot annettiin 3 viikon välein yhteensä 6 sykliä. Dosetakseli annosteltiin 1 tunnin infuusiona, kaikki muut lääkevalmisteet annettiin laskimoon päivänä 1 joka 3. viikko. Primäärinen G-CSF profylaksia tehtiin pakolliseksi TAC-ryhmässä 230 potilaan satunnaistamisen jälkeen. Gradus 4 neutropenian, kuumeisen neutropenian ja neutropeenisten infektioiden esiintyvyys pieneni potilailla, jotka saivat primäärin G-CSF profylaksian (ks. kohta 4.8.).



Molemmissa hoitohaaroissa viimeisen kemoterapiasyklin jälkeen potilaat, joilla oli ER+ ja/tai PgR+ tuumori, saivat tamoksifeeniä 20 mg kerran päivässä 5 vuoden ajan. Liitännäissädehoito annettiin paikallisten hoitosuosituksen mukaan ja annettiin 53,7 %:lle potilaista, jotka saivat TAC-hoitoa ja 51,2 %:lle potilaista, jotka saivat FAC-hoitoa.

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

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

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

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

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

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

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

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

Potilasjoukko	Potilaiden lukumäärä TAC-ryhmässä	Tautivapaa elossaolo	
		Riskisuhde*	95 % CI
<b>Kaikki potilaat</b>	539	0,68	0,49 – 0,93
<b>Ikäkattegoria 1</b>			
< 50 vuotta	260	0,67	0,43 – 1,05
≥ 50 vuotta	279	0,67	0,43 – 1,05
<b>Ikäkattegoria 2</b>			
< 35 vuotta	42	0,31	0,11 – 0,89
≥ 35 vuotta	497	0,73	0,52 – 1,01
<b>Hormonalinen reseptoristatus</b>			
Negatiivinen	195	0,70	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>			
Gradus1 (sisältää luokittelemattoman graduksen)	64	0,79	0,24 – 2,6
Gradus 2	216	0,77	0,46 – 1,3
Gradus 3	259	0,59	0,39 – 0,9
<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 alaryhmäanalyytit (Intent-to-treat-analyysi) on esitetty alla

Alaryhmät	TAC	FAC	Riskisuhde (TAC/FAC)	p-arvo
	(n = 539)	(n = 521)	(95 % CI)	
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-fluorourasili, doksorubisiini ja syklofosfamidi

CI = luottamusväli; ER = estrogeenireseptori

PR = progesteronireseptori

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

Riskisuhteiden arvioinnissa käytettiin Coxin verrannollisten riskisuhteiden mallia hoitoryhmän ollessa faktorina.

### *Dosetakseli monoterapiana*

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

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

Dosetakseliä saaneista potilaista kolme (2 %) keskeytti hoidon nesteretention vuoksi, kun taas doksorubisiiniä saaneista potilaista 15 (9 %) keskeytti sydäntoksisuuden vuoksi (kolme fataalia

kongestiivista sydämen vajaatoimintaa).

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

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

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

#### *Dosetakseli ja doksorubisiini -yhdistelmähoito*

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

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

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

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

#### *Dosetakseli ja trastutsumabi -yhdistelmähoito*

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

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

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

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

<sup>2</sup> Arvioitu mediaani elossaoloaika

### *Dosetakseli ja kapesitabiini -yhdistelmähoito*

Tulokset yhdestä kliinisestä faasin III -tutkimuksesta (satunnaistettu, verokkiryhmää käyttäen tehty monikeskustutkimus) tukevat dosetakselin käyttöä yhdistelmähoitona kapesitabiinin kanssa potilaille, joilla on paikallisesti edennyt tai metastasoineut rintasyöpä ja joille solunsalpaajahoito, antrasykliini mukaan lukien, ei tuottanut tulosta. Tässä tutkimuksessa 255 potilasta satunnaistettiin dosetakselin (75 mg/m<sup>2</sup> yhden tunnin iv-infusiona joka kolmas viikko) ja kapesitabiinin (1 250 mg/m<sup>2</sup> kaksi kertaa vuorokaudessa kahden viikon ajan, jonka jälkeen viikon tauko) yhdistelmähoitoon. 256 potilasta satunnaistettiin hoitoon dosetakselilla yksinään (100 mg/m<sup>2</sup> yhden tunnin iv-infusiona joka kolmas viikko). Elosaoloaika oli pidempi dosetakselin ja kapesitabiinin yhdistelmähoitoa saavassa ryhmässä (p = 0,0126). Elosaoloajan mediaani oli 442 päivää (dosetakseli + kapesitabiini) ja 352 päivää (dosetakseli yksinään). Kaikista satunnaistetuista potilaista objektiivisen hoitovasteen sai (tutkijoiden arvion mukaan) 41,6 % (dosetakseli + kapesitabiini) ja 29,7 % (dosetakseli yksinään); p = 0,0058. Aika taudin etenemiseen oli pidempi dosetakselin ja kapesitabiinin yhdistelmähoitoa saavassa ryhmässä (p < 0,0001). Mediaaniaika taudin etenemiseen oli 186 päivää (dosetakseli + kapesitabiini) ja 128 päivää (dosetakseli yksinään).

### *Ei-pienisoluihin keuhkosyöpä*

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

Faasin III tutkimuksessa aikaisemmin hoitoa saaneilla potilailla aika taudin uudelleen etenemiseen (12,3 viikkoa vs. 7 viikkoa) ja kokonaiselossaolo olivat merkitsevästi pitempiä 75 mg/m<sup>2</sup> dosetakselilla parhaimpaan tukihoidon verrattuna. Yhden vuoden jälkeen elossaolo oli myös merkitsevästi pitempi dosetakselilla (40 %) vs. paras tukihoidon (16 %). Morfiinianalgeetin (p < 0,01), ei morfiinikipulääkkeiden (p < 0,01), muiden sairauteen liittyvien lääkehoitojen (p = 0,06) ja sädehoidon (p < 0,01) käyttö oli vähäisempää 75 mg/m<sup>2</sup>-dosetakselilla verrattuna vastaaviin arvoihin parhaassa tukihoidossa.

Kokonaisvasteen määrä oli 6,8 % arviointiin kelpuutetuilla potilailla ja vasteen kesto (mediaani) 26,1 viikkoa.

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

Faasin III tutkimuksessa 1 218 potilasta, joilla oli ei leikattavissa oleva levinneisyysasteeltaan IIIB tai IV ei-pienisolainen keuhkosityöpä, KPS oli  $\geq 70$  %, ja jotka eivät aiemmin olleet saaneet tautiinsa syövän kemoterapiaa, satunnaistettiin saamaan joko dosetakselia (T) 75 mg/m<sup>2</sup> 1 tunnin infuusiona, jota seurasi välittömästi sisplatiini (Cis) 75 mg/m<sup>2</sup> 30 – 60 minuutin kuluessa joka kolmas viikko (TCis), dosetakselia (T) 75 mg/m<sup>2</sup> 1 tunnin infuusiona yhdistettynä karboplatiiniin (AUC 6 mg/ml·min) 30 – 60 minuutin kuluessa joka kolmas viikko, tai vinorelbiiniä (V) 25 mg/m<sup>2</sup> annettuna 6-10 minuutin aikana päivinä 1, 8, 15, 22 ja sen jälkeen sisplatiinia 100 mg/m<sup>2</sup> annettuna päivänä 1 neljän viikon välein toistuvina sykleinä (VCis).

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

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

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

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

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

### Eturauhassyöpä

Metastasoitunut hormoni-resistentti eturauhassyöpä

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

- Dosetakseli 75 mg/m<sup>2</sup> joka 3. viikko 10 sykliä.

- Dosetakseli 30 mg/m<sup>2</sup> kerran viikossa ensimmäisten 5 viikon ajan annettuna 6 viikon sykleissä, yhteensä 5 sykliä.
  - Mitoksantroni 12 mg/m<sup>2</sup> joka 3. viikko 10 sykliä.
- Kaikissa hoitoryhmissä annettiin hoidon ajan lisälääkityksenä 5 mg prednisonia tai prednisolonia kahdesti päivässä.

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

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

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

\*Kynnys tilastolliselle merkitsevyydelle = 0,0175

\*\*PSA: Prostataspesifinen antigeeni

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

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

### Metastasoivat hormonisensitiivinen eturauhassyöpä

#### *STAMPEDE-tutkimus*

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

- tavanomainen hoito +dosetakseli 75 mg/m<sup>2</sup> joka 3. viikko kuuden syklin ajan
- pelkästään tavanomainen hoito.  
Dosetakselihoito annettiin yhdessä 5 mg:n prednisoni- tai prednisolonihoitoon kanssa, joka

annosteltiin kaksi kertaa vuorokaudessa yhtäjaksoisesti.

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

Näillä metastasoinutta eturauhassyöpää sairastaneilla potilailla kokonaiselossaoloajan mediaani oli merkittävästi pidempi dosetakselihoitoa saaneissa ryhmissä kuin pelkästään tavanomaista hoitoa saaneissa ryhmässä: dosetakselin lisääminen tavanomaiseen hoitoon pidensi kokonaiselossaoloajan mediaania 19 kuukautta (suhteellinen riski = 0,76, 95 %:n luottamusväli = 0,62–0,92,  $p = 0,005$ ).

Yhteenvedo tehoa koskevista tuloksista metastasoinutta eturauhassyöpää sairastaneilla potilailla dosetakseliryhmässä ja kontrolliryhmässä on esitetty seuraavassa taulukossa:

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

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

<sup>a</sup>Uskottavuusosamäärätestin perusteella laskettu p-arvo, joka on mukautettu kaikkien korjauskertoimien (paitsi keskuksen ja suunnitellun hormonihoidon) suhteen ja stratifioitu tutkimusvaiheen mukaan

<sup>b</sup>FFS (failure-free survival): aika satunnaistamisesta siihen, että ilmeni ensimmäisen kerran näyttöä vähintään yhdestä seuraavista tapahtumista: biokemiallinen epäonnistuminen (määriteltiin PSA-arvon suurenemiseksi 50 % 24 viikon pohjalukemaan verrattuna siten, että arvo on suurempi kuin 4 ng/ml ja se on vahvistettu uusintatutkimuksella tai hoidolla); taudin eteneminen joko paikallisesti, imusolmukkeissa tai systeemisissä etäpesäkkeissä; luustoon liittyvä tapahtuma tai eturauhassyövän aiheuttama kuolema.

#### CHAARTED-tutkimus

Satunnaistetussa vaiheen III monikeskustutkimuksessa (CHAARTED) arvioitiin dosetakselin turvallisuutta ja tehoa, kun sitä annettiin androgeenideprivaatiohoidon (ADT) alussa potilaille, joilla oli metastasoinut hormonisensitiivinen eturauhassyöpä. Yhteensä 790 miespotilasta jaettiin kahteen hoitoryhmään:

- androgeenideprivaatiohoito + androgeenideprivaatiohoidon alussa joka 3. viikko kuuden syklin ajan annettu dosetakseli 75 mg/m<sup>2</sup>

- pelkkä androgeenideprivaatiohoito.

Kokonaiselossaoloajan mediaani oli merkitsevästi pidempi dosetakselihoitoa saaneessa ryhmässä kuin pelkästään androgeenideprivaatiohoitoa saaneessa ryhmässä: dosetaksin lisääminen androgeenideprivaatiohoitoon pidensi kokonaiselossaoloajan mediaania 13,6 kuukautta (suhteellinen riski (HR) = 0,61, 95 %:n luottamusväli (CI) = 0,47–0,80, p = 0,0003).

Yhteenvedo tehoa koskevista tuloksista dosetakseliyryhmässä ja kontrolliryhmässä on esitetty seuraavassa taulukossa:

Dosetaksin ja androgeenideprivaatiohoidon teho metastasoitua hormonisensitiivistä eturauhassyöpää sairastavien potilaiden hoidossa (CHAARTED)

Päätte tapahtuma	Dosetakseli +ADT	Pelkkä ADT
Potilaiden lukumäärä	397	393
Kokonaiselossaoloajan mediaani (kk)		
Kaikki potilaat	57,6	44,0
95% CI	49,1-72,8	34,4-49,1
Mukautettu suhteellinen riski	0,61	--
95% CI	(0,47-0,80)	--
p-arvo <sup>a</sup>	0,0003	--
Etenemisvapaa elossaoloaika		
Mediaani (kuukausia)	19,8	11,6
95% CI	16,7-22,8	10,8-14,3
Mukautettu suhteellinen riski	0,60	--
95% CI	0,51-0,72	--
p-arvo*	P<0,0001	--
PSA vaste** 6kk:n kohdalla – N (%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p-arvo <sup>a</sup> *	<0,0001	--
PSA vaste ** 12 kk:n kohdalla – N (%)	110 (27,7)	66 (16,8)
p-arvo <sup>a</sup> *	<0,0001	--
Aika hormoniresistentin eturauhassyövän kehittymiseen <sup>b</sup>		
Mediaani (kuukausia)	20,2	11,7
95% CI	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Mukautettu suhteellinen riski	0,61	--
95% CI	(0,51-0,72)	--
p-arvo <sup>a</sup> *	<0,0001	--
Aika kliiniseen etenemiseen <sup>c</sup>		
Mediaani (kuukausia)	33,0	19,8
95% CI	(27,3-41,2)	(17,9-22,8)
Mukautettu suhteellinen riski	0,61	--
95% CI	(0,50-0,75)	--
p-arvo <sup>a</sup> *	<0,0001	--

<sup>a</sup> Aikaa tapahtumaan kuvaavat muuttujat: Stratifioitu log-rank -testi. Vastemuuttujat: Fisherin tarkka testi

\* p-arvo deskriptiivistä tarkoitusta varten.

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

<sup>b</sup> Aika hormoniresistentin eturauhassyövän kehittymiseen = aika satunnaistamisesta taudin



etenemiseen PSA-pitoisuuden perusteella tai kliiniseen etenemiseen (oireisten luustometastaasien lisääntymiseen, RECIST-kriteerien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) mukaan määriteltyyn etenemiseen tai syövästä johtuvaan kliinisen tilan heikkenemiseen tutkijalääkärin arvion perusteella), sen mukaan, mikä tapahtui ensin.

