

**VEDLEGG I  
PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
Docetaxel Accord 80 mg/4 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
Docetaxel Accord 160 mg/8 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml med konsentrat inneholder 20 mg docetaxel .

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
Ett hetteglass med 1 ml konsentrat inneholder 20 mg docetaxel.

Docetaxel Accord 80 mg/4 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
Ett hetteglass med 4 ml konsentrat inneholder 80 mg docetaxel.

Docetaxel Accord 160 mg/8 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
Ett hetteglass med 8 ml konsentrat inneholder 160 mg docetaxel.

Hjelpestoff med kjent effekt

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
Hvert hetteglass konsentrat inneholder 0,5 ml vannfri etanol (395 mg).

Docetaxel Accord 80 mg/4 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
Hvert hetteglass konsentrat inneholder 2 ml vannfri etanol (1,58 g).

Docetaxel Accord 160 mg/8 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
Hvert hetteglass konsentrat inneholder 4 ml vannfri etanol (3,16 g).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).

Konsentratet er en klar, lys gul til gulbrun oppløsning.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

#### Brystkreft

Docetaxel Accord i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosamid er indisert ved adjuvant behandling av pasienter med:

- operabel lymfeknutepositiv brystkreft
- operabel lymfeknutenegativ brystkreft

For pasienter med operabel lymfeknutenegativ brystkreft bør adjuvant-behandlingen begrenses til pasienter berettiget til kjemoterapi i henhold til internasjonale etablerte kriterier for primærbehandling av tidlig brystkreft (se pkt. 5.1).

Docetaxel Accord i kombinasjon med doksorubicin er indisert for behandling av pasienter med

lokalavansert eller metastaserende brystkreft, som ikke tidligere har fått kjemoterapi.

Docetaxel Accord gitt som monoterapi er indisert for behandling av pasienter med lokalavansert eller metastaserende brystkreft når kjemoterapi har sviktet. Tidligere kjemoterapi bør ha innbefattet antracykliner eller alkyleringsmidler.

Docetaxel Accord i kombinasjon med trastuzumab er indisert for behandling av pasienter med metastaserende brystkreft, der tumorcellene viser økt forekomst av HER2-reseptorer. Tidligere kjemoterapi for metastatisk sykdom skal ikke være gitt.

Docetaxel Accord i kombinasjon med kapecitabin er indisert for behandling av pasienter med lokalavansert eller metastaserende brystkreft når annen cytotoxisk kjemoterapi har sviktet. Tidligere kjemoterapi bør ha innbefattet antracykliner.

### Ikke-småcellet lungekreft

Docetaxel Accord er indisert for behandling av pasienter med lokalavansert eller metastaserende ikke-småcellet lungekreft når behandling med tidligere kjemoterapi har sviktet.

Docetaxel Accord i kombinasjon med cisplatin er indisert for behandling av ikke-operabel, lokalavansert eller metastaserende ikke-småcellet lungekreft hos pasienter som tidligere ikke har fått kjemoterapi for denne tilstanden.

### Prostatakreft

Docetaxel Accord i kombinasjon med prednison eller prednisolon er indisert for behandling av hormonrefraktær metastaserende prostatakreft.

### Adenokarsinom i ventrikkel

Docetaxel Accord i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil er indisert for behandling av pasienter med metastatisk adenokarsinom i ventrikkel, inkludert adenokarsinom i den gastroøsofageale overgang. Pasientene skal ikke tidligere ha fått kjemoterapi for metastatisk sykdom.

### Kreft i hode og hals

Docetaxel Accord i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil er indisert for induksjonsbehandling av pasienter med lokalt avansert plateepitelkarsinom i hode og hals.

## **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

Bruk av docetaxel bør innskrenkes til avdelinger som er spesialisert i håndtering av cytostatika, og preparatet bør bare administreres under tilsyn av en lege med kompetanse i bruk av anticancer kjemoterapi (se pkt. 6.6).

### Anbefalt dose:

Ved brystkreft, ikke-småcellet, lungekreft, ventrikkelkreft og kreft i hode og hals kan premedisinering i form av peroralt kortikosteroid brukes, som f.eks. deksametason 16 mg daglig (f.eks. 8 mg 2 ganger daglig) i 3 dager med start én dag før administrering av docetaxel, med mindre kortikosteroider er kontraindisert (se pkt. 4.4). Profylaktisk G-CSF kan benyttes for å redusere risikoen for hematologisk toksisitet.

Ved prostatakreft, hvor prednison eller prednisolon gis samtidig, er anbefalt premedisinering deksametason 8 mg peroralt gitt 12 timer, 3 timer og 1 time før infusjon av docetaxel (se pkt. 4.4).

Docetaxel gis som 1 times infusjon hver tredje uke.

### Brystkreft

Ved adjuvant behandling av operabel lymfeknutepositiv og lymfeknutenegativ brystkreft, er anbefalt dose docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> gitt én time etter doksorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> og cyklofosamid 500 mg/m<sup>2</sup> hver tredje uke i 6 sykluser (TAC-regimet) (se også Dosejustering under behandling).

Ved behandling av pasienter med lokalavansert eller metastaserende brystkreft, er anbefalt dose docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> gitt som monoterapi. Ved førstelinjes behandling gis docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> i kombinasjon med doksorubicin (50 mg/m<sup>2</sup>).

I kombinasjon med trastuzumab er anbefalt dose docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> gitt hver tredje uke, mens trastuzumab gis ukentlig. I en pivotal studie ble den første infusjonen av docetaxel gitt dagen etter første dose av trastuzumab. Påfølgende doser av docetaxel ble gitt umiddelbart etter fullført infusjon av trastuzumab, såfremt den foregående dosen av trastuzumab ble godt tolerert. For dose og administrering av trastuzumab, se trastuzumab preparatomtale.

I kombinasjon med kapecitabin, er anbefalt dose docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> hver tredje uke, kombinert med kapecitabin 1250 mg/m<sup>2</sup> to ganger daglig (innen 30 minutter etter et måltid) i 2 uker, etterfulgt av 1 uke hvileperiode. Se preparatomtalen til kapecitabin for utregning av kapecitabin-dosen etter arealet av kroppsoverflaten.