<sup>c</sup>Aika kliiniseen etenemiseen = aika satunnaistamisesta taudin kliiniseen etenemiseen (luustometastaasien aiheuttamien oireiden lisääntymiseen; RECIST-kriteerien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) mukaan määriteltyyn etenemiseen tai syövästä johtuvaan kliinisen tilan heikkenemiseen tutkijalääkärin arvion perusteella).

### Mahalaukun adenokarsinooma

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

### Dosetakselin teho mahalaukun adenokarsinoomaa sairastavien potilaiden hoidossa

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

\*Ei-stratifioitu log-rank-testi

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

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

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

### Pään ja kaulan alueen syöpä

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

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

<b>Päätetapahtuma</b>	<b>Dosetakseli + Cis + 5-FU n = 177</b>	<b>Cis + 5-FU n = 181</b>
Mediaaniaika taudin etenemiseen (kuukausia) (95 % CI)	11,4 (10,1 - 14,0)	8,3 (7,4 - 9,1)
Mukautettu riskisuhde (95 % CI) *p-arvo	0,70 (0,55 - 0,89) 0,0042	
Mediaani elossaoloaika (kuukausia) (95 % CI)	18,6 (15,7 - 24,0)	14,5 (11,6 - 18,7)
Riskisuhde (95 % CI) **p-arvo	0,72 (0,56 - 0,93) 0,0128	
Paras kokonaisvaste kemoterapiaan (%) (95 % CI)	67,8 (60,4 - 74,6)	53,6 (46,0 - 61,0)

***p-arvo	0,006	
Paras kokonaisvaste tutkimushoitoon [kemoterapia ± sädehoito] (%) (95 % CI)	72,3 (65,1 – 78,8)	58,6 (51,0 – 65,8)
***p-arvo	0,006	
Mediaani vasteen kesto kemoterapia ± sädehoito (kuukausia) (95 % CI)	n = 128 15,7 (13,4 - 24,6)	n = 106 11,7 (10,2 - 17,4)
Riskisuhde (95 % CI)	0,72 (0,52 – 0,99)	
**p-arvo	0,0457	

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

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

\*\* Log-rank-testi

\*\*\* Khiin neliö -testi

### *Elämänlaatuparametrit*

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

### *Kliiniset hyötyparametrit*

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

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

- Induktiokemoterapia, jonka jälkeen annetaan kemosädehoitoa (TAX 324)

Dosetakselin turvallisuutta ja tehoa paikallisesti levinneen pään ja kaulan alueen levyepiteelisyövän (SCCHN) induktiohoidossa tutkittiin satunnaistetussa avoimessa faasin III monikeskustutkimuksessa (TAX324). Tässä tutkimuksessa 501 potilasta, joilla oli paikallisesti levinyt SCCHN ja joiden suorituskykyluokka WHO:n asteikolla oli 0 tai 1, satunnaistettiin kahteen tutkimusryhmään. Tutkimuspopulaatiossa oli potilaita, joiden kasvainta ei voinut teknisistä syistä leikata, potilaita, joiden parantamismahdollisuudet kirurgisesti olivat huonot ja potilaita, joiden hoidon tavoitteena oli ko. elimen säilyttäminen. Tehokkuus- ja turvallisuusarviossa keskityttiin ainostaan elossaolopäätetapahtumiin ja ko. elimen säilyttämisen onnistumista ei virallisesti arvioitu. Dosetakseli-ryhmään kuuluneet potilaat saivat dosetakselia (T) 75 mg/m<sup>2</sup> laskimoinfuusiona päivänä 1, jonka jälkeen annettiin sislplatiinia (P) 100 mg/m<sup>2</sup> 30 minuutin – 3 tunnin laskimonsisäisenä infuusiona, jonka jälkeen annettiin jatkuvana laskimonsisäisenä infuusiona 5-fluorourasiilia (F) 1000 mg/m<sup>2</sup>/vrk päivien 1–4 ajan. Hoito toistettiin 3 viikon välein 3 sykliä. Kaikki potilaat, joilla ei ollut etenevää tautia, saivat protokollan mukaista kemosädehoitoa. Vertailuryhmään kuuluneet potilaat saivat sislplatiinia (P) 100 mg/m<sup>2</sup> 30 minuutin – 3 tunnin laskimonsisäisenä infuusiona päivänä 1, jonka jälkeen annettiin jatkuvana laskimonsisäisenä infuusiona 5-fluorourasiilia (F) 1000 mg/m<sup>2</sup>/vrk päivien 1-5 ajan. Hoito toistettiin 3 viikon välein 3 sykliä. Kaikki potilaat, joilla ei ollut etenevää tautia, saivat protokollan mukaista kemosädehoitoa. Molempiin hoitoryhmiin kuuluvat potilaat saivat 7 viikkoa kemosädehoitoa, jonka jälkeen annettiin induktiokemoterapiaa 3-8 viikkoa viimeisen kemoterapiasyklin alkamisen jälkeen (päivät 22 – 56 viimeisestä syklistä). Sädehoidon aikana annettiin karboplatiinia (AUC 1,5) viikoittain yhden tunnin laskimonsisäisenä infuusiona enintään 7 annosta. Sädetyks annettiin kerran päivässä annettavana fraktion (2 Gy /vrk, 5 päivää viikossa 7 viikon ajan, kokonaisannoksen ollessa 70 – 72 Gy). Primaarikasvaimen operaatio ja/tai neck-dissektio oli mahdollista milloin tahansa kemosädehoidon lopettamisen jälkeen. Kaikki dosetakselitutkimusryhmään kuuluneet potilaat saivat antibiootteja profylaktisesti. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli elossaolo (OS, overall survival), joka oli merkittävästi pidempi (log rank -testi,  $p = 0,0058$ ) dosetakselia sisältävässä hoidossa verattuna PF:ään (mediaani OS: 70,6 vs. 30,1 kuukautta). Kuolleisuuden riski

väheni 30 % verrattuna PF:ään (riskisuhde (HR) = 0,70, 95 % luottamusväli (CI) = 0,54 – 0,90) 41,9 kuukauden mediaani seuranta- aikana. Toissijainen päätetapahtuma PFS osoitti, että riski taudin etenemiseen tai kuolemaan väheni 29 %:a ja PFS:n mediaani parani 22 kuukautta (35,5 kuukautta TPF:llä ja 13,1 kuukautta PF:llä). Tämä oli merkitsevää myös tilastollisesti (HR = 0,71; 95 % CI 0,56 – 0,90; log rank -testi p = 0,004).  
Tehokkuustulokset on esitetty alla olevassa taulukossa.

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

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

Riskisuhde pienempi kuin 1 suosii dosetakseli + sisplatiini + fluorourasiilihoitoa

\* Adjustoimaton log-rank-testi

\*\* Adjustoimaton log-rank-testi, ei adjustoitu monimuuttujille

\*\*\* Khiin neliö -testi, ei adjustoitu monimuuttujille

NA – ei sovellettavissa (not applicable)

### Pediatriset p otilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset dosetakselin käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa rintasyövässä, ei-pienisoluisessa keuhkosityövässä, eturauhassyövässä, mahalaukun karsinoomassa tai pään ja kaulan alueen syövässä, lukuun ottamatta tyyppin II ja III vähän erilaistunutta nenänielun karsinoomaa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Imeytyminen

Dosetakselin farmakokinetiikkaa on arvioitu syöpäpotilailla, jotka ovat saaneet 20 – 115 mg/m<sup>2</sup>:n annoksia faasin I tutkimuksissa. Dosetakselin kineettinen profiili on annoksesta riippumaton ja vastaa farmakokineettista kolmitilamallia, joissa  $\alpha$ -,  $\beta$ - ja  $\gamma$ - (terminaali) vaiheen puoliintumisaajat ovat vastaavasti 4 min, 36 min ja 11,1 – 17,5 tuntia, kun näytteitä otetaan 24 tunnin ajan. Lisätutkimuksessa, jossa arvioitiin dosetakselin farmakokinetiikkaa samankaltaisilla annoksilla (75–100 mg/m<sup>2</sup>) potilailla, mutta pidemmän ajanjakson aikana (yli 22 päivän ajan), todettiin pidempi 91–120 tunnin keskimääräinen eliminaation terminaalinen puoliintumisaika. Myöhäinen vaihe johtuu osaksi dosetakselin suhteellisen hitaasta poistumisesta perifeerisestä tilasta.

### Jakautuminen

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

### Eliminaatio

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

### Erityisryhmät

#### *Ikä ja sukupuoli*

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

#### *Maksan vajaatoiminta*

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

#### *Nesteen kerääntyminen elimistöön*

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

### Yhdistelmähoito

#### *Doksorubisiini*

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

#### *Kapesitabiini*

Faasin I -tutkimuksessa, jossa selvitettiin kapesitabiinin vaikutusta dosetakselin farmakokinetiikkaan ja päinvastoin, ei havaittu kapesitabiinilla olevan vaikutusta dosetakselin farmakokinetiikkaan (C<sub>max</sub> ja AUC) eikä dosetakselilla kapesitabiinin päämetaboliitin, 5'-DFUR:n farmakokinetiikkaan.

### *Sisplatiini*

Dosetakselin puhdistuma yhdistelmähoitossa sisplatiinin kanssa oli samanlainen kuin monoterapian jälkeen. Sisplatiinin farmakokineettinen profiili annosteltuna pian dosetakseli-infuusion jälkeen on samanlainen kuin sisplatiinilla yksinään.

### *Sisplatiini ja 5-fluorourasiili*

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

### *Prednisoni ja deksametasoni*

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

### *Prednisoni*

Prednisonilla ei havaittu vaikutusta dosetakselin farmakokinetiikkaan.

## **5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Dosetakselin mahdollista karsinogeenisuutta ei ole tutkittu.

Dosetakselin on osoitettu olevan genotoksinen aneugeenisellä mekanismilla *in vitro* mikronukleus- ja kromosomiberraatio-testissä CHO-K1-soluissa ja *in vivo* mikronukleustestissä hiirellä.

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

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Polysorbaatti 80

Vedetön etanoli

Sitruunahappo, vedetön (E330)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

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

### **6.3 Kestoaika**

#### Avaamaton injektiopullo

Täyttökoko 20 mg/1 ml: 18 kuukautta

Täyttökoko 80 mg/4 ml: 2 vuotta

Täyttökoko 160 mg/8 ml: 2 vuotta

#### Injektiopullon avaamisen jälkeen

Jokainen injektiopullo on kertakäyttöön. Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulisi käyttää välittömästi. Jos lääkevalmistetta ei käytetä välittömästi, valmisteen säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eikä säilytysaika tavallisesti saa ylittää 24 tuntia 2 – 8°C:n lämpötilassa.

Kemiallinen ja fysikaalinen stabiilisuus on osoitettu olevan 4 viikkoa säilytettäessä 2 – 8°C:ssa.

#### Infuusiopussiin lisäämisen jälkeen

Mikrobiologisesti kannalta valmiste tulisi käyttää välittömästi. Jos lääkevalmistetta ei käytetä välittömästi, valmisteen säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eikä säilytysaika tavallisesti saa ylittää 24 tuntia 2 – 8°C:n lämpötilassa, ellei laimennusta ole tehty valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Kemiallinen ja fysikaalinen stabiilius on osoitettu polyolefiinipusseissa olevan 72 tuntia säilytettäessä 2 – 8°C:ssa ja 8 tuntia 25°C:ssa.

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

#### 6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Ei saa jäätyä.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

#### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskootti)

Injektiopullo, joka on kirkasta tyyppin I lasia ja jossa on klorobutyyl-kumikorkki, alumiinisineti ja muovinen repäisysuojus. Injektiopullo sisältää 1 ml konsentraattia.

Injektiopullo, joka on kirkasta tyyppin I lasia ja jossa on klorobutyyl-kumikorkki, alumiinisineti ja muovinen repäisysuojus. Injektiopullo sisältää 4 ml konsentraattia.

Injektiopullo, joka on kirkasta tyyppin I lasia ja jossa on klorobutyyl-kumikorkki, alumiinisineti ja muovinen repäisysuojus. Injektiopullo sisältää 8 ml konsentraattia.

Jokainen kotelo sisältää yhden injektiopullon.

Kaikkia pakkauskokoja ei ole välttämättä myynnissä.

#### 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Dosetakseli on syöpälääke ja kuten muidenkin potentiaalisesti toksisten yhdisteiden yhteydessä, varovaisuutta on noudatettava käsiteltäessä dosetakselia ja valmistettaessa dosetakseli-liuoksia. Käsineitten käyttöä suositellaan.

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

#### Laskimoon annettavan infuusion valmistaminen

##### Infuusioliuoksen valmistaminen

ÄLÄ KÄYTÄ sellaisia dosetakselia sisältäviä lääkevalmisteita, joissa on 2 injektiopulloa (konsentraatti ja liuotin) tämän lääkevalmisteen kanssa.

- Docetaxel Nordic 20 mg/ml infuusiokonsentraatti liuosta varten, joka sisältää vain yhden 1 ml:n (20 mg/1 ml) injektiopullon.
- Docetaxel Nordic 20 mg/ml infuusiokonsentraatti liuosta varten, joka sisältää vain yhden 4 ml:n (80 mg/4 ml) injektiopullon.
- Docetaxel Nordic 20 mg/ml infuusiokonsentraatti liuosta varten, joka sisältää vain yhden 8 ml:n (160 mg/8 ml) injektiopullon.

**Docetaxel Nordic 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten EI vaadi laimentamista erillisellä liuottimella, vaan se laimennetaan lisäämällä tarvittava määrä konsentraattia infuusionesteeseen.**

Jokainen injektiopullo on kertakäyttöinen ja tarkoitettu käytettäväksi välittömästi.

Jos injektiopulloja on säilytetty jääkaapissa, anna tarvittavan määrän dosetakselikoteloita olla 20 – 25°C:n lämpötilassa viisi minuuttia ennen käyttöönottoa.

Potilaan tarvitsema annos saattaa vaatia useamman kuin yhden injektiopullon dosetakseli-infuusiokonsentraattia liuosta varten. Vedä aseptisesti tarvittava määrä dosetakseli-infuusiokonsentraattia liuosta varten kalibroidulla injektioruiskulla, johon on asetettu 21G-neula.