### Ikke-småcellet lungekreft

Hos pasienter som ikke tidligere har fått kjemoterapi for ikke-småcellet lungekreft er anbefalt doseregime docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> umiddelbart fulgt av cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> gitt i løpet av 30-60 minutter. Når tidligere platina-basert kjemoterapi har sviktet er anbefalt dose 75 mg/m<sup>2</sup> gitt som monoterapi.

### Prostatakreft

Anbefalt dose docetaxel er 75 mg/m<sup>2</sup>. Prednison eller prednisolon 5 mg peroralt gis kontinuerlig 2 ganger daglig (se pkt. 5.1).

### Adenokarsinom i ventrikkel

Anbefalt dose docetaxel er 75 mg/m<sup>2</sup> gitt som 1 times infusjon, etterfulgt av cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> gitt som 1 til 3 timers infusjon (begge gis kun på dag 1), etterfulgt av 5-fluorouracil 750 mg/m<sup>2</sup> gitt som en 24-timers kontinuerlig infusjon hver dag i 5 påfølgende dager med oppstart etter avsluttet cisplatininfusjon. Behandlingen gjentas hver tredje uke. Pasientene må premedisineres med antiemetika og være tilstrekkelig hydrert ved administrering av cisplatin. Profylaktisk G-CSF bør gis for å redusere risikoen for hematologisk toksisitet (se også Dosejustering under behandling).

### Kreft i hode og hals

Pasientene må premedisineres med antiemetika og være tilstrekkelig hydrert (før og etter administrering av cisplatin). Profylaktisk G-CSF kan gis for å redusere risikoen for hematologisk toksisitet. Alle pasientene som fikk docetaxel i studiene TAX 323 og TAX 324 fikk antibiotika profylaktisk.

- Induksjonsbehandling med kjemoterapi etterfulgt av radioterapi (TAX 323)

For induksjonsbehandling av inoperabel lokalavansert plateepitelkarsinom i hode og hals (SCCHN), er anbefalt dose docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> gitt som 1 times infusjon, etterfulgt av cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> gitt i løpet av 1 time, på dag 1, etterfulgt av 5-fluorouracil som en kontinuerlig infusjon med 750 mg/m<sup>2</sup> daglig i fem dager. Dette regimet administreres hver tredje uke i fire sykluser. Etter kjemoterapi bør pasientene få radioterapi.

- Induksjonsbehandling med kjemoterapi etterfulgt av kjemoradioterapi (TAX 324)

For induksjonsbehandling av pasienter med lokalavansert (teknisk inoperabel, lav sannsynlighet for kirurgisk helbredelse, og med målsetting om organbevaring) plateepitelkarsinom i hode og hals (SCCHN), er anbefalt dose docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> gitt som 1 times intravenøs infusjon første dag, etterfulgt av cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> infusjon gitt i løpet av 30 minutter til 3 timer, etterfulgt av 5-fluorouracil som en kontinuerlig infusjon med 1000 mg/m<sup>2</sup>/dag fra dag 1 til dag 4. Dette regimet administreres hver tredje uke i 3 sykluser. Etter kjemoterapi bør pasientene få kjemoradioterapi.

For dosejustering av cisplatin og 5-fluorouracil, se korresponderende preparatomtale.

#### Dosejustering under behandling:

##### Generelt

Docetaxel bør gis ved antall nøytrofile granulocytter  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ . Hos pasienter med enten febril nøytropeni, antall nøytrofile granulocytter  $< 0,5 \times 10^9/l$  i mer enn en uke, alvorlige eller kumulative hudreaksjoner eller alvorlig perifer nevropati under docetaxelbehandling, reduseres dosen fra  $100 \text{ mg/m}^2$  til  $75 \text{ mg/m}^2$  eller fra  $75$  til  $60 \text{ mg/m}^2$ . Hvis pasienten fortsetter å vise disse reaksjoner ved  $60 \text{ mg/m}^2$ , bør behandlingen avbrytes.

##### Adjuvant behandling ved brystkreft

Primærprofylakse med G-CSF skal vurderes hos pasienter som får adjuvant behandling mot brystkreft med docetaxel, doksorubicin og cyklofosamid (TAC). Pasienter som får febril nøytropeni og/eller nøytropen infeksjon skal få redusert docetaxeldosen til  $60 \text{ mg/m}^2$  i alle påfølgende sykluser (se pkt. 4.4 og 4.8). Pasienter som opplever grad 3 eller 4 stomatitt, skal få redusert dosen til  $60 \text{ mg/m}^2$ .

##### I kombinasjon med cisplatin

For pasienter som initialt har fått docetaxel  $75 \text{ mg/m}^2$  i kombinasjon med cisplatin og hvor nadir for trombocytter under tidligere kurer var  $< 25 \times 10^9/l$ , eller hos pasienter som fikk febrile nøytropenier eller alvorlige toksiske reaksjoner av ikke-hematologisk årsak, skal dosen av docetaxel i påfølgende behandlingssykluser reduseres til  $65 \text{ mg/m}^2$ . For dosejustering av cisplatin, se korresponderende preparatomtale.

##### I kombinasjon med kapecitabin

- Se preparatomtalen til kapecitabin for endring av kapecitabin-dosen.
- Ved første forekomst av toksisitet Grad 2 som vedvarer til tidspunkt for neste docetaxel/kapecitabin-behandling, skal behandlingen utsettes til toksisiteten er diagnostisert som Grad 0-1, for så å starte opp igjen med 100 % av den opprinnelige dosen.
- Ved andre forekomst av toksisitet Grad 2, eller første forekomst av toksisitet Grad 3, ved hvilket som helst tidspunkt av behandlingen, skal behandlingen utsettes til toksisiteten er diagnostisert som Grad 0-1, og startes opp igjen med docetaxel  $55 \text{ mg/m}^2$ .
- Ved ytterligere forekomst av toksisitet, eller toksisitet Grad 4, skal doseringen med docetaxel avsluttes.

For dosejustering av trastuzumab, se egen preparatomtale.

##### I kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil

Hvis en episode med febril nøytropeni, langvarig nøytropeni eller infeksjoner som følge av nøytropeni oppstår til tross for at G-CSF gis, skal docetaxeldosen reduseres fra  $75$  til  $60 \text{ mg/m}^2$ . Hvis påfølgende episoder med komplisert nøytropeni oppstår, skal docetaxeldosen reduseres fra  $60$  til  $45 \text{ mg/m}^2$ . Ved trombocytopeni Grad 4 skal docetaxeldosen reduseres fra  $75$  til  $60 \text{ mg/m}^2$ . Nye sykluser med docetaxel bør ikke gis før antall nøytrofile er økt til  $> 1500 \text{ celler/mm}^3$  og antall blodplater er økt til  $> 100\,000 \text{ celler/mm}^3$ . Behandlingen skal avsluttes hvis de toksiske effektene vedvarer (se pkt. 4.4).

Anbefalte dosejusteringer ved bivirkninger hos pasienter som behandles med docetaxel i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil (5-FU):

<b>Bivirkning</b>	<b>Dosejusteringer</b>
Diaré grad 3	Første episode: reduser 5-FU-dosen med 20 %. Andre episode: reduser docetaxeldosen med 20 %.
Diaré grad 4	Første episode: reduser docetaxeldosen og 5-FU-dosen med 20 %. Andre episode: avbryt behandlingen.
Stomatitt/mukositt	Første episode: reduser 5-FU-dosen med 20 %.

grad 3	Andre episode: 5-FU gis ikke under noen av de påfølgende sykluser. Tredje episode: reduser docetakseldosen med 20 %.
Stomatitt/mukositt grad 4	Første episode: 5-FU gis ikke under noen av de påfølgende sykluser. Andre episode: reduser docetakseldosen med 20 %.

Se de respektive preparatomtaler for dosejusteringer av cisplatin og 5-fluorouracil.

I den pivotale SCCHN-studien hos pasienter som fikk komplisert nøytropeni (inkludert langvarig nøytropeni, febril nøytropeni eller infeksjoner), ble det anbefalt å gi G-CSF profylaktisk ved alle påfølgende kurer (for eksempel dag 6-15).

#### Spesielle pasientgrupper:

##### Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Basert på farmakokinetiske data for docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> som monoterapi hos pasienter med forhøyede transaminaser (ALAT og/eller ASAT) > 1,5 ganger øvre referanseverdi (ULN) og samtidig forhøyet alkalisk fosfatase > 2,5 ganger øvre referanseverdi, er anbefalt dose docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> (se pkt. 4.4 og 5.2). Hos pasienter med forhøyet serumbilirubin og/eller ASAT og ALAT > 3,5 ganger øvre referanseverdi og samtidig ALP > 6 ganger øvre referanseverdi, kan dosereduksjon ikke anbefales, og docetaxel bør ikke gis unntatt på streng indikasjon. Pasienter med ALAT og/eller ASAT > 1,5 × ULN assosiert med alkalisk fosfatase > 2,5 × ULN, og bilirubin > 1 × ULN ble ekskludert i pivotalstudien for kombinasjonsbehandling med cisplatin og 5-fluorouracil ved adenokarsinom i ventrikkel. For disse pasientene kan ingen dosereduksjoner anbefales, og docetaxel skal ikke gis med mindre det er strengt indisert. Det foreligger ingen data for kombinasjonsregimer med docetaxel hos pasienter med nedsatt leverfunksjon for de andre indikasjonene.

##### Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av docetaxel ved nasofaryngealt karsinom hos barn fra 1 måned til 18 år har ennå ikke blitt fastslått.

Det er ikke klinisk relevant med pediatrik bruk av docetaxel for indikasjonene brystkreft, ikke-småcellet lungekreft, prostatakreft, magekarsinom og hode og halskreft, ikke inkludert type II og III lavt differensiert nasofaryngealt karsinom.

##### Eldre

Basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse, foreligger det ingen spesielle doseringsanbefalinger hos eldre. Ved kombinasjonsbehandling med kapecitabin hos personer som er 60 år eller eldre, er det anbefalt at startdosen av kapecitabin reduseres til 75 % (se preparatomtalen til kapecitabin).

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Pasienter med nøytrofile granulocytter lavere enn  $1,5 \times 10^9/l$ .

Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

Kontraindikasjoner for andre legemidler gjelder også når disse kombineres med docetaxel.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Ved brystkreft og ikke-småcellet lungekreft kan premedisinering bestående av perorale kortikosteroider (dersom ikke kontraindisert), for eksempel deksametason 16 mg daglig (f.eks. 8 mg 2 ganger daglig) i 3 dager med start én dag før docetaxel, redusere insidens og alvorlighetsgrad av væskeretensjon og alvorlighetsgrad av hypersensitivitetsreaksjoner.

Premedisinering ved prostatakreft er deksametason 8 mg peroralt gitt 12 timer, 3 timer og 1 time før infusjon av docetaxel (se pkt. 4.2).

### Hematologi

Nøytropeni er den hyppigst forekommende bivirkningen av docetaxel. Nadir for antall nøytrofiler inntreffer etter en mediantid på 7 dager, men dette intervallet kan være kortere hos pasienter som tidligere har fått tung behandling. Hyppige kontroller av hematologisk blodstatus (blodceller) anbefales under docetaxelbehandling. Ny behandlingskur kan gis når antall nøytrofiler igjen er  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  (se pkt. 4.2).

Ved uttalt nøytropeni under docetaxelbehandling ( $< 0,5 \times 10^9/l$  med varighet på syv dager eller mer), anbefales dosereduksjon i kommende behandlingssyklus eller adekvat symptomatisk behandling (se pkt. 4.2).