**Jokainen ml lääkevalmistetta sisältää 20 mg dosetakselia.**

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

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

Sekoita infuusiopussin tai -pullon sisältö heiluttelemalla sitä edestakaisin.

Infuusiopussin liuos on käytettävä 8 tunnin sisällä 25°C:ssa. Tähän aikaan sisältyy 1 tunnin infuusioaika.

Vaikka kosketusaika on hyvin lyhyt, varoimenpiteenä suositellaan vain PVC:tä sisältämättömien letkujen ja infuusiovälineiden käyttöä.

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

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Nordic Group B.V.  
Siriusdreef 41  
2132 WT Hoofddorp  
Alankomaat

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

30350

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

2015-01-13

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

06/2024

48



07.06.2024

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Docetaxel Nordic 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml koncentrat innehåller 20 mg docetaxel.

En injektionsflaska med 1 ml koncentrat innehåller 20 mg docetaxel.

En injektionsflaska med 4 ml koncentrat innehåller 80 mg docetaxel.

En injektionsflaska med 8 ml koncentrat innehåller 160 mg docetaxel.

#### Hjälpämne med känd effekt:

Varje 1 ml injektionsflaska av koncentratet innehåller 0,5 ml vattenfri etanol (395 mg).

Varje 4 ml injektionsflaska av koncentratet innehåller 2 ml vattenfri etanol (1580 mg).

Varje 8 ml injektionsflaska av koncentratet innehåller 4 ml vattenfri etanol (3160 mg).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Koncentratet är en gul till gulbrun, klar, oljeaktig lösning.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

##### Bröstcancer

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

- operabel nodpositiv bröstcancer
- operabel nodnegativ bröstcancer.

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

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

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

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

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

#### Icke-småcellig lungcancer

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

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

#### Prostatacancer

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

Docetaxel i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT), med eller utan prednison eller prednisolon, är indicerat för behandling av patienter med metastaserande hormonkänslig prostatacancer.

#### Magsäckscancer av adenocarcinomtyp

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

#### Huvud- och halscancer

Docetaxel i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil är avsett för induktionsbehandling av patienter med lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud-halsregionen.

### **4.2 Dosering och administreringssätt**

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

#### Dosering

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

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

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

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

Docetaxel ges som infusion under en timme var tredje vecka.

### Bröstcancer

För adjuvant behandling av operabel nodpositiv och nodnegativ bröstcancer är den rekommenderade dosen av docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> administrerat 1 timme efter doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> och cyklofosamid 500 mg/m<sup>2</sup> var tredje vecka i 6 cykler (TAC regim) (se Dosjustering under behandling).

För behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer är den rekommenderade dosen av docetaxel monoterapi 100 mg/m<sup>2</sup>. I första linjens behandling ges 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxel i kombination med doxorubicin (50 mg/m<sup>2</sup>).

I kombination med trastuzumab är den rekommenderade dosen av docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> var tredje vecka, med trastuzumab som administreras varje vecka. I den pivotala studien gavs den första infusionen av docetaxel dagen efter den första dosen av trastuzumab. De följande doserna av docetaxel gavs omedelbart efter slutförd infusion av trastuzumab, om den föregående dosen av trastuzumab tolererades väl. För dosering och administrering av trastuzumab, se produktresumén.

I kombination med capecitabin är den rekommenderade dosen av docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> var tredje vecka, kombinerat med capecitabin i dosen 1250 mg/m<sup>2</sup> två gånger dagligen (inom 30 minuter efter måltid) i två veckor följt av en veckas viloperiod. För beräkning av capecitabindos baserad på kroppsytta, se produktresumén för capecitabin.

### Icke-småcellig lungcancer

För patienter som tidigare ej fått kemoterapi och behandlas mot icke-småcellig lungcancer är den rekommenderade doseringen 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxel omedelbart följt av 75 mg/m<sup>2</sup> cisplatin under 30-60 minuter. Vid behandling efter svikt på tidigare platinabaserad kemoterapi är den rekommenderade dosen 75 mg/m<sup>2</sup> som monoterapi.

### Prostatacancer

#### *Metastaserande kastrationsresistent prostatacancer*

Den rekommenderade dosen är 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxel. Administrering av 5 mg prednison eller prednisolon peroralt två gånger dagligen sker fortlöpande (se avsnitt 5.1).

#### *Metastaserande hormonkänslig prostatacancer*

Den rekommenderade dosen är 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxel var tredje vecka i sex behandlingsomgångar. Administrering av 5 mg prednison eller prednisolon peroralt två gånger dagligen kan ske fortlöpande.

### Magsäckscancer av adenocarcinomtyp

Den rekommenderade dosen är 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxel givet som en en-timmars infusion, följt av cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup>, som en 1-3 timmars infusion (båda endast dag 1) följt av 5-fluorouracil 750 mg/m<sup>2</sup> dagligen givet som en 24-timmars kontinuerlig infusion under 5 dagar som startar efter cisplatininfusionen. Behandlingen upprepas var tredje vecka. Patienter måste premedicineras med antiemetika och lämplig hydrering före cisplatininfusion. G-CSF bör ges profylaktiskt för att minska risken för hematologisk toxicitet (se även Dosjustering under behandling).

### Huvud- och halscancer

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

- Induktionsbehandling med cytostatika följt av radioterapi (TAX 323)  
Vid induktionsbehandling av inoperabel lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud- och halsregionen, rekommenderas dosen 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxel givet som en en-timmes infusion, följt av cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup>, som en en-timmes infusion dag ett, följt av 5-fluorouracil 750 mg/m<sup>2</sup> givet som en kontinuerlig infusion under 5 dagar. Denna behandlingsregim administreras var 3:e vecka i 4 cykler. Efter behandling med cytostatika bör patienterna behandlas med radioterapi.
- Induktionsbehandling med cytostatika följt av kemoradioterapi (TAX 324)  
Vid induktionsbehandling av lokalt avancerad (icke resektabel, låg sannolikhet för kirurgisk bot, organsparande syfte) skivepitelcancer i huvud- och halsregionen, rekommenderas dosen 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxel givet som en en-timmes infusion, följt av cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup>, som en 30-minuters till 3-timmars infusion dag ett, följt av 5-fluorouracil 1000 mg/m<sup>2</sup> givet som en kontinuerlig infusion från dag 1 till dag 4. Denna behandlingsregim administreras var 3:e vecka i 3 cykler. Efter behandling med cytostatika bör patienterna behandlas med kemoradioterapi.

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

### Dosjustering under behandling

#### Allmänt

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

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

#### Adjuvant behandling för bröstcancer

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

#### I kombination med cisplatin

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

#### I kombination med capecitabin

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

För dosändringar av trastuzumab, se produktresumén för trastuzumab.

### I kombination med cisplatin och 5-fluorouracil

Om en episod av febril neutropeni, långdragen neutropeni eller neutropen infektion inträffar trots G-CSF-behandling, bör docetaxeldosen reduceras från 75 till 60 mg/m<sup>2</sup>. Vid upprepade episoder av komplicerad neutropeni, bör docetaxeldosen reduceras från 60 till 45 mg/m<sup>2</sup>. Vid trombocytopeni av grad 4 bör docetaxeldosen reduceras från 75 till 60 mg/m<sup>2</sup>. Patienter bör inte behandlas igen med upprepade cykler av docetaxel förrän neutrofiler återhämtat sig till en nivå > 1 500 celler/mm<sup>3</sup> och trombocyter återhämtat sig till en nivå > 100 000 celler/mm<sup>3</sup>. Avsluta behandlingen om dessa toxiciteter blir långvariga. (Se avsnitt 4.4.)

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

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

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

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

### Särskilda patientgrupper:

#### Patienter med nedsatt leverfunktion

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

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

#### Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av docetaxel vid nasofaryngeal cancer för barn i åldern 1 månad upp till 18 år har ännu inte fastställts.

Det finns ingen relevant användning av docetaxel för barn för indikationerna bröstcancer, icke-småcellig lungcancer, prostatacancer, magsäckscancer och huvud-halscancer som inte inkluderar typ II och III lågt differentierad nasofaryngeal cancer.

### Äldre

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys föreligger inga särskilda rekommendationer för behandling av äldre. I kombination med capecitabin rekommenderas en reduktion av startdosen av capecitabin till 75% av beräknad fulldos hos patienter som är 60 år eller äldre (se produktresumén för capecitabin).

### Administreringssätt

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

## **4.3 Kontraindikationer**

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

Docetaxel skall inte ges till patienter med antal neutrofila granulocyter  $< 1,5 \times 10^9/l$ .

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

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

## **4.4 Varningar och försiktighet**

För bröstcancer och icke-småcellig lungcancer kan premedicinering i form av en peroral kortikosteroid såsom dexametason 16 mg per dag (t.ex. 8 mg två gånger dagligen) i 3 dagar med början en dag före administrering av docetaxel, om ej kontraindicerat, minska incidensen och svårighetsgraden av vätskeretention liksom svårighetsgraden av överkänslighetsreaktioner. För prostatacancer är premedicineringen dexametason 8 mg peroralt 12 timmar, 3 timmar och 1 timme före infusion med docetaxel (se avsnitt 4.2).

### Hematologi

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

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

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

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

## Gastrointestina reaktioner

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

## Överkänslighet

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

## Hud

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

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

## Vätskeretention

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

## Andningspåverkan

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

## Patienter med leverinsufficiens

Patienter som behandlas med docetaxel vid en dos av 100 mg/m<sup>2</sup> som monoterapi och som har transaminaser (ALAT och/eller ASAT) högre än 1,5 gånger den övre normalvärdesgränsen samtidigt med alkaliska fosfataser på mer än 2,5 gånger den övre normalvärdesgränsen, löper högre risk att utveckla svåra biverkningar såsom "toxic deaths" inkluderande sepsis och gastrointestinal blödning vilken kan vara livshotande, febril neutropeni, infektioner, trombocytopeni, stomatit och



asteni. Därför är den rekommenderade dosen av docetaxel till patienter med förhöjda levervärden 75 mg/m<sup>2</sup> och leverfunktionstester bör göras innan behandlingen påbörjas och före varje cykel (se avsnitt 4.2).

Till patienter med serumbilirubin högre än normalvärdesgränsen och/eller ASAT/ALAT-värden på mer än 3,5 gånger den övre normalvärdesgränsen som samtidigt har alkaliska fosfataser högre än 6 gånger övre normalvärdesgränsen, kan ingen rekommendation angående dosreduktion ges och docetaxel bör ej användas om inte strikt indikation föreligger.

I den pivotala kliniska prövningen där man kombinerade cisplatin och 5-fluorouracil för behandling av patienter med adenocarcinom i magsäcken, exkluderades patienter med ALAT och/eller ASAT > 1,5 x ULN i kombination med alkaliska fosfataser > 2,5 x ULN, och bilirubin > 1 x ULN. För dessa patienter, kan ingen dosreduktion rekommenderas och docetaxel bör endast användas om strikt indikation föreligger. Inga data finns tillgängliga för patienter med nedsatt leverfunktion som behandlats med docetaxel i kombination, vid de övriga indikationerna.

### Patienter med njurinsufficiens

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

### Centrala nervsystemet

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

### Hjärttoxicitet

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

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

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

Initial hjärtanalys rekommenderas innan behandlingsstart.

### Ögonpåverkan

Cystiskt makulaödem (CMO) har rapporterats hos patienter som behandlats med docetaxel. Patienter med nedsatt syn ska snarast genomgå en noggrann oftamologisk undersökning. I fall där CMO diagnosticeras ska behandlingen med docetaxel avslutas och lämplig behandling sättas in (se avsnitt 4.8).

### Sekundära primära maligniteter

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

### Tumörlyssyndrom

Tumörlyssyndrom har rapporterats med docetaxel efter den första eller den andra cykeln (se avsnitt 06/2024

4.8). Patienter med risk för tumörlyssyndrom (t.ex. med nedsatt njurfunktion, hyperuricemi, stor tumörbörda, snabb progression) bör övervakas noggrant. Korrigering av dehydrering och behandling av höga urinsyranivåer rekommenderas innan behandlingen påbörjas.

### Övrigt

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

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

### Ytterligare försiktighetsåtgärder vid adjuvant behandling av bröstcancer

#### *Svåra neutropenier*

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

#### *Gastrointestinala reaktioner*

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

#### *Kronisk hjärtinsufficiens (CHF)*

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

#### *Patienter med 4+ noder*

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

### Äldre

#### *Försiktighetsåtgärder vid adjuvant behandling av bröstcancer*

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

#### *Försiktighetsåtgärder vid behandling av kastrationsresistent prostatacancer*

Av de 333 patienter som behandlades med docetaxel var tredje vecka i en prostatacancerstudie, var 209 patienter 65 år eller äldre och 68 patienter äldre än 75 år. Incidensen av relaterade nagelförändringar var  $\geq 10\%$  högre hos patienter  $\geq 65$  år jämfört med yngre patienter som behandlades med docetaxel var tredje vecka. Incidensen av relaterad feber, diarré, anorexi och perifert ödem var  $\geq 10\%$  högre hos patienter som var 75 år eller äldre jämfört med patienter yngre än 65 år.

#### *Försiktighetsåtgärder vid behandling av hormonkänslig prostatacancer*

Av de 545 patienter som behandlades med docetaxel var tredje vecka i en hormonkänslig prostatacancerstudie (STAMPEDE) var 296 patienter 65 år eller äldre och 48 patienter var 75 år eller äldre. Fler patienter i åldern  $\geq 65$  år i docetaxelarmen rapporterade överkänslighetsreaktion, neutropeni, anemi, vätskeretention, dyspné och nagelförändringar jämfört med patienter under 65 år. Ingen av dessa frekvensökningar nådde 10% skillnad mot kontrollarmen. Hos patienter som var 75 år eller äldre rapporterades, i jämförelse med yngre patienter, neutropeni, anemi, diarré, dyspné

och övre luftvägsinfektioner med en större förekomst (minst 10% högre).

#### *Försiktighetsåtgärder vid behandling av adenocarcinom i magsäcken*

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

#### Hjälpämnen

1 ml – injektionsflaska:

Detta läkemedel innehåller 50 vol % etanol (alkohol) d.v.s. upp till 395 mg per injektionsflaska, vilket motsvarar 10 ml öl eller 4 ml vin.

4 ml – injektionsflaska:

Detta läkemedel innehåller 50 vol % etanol (alkohol) d.v.s. upp till 1 580 mg per injektionsflaska, vilket motsvarar 40 ml öl eller 16 ml vin.

8 ml – injektionsflaska:

Detta läkemedel innehåller 50 vol% etanol (alkohol) d.v.s. upp till 3 160 mg per injektionsflaska, motsvarande 80 ml öl eller 33 ml vin per injektionsflaska.

Skadligt för personer som lider av alkoholism.

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

Hänsyn bör tas till möjliga effekter på det centrala nervsystemet.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

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

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

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

Farmakokinetiken av docetaxel i närvaro av prednison har studerats hos patienter med metastaserande prostatacancer. Docetaxel metaboliseras av CYP3A4 och det är känt att prednison inducerar CYP3A4. Någon statistiskt signifikant effekt av prednison på docetaxels farmakokinetik har ej observerats.

Docetaxel är höggradigt proteinbundet (> 95%). Eventuella *in vivo*-interaktioner mellan docetaxel

och andra samtidigt administrerade läkemedel har inte undersökts. Emellertid har *in vitro*-interaktioner med starkt proteinbundna substanser, såsom erytromycin, difenhydramin, propranolol, propafenon, fenytoin, salicylat, sulfametoxazol och natriumvalproat, inte visat sig påverka proteinbindningen av docetaxel. Detta gäller även dexametason. Docetaxel påverkar inte bindningen av digitoxin.

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

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Fertila kvinnor/Preventivmedel till män och kvinnor

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

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

##### Graviditet

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

##### Amning

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

##### Fertilitet

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

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

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

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen för alla indikationer

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

- 1312 respektive 121 patienter som behandlats med 100 mg/m<sup>2</sup> respektive 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxel som monoterapi
- 258 patienter som erhöll docetaxel i kombination med doxorubicin
- 406 patienter som erhöll docetaxel i kombination med cisplatin
- 92 patienter som erhöll docetaxel i kombination med trastuzumab
- 255 patienter som erhöll docetaxel i kombination med capecitabin
- 332 patienter (TAX 327) som erhöll docetaxel i kombination med prednison eller prednisolon (kliniskt viktiga behandlingsrelaterade biverkningar redovisas)
- 1276 patienter (744 och 532 i TAX 316 respektive GEICAM 9805) som erhöll docetaxel i kombination med doxorubicin och cyklofosamid (kliniskt viktiga behandlingsrelaterade oönskade händelser är presenterade)
- 300 magsäckscancer patienter (221 patienter i fas III-delen och 79 patienter i fas II-delen av studien) som erhöll docetaxel i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil (kliniskt viktiga behandlingsrelaterade oönskade händelser är presenterade)
- 174 och 251 huvud- och halscancerpatienter som erhöll docetaxel i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil (kliniskt viktiga behandlingsrelaterade oönskade händelser är presenterade).
- 545 patienter (STAMPEDE-studien) som erhöll docetaxel i kombination med prednison eller prednisolon och ADT.

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

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

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

De vanligaste rapporterade biverkningarna av docetaxel i singelterapi är: neutropeni (som var reversibel och icke kumulativ: mediantiden till nadirvärde var 7 dagar och mediandurationen av allvarlig neutropeni ( $< 500$  celler/mm<sup>3</sup>) var 7 dagar), anemi, alopeci, illamående, kräkning, stomatit, diarré och asteni. Svårighetsgraden av biverkningar av docetaxel kan öka när docetaxel ges i kombination med andra cytostatiska medel.

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

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

Vid kombination med ADT och med prednison eller prednisolon (STAMPEDE-studien) redovisas biverkningar som inträffade under de sex behandlingscyklerna med docetaxel och som har minst 2% högre incidens i docetaxelbehandlingsarmen jämfört med kontrollarmen med användning av CTCAE-betygsskalan.

Följande biverkningar observeras vanligen för docetaxel:

### Immunsystemet:

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

### Centrala och perifera nervsystemet:

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

### Hud och subkutan vävnad:

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

### Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället:

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

### Tabell över biverkningar vid bröstcancer för docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> monoterapi

<b>MedDRA organsystem klassificering</b>	<b>Mycket vanliga biverkningar</b>	<b>Vanliga biverkningar</b>	<b>Mindre vanliga biverkningar</b>
Infektioner och infestationer	Infektioner (G3/4: 5,7%; inklusive sepsis och pneumoni, dödlig utgång hos 1,7%)	Infektion associerad med G4 neutropeni (G3/4: 4,6%)	
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G4: 76,4%); Anemi (G3/4: 8,9%); Febril neutropeni	Trombocytopeni (G4: 0,2%)	
Immunsystemet	Hypersensitivitet (G3/4: 5,3%)		
Metabolism och nutrition	Anorexi		

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3: 4,1%); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 4%) Smakförändring (svår 0,07%)		
Hjärtat		Arytmi (G3/4: 0,7%)	Hjärtsvikt
Blodkärl		Hypotoni; Hypertension; Blödning	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné (svår 2,7%)		
Magtarmkanalen	Stomatit (G3/4: 5,3%); Diarré (G3/4: 4%); Illamående (G3/4: 4%); Kräkning (G3/4: 3%)	Förstoppning (svår 0,2%); Buksmärta (svår 1%); Gastrointestinal blödning (svår 0,3%)	Esofagit (svår 0,4%)
Hud och subkutan vävnad	Alopeci; Hudreaktioner (G3/4: 5,9%); Nagelförändringar (svåra 2,6%)		
Muskuloskeletal systemet och bindväv	Myalgi (svår 1,4%)	Artralgi	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vätskeretention (svår 6,5%); Asteni (svår 11,2%); Smärta	Reaktion på infusionsstället; bröstmärta utan hjärtpåverkan (svår 0,4%)	
Undersökningar		G3/4 bilirubin stegring (< 5%); G3/4 stegring av alkaliska fosfataser (< 4%); G3/4 ASAT stegring (< 3%); G3/4 ALAT stegring (< 2%)	

#### Beskrivning av utvalda biverkningar vid bröstcancer för docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> monoterapi

##### *Blodet och lymfsystemet*

Sällsynta: Blödningar associerade med G3/4 trombocytopeni.

##### *Centrala och perifera nervsystemet*

Dokumentation avseende reversibilitet finns tillgänglig för 35,3% av patienterna som utvecklat neurotoxicitet efter behandling med docetaxel monoterapi 100 mg/m<sup>2</sup>. Biverkningarna var spontant reversibla inom 3 månader.

### Hud och subkutan vävnad:

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

### Allmänna symtom och/eller symptom vid administreringsstället:

Kumulativ mediandos till avbrott i behandlingen var mer än 1000 mg/m<sup>2</sup> och tiden till dess att vätskeretentionen gick tillbaka var i median 16,4 veckor (spridning 0-42 veckor). Debuten av måttlig till svår vätskeretention är fördröjd hos patienter med premedicinering (kumulativ mediandos 818,9 mg/m<sup>2</sup>) jämfört med patienter utan premedicinering (kumulativ mediandos 489,7 mg/m<sup>2</sup>). Vätskeretention har dock rapporterats under tidiga behandlingscykler hos några patienter.

Tabell över biverkningar vid icke småcellig lungcancer för docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> monoterapi

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektioner (G3/4: 5%)	
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G4: 54,2%); Anemi (G3/4: 10,8%); Trombocytopeni (G4: 1,7%)	Febril neutropeni
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktioner (inga svåra)
Metabolism och nutrition	Anorexi	
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 0,8%);	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 2,5%);
Hjärtat		Arytmi (inga svåra)
Blodkärl		Hypotoni
Magtarmkanalen	Illamående (G3/4: 3,3%); Stomatit (G3/4: 1,7%); Kräkning (G3/4: 0,8%); Diarré (G3/4: 1,7%)	Förstoppning
Hud och subkutan vävnad	Alopeci; Hudreaktioner (G3/4: 0,8%)	Nagelförändringar (svåra 0,8%)
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi
Allmänna symtom och/eller symptom vid administreringsstället	Asteni (svår 12,4%); Vätskeretention (svår 0,8%); Smärta	
Undersökningar		G3/4 bilirubinstegring (<2%)

Tabell över biverkningar vid bröstcancer för docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> i kombination med doxorubicin

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektion (G3/4: 7,8%)		
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G4: 91,7%); Anemi (G3/4: 9,4%); Febril neutropeni; Trombocytopeni (G4: 0,8%)		
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktioner (G3/4: 1,2%)	



<b>MedDRA organsystem klassificering</b>	<b>Mycket vanliga biverkningar</b>	<b>Vanliga biverkningar</b>	<b>Mindre vanliga biverkningar</b>
Metabolism och nutrition		Anorexi	
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3: 0,4%)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0,4%)	
Hjärtat		Hjärtsvikt; Arytmi (inga svåra)	
Blodkärl			Hypotoni
Magtarmkanalen	Illamående (G3/4: 5%); Stomatit (G3/4: 7,8%); Diarré (G3/4: 6,2%); Kräkning (G3/4: 5%); Förstoppning		
Hud och subkutan vävnad	Alopeci; Nagelförändringar (svåra 0,4%); Hudreaktioner (inga svåra)		
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni (svår 8,1%); Vätskeretention (svår 1,2%); Smärta	Reaktion på infusionsstället	
Undersökningar		G3/4 bilirubinstegring (< 2,5%); G3/4 stegring av alkaliska fosfataser (< 2,5%)	G3/4 ASAT-stegring (< 1%); G3/4 ALAT-stegring (< 1%)

Tabell över biverkningar vid icke småcellig lungcancer för docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> i kombination med cisplatin

<b>MedDRA organsystem klassificering</b>	<b>Mycket vanliga biverkningar</b>	<b>Vanliga biverkningar</b>	<b>Mindre vanliga biverkningar</b>
Infektioner och infestationer	Infektioner (G3/4: 5,7%)		
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G4: 51,5%); Anemi (G3/4: 6,9%); Trombocytopeni (G4: 0,5%)	Febril neutropeni	
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner (G3/4: 2,5%)		
Metabolism och nutrition	Anorexi		
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3: 3,7%); Perifer motorisk neuropati		

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
	(G3/4: 2%)		
Hjärtat		Arytmi (G3/4: 0,7%)	Hjärtsvikt
Blodkärl		Hypotoni (G3/4: 0,7%)	
Magtarmkanalen	Illamående (G3/4: 9,6%); Kräkning (G3/4: 7,6%); Diarré (G3/4: 6,4%); Stomatit (G3/4: 2%)		
Hud och subkutan vävnad	Alopeci; Nagelförändringar (svåra 0,7%); Hudreaktioner (G3/4: 0,2%)		
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi (svår 0,5%)		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni (svår 9,9%); Vätskeretention (svår 0,7%); Feber (G3/4: 1,2%)	Reaktion på infusionsstället; Smärta	
Undersökningar		G3/4 bilirubinstegring (2,1%); G3/4 ALAT-stegring (1,3%)	G3/4 ASAT-stegring (0,5%); G3/4 stegring av alkaliska fosfataser (0,3%)

Tabell över biverkningar vid bröstcancer för docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> i kombination med trastuzumab

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G3/4: 32%); Febril neutropeni (omfattande neutropeni associerad med feber och behandling med antibiotika) eller neutropen sepsis	
Metabolism och nutrition	Anorexi	
Psykiska störningar	Sömlöshet	
Centrala och perifera nervsystemet	Parestesi; huvudvärk; förändring av smakkänsla; hypestesi	
Ögon	Ökat tårflöde; Konjunktivit	
Hjärtat		Hjärtsvikt
Blodkärl	Lymfödem	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Epistaxis; faryngolaryngeal smärta; nasofaryngit; dyspné; hosta; rinorré	

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
Magtarmkanalen	Illamående; diarré; kräkning; förstoppning; stomatit; dyspepsi; buksmärta	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci; erytem; hudutslag; nagelförändringar	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi; artralgi; smärta i extremiteterna; skelettsmärta; ryggsmärta	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni; perifert ödem; pyrexia; trötthet; slemhinneinflammation; smärta; influensaliknande symtom; bröstmärta; frossa	Letargi
Undersökningar	Viktökning	

Beskrivning av utvalda biverkningar vid bröstcancer för docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> i kombination med trastuzumab

*Hjärtat:*

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

*Blodet och lymfsystemet*

Mycket vanliga: Hematologisk toxicitet var ökad hos patienter som behandlades med trastuzumab och docetaxel jämfört med docetaxel i monoterapi (32% neutropeni grad 3/4 mot 22%, vid användning av NCI-CTC kriterier). Notera att detta troligen är en underskattning då docetaxel i monoterapi vid en dos på 100 mg/m<sup>2</sup> resulterar i neutropeni hos 97% av patienterna, 76% av grad 4, baserat nadir. Incidensen av febril neutropeni/neutropen sepsis var också ökad hos patienter behandlade med trastuzumab plus docetaxel (23% mot 17% för patienter behandlade med docetaxel i monoterapi).