Hos pasienter som behandles med docetaxel i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil (TCF), oppstod febril nøytropeni og infeksjoner som følge av nøytropeni sjeldnere hos de som fikk profylaktisk G-CSF. Pasienter som behandles med TCF bør få profylaktisk G-CSF for å redusere risikoen for komplisert nøytropeni (febril nøytropeni, langvarig nøytropeni og nøytropene infeksjoner). Pasienter som gis TCF skal overvåkes nøye (se pkt. 4.2 og 4.8).

Pasienter behandlet med docetaxel i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosamid (TAC), fikk sjeldnere febril nøytropeni og/eller nøytropen infeksjon når de fikk primærprofylakse med G-CSF. Primærprofylakse med G-CFS bør vurderes hos pasienter som får adjuvant behandling med TAC for brystkreft for å redusere risiko for komplisert nøytropeni (febril nøytropeni, langvarig nøytropeni eller nøytropen infeksjon). Pasienter som får TAC skal overvåkes nøye (se pkt. 4.2 og 4.8).

### Hypersensitivitetsreaksjoner

Pasientene bør overvåkes nøye, spesielt under første og andre infusjon av docetaxel, på grunn av risiko for hypersensitivitetsreaksjoner som kan inntre få minutter etter infusjonsstart. Utstyr for behandling av hypotensjon og bronkospasme bør derfor finnes tilgjengelig. Hvis hypersensitivitetsreaksjoner forekommer, er det ikke nødvendig å avbryte behandlingen ved milde reaksjoner som rødme eller lokale hudreaksjoner. Derimot vil alvorlige reaksjoner som alvorlig hypotensjon, bronkospasme eller generalisert utslett/erytem kreve umiddelbar seponering av docetaxelbehandlingen, samt igangsetting av adekvate behandlingstiltak. Pasienter som har utviklet alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner, må ikke gis nye behandlingssyklus med docetaxel. Pasienter som tidligere har opplevd en hypersensitivitetsreaksjon overfor paklitaxel, kan være utsatt for å utvikle hypersensitivitetsreaksjon overfor docetaxel, inkludert mer alvorlige reaksjoner. Disse pasientene bør derfor overvåkes nøye ved starten av docetaxelbehandlingen.

### Hudreaksjoner

Lokalt erytem på ekstremitetene (håndflater og fotsåler), ødem og etterfølgende hudavskalling er observert. Alvorlige symptomer som huderupsjoner etterfulgt av hudavskalling, er rapportert å føre til opphold eller avbrytelse av behandlingen (se pkt. 4.2).

### Væskeretensjon

Pasienter med alvorlig væskeretensjon i form av pleuravæske, perikardialvæske eller ascites bør overvåkes nøye.

### Respiratoriske lidelser

Akutt respiratorisk distress-syndrom, interstitiell pneumoni/pneumonitt, interstitiell lungesykdom, lungefibrose og respirasjonssvikt har blitt rapportert og kan ha fatalt utfall. Tilfeller av strålingspneumonitt har blitt rapportert hos pasienter som samtidig får strålebehandling.

Dersom nye lungesyntomer utvikles eller forverres, bør pasienten overvåkes nøye, undersøkelser iverksettes straks og relevant behandling startes. Avbrytelse av behandling med docetaxsel er anbefalt inntil diagnose er stilt. Tidlig start av støttebehandling kan føre til bedring av tilstanden. Fordelen ved å starte docetaxselbehandling på nytt må vurderes nøye.

#### Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Pasienter behandlet med docetaxsel 100 mg/m<sup>2</sup> som monoterapi, og som har serum transaminaser (ALAT og/eller ASAT) > 1,5 ganger øvre normalverdi og samtidig serum alkalisk fosfatase > 2,5 ganger øvre normalverdi, har økt risiko for å utvikle alvorlige bivirkninger. Dette innbefatter behandlingsrelatert død, herunder sepsis og potensielt fatale gastrointestinale blødninger, videre febril nøytropeni, infeksjoner, trombocytopeni, stomatitt og asteni. Anbefalt dose docetaxsel er derfor 75 mg/m<sup>2</sup> hos pasienter med forhøyede leververdier. Leververdier bør måles før oppstart av behandling samt før hver behandlingssyklus (se pkt. 4.2).

Hos pasienter med serumbilirubin høyere enn øvre normalverdi og/eller forhøyelse av ASAT/ALAT > 3,5 ganger øvre normalverdi og samtidig forhøyelse av alkalisk fosfatase > 6 ganger øvre normalverdi, kan dosereduksjon ikke anbefales, og docetaxsel bør kun brukes på streng indikasjon.

Pasienter med ALAT og/eller ASAT > 1,5 × ULN assosiert med alkalisk fosfatase > 2,5 × ULN, og bilirubin > 1 × ULN ble ekskludert i pivotalstudien for kombinasjonsbehandling med cisplatin og 5-fluorouracil ved adenokarsinom i ventrikkel. For disse pasientene kan ingen dosereduksjoner anbefales, og docetaxsel skal ikke gis med mindre det er strengt indisert.

Det foreligger ingen data for pasienter med nedsatt leverfunksjon ved docetaxsel gitt i kombinasjonsregimer for de andre indikasjonene.

#### Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Det foreligger ingen data for pasienter med nedsatt nyrefunksjon som er behandlet med docetaxsel.

#### Nervesystemet

Ved utvikling av alvorlig perifer nevrotoksisitet, må dosen reduseres (se pkt. 4.2).

#### Hjertetoksisitet

Hjertesvikt er observert hos pasienter som har fått docetaxsel i kombinasjon med trastuzumab, særlig dersom antracyklinholdig kjemoterapi (doksorubicin eller epirubicin) er gitt tidligere. Hjertesvikten kan være moderat til alvorlig og har medført dødsfall (se pkt 4.8).

Pasienter som er kandidater for behandling med docetaxsel i kombinasjon med trastuzumab, må utredes med hensyn til hjertefunksjon før behandlingsstart. Videre må hjertefunksjonen overvåkes under behandling (f.eks. hver tredje måned) for å identifisere pasienter som kan utvikle hjerteproblemer. For ytterligere detaljer, se egen preparatomtale for trastuzumab.