Tabell över biverkningar vid bröstcancer för docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> i kombination med capecitabin

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer		Oral candidiasis (G3/4: < 1%)
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G3/4: 63%); Anemi (G3/4: 10%)	Trombocytopeni (G3/4: 3%)
Metabolism och nutrition	Anorexi (G3/4: 1%); Minskad aptit	Dehydrering (G3/4: 2%);
Centrala och perifera nervsystemet	Smakförändringar (G3/4: < 1%); Parestesi (G3/4: < 1%)	Yrsel; Huvudvärk (G3/4: < 1%); Perifer neuropati
Ögon	Ökat tårflöde	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Halsont (G3/4: 2%)	Dyspné (G3/4: 1%); hosta (G3/4: < 1%); epistaxis (G3/4: < 1%)
Magtarmkanalen	Stomatit (G3/4: 18%); Diarré (G3/4: 14%); Illamående (G3/4: 6%); Kräkning (G3/4: 4%); Förstoppning (G3/4: 1%); Buksmärta (G3/4: 2%); Dyspepsi	Smärta i övre buken; muntorrhet
Hud och subkutan vävnad	Hand-fotsyndrom (G3/4: 24%); alopeci (G3/4: 6%); nagelförändringar (G3/4: 2%)	Dermatit; erytematösa utslag (G3/4: < 1%); nagelfärgförändring; onykolys (G3/4: 1%)
Muskuloskeletal systemet och bindväv	Myalgi (G3/4: 2%); Artralgi (G3/4: 1%)	Smärta i extremiteterna (G3/4: < 1%); Ryggsmärta (G3/4: 1%)
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	Asteni (G3/4: 3%); Pyrexia (G3/4: 1%); Trötthet/svagheter (G3/4: 5%); Perifert ödem (G3/4: 1%)	Letargi; Smärta
Undersökningar		Viktnedgång; G3/4 bilirubinöverskott (9%)

Tabell över biverkningar vid metastaserande kastrationsresistent prostatacancer för docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> i kombination med prednison eller prednisolon

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektion (G3/4: 3,3%)	
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G3/4: 32%); Anemi (G3/4: 4,9%)	Trombocytopeni; (G3/4: 0,6%); Febril neutropeni
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktioner (G3/4: 0,6%)
Metabolism och nutrition	Anorexi (G3/4: 0,6%)	
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 1,2%) Smakförändringar (G3/4: 0%)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0%)
Ögon		Ökat tårflöde (G3/4: 0,6%)
Hjärtat		Minskning av vänster hjärtkammarfunktion

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
		(G3/4: 0,3%)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Epistaxis (G3/4: 0%); Dyspné (G3/4: 0,6%); Hosta (G3/4: 0%)
Magtarmkanalen	Illamående (G3/4: 2,4%); Diarré (G3/4: 1,2%); Stomatit/faryngit (G3/4: 0,9%); Kräkning (G3/4: 1,2%)	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci; Nagelförändringar (inga svåra)	Exfoliativt utslag (G3/4: 0,3%)
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Artralgi (G3/4: 0,3%); Myalgi (G3/4: 0,3%)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet (G3/4: 3,9%); Vätskeretention (svår: 0,6%)	

Tabell över biverkningar vid högrisk lokalt avancerad eller metastaserande hormonkänslig prostatacancer för docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> i kombination med prednison eller prednisolon och ADT (STAMPEDE-studien)

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G3-4: 12%); Anemi Febril neutropeni; (G3-4: 15%)	
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktioner (G3-4: 1%)
Endokrina systemet		Diabetes (G3-4: 1%)
Metabolism och nutrition		Anorexi
Psykiska störningar	Sömlöshet (G3: 1%)	
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati (≥G3: 2%) <sup>a</sup> Huvudvärk	Yrsel
Ögon		Dimsyn
Hjärtat		Hypotension (G3: 0%)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné (G3: 1%) Hosta (G3: 0%) Övre luftvägsinfektion (G3: 1%)	Faryngit (G3: 0%)
Magtarmkanalen	Diarré (G3: 3%) Stomatit (G3: 0%) Förstoppning (G3: 0%) Illamående (G3: 1%) Dyspepsi	Kräkningar (G3: 1%)

	Buksmärta (G3: 0%) Uppblåsthet	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci (G3 : 3%) <sup>a</sup> Nagelförändringar (G3 : 1%)	Hudutslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Letargi (G3-4: 2%); Influensaliknande symtom (G3: 0%) Asteni (G3: 0%) Vätskeretention	Feber (G3: 1%) Oral candidiasis Hypokalcemi (G3: 0%) Hypofosfatemi (G3-4: 1%) Hypokalemi (G3: 0%)

<sup>a</sup>Från GETUG AFU15-studien

Tabell över biverkningar vid bröstcancer för adjuvant behandling med docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> i kombination med doxorubicin och cyklofosamid hos patienter med nodpositiv (TAX 316) och nodnegativ (GEICAM 9805) bröstcancer – poolade data

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektion (G3/4: 2,4%); Neutropen infektion (G3/4: 2,6%)		
Blodet och lymfsystemet	Anemi (G3/4: 3%); Neutropeni (G3/4: 59,2%); Trombocytopeni (G3/4: 1,6%); Febril neutropeni (G3/4: NA)		
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktioner (G3/4: 0,6%)	
Metabolism och nutrition	Anorexi (G3/4: 1,5%)		
Centrala och perifera nervsystemet	Smakförändring (G3/4: 0,6%); Perifer sensorisk neuropati (G3/4: < 0,1%)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0%)	Syncope (G3/4: 0%); Neurotoxicitet (G3/4: 0%); Somnolens (G3/4: 0%)
Ögon	Konjunktivit (G3/4: < 0,1%)	Ökat tårflöde (G3/4: <0,1%)	
Hjärtat		Arytmi (G3/4: 0,2%)	
Blodkärl	Värmevallningar (G3/4: 0,5%)	Hypotoni (G3/4: 0%); Flebit (G3/4: 0%)	Lymfödem (G3/4: 0%)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Hosta (G3/4: 0%)	
Magtarmkanalen	Illamående (G3/4: 5,0%); Stomatit (G3/4: 6,0%); Kräkning (G3/4: 4,2%);	Buksmärta (G3/4: 0,4%).	

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
	Diarré (G3/4: 3,4%); Förstoppning (G3/4: 0,5%)		
Hud och subkutan vävnad	Alopeci (kvarstående: < 3%); Hudåkommor (G3/4: 0,6%); Nagelförändringar (G3/4: 0,4%).		
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi (G3/4: 0,7%); Artralgi (G3/4: 0,2%)		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Amenorré (G3/4: NA)		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni (G3/4: 10,0%); Feber (G3/4: NA); Perifert ödem (G3/4: 0,2%)		
Undersökningar		Viktökning (G3/4: 0%); Viktninskning (G3/4: 0,2%)	

Beskrivning av utvalda biverkningar vid bröstcancer för adjuvant behandling med docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> i kombination med doxorubicin och cyklofosamid hos patienter med nodpositiv (TAX 316) och nodnegativ (GEICAM 9805) bröstcancer

*Centrala och perifera nervsystemet:*

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

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

*Hjärtat*

I studie TAX 316 hade 26 patienter (3,5%) i TAC-armen och 17 patienter (2,3%) i FAC-armen utvecklat kronisk hjärtinsufficiens. Alla utom en patient i varje arm diagnosticerades med CHF mer än 30 dagar efter behandlingsperioden. Två patienter i TAC-armen och 4 patienter i FAC-armen avled på grund av hjärtsvikt.

I GEICAM 9805 studien, utvecklade 3 patienter (0,6%) i TAC-armen och 3 patienter (0,6%) i FAC-armen kronisk hjärtinsufficiens under uppföljningstiden. Vid slutet av uppföljningsperioden (faktisk median uppföljningstid på 10 år och 5 månader) hade inga patienter CHF i TAC-armen och 1 patient i TAC-armen hade avlidit på grund av dilaterad kardiomyopati och man observerade att CHF kvarstod hos 1 patient (0,2%) i FAC-armen.

#### *Hud och subkutan vävnad:*

I studie TAX 316 observerades alopeci vid uppföljning efter avslutad kemoterapi hos 687 av 744 TAC-patienter (92,3%) och hos 645 av 736 FAC-patienter (87,6%). I slutet av uppföljningsperioden (faktisk median uppföljningstid på 8 år), observerades pågående alopeci hos 29 TAC-patienter (3,9%) och 16 FAC patienter (2,2%).

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

#### *Reproduktionsorgan och bröstkörtel:*

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

#### *Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:*

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

I studie TAX316 uppkom lymfödem under behandlingsperioden och kvarstod i uppföljningsperioden efter avslutad kemoterapi hos 11 av 744 TAC-patienter (1,5%) och hos 1 av 736 FAC-patienter (0,1%). Vid slutet av uppföljningsperioden (den faktiska median uppföljningstiden på 8 år) observerades lymfödem vara kvarstående hos 6 TAC patienter (0,8%) och 1 FAC patient (0,1%).

I studien TAX316 uppstod asteni under behandlingsperioden och kvarstod i uppföljningsperioden efter avslutad kemoterapi hos 236 av 744 TAC-patienter (31,7%) och 180 av 736 FAC-patienter (24,5%). Vid slutet av uppföljningsperioden (den faktiska median uppföljningstiden på 8 år) observerades asteni vara kvarstående hos 29 TAC-patienter (3,9%) och 16 FAC-patienter (2,2%).

I studie GEICAM 9805 uppkom perifert ödem under behandlingsperioden och kvarstod i uppföljningsperioden hos 4 patienter (0,8%) i TAC-armen och hos 2 patienter (0,4%) i FAC-armen. Vid slutet av uppföljningsperioden (median uppföljningstid på 10 år och 5 månader) hade inga patienter (0%) i TAC-armen perifert ödem och det observerades vara kvarstående hos 1 patient (0,2%) i FAC-armen.

Lymfödem som uppkom under behandlingsperioden kvarstod i uppföljningsperioden hos 5 patienter (0,9%) i TAC-armen och 2 patienter (0,4%) i FAC-armen. Vid slutet av uppföljningsperioden observerades att lymfödem kvarstod hos 4 patienter (0,8%) i TAC-armen och hos 1 patient (0,2%) i FAC-armen. Asteni som uppkom under behandlingsperioden och kvarstod i uppföljningsperioden observerades hos 12 patienter (2,3%) i TAC-armen och 4 patienter (0,8%) i FAC-armen. Vid slutet av uppföljningsperioden observerades asteni vara kvarstående hos 2 patienter (0,4%) i TAC-armen och hos 2 patienter (0,4%) i FAC-armen.

#### *Akut leukemi / Myelodysplastiskt syndrom*

Efter 10 års uppföljning i studie TAX 316 hade akut leukemi rapporterats hos 3 av 744 TAC-patienter (0,4%) och hos 1 av 736 FAC-patienter (0,1%). En TAC-patient (0,1%) och 1 FAC-patient (0,1%) avled på grund av AML under uppföljningsperioden (median uppföljningstid 8 år). Myelodysplastiskt syndrom rapporterades hos 2 av 744 TAC-patienter (0,3%) och hos 1 av 736



FAC-patienter (0,1%). Efter 10 års uppföljning i GEICAM studien, utvecklades akut leukemi hos 1 av 532 (0,2%) patienter i TAC-armen. Inga fall rapporterades hos patienter i FAC-armen. Inga patienter diagnosticerades med myelodysplastiskt syndrom i någon av behandlingsgrupperna.

#### *Neutropena komplikationer*

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

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

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

#### Tabell över biverkningar vid adenocarcinom i magsäcken för docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil

<b>MedDRA organsystem klassificering</b>	<b>Mycket vanliga biverkningar</b>	<b>Vanliga biverkningar</b>
Infektioner och infestationer	Neutropen infektion; Infektion (G3/4: 11,7%)	
Blodet och lymfsystemet	Anemi (G3/4: 20,9%); Neutropeni (G3/4: 83,2%); Trombocytopeni (G3/4: 8,8%); Febril neutropeni	
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner (G3/4: 1,7%)	
Metabolism och nutrition	Anorexi (G3/4: 11,7%)	
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 8,7%)	Yrsel (G3/4: 2,3%); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 1,3%)
Ögon		Ökat tårflöde (G3/4: 0%)
Öron och balansorgan		Nedsatt hörsel (G3/4: 0%)
Hjärtat		Arytmi (G3/4: 1,0%)
Magtarmkanalen	Diarré (G3/4: 19,7%); Illamående (G3/4: 16%); Stomatit (G3/4: 23,7%); Kräkning (G3/4: 14,3%)	Förstoppning (G3/4: 1,0%); Gastrointestinal smärta (G3/4: 1,0%); Esofagit/dysfagit/odynofagi (G3/4: 0,7%)
Hud och subkutan vävnad	Alopeci (G3/4: 4,0%)	Utslag/klåda (G3/4: 0,7%); Nagelförändringar (G3/4: 0,7%); Hudexfoliering (G3/4: 0%)
Allmänna symtom och/eller	Letargi (G3/4: 19,0%);	

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
symtom vid administreringsstället	Feber (G3/4: 2,3%); Vätskeretention (svår/livshotande: 1%)	

Beskrivning av utvalda biverkningar vid adenocarcinom i magsäcken för docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil

*Blodet och lymfsystemet:*

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

Tabell över biverkningar vid huvud- och halscancer för docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil

- Induktionsbehandling med cytostatika följt av radioterapi (TAX 323)

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektion (G3/4: 6,3%); Neutropen infektion		
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)		Cancersmärta (G3/4: 0,6%)	
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G3/4:76,3%); Anemi (G3/4: 9,2%); Trombocytopeni (G3/4: 5,2%)	Febril neutropeni	
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktioner (inga allvarliga)	
Metabolism och nutrition	Anorexi (G3/4: 0,6%)		
Centrala och perifera nervsystemet	Dysgeusi/Parosmi; Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 0,6%);	Yrsel	
Ögon		Ökat tårflöde; Konjunktivit	
Öron och balansorgan		Nedsatt hörsel	
Hjärtat		Hjärtmuskelischemi (G3/4: 1,7%)	Arytmi (G3/4: 0,6%)
Blodkärl		Venösa sjukdomar (G3/4: 0,6%)	
Magtarmkanalen	Illamående (G3/4: 0,6%); Stomatit (G3/4: 4,0%); Diarré (G3/4: 2,9%);	Förstoppning; Esofagit/dysfagit/ odynofagi (G3/4: 0,6%); Gastrointestinal smärta; Dyspepsi;	

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
	Kräkning (G3/4: 0,6%)	Gastrointestinal blödning (G3/4: 0,6%)	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci (G3/4: 10,9%)	Utslag/klåda; Torr hud; Hudexfoliering (G3/4: 0,6%)	
Muskuloskeletal systemet och bindväv		Myalgi (G3/4: 0,6%)	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Letargi (G3/4: 3,4%); Pyrexia (G3/4: 0,6%); Vätskeretention; Ödem		
Undersökningar		Viktökning	

- Induktionsbehandling med cytostatika följt av kemoradioterapi (TAX 324)

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektion (G3/4: 3,6%);	Neutropen infektion	
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)		Cancersmärta (G3/4:1,2%)	
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G3/4: 83,5%); Anemi (G3/4: 12,4%); Trombocytopeni (G3/4: 4,0%) Febril neutropeni		
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktioner
Metabolism och nutrition	Anorexi (G3/4: 12,0%)		
Centrala och perifera nervsystemet	Dysgeusi/Parosmi (G3/4: 0,4%); Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 1,2%)	Yrsel (G3/4: 2,0%); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0,4%)	
Ögon		Ökat tårflöde	Konjunktivit
Öron och balansorgan	Nedsatt hörsel (G3/4: 1,2%)		
Hjärtat		Arytmi (G3/4: 2,0%)	Hjärtmuskelschemi
Blodkärl			Venösa sjukdomar
Magtarmkanalen	Illamående (G3/4: 13,9%); Stomatit (G3/4: 20,7%); Kräkning (G3/4: 8,4%); Diarré (G3/4: 6,8%);	Dyspepsi (G3/4: 0,8%); Gastrointestinal smärta (G3/4: 1,2%); Gastrointestinal blödning (G3/4:	

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
	Esofagit/dysfagit/odynofagi (G3/4: 12,0%); Förstoppning (G3/4: 0,4%);	0,4%)	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci (G3/4: 4,0%); Utslag/klåda	Torr hud; Deskvamation	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi (G3/4: 0,4%)	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Letargi (G3/4: 4,0%); Pyrexia (G3/4: 3,6%); Vätskeretention (G3/4: 1,2%); Ödem (G3/4: 1,2%)		
Undersökningar	Viktminskning		Viktökning

#### Erfarenheter efter marknadsföring:

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

Sekundära primära maligniteter (ingen känd frekvens), inklusive non-Hodgkins-lymfom, har rapporterats i samband med docetaxel vid användning i kombination med andra cancerbehandlingar som är kända för att vara associerade med sekundära primära maligniteter. Akut myeloid leukemi och myelodysplastiskt syndrom har rapporterats (frekvens mindre vanlig) i pivotala kliniska studier i bröstcancer med TAC-regim.