Ventrikulær arytmi, inkludert ventrikulær takykardi, (noen ganger fatalt) er observert hos pasienter behandlet med docetaxsel i kombinasjoner inkludert doksorubicin, 5-fluorouracil og/eller cyklofosamid (se pkt. 4.8).

Det anbefales å utrede hjertefunksjonen før behandlingsstart.

#### Øyesykdommer

Cystoid makulaødem (CMO) har blitt rapportert hos pasienter som har blitt behandlet med docetaxsel. Pasienter med nedsatt syn bør raskt gjennomgå en fullstendig oftalmologisk undersøkelse. Dersom CMO diagnostiseres bør docetaxselbehandlingen stoppes og passende behandling startes (se pkt. 4.8).

#### Annet



Antikonsepsjon skal anvendes både av menn og kvinner under behandling og av menn også i minst 6 måneder etter avsluttet behandling (se pkt. 4.6).

Samtidig bruk av docetaxel og sterke CYP3A4-hemmere (f.eks. ketokonazol, itrakonazol, klaritromycin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakinavir, telitromycin og vorikonazol) bør unngås (se pkt. 4.5).

#### Ytterligere forsiktighetsregler ved adjuvant behandling av brystkreft

##### Komplisert nøytropeni

For pasienter som opplever komplisert nøytropeni (langvarig nøytropeni, febril nøytropeni eller infeksjoner), bør G-CSF samt dosejustering vurderes (se pkt. 4.2).

##### Gastrointestinale reaksjoner

Symptomer som ømhet og smerter i abdomen tidlig i behandlingen, feber, diaré med eller uten nøytropeni, kan være tidlige tegn på alvorlig gastrointestinal toksisitet, og må utredes og behandles umiddelbart.

##### Hjertesvikt med stuvning (CHF)

Pasienter må overvåkes med hensyn til symptomer på hjertesvikt mens behandling pågår og i oppfølgingsperioden etter behandling. Hos lymfeknutepositive brystkreftpasienter som behandles med TAC-regimet er det vist at risikoen for CHF er høyere i løpet av det første året etter behandling (se pkt. 4.8 og 5.1).

##### Leukemi

Hos docetaxel, doksorubicin og cyklofosamid (TAC) behandlede pasienter, vil risikoen for forsinket myelodysplasi eller myelogen leukemi kreve hematologisk oppfølging.

##### Pasienter med 4+ lymfeknuter

Da nytten observert hos pasienter med 4+ lymfeknuter ikke var statistisk signifikant for sykdomsfri overlevelse (DFS) og total overlevelse (OS), ble ikke positivt nytte/risiko-forhold for TAC hos pasienter med spredning til 4 eller flere lymfeknuter fullt ut vist i den endelige analysen (se pkt. 5.1).

##### Eldre

Det foreligger begrensede data for bruk av docetaxel i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosamid hos pasienter > 70 år.

Av 333 pasienter behandlet med docetaxel hver tredje uke i en studie av prostatakreft var 209 pasienter 65 år eller eldre og 68 pasienter 75 år eller eldre. Av pasienter behandlet med docetaxel hver tredje uke, var insidensen av behandlingsrelaterte neglebivirkninger  $\geq 10\%$  høyere hos pasienter 65 år eller eldre sammenlignet med yngre pasienter. Insidensen av behandlingsrelatert feber, diaré, anoreksi og perifert ødem var  $\geq 10\%$  høyere hos pasienter som var 75 år eller eldre sammenlignet med pasienter yngre enn 65 år.

Blant de 300 pasientene (221 pasienter i fase III og 79 pasienter i fase II) som ble behandlet med docetaxel i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil i ventrikkeltkreftstudien, var 74 pasienter 65 år eller eldre og 4 pasienter var 75 år eller eldre. Forekomsten av alvorlige bivirkninger var høyere hos de eldre pasientene sammenlignet med de yngre. Forekomsten av følgende bivirkninger (alle alvorlighetsgrader): døsigheit, stomatitt, infeksjoner som følge av nøytropeni var  $\geq 10\%$  høyere hos pasientene som var 65 år eller eldre sammenlignet med de yngre pasientene. Eldre pasienter som gis TCF skal overvåkes nøye.

## Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder 50 % (v/v) vannfri etanol (alkohol), dvs. opp til 395 mg vannfri etanol per hetteglass, tilsvarende 10 ml øl eller 4 ml vin.

Skadelig for personer som har alkoholproblemer.

Dette bør tas i betraktning hos gravide og ammende kvinner, barn og høyrisikogrupper som pasienter med leversykdommer eller epilepsi.

Det bør tas hensyn til mulige effekter på sentralnervesystemet.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Mengden alkohol i dette legemidlet kan påvirke effekten av andre legemidler.

*In vitro* studier har vist at metabolismen av docetaxel kan modifiseres ved samtidig administrasjon av legemidler som inducerer, hemmer eller metaboliseres via cytokrom P450-3A, som for eksempel cyklosporin, ketokonazol og erytromycin. Forsiktighet skal derfor utvises ved samtidig behandling med docetaxel og slike legemidler på grunn av risiko for betydelig interaksjon.

I kombinasjon med CYP3A4-hemmere kan forekomsten av bivirkninger ved bruk av docetaxel øke pga. redusert metabolisme. Hvis samtidig bruk av en sterk CYP3A4-hemmer (f.eks. ketokonazol, itraconazol, klaritromycin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromycin og vorikonazol) ikke kan unngås, kreves nøye klinisk oppfølging, og justering av docetaxeldosen kan være nødvendig under behandling med sterke CYP3A4-hemmere (se pkt. 4.4). I en farmakokinetisk studie med 7 pasienter førte samtidig administrering av docetaxel og den sterke CYP3A4-hemmeren ketokonazol til en signifikant reduksjon i clearance av docetaxel på 49 %.

Farmakokinetikken til docetaxel i nærvær av prednison ble undersøkt hos pasienter med metastaserende prostatakreft. Docetaxel metaboliseres via CYP3A4, og prednison er en kjent induktor av dette enzymet. Ingen signifikant effekt av prednison på farmakokinetikken til docetaxel ble sett.

Docetaxel viser høy proteinbinding (> 95 %). Mulige *in vivo* interaksjoner mellom docetaxel og andre legemidler er ikke undersøkt. *In vitro* interaksjoner med legemidler med høy proteinbinding, som erytromycin, difenhydramin, propranolol, propafenon, fenytoin, salicylat, sulfametoksazol og natriumvalproat, har ikke vist å påvirke proteinbindingen av docetaxel. Deksametason er heller ikke vist å påvirke proteinbindingen av docetaxel. Docetaxel påvirker ikke bindingen av digitoksin.

Farmakokinetikken til docetaxel, doksorubicin og cyklofosfamid ble ikke påvirket ved samtidig administrering. Begrensede data fra en enkelt, ukontrollert studie tyder på en interaksjon mellom docetaxel og karboplatin. Clearance av karboplatin var økt med om lag 50 % i kombinasjon med docetaxel sammenlignet med karboplatin gitt som monoterapi.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Kvinner i fertil alder/Prevensjon hos kvinner og menn

Kvinner i fertil alder som får docetaxel bør advares mot å bli gravide, og de må oppfordres til å informere behandlende lege umiddelbart hvis graviditet skulle oppstå. Sikker prevensjon skal benyttes under behandling.

#### Graviditet

Ingen klinisk erfaring foreligger ved behandling av gravide kvinner. Docetaxel er vist å være både embryotoksisk og føtotoksisk hos kaniner og rotter samt å redusere fertiliteten hos rotter. Som for

andre cytostatika, kan docetaxel forårsake skade på fosteret hvis det gis til gravide kvinner. Av den grunn må docetaxel ikke brukes under svangerskapet hvis ikke strengt nødvendig.

### Amming

Docetaxel er en lipofil substans, men det er ikke kjent om preparatet utskilles i morsmelk. På grunn av fare for skader hos det diende barnet, bør derfor amming avbrytes mens behandling med docetaxel pågår.

### Fertilitet

I ikke-kliniske forsøk har docetaxel vist gentoksisitet og kan påvirke mannlig fertilitet (se pkt. 5.3). Menn som behandles med docetaxel bør derfor ikke befrukte en kvinne under og inntil 6 måneder etter behandling, og de bør få informasjon om lagring av sæd før behandling.

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Mengden alkohol i dette legemidlet kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner (se pkt. 4.4).

## **4.8 Bivirkninger**

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen gjeldende for alle indikasjoner

Bivirkninger som vurderes som mulig eller sannsynlig relatert til behandling med docetaxel er hentet fra følgende pasientmateriale:

- 1312 hhv. 121 pasienter som fikk 100 mg/m<sup>2</sup> hhv. 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxel som monoterapi.
- 258 pasienter som fikk docetaxel i kombinasjon med doksorubicin.
- 406 pasienter som fikk docetaxel i kombinasjon med cisplatin.
- 92 pasienter som fikk docetaxel i kombinasjon med trastuzumab.
- 255 pasienter som fikk docetaxel i kombinasjon med kapecitabin.
- 332 pasienter som fikk docetaxel i kombinasjon med prednison eller prednisolon (klinisk viktige behandlingsrelaterte bivirkninger er oppført).
- 1276 pasienter (744 og 532 i hhv. TAX 316 og GEICAM 9805) som fikk docetaxel i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosamid (klinisk viktige behandlingsrelaterte bivirkninger er oppført).
- 300 pasienter med adenokarsinom i ventrikkelen (221 pasienter i fase III og 79 pasienter i fase II) som ble behandlet med docetaxel i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil (klinisk viktige bivirkninger som er relatert til behandlingen er beskrevet).
- 174 og 251 hode-halskreftpasienter som ble behandlet med docetaxel i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil (klinisk viktige bivirkninger som er relatert til behandlingen er beskrevet).

Disse bivirkningene er beskrevet ved bruk av NCI Common Toxicity Criteria (grad 3 = G3; grad 3-4 = G3/4; grad 4 = G4), og COSTART- og MedDRA-termene. Frekvensene er definert som: svært vanlige (> 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100), sjeldne (≥ 1/10000 til < 1/1000), svært sjeldne (< 1/10000); ikke kjente (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

De vanligst rapporterte bivirkningene av docetaxel gitt alene er: nøyтроpeni (reversibel og ikke kumulativ; nadir inntraff etter en mediantid på 7 dager, mens median varighet av alvorlig nøyтроpeni (< 500 celler/mm<sup>3</sup>) var 7 dager), anemi, alopeci, kvalme, brekninger, stomatitt, diaré og asteni.

Alvorligheten av bivirkningene av docetaxel vil muligens øke når docetaxel gis i kombinasjon med andre kjemoterapeutiske legemidler.

For kombinasjon med trastuzumab, vises bivirkninger (alle grader) som er rapportert hos  $\geq 10\%$ . Det var økt insidens av alvorlige bivirkninger (40 % vs. 31 %) og bivirkninger grad 4 (34 % vs. 23 %) hos pasienter behandlet med trastuzumab-kombinasjonen sammenlignet med docetaxel som monoterapi.

For kombinasjon med kapecitabin, se nedenfor for de mest hyppige behandlingsrelaterte bivirkningene ( $\geq 5\%$ ) rapportert i en fase III-studie med brystkreftpasienter hvor antracyclinbehandling hadde sviktet (se preparatomtalen for kapecitabin).

Følgende bivirkninger observeres ofte ved bruk av docetaxel:

#### Forstyrrelser i immunsystemet:

Hypersensitivetsreaksjoner oppstår vanligvis innen få minutter etter start av infusjon med docetaxel, og er vanligvis lette til moderate. De hyppigst rapporterte symptomene var rødme i ansiktet, utslett med eller uten kløe, tetthet i brystet, ryggsmerte, dyspné, feber eller frysninger. Alvorlige reaksjoner var karakterisert ved hypotensjon og/eller bronkospasme eller generalisert utslett/erytem (se pkt. 4.4.).