##### *Blodet och lymfsystemet*

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

##### *Immunsystemet*

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

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

##### *Centrala och perifera nervsystemet*

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

##### *Ögon*

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

##### *Öron och balansorgan*

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

##### *Hjärtat*

Sällsynta fall av myokardinfarkt har rapporterats.

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

#### *Blodkärl*

Venösa tromboemboliska händelser har rapporterats i sällsynta fall.

#### *Andningsvägar, bröstorg och mediastinum*

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

#### *Magtarmkanalen*

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

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

Sällsynta fall av tarmvred och intestinal obstruktion har rapporterats.

#### *Lever och gallvägar*

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

#### *Hud och subkutan vävnad*

Fall av kutan lupus erythematosus, bullösa utslag som erythema multiforme och allvarliga hudbiverkningar såsom Stevens-Johnsons syndrom (SJS), Toxisk Epidermal Nekrolys (TEN) och Akut Generaliserad Exantematös Pustulos (AGEP) har rapporterats vid behandling med docetaxel. Sklerodermilknande förändringar som ofta föregås av perifera lymfödem har rapporterats vid behandling med docetaxel. Fall av permanent alopeci (ingen känd frekvens) har rapporterats.

#### *Njurar och urinvägar*

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

#### *Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället*

Återuppträdande av lokal reaktion "radiation recall phenomenon" har rapporterats i sällsynta fall. Återuppträdande av hudreaktion vid ställe för tidigare extravasation efter infusion av docetaxel på nytt administreringsställe, så kallad «injection site recall reaction», har rapporterats (frekvens ej känd).

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

#### *Metabolism och nutrition*

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

#### *Muskuloskeletala störningar*

Myosit har rapporterats med docetaxel (ingen känd frekvens).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret PB 55  
00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

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

Övriga lämpliga symptomatiska åtgärder vidtas vid behov.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Taxaner, ATC-kod: L01CD02

#### Verkningsmekanism

Docetaxel är ett anticancer-medel som verkar genom att underlätta sammansättningen av tubulin till stabila mikrotubuli samt genom att hämma depolymerisationen, vilket leder till en uttalad minskning av fritt tubulin. Bindningen av docetaxel till mikrotubuli ändrar inte antalet protofilament i mikrotubuli.

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

#### Farmakodynamisk effekt

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

#### Klinisk effekt och säkerhet

##### Bröstcancer

*Docetaxel i kombination med doxorubicin och cyklofosfamid: adjuvant behandling*

##### Patienter med operabel nodpositiv bröstcancer (TAX 316)

Data från en öppen randomiserad multicenterstudie stödjer användning av docetaxel för adjuvant behandling av patienter med operabel nodpositiv bröstcancer och KPS  $\geq$  80%, mellan 18 och 70 år. Efter stratifiering i enlighet med antalet positiva lymfnoder (1-3, 4+), randomiserades 1491 patienter att behandlas med antingen docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> administrerat 1 timme efter doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> och cyklofosfamid 500 mg/m<sup>2</sup> (TAC-armen) eller doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> följt av fluorouracil 500 mg/m<sup>2</sup> och cyklofosfamid 500 mg/m<sup>2</sup> (FAC-armen). Båda behandlingarna administrerades var tredje vecka i 6 cykler. Docetaxel administrerades som en 1-timmes infusion,

övriga läkemedel gavs som intravenös bolusdos dag ett. G-CSF administrerades som en sekundär profylax till patienter som fick svår neutropeni (febril neutropeni, förlängd neutropeni eller infektion). Patienter i TAC-armen behandlades med antibiotika profylaktiskt, 500 mg ciprofloxacin peroralt två gånger dagligen i 10 dagar med start dag 5 i varje cykel eller motsvarande. I båda armarna, efter den sista cykeln i kemoterapi, behandlades patienter som hade positiva östrogen- och/eller progesteronreceptorer med 20 mg tamoxifen dagligen i upp till 5 år. Adjuvant strålningsterapi förskrevs i enlighet med gällande riktlinjer hos deltagande institutioner. Strålningsterapi förskrevs till 69% av patienterna som behandlades med TAC och till 72% av patienterna som behandlades med FAC. Två interimspanalyser och en final analys gjordes. Den första interimspanalysen var planerad 3 år efter det datum då halva studiepopulationen var rekryterad. Den andra interimspanalysen gjordes efter att totalt 400 fall av sjukdomsfri överlevnad (DFS) hade registrerats vilket gav en median uppföljningstid på 55 månader. Den finala analysen gjordes när alla patienter nått sitt 10-årsuppföljningsbesök (såvida de inte haft någon DFS-händelse eller hade följts upp tidigare). Sjukdomsfri överlevnad (DFS) var den primära effektendepointen och total överlevnad (OS) var den sekundära effektendepointen.

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

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

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

Patientundergrupp	Antalet Patienter	Sjukdomsfri överlevnad			Total överlevnad		
		Hazard ratio*	95% CI	p =	Hazard ratio*	95% CI	p =
<b>Antalet positiva noder</b>							
Total	745	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020
1-3	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,12	0,2746

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

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

Data från en öppen randomiserad multicenterstudie stöder användningen av docetaxel vid adjuvant behandling hos patienter med operabel nodnegativ bröstcancer och som är kandidater för kemoterapi. 1060 patienter randomiserades till att erhålla antingen docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> administrerat 1 timme efter doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> och cyklofosamid 500 mg/m<sup>2</sup> (539 patienter i TAC-armen) eller doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> följt av fluorouracil 500 mg/m<sup>2</sup> och cyklofosamid 500 mg/m<sup>2</sup> (521 patienter i FAC-armen) som adjuvant behandling vid operabel nodnegativ bröstcancer hos patienter med hög återfallsrisk enl. 1998 St. Gallen-kriterier (tumörstorlek >2 cm och/eller negativ ER och PR och/eller hög histologisk/nukleär grad (grad 2 till 3) och/eller ålder < 35 år). Båda regimerna administrerades var tredje vecka i 6 cykler. Docetaxel administrerades som en 1-timmes infusion, alla övriga läkemedel gavs intravenöst på dag 1 var tredje vecka. Primär profylaktisk G-CSF blev obligatorisk i TAC-armen efter att 230 patienter randomiserats. Förekomsten av grad 4-neutropeni, febril neutropeni och neutropena infektioner

minskade hos patienter som erhöll primär G-CSF profylax (se avsnitt 4.8). I båda armarna, efter den sista kemoterapicykeln, erhöll patienter med ER+ och/eller PgR + tumörer, tamoxifen 20 mg en gång dagligen i upp till 5 år. Adjuvant strålbehandling administrerades enl. lokala riktlinjer vid de deltagande institutionerna och gavs till 57,3% av patienterna som fick TAC och 51,2% av patienterna som fick FAC.

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

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

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

Vid median uppföljningstid på 10 år och 5 månader, visade TAC-behandlade patienter en 9%-ig minskning i risken för dödsfall jämfört med FAC-behandlade patienter (hazard ratio = 0,91, 95% CI (0,63-1,32). Vid tidpunkten för 8-års uppföljning var överlevnaden 93,7% i TAC-armen och 91,4% i FAC-armen och vid tidpunkten för 10-års uppföljning var överlevnaden 91,3% i TAC-armen och 89% i FAC-armen.

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

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



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

Patientundergrupp	Antal patienter i TAC-gruppen	Sjukdomsfri överlevnad	
		Hazard ratio*	95% CI
<b>Totalt</b>	539	0,68	0,49-0,93
<b>Ålderskategori 1</b>			
<50 år	260	0,67	0,43-1,05
≥50 år	279	0,67	0,43-1,05
<b>Ålderskategori 2</b>			
<35 år	42	0,31	0,11-0,89
≥35 år	497	0,73	0,52-1,01
<b>Hormonreceptors status</b>			
Negativ	195	0,70	0,45-1,1
Positiv	344	0,62	0,4-0,97
<b>Tumörstorlek</b>			
≤2 cm	285	0,69	0,43-1,1
>2 cm	254	0,68	0,45-1,04
<b>Histologisk grad</b>			
Grad 1 (inkluderar icke-bedömd grad)	64	0,79	0,24-2,6
Grad 2	216	0,77	0,46-1,3
Grad 3	259	0,59	0,39-0,9
<b>Menopausal status</b>			
Premenopausal	285	0,64	0,40-1,0
Postmenopausal	254	0,72	0,47-1,12

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

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

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

TAC = docetaxel, doxorubicin och cyklofosfamid

FAC = 5-fluorouracil, doxorubicin och cyklofosfamid

CI = konfidensintervall

ER = östrogenreceptor

PR = progesteronreceptor

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

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

### *Docetaxel som monoterapi*

Två randomiserade jämförande fas III-studier har genomförts på patienter med metastaserad

bröstcancer med terapisvikt på behandling baserad på alkylterande medel (326 patienter) eller antracyklin (392 patienter). Rekommenderad dos och behandlingsregim (100 mg/m<sup>2</sup> docetaxel var tredje vecka) användes.

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

Hos patienter med terapisvikt på efter behandling baserad på antracyklin jämfördes docetaxel med kombinationen mitomycin C och vinblastin (12 mg/m<sup>2</sup> var sjätte vecka respektive 6 mg/m<sup>2</sup> var tredje vecka). Behandling med docetaxel gav en högre responsfrekvens (33% jämfört med 12%,  $p < 0,0001$ ), en förlängd tid till progression (19 veckor jämfört med 11 veckor,  $p = 0,0004$ ) och en förlängd överlevnadstid (11 månader jämfört med 9 månader,  $p = 0,01$ ).

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

En öppen randomiserad multicenterstudie i fas III har genomförts med docetaxel som monoterapi jämfört mot paklitaxel för behandling av avancerad bröstcancer hos patienter vars tidigare cytostatikabehandling bör ha inkluderat ett antracyklinpreparat. Totalt 449 patienter randomiserades till att få antingen docetaxel som monoterapi 100 mg/m<sup>2</sup> som en 1-timmars infusion eller paklitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> som en 3-timmars infusion. Båda behandlingsregimerna administrerades var tredje vecka.

Utän att påverka primär ”endpoint” eller ”overall response rate” (32% jämfört med 25%,  $p = 0,10$ ), förlängde docetaxel mediantiden till progression (24,6 veckor jämfört med 15,6 veckor,  $p < 0,01$ ) och median överlevnad (15,3 månader jämfört med 12,7 månader,  $p = 0,03$ ).

Fler grad 3/4-biverkningar observerades för docetaxel som monoterapi (55,4%) jämfört med paklitaxel (23,0%).

#### *Docetaxel i kombination med doxorubicin*

En stor randomiserad fas III-studie, inkluderande 429 tidigare obehandlade patienter med metastaserande sjukdom, har genomförts med doxorubicin (50 mg/m<sup>2</sup>) i kombination med docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) (AT-arm) jämfört med doxorubicin (60 mg/m<sup>2</sup>) i kombination med cyklofosamid (600 mg/m<sup>2</sup>) (AC-arm). Båda behandlingarna gavs dag 1 var tredje vecka.

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

I denna studie visade AT-armen en högre incidens av uttalad neutropeni (90% mot 68,6%), febril neutropeni (33,3% mot 10%), infektion (8% mot 2,4%) diarré (7,5% mot 1,4%), asteni (8,5% mot 2,4%) och smärta (2,8% mot 0%) jämfört med AC-armen. Å andra sidan visade AC-armen en högre incidens av uttalad anemi (15,8% mot 8,5%) än AT-armen samt en högre incidens av allvarlig hjärttoxicitet: hjärtsvikt (3,8% mot 2,8%), absolut LVEF-sänkning  $\geq 20\%$  (13,1% mot 6,1%), absolut LVEF-sänkning  $\geq 30\%$  (6,2% mot 1,1%). Behandlingsrelaterad död inträffade i AT-armen för 1 patient (hjärtsvikt) och i AC-armen dog 4 patienter (1 patient till följd av septisk chock och 3 till följd av hjärtsvikt).

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

### *Docetaxel i kombination med trastuzumab*

Docetaxel i kombination med trastuzumab har studerats för behandling av patienter med metastaserad bröstcancer vilkas tumörer överuttrycker HER2 och som tidigare inte fått kemoterapi mot metastaserad sjukdom. 186 patienter randomiserades för behandling med docetaxel (100 mg/m<sup>2</sup>) med eller utan trastuzumab; 60% av patienterna behandlades innan med antracyklinbaserad adjuvant kemoterapi. Docetaxel plus trastuzumab var effektivt hos patienterna oavsett om de hade erhållit adjuvant antracyklinbehandling eller ej. Den huvudsakliga testmetoden för att bestämma HER2-positivitet i den pivotala studien var immunohistokemi (IHC). En minoritet av patienterna testades med fluorescens *in-situ*-hybridisering (FISH). I den här studien hade 87% av patienterna en sjukdom som var IHC3+ och 95% av de inkluderade patienterna som var IHC3+ och/eller FISH-positiva. Resultat på effekt sammanfattas i följande tabell:

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

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

<sup>1</sup>Komplett analysset (intent-to-treat)

<sup>2</sup>Beräknad medianöverlevnad

### *Docetaxel i kombination med capecitabin*

Data från en multicenter, randomiserad, kontrollerad fas III-studie stödjer användningen av docetaxel i kombination med capecitabin för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer som sviktat på cytostatikabehandling, inklusive ett antracyklinpreparat. I denna kliniska studie randomiserades 255 patienter till behandling med docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> som en intravenös infusion under en timme var tredje vecka) och capecitabin (1250 mg/m<sup>2</sup> 2 gånger dagligen i två veckor följt av en veckas viloperiod).

256 patienter randomiserades till behandling enbart med docetaxel (100 mg/m<sup>2</sup> som en intravenös infusion under en timme var tredje vecka). Överlevnaden var längre i den grupp som erhållit kombinationen docetaxel + capecitabin (p = 0,0126). Medianöverlevnaden var 442 dagar (docetaxel + capecitabin) jämfört med 352 dagar (docetaxel enbart). De totala objektiva responsfrekvenserna i den totala randomiserade populationen (bedömning av prövare) var 41,6% (docetaxel + capecitabin) jämfört med 29,7% (enbart docetaxel); p = 0,0058. Tiden till progression var längre i den grupp som erhållit kombinationen docetaxel + capecitabin (p < 0,0001). Mediantiden till progression var 186 dagar (docetaxel + capecitabin) jämfört med 128 dagar (docetaxel enbart).

### *Icke-småcellig lungcancer*

#### *Patienter som tidigare behandlats med cytostatika med eller utan strålbehandling*

I en fas III-studie på tidigare behandlade patienter var tid till progress (12,3 veckor jämfört med 7 veckor) och totalöverlevnad signifikant längre för docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> jämfört med bästa understödjande behandling. Överlevnadstid efter 1 år var också signifikant längre i

docetaxelgruppen (40%) jämfört med bästa understödjande behandling (16%). Det förekom mindre användning av morfinanalgetika ( $p < 0,01$ ), icke-morfinanalgetika ( $p < 0,01$ ), annan sjukdomsrelaterad medicineri ( $p = 0,06$ ) och strålbehandling ( $p < 0,01$ ) hos patienter som behandlats med docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> jämfört med de som erhållit bästa understödjande behandling. Overall response rate var 6,8% hos evaluerbara patienter och median för responsduration var 26,1 veckor.

#### *Docetaxel i kombination med platinamedel hos patienter som tidigare inte behandlats med kemoterapi*

I en fas III-studie randomiserades 1218 patienter med icke resektabel stadium IIIB eller IV icke-småcellig lungcancer, med KPS 70% eller högre och som ej behandlats med cytostatika för denna sjukdom, till antingen docetaxel (T) 75 mg/m<sup>2</sup> som en en-timmes infusion omedelbart följt av cisplatin (Cis) 75 mg/m<sup>2</sup> under 30-60 minuter var tredje vecka (TCis), docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> som en en-timmes infusion i kombination med karboplatin (AUC 6 mg/ml.min) under 30-60 minuter var tredje vecka eller vinorelbin (V) 25 mg/m<sup>2</sup> administrerat under 6-10 minuter dag 1, 8, 15, 22 följt av cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> administrerat dag 1 upprepat var fjärde vecka (VCis).

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

	TCis n = 408	VCis n = 404	Statistisk analys
Överlevnad (primär end-point):			
Medianöverlevnad (månader)	11,3	10,1	Hazard ratio: 1,122 [97,2% CI: 0,937; 1,342]*
1-års överlevnad (%)	46	41	Skillnad i behandling: 5,4% [95% CI: -1,1; 12,0]
2-års överlevnad (%)	21	14	Skillnad i behandling: 6,2% [95% CI: 0,2; 12,3]
Mediantid till progression (veckor):	22,0	23,0	Hazard ratio: 1,032 [95% CI: 0,876; 1,216]
Total responsfrekvens (%):	31,6	24,5	Skillnad i behandling: 7,1% [95% CI: 0,7; 13,5]

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

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

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

#### Prostatacancer

Metastaserande kastrationsresistent prostatacancer

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

- Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> var tredje vecka i 10 cykler.
- Docetaxel 30 mg/m<sup>2</sup> varje vecka under de 5 första veckorna i en 6 veckors-cykel i 5 cykler.
- Mitoxantron 12 mg/m<sup>2</sup> var tredje vecka i 10 cykler.

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

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

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

† Log-ranktest (stratifierad)

\*Tröskel för statistisk signifikans = 0,0175

\*\*PSA: prostataspecifikt antigen

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

Inga statistiska skillnader observerades mellan behandlingsgrupperna med avseende på livskvalitet.

### Metastaserande hormonkänslig prostatacancer

#### STAMPEDE-studien

Säkerheten och effekten av docetaxel som administrerats samtidigt med standardbehandling (ADT) till patienter med högrisk lokalt avancerad eller metastaserande hormonkänslig prostatacancer utvärderades i en randomiserad multicenter-flerarms-flerstegsstudie (MAMS) med en sömlös fas II/III-design (STAMPEDE - MRC PR08). Totalt 1776 manliga patienter tilldelades behandlingsarmarna av intresse:

- Standardbehandling + docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>, administrerat var tredje vecka under sex behandlingscykler
- Endast standardbehandling

Docetaxelregimen administrerades kontinuerligt i kombination med prednison eller prednisolon 5  
06/2024

mg två gånger dagligen.

Bland de 1776 randomiserade patienterna hade 1086 (61%) metastaserad sjukdom, 362 randomiserades till docetaxel i kombination med standardbehandling, 724 fick endast standardbehandling.

Bland patienterna med metastaserande prostatacancer var medianöverlevnaden signifikant längre i docetaxel-behandlingsgrupperna än i gruppen med endast standardbehandling, med en 19 månader längre medianöverlevnad med tillägg av docetaxel till standardbehandling (HR = 0,76; 95 % CI = 0,62–0,92, p = 0,005).

Resultat i effekt för patienter med metastaserande prostatacancer i docetaxelarmen kontra kontrollarmen sammanfattas i följande tabell:

Resultat i effekt av docetaxel i kombination med prednison eller prednisolon och standardbehandling vid behandling av patienter med metastaserande hormonkänslig prostatacancer (STAMPEDE)

Endpoint	Docetaxel + standardbehandling	Endast standardbehandling
Antal patienter med metastaserande prostatacancer	362	724
Medianöverlevnad (månader)	62	43
95% CI	51-73	40-48
Justerad hazard ratio		0,76
95% CI		(0,62-0,92)
p-värde <sup>a</sup>		0,005
Händelsefri överlevnad <sup>b</sup>		
Median (månader)	20,4	12
95% CI	16,8-25,2	9,6-12
Justerad hazard ratio		0,66
95% CI		(0,57-0,76)
p-värde <sup>a</sup>		< 0,001

<sup>a</sup>p-värde beräknat utifrån sannolikhetsförhållandetestet och justerat för alla stratifieringsfaktorer (utom centra och planerad hormonterapi) och stratifierat per försöksperiod

<sup>b</sup>Händelsefri överlevnad: tid från randomisering till första evidens på minst ett av: biokemiskt fel (definierat som en ökning av PSA på 50% över inom-24-veckors-nivån och över 4 ng/ml som bekräftats genom omprovtagning eller behandling); progression antingen lokalt, i lymfkörtlar eller i avlägsna metastaser; skelettrelaterad händelse; eller död i prostatacancer.

### CHAARTED-studien

Säkerheten och effekten av docetaxel som administrerades i början av androgen deprivationsterapi (ADT) till patienter med metastaserande hormonkänslig prostatacancer utvärderades i en randomiserad fas III-multicenterstudie (CHAARTED). Totalt 790 manliga patienter tilldelades två behandlingsgrupper.

- ADT + docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> i början av ADT, administreras var tredje vecka under sex behandlingscykler
- Enbart ADT

Den övergripande medianöverlevnaden var signifikant längre i docetaxel-behandlingsgruppen än i gruppen med enbart ADT, med en 13,6 månader längre medianöverlevnad med tillsats av docetaxel till ADT (riskförhållande (HR) = 0,61; 95% konfidensintervall (CI) = 0,47-0,80, p = 0,0003).

Resultat i effekt av docetaxelarmen kontra kontrollarmen sammanfattas i följande tabell:

Effekt av docetaxel och ADT vid behandling av patienter med metastaserande hormonkänslig prostatacancer (CHAARTED)

Endpoint	Docetaxel +ADT	Enbart ADT
Antal patienter	397	393
Medianöverlevnad (månader)		
Samtliga patienter	57,6	44,0
95% CI	49,1-72,8	34,4-49,1
Justerad hazard ratio	0,61	--
95% CI	(0,47-0,80)	--
p-värde <sup>a</sup>	0,0003	--
Progressionsfri överlevnad		
Median (månader)	19,8	11,6
95% CI	16,7-22,8	10,8-14,3
Justerad hazard ratio	0,60	--
95% CI	0,51-0,72	--
p-värde*	P<0,0001	--
PSA-svar** efter 6 månader – N(%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p-värde <sup>a</sup>	<0,0001	--
PSA-svar** efter 12 månader – N(%)	110 (27,7)	66 (16,8)
p-värde <sup>a</sup>	<0,0001	--
Tid till kastrationsresistent prostatacancer <sup>b</sup>		
Median (månader)	20,2	11,7
95% CI	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Justerad hazard ratio	0,61	--
95% CI	(0,51-0,72)	--
p-värde <sup>a</sup>	<0,0001	--
Tid till klinisk progression <sup>c</sup>		
Median (månader)	33,0	19,8
95% CI	(27,3-41,2)	(17,9-22,8)
Justerad hazard ratio	0,61	--
95% CI	(0,50-0,75)	--
p-värde <sup>a*</sup>	<0,0001	--

<sup>a</sup>Tid-till-händelsevariabler: Stratifierat log-rank-test.

Svarsfrekvensvariabler: Fishers Exakta test

\*p-värde för beskrivande syfte.

\*\* PSA-svar: Prostataspecifikt antigenrespons: PSA-nivå <0,2 ng/ml uppmätt under två på varandra följande mätningar med minst 4 veckors mellanrum.

<sup>b</sup>Tid till kastrationsresistent prostatacancer = tid från randomisering till PSA-progression eller klinisk progression (det vill säga ökade symptomatiska benmetastaser, progression per svarsutvärderingskriterier i fasta tumörer (RECIST) kriterier eller klinisk försämring på grund av cancer enligt undersökarens bedömning), beroende på vilket som inträffade först.

<sup>c</sup>Tid till klinisk progression = tid från randomisering till klinisk progression (det vill säga ökade symptomatiska benmetastaser, progression per svarsutvärderingskriterier i fasta tumörer (RECIST) kriterier eller klinisk försämring på grund av cancer enligt undersökarens bedömning).

*Magsäckscancer av adenocarcinomtyp*

En multicenter, öppen, randomiserad studie genomfördes för att utvärdera säkerheten och effektiviteten av docetaxel för behandling av patienter med metastaserande adenocarcinom i ventrikeln, inklusive adenocarcinom i den gastroesofagala övergången, vilken inte behandlats med

cytostatika för metastaserande sjukdom tidigare. Totalt behandlades 445 patienter med KPS > 70 med antingen docetaxel (T) (75 mg/m<sup>2</sup> dag 1) i kombination med cisplatin (C) (75 mg/m<sup>2</sup> dag 1) och 5-fluorouracil (F) (750 mg/m<sup>2</sup> per dag under 5 dagar) eller cisplatin (C) (100 mg/m<sup>2</sup> dag 1) och 5-fluorouracil (F) (1000 mg/m<sup>2</sup> per dag under 5 dagar). Behandlingscykelns längd var 3 veckor för TCF armen och 4 veckor för CF armen. Medianantalet cykler som administrerades per patient var 6 (med en spridning på 1-16) för TCF armen jämfört med 4 (med en spridning på 1-12) för CF armen. Tid till progression (TTP) var primär end-point. Risken för progression reducerades med 32,1% och associerades med en signifikant längre TTP (p = 0,0004) med fördel för TCF armen. Totalöverlevnaden var också signifikant längre (p = 0,0201) med fördel för TCF armen med en minskning av mortalitetsrisken med 22,7%. Effekt resultaten summeras i tabellen nedan:

#### Effekt av docetaxel vid behandling av patienter med magsäckscancer av adenocarcinomtyp

<b>Endpoint</b>	<b>TCF</b> n = 221	<b>CF</b> n = 224
Median TTP (månader) (95% CI) Hazard ratio (95% CI) *p-värde	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	
Median överlevnad (månader) (95% CI) 2-års uppskattning (%) Hazard ratio (95% CI) *p-värde	9,2 (8,38-10,58) 18,4	8,6 (7,16-9,46) 8,8
	1,293 (1,041-1,606) 0,0201	
Total responsfrekvens (Komplett remission + partiell remission) (CR + PR) (%) p-värde	36,7	25,4
	0,0106	
Sjukdomsprogress (%)	16,7	25,9

\*Icke-stratifierat log-rank test

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

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

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

#### Huvud- och halscancer

- Induktionsbehandling med cytostatika följt av radioterapi (TAX 323)  
Säkerhet och effekt av docetaxel vid induktionsbehandling av patienter med avancerad skivepitelcancer i huvud-halsregionen utvärderades i en fas III, multicenter, öppen, randomiserad studie (TAX 323). I denna studie randomiserades 358 patienter med inoperabel lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud-halsregionen med WHO utförande status 0 eller 1 till en av de två behandlingsarmarna. Patienter i docetaxelarmen erhöll docetaxel (T) 75 mg/m<sup>2</sup> följt av cisplatin (P) 75 mg/m<sup>2</sup> följt av 5-fluorouracil (F) 750 mg/m<sup>2</sup> dagligen som en kontinuerlig infusion i 5 dagar.