#### Nevrologiske sykdommer:

Ved utvikling av alvorlig perifer nevrotoksisitet må dosen reduseres (se pkt. 4.2 og 4.4). Milde til moderate nevrosensoriske symptomer er karakterisert ved parestesier, dysestesi samt smerte og svie. Nevromotoriske symptomer er hovedsakelig karakterisert ved svakhet.

#### Hud- og underhudssykdommer:

Reversible hudreaksjoner er sett, og disse er vanligvis av mild til moderat karakter. Reaksjonene omfatter utslett, herunder lokaliserte erupsjoner hovedsakelig på føtter og hender (inkludert hånd-fot-syndrom), men også på armer, i ansiktet og på thorax. Utslettet er ofte assosiert med kløe. Erupsjoner oppstår vanligvis innen 1 uke etter infusjon med docetaxel. Mindre hyppige, alvorlige symptomer i form av huderupsjoner etterfulgt av hudavskalling er observert, men disse fører sjelden til opphold eller seponering av docetaxelbehandling (se pkt. 4.2 og 4.4). Alvorlige neglereaksjoner karakteriseres ved hypo- eller hyperpigmentering og enkelte ganger ved smerte og onykolyse.

#### Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:

Lokale reaksjoner på infusjonsstedet var vesentlig av mild natur, og omfattet hyperpigmentering, inflammasjon, rødhet eller tørrhet i huden, flebitter, ekstravasering og oppsvelling av venen. Væskeretensjon inkluderer hendelser som perifert ødem og mer sjelden pleural effusjon, perikardial effusjon, ascites og vektøkning. Det perifere ødemet begynner vanligvis i nedre ekstremiteter og kan bli generalisert med en vektøkning på 3 kg eller mer. Væskeretensjon er kumulativ i insidens og alvorlighetsgrad (se pkt. 4.4.).

#### Liste i tabellform over bivirkninger for docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> som monoterapi ved brystkreft:

<b>MedDRA Organklassesystem</b>	<b>Svært vanlige bivirkninger</b>	<b>Vanlige bivirkninger</b>	<b>Mindre vanlige bivirkninger</b>
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjoner (G3/4: 5,7 %; inkludert sepsis og pneumoni, fatalt hos 1,7 %)	Infeksjon assosiert med G4 nøytropeni (G3/4: 4,6 %)	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni (G4: 76,4 %); anemi (G3/4: 8,9 %); febril nøytropeni	Trombocytopeni (G4: 0,2 %)	
Forstyrrelser i immunsystemet	Hypersensitivitet (G3/4: 5,3 %)		

MedDRA Organklassesytem	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger	Mindre vanlige bivirkninger
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi		
Nevrologiske sykdommer	Perifer sensorisk nevropati (G3: 4,1 %); perifer motorisk nevropati (G3/4: 4 %); smaksforstyrrelser (alvorlig 0,07 %)		
Hjertesykdommer		Arytmier (G3/4: 0,7 %)	Hjertesvikt
Karsykdommer		Hypotensjon; hypertensjon; blødninger	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné (alvorlig 2,7 %)		
Gastrointestinale sykdommer	Stomatitt (G3/4: 5,3 %); diaré (G3/4: 4 %); kvalme (G3/4: 4 %); oppkast (G3/4: 3 %)	Obstipasjon (alvorlig 0,2 %); abdominale smerter (alvorlig 1 %); gastrointestinal blødning (alvorlig 0,3 %)	Øsofagitt (alvorlig: 0,4 %)
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi; hudreaksjoner (G3/4: 5,9 %); neglforandringer (alvorlig 2,6 %)		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi (alvorlig 1,4 %)	Artralgi	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Væskeretensjon (alvorlig: 6,5 %); asteni (alvorlig 11,2 %); smerter	Reaksjoner på infusjonsstedet; brystmerter uten relasjon til hjerte (alvorlig 0,4 %)	
Undersøkelser		G3/4 Økt bilirubin i blod (< 5 %); G3/4 økt alkalisk fosfatase i blod (< 4 %); G3/4 økt ASAT (< 3 %); G3/4 økt ALAT (< 2 %)	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger for docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> som monoterapi ved brystkreft

*Sykdommer i blod eller lymfatiske organer:*

Sjeldne: blødninger assosiert med G3/4 trombocytopeni.

*Nevrologiske sykdommer:*

Data fra pasienter behandlet med docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> som monoterapi viser at nevrotoksiske symptomer var reversible hos 35,3 % av pasientene. Reaksjonene reverserte spontant innen 3 måneder.

*Hud- og underhudssykdommer:*

Svært sjeldne: ett tilfelle av alopesi som var irreversibelt ved studiens slutt. 73 % av hudreaksjonene var reversible innen 21 dager.

*Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:*

Median kumulativ dose ved avbrutt behandling var mer enn 1000 mg/m<sup>2</sup> og median tid til reversering av væskeretensjonen var 16,4 uker (0-42 uker). Moderat og alvorlig væskeretensjon inntrådte senere hos pasienter som fikk premedikasjon (median kumulativ dose: 818,9 mg/m<sup>2</sup>) sammenlignet med pasienter som ikke fikk premedikasjon (median kumulativ dose: 489,7 mg/m<sup>2</sup>). Tidlig inntreden av væskeretensjon er imidlertid rapportert hos enkelte pasienter.