Denna regim administrerades var tredje vecka i 4 cykler varvid i alla fall minsta respons ( $\geq 25\%$  reduktion i uppmätt tvådimensionell tumörstorlek) observerades efter 2 cykler. Vid slutet av cytostatikabehandling, med ett minsta intervall om 4 veckor och ett maximalt intervall om 7 veckor, erhöll patienter vars sjukdom inte progredierade, radioterapi (RT) enligt lokala behandlingsrekommendationer i 7 veckor (TPF/RT). Patienter i den jämförande armen erhöll cisplatin (P)  $100 \text{ mg/m}^2$  följt av 5-fluorouracil (F)  $1000 \text{ mg/m}^2$  dagligen i 5 dagar. Denna regim administrerades var tredje vecka i 4 cykler varvid i alla fall minsta respons ( $\geq 25\%$  reduktion i uppmätt tvådimensionell tumörstorlek) observerades efter 2 cykler. Vid slutet av cytostatikabehandling, med ett minsta intervall om 4 veckor och ett maximalt intervall om 7 veckor, erhöll patienter vars sjukdom inte progredierade radioterapi (RT) enligt lokala behandlingsrekommendationer i 7 veckor (PF/RT). Lokalregionala behandlingar med strålning gavs antingen med konventionellt fraktioneringsmönster (1,8-2,0 Gy en gång dagligen, 5 dagar i veckan i en total dos av 66 till 70 Gy), eller i en accelererad/hyperfraktionerad strålningsregim (två gånger dagligen, med ett minimalt interfraktionsintervall på 6 timmar, 5 dagar i veckan). Totalt 70 Gy rekommenderades i accelererade regimer och 74 Gy för hyperfraktionerade behandlingsscheman. Kirurgiskt avlägsnande var tillåtet efter cytostatika, före eller efter radioterapi. Patienter i TPF behandlingsarmen erhöll antibiotika som profylax med 500 mg ciprofloxacin givet peroralt två gånger dagligen i 10 dagar med början på dag 5 av varje cykel, eller motsvarande. Den primära endpointen, progressionsfri överlevnad (PFS), var signifikant längre i TPF behandlingsarmen jämfört med PF behandlingsarmen,  $p = 0,0042$  (median PFS: 11,4 jämfört med 8,3 månader) med en total median uppföljningstid på 33,7 månader. Median total överlevnad var också signifikant längre i TPF behandlingsarmen jämfört med PF behandlingsarmen (median OS: 18,6 jämfört med 14,5 månader) med en 28% riskreduktion av mortalitet,  $p = 0,0128$ . Resultat på effekt presenteras i tabell nedan:

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

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

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

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

\*\*Log-ranktest

\*\*\*Chi square test

#### *Livskvalitetsparametrar*

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

#### *Kliniska fördelsparametrar*

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

- Induktionsbehandling med cytostatika följt av kemoradioterapi (TAX 324)  
Säkerhet och effekt av docetaxel vid induktionsbehandling av patienter med lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud-halsregionen utvärderades i en fas III, multicenter, öppen, randomiserad studie (TAX 324). I denna studie randomiserades 501 patienter med lokalt avancerad skivepitelcancer i huvudhalsregionen med WHO utförande status 0 eller 1 till en av de två behandlingsarmarna. Studiepopulationen bestod av patienter med kirurgiskt icke resektabel sjukdom, patienter med låg sannolikhet att botas med kirurgi och patienter med möjlighet till organpreservation. Effekt- och säkerhetsutvärderingen inriktades endast på överlevnads-endpoints och framgången med organbevarande togs inte upp formellt. Patienter i docetaxelarmen erhöll docetaxel (T) 75 mg/m<sup>2</sup> som intravenös infusion dag 1 följt av cisplatin (P) 100 mg/m<sup>2</sup> administrerat som en 30-minuters till 3-timmars intravenös infusion, följt av kontinuerlig intravenös

infusion med 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m<sup>2</sup>/dag från dag 1 till dag 4. Cyklerna upprepades var tredje vecka i 3 cykler. Alla patienter vars sjukdom inte progredierade erhöll kemoradioterapi enligt protokollet (TPF/CRT). Patienter i den jämförande armen erhöll cisplatin (P) 100 mg/m<sup>2</sup> som en 30-minuters till 3-timmars intravenös infusion dag 1 följt av den kontinuerliga intravenösa infusionen med 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m<sup>2</sup>/dag från dag 1 till dag 5. Cyklerna upprepades var tredje vecka i 3 cykler. Alla patienter som inte hade progressiv sjukdom erhöll kemoradioterapi enligt protokollet (TPF/CRT).

Patienter i båda behandlingsarmarna erhöll kemoradioterapi i 7 veckor efter induktionscytostatikabehandling med minsta intervall på 3 veckor och inte senare än 8 veckor efter start av den senaste cykeln (dag 22 till dag 56 av senaste cykeln). Under radioterapi gavs carboplatin (AUC 1,5) varje vecka som en 1-timmars intravenös infusion, maximalt 7 doser. Strålning gavs med en fraktion dagligen (2 Gy en gång dagligen, 5 dagar i veckan i 7 veckor i en total dos av 70-72 Gy). Kirurgi i det primära sjukdomsområdet och/eller hals kan övervägas när som helst efter avslutad kemoradioterapi. Alla patienter i docetaxelarmen av studien erhöll antibiotika som profylax. Den primära effekt endpointen i denna studie, total överlevnad, var signifikant längre (log-rank test, p = 0,0058) med docetaxelregimen jämfört med PF (median OS: 70,6 jämfört med 30,1 månader), med en 30% riskreduktion av mortalitet jämfört med PF (hazard ratio (HR) = 0,70, 95% konfidensintervall (CI) = 0,54-0,90) med en total median follow up-tid på 41,9 månader. Sekundär endpoint, PFS, visade en 29% riskreduktion av progression eller död och en 22 månaders förbättring i median PFS (35,5 månader för TPF och 13,1 för PF). Detta var också statistiskt signifikant med en HR på 0,71; 95% CI 0,56-0,90; log-ranktest p = 0,004. Resultat av effekt presenteras i tabellen nedan:

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

<b>Endpoint</b>	<b>Docetaxel + Cis + 5-FU n = 255</b>	<b>Cis + 5-FU n = 246</b>
Median total överlevnad (månader) (95% CI)	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
Hazard ratio: (95% CI) *p-värde	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Median PFS (månader) (95% CI)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6-20,2)
Hazard ratio: (95% CI) **p-värde	0,71 (0,56-0,90) 0,004	
Bästa totalt svar (CR + PR) på kemoterapi (%) (95% CI) ***p-värde	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
	0,070	
Bästa totalt svar (CR + PR) på studiebehandling [kemoterapi +/- radioterapi] (%) (95% CI) ***p-värde	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
	0,209	

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

\*ojusterat log-ranktest

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

\*\*\*Chi square test, inte justerat för multipla jämförelser

NA-ej relevant

Pediatrisk population

docetaxel för alla grupper av den pediatrika populationen för bröstcancer, icke-småcellig lungcancer, prostatacancer, magsäckscancer och huvud-halscancer som inte inkluderar typ II och III lågt differentierad nasofaryngeal cancer (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Docetaxels farmakokinetik har utvärderats i fas-I-studier på cancerpatienter efter tillförelse av 20-115 mg/m<sup>2</sup>. Den farmakokinetiska profilen för docetaxel är oberoende av dos och kan beskrivas med en farmakokinetisk tre-kompartimentmodell med halveringstider för  $\alpha$ -,  $\beta$ - och  $\gamma$ - (terminala) fasen på 4 minuter, 36 minuter respektive 11,1 timmar och 17,5 timmar vid mätning under upp till 24 timmar. I en ytterligare studie som bedömde farmakokinetiken för docetaxel på patienter vid liknande doser (75-100 mg/m<sup>2</sup>) men över ett längre tidsintervall (över 22 dagar) sågs en längre genomsnittlig terminal eliminationshalveringstid på mellan 91 och 120 timmar. Den sena fasen beror delvis på en relativt långsam återdistribution av docetaxel från perifera kompartiment.

### Distribution

Efter administrering av en dos av 100 mg/m<sup>2</sup> under en en-timmes infusion erhöles en maximal plasmakoncentration av 3,7  $\mu$ g/ml med ett motsvarande AUC-värde på 4,6 h. $\mu$ g/ml. Medelvärden för totalkropps clearance och för distributionsvolym vid steady state var 21 liter/timme/m<sup>2</sup> respektive 113 liter. Variabiliteten mellan patienter avseende totalkropps clearance var ca 50%. Docetaxels proteinbindningsgrad är mer än 95%.

### Eliminering

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

### Särskilda patientgrupper

#### *Ålder och kön*

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

#### *Leverfunktionsnedsättning*

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

#### *Vätskeretention*

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

### Kombinationsbehandling

#### *Doxorubicin*

Docetaxel påverkar inte clearance av doxorubicin och plasmanivåerna av doxorubicinol (en

doxorubicinmetabolit) när preparaten ges i kombination. Farmakokinetiken för docetaxel, doxorubicin och cyklofosamid påverkades inte vid samtidig administrering.

#### *Capecitabin*

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

#### *Cisplatin*

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

#### *Cisplatin och 5-fluorouracil*

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

#### *Prednison och dexametason*

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

#### *Prednison*

Ingen effekt av prednison har observerats på docetaxels farmakokinetik.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Karcinogeniciteten hos docetaxel har inte studerats.

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

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

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Polysorbat 80  
Etanol, vattenfri  
Citronsyra, vattenfri (E330)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

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

### **6.3 Hållbarhet**

#### Oppnad injektionsflaska

Fyllnadsstorlek 20 mg/1 ml: 18 månader  
Fyllnadsstorlek 80 mg/4 ml: 2 år  
Fyllnadsstorlek 160 mg/8ml: 2 år

#### Efter öppnandet av injektionsflaskan

Varje injektionsflaska är för engångsbruk. Ur en mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas

omedelbart. Om den inte används på en gång är förvaringstid och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 till 8 °C. Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har visats i 4 veckor vid 2 till 8 °C.

#### När man tillsatt det i infusionspåsen

Ur en mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart. Om den inte används på en gång är förvaringstid och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 till 8 °C om inte spädning har skett under validerade aseptiska förhållanden.

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har visats i polyolefinpåsar i 72 timmar vid 2 till 8 °C och i 8 timmar vid 25 °C.

Docetaxel infusionslösning är övermättad och kan därför kristalliseras över tiden. Om kristaller uppträder ska lösningen inte längre användas och ska kasseras.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25°C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt

Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Injektionsflaska av klart typ 1-glas med propp av klorbutylgummi, aluminiumförlutning och snäpplock av plast innehållande 1 ml av koncentratet.

Injektionsflaska av klart typ 1-glas med propp av klorbutylgummi, aluminiumförlutning och snäpplock av plast innehållande 4 ml av koncentratet.

Injektionsflaska av klart typ 1-glas med propp av klorbutylgummi, aluminiumförlutning och snäpplock av plast innehållande 8 ml av koncentratet.

Varje kartong innehåller en injektionsflaska.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Docetaxel är ett cytotoxiskt läkemedel mot cancer och liksom för andra potentiellt toxiska föreningar ska försiktighet iakttagas när docetaxellösningar bereds och hanteras. Användning av handskar rekommenderas.

Om docetaxel infusionskoncentrat eller infusionslösning kommer i kontakt med huden, tvätta omedelbart noggrant med tvål och vatten. Om docetaxel infusionskoncentrat eller infusionslösning kommer i kontakt med slemhinnor, skölj omedelbart och noggrant med rikliga mängder vatten.

## Förberedelse för intravenös administrering

### Förberedelse av infusionslösningen

ANVÄND INTE andra läkemedel som innehåller docetaxel bestående av 2 injektionsflaskor (koncentrat och spädningsvätska) med detta läkemedel.

- Docetaxel Nordic 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, vilket innehåller endast 1 injektionsflaska med 1 ml (20 mg/1 ml).
- Docetaxel Nordic 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, vilket innehåller endast 1 injektionsflaska med 4 ml (80 mg/4 ml).
- Docetaxel Nordic 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, vilket innehåller endast 1 injektionsflaska med 8 ml (160 mg/8 ml).

**Docetaxel Nordic 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning kräver INGEN föregående spädning med spädningsvätska och är klart att tillsätta till infusionslösningen.**

Varje injektionsflaska är för engångsbruk och bör användas omgående.

Om injektionsflaskorna förvarats i kylskåp, tag ut det antal kartonger med docetaxelkoncentrat till infusionsvätska, lösning som behövs ur kylskåpet och låt stå i en temperatur vid 20 - 25°C i 5 minuter.

Mer än en flaska med docetaxelkoncentrat till infusionsvätska, lösning kan behövas för att få ut önskad dos för en patient. Drag aseptiskt upp den mängd som behövs från docetaxelkoncentrat till infusionsvätska, lösning med en graderad spruta med en 21G nål fastsatt.

**Varje ml av läkemedlet innehåller 20 mg docetaxel.**

Den volym docetaxelkoncentrat till infusionsvätska, lösning som behövs injiceras som en engångsinjektion i en 250 ml infusionspåse eller flaska innehållande antingen 5%-ig glukoslösning eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) infusionsvätska, lösning.

Om en större dos än 190 mg docetaxel krävs används en större volym infusionsvätska så att en koncentration av 0,74 mg/ml docetaxel inte överskrids.

Blanda infusionslösningen genom att rotera infusionspåsen eller flaskan för hand.

Infusionslösningen i infusionspåsen ska användas inom 8 timmar vid temperatur vid 25°C inkluderat en timmes infusionstid hos patienten.

Som en säkerhetsåtgärd rekommenderas att endast PVC-fria slangar och infusionsaggregat används, även om kontakttiden är mycket kort.

Liksom med alla parenterala produkter ska Docetaxel Nordic infusionslösning inspekteras visuellt innan den används. Lösningar som innehåller fällning ska kasseras.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Nordic Group B.V.  
Siriusdreef 41  
2132 WT Hoofddorp  
Nederländerna

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

30350

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

2015-01-13

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

07.06.2024