Liste i tabellform over bivirkninger for docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> som monoterapi ved ikke-småcellet lungekreft:

MedDRAOrganklasser	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjoner (G3/4: 5 %)	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni (G4: 54,2 %); anemi (G3/4: 10,8 %); trombocytopeni (G4: 1,7 %)	Febril nøytropeni
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet (ingen alvorlig)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi	
Nevrologiske sykdommer	Perifer sensorisk nevropati (G3/4: 0,8 %)	Perifer motorisk nevropati (G3/4: 2,5 %)
Hjertesykdommer		Arytmier (ingen alvorlig);
Karsykdommer		Hypotensjon
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme (G3/4: 3,3 %); stomatitt (G3/4: 1,7 %); oppkast (G3/4: 0,8 %); diaré (G3/4: 1,7 %)	Obstipasjon
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi; Hudreaksjoner (G3/4: 0,8 %)	Neglforandringer (alvorlig 0,8 %)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Myalgi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni (alvorlig 12,4 %); væskeretensjon (alvorlig 0,8 %); Smerter	
Undersøkelser		G3/4 Økt bilirubin i blod (< 2 %)

Liste i tabellform over bivirkninger for docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> i kombinasjon med doksorubicin ved ikke-småcellet lungekreft:

<b>Organklassesystem</b>	<b>Svært vanlige bivirkninger</b>	<b>Vanlige bivirkninger</b>	<b>Mindre vanlige bivirkninger</b>
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjon (G3/4: 7,8 %)		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni (G4: 91,7 %); anemi (G3/4: 9,4 %); febril nøytropeni; trombocytopeni (G4: 0,8 %)		
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet (G3/4: 1,2 %)	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Anoreksi	
Nevrologiske sykdommer	Perifer sensorisk nevropati (G3: 0,4 %)	Perifer motorisk nevropati (G3/4: 0,4 %)	
Hjertesykdommer		Hjertesvikt; arytmi (ingen alvorlig)	
Karsykdommer			Hypotensjon
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme (G3/4: 5 %); stomatitt (G3/4: 7,8 %); diaré (G3/4: 6,2 %); oppkast (G3/4: 5 %); obstipasjon		
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi; neglforandringer (alvorlig 0,4 %); Hudreaksjoner (ingen alvorlig)		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Myalgi	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni (alvorlig 8,1 %); væskeretensjon (alvorlig 1,2 %); smerter	Reaksjoner på infusjonsstedet	
Undersøkelser		G3/4 Økt bilirubin i blod (< 2,5 %); G3/4 økt alkalisk fosfatase i blod (< 2,5 %)	G3/4 Økt ASAT (< 1 %); G3/4 økt ALAT (< 1 %)

Liste i tabellform over bivirkninger for docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> i kombinasjon med cisplatin ved brystkreft:

<b>MedDRA Organklassesystem</b>	<b>Svært vanlige bivirkninger</b>	<b>Vanlige bivirkninger</b>	<b>Mindre vanlige bivirkninger</b>
Infeksjoner og parasittære sykdommer	Infeksjoner (G3/4: 5.7 %)		

<b>MedDRA Organklassesystem</b>	<b>Svært vanlige bivirkninger</b>	<b>Vanlige bivirkninger</b>	<b>Mindre vanlige bivirkninger</b>
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni (G4: 51,5 %); anemi (G3/4: 6,9 %); trombocytopeni (G4:0,5 %)	Febril nøytropeni	
Forstyrrelser i immunsystemet	Hypersensitivitet (G3/4: 2,5 %)		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi		
Nevrologiske sykdommer	Perifer sensorisk nevropati (G3: 3,7 %); perifer motorisk nevropati (G3/4: 2 %)		
Hjertesykdommer		Arytmi (G3/4: 0,7 %)	Hjertesvikt
Karsykdommer		Hypotensjon (G3/4: 0,7 %)	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme (G3/4: 9,6 %); oppkast (G3/4: 7,6 %); diaré (G3/4: 6,4 %); stomatitt (G3/4: 2 %)	Obstipasjon	
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi; neglforandringer (alvorlig 0,7 %); hudreaksjoner (G3/4: 0,2 %)		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi (alvorlig 0,5 %)		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni (alvorlig 9,9 %); væskeretensjon (alvorlig 0,7 %); feber (G3/4: 1,2 %)	Reaksjoner på infusjonsstedet; Smerter	
Undersøkelser		G3/4 Økt bilirubin i blod (2,1 %); G3/4 ALAT (1,3 %)	G3/4 Økt ASAT (0,5 %); G3/4 økt alkalisk fosfatase i blod (0,3 %)



Liste i tabellform over bivirkninger for docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> i kombinasjon med trastuzumab ved brystkreft:

<b>MedDRA Organklasser</b>	<b>Svært vanlige bivirkninger</b>	<b>Vanlige bivirkninger</b>
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni (G3/4: 32 %); febril nøytropeni (inkluderer nøytropeni assosiert med feber og bruk av antibiotika) eller nøytropen sepsis	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi	
Psykiatriske lidelser	Insomni	
Nevrologiske sykdommer	Parestesier; hodepine; smaksforstyrrelser; hypoestesier	
Øyesykdommer	Økt tårevæskeutskillelse; konjunktivitt	
Hjertesykdommer		Hjertesvikt
Karsykdommer	Lymfødem	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Neseblødning; smerter i svelg og strupe; nasofaryngitt; dyspné; Hoste; rennende nese	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme; diaré; oppkast; obstipasjon; stomatitt; dyspepsi; abdominale smerter	
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi; erytem; utslett; neglforandringer	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi; artralgi; smerter i ekstremitetene; skjelettsmerter; ryggsmerte	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni; perifert ødem; feber; fatigue; betennelse i slimhinnene; smerter; influensalignende symptomer; brystmerter; kuldegysninger	Letargi
Undersøkelser	Vektøkning	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger for docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> i kombinasjon med trastuzumab ved brystkreft

*Sykdommer i blod og lymfatiske organer:*

Svært vanlige: Pasienter som fikk både trastuzumab og docetaxel hadde økt hematologisk toksisitet sammenlignet med pasienter som kun fikk docetaxel (grad 3/4 nøytropeni 32 % henholdsvis 22 % ifølge NCI-CTC kriteriene). Dette er trolig et underestimat siden 100 mg/m<sup>2</sup> docetaxel som monoterapi er kjent å gi nøytropeni hos 97 % av pasientene, 76 % grad 4, basert på blodverdier etter nadir. Insidensen av febril nøytropeni/nøytropen sepsis var også økt hos pasienter med trastuzumab pluss docetaxel (23 % vs. 17 % hos pasienter behandlet med docetaxel alene).

*Hjertesykdommer:*

Symptomgivende hjertesvikt er rapportert hos 2,2 % av pasienter som fikk docetaxel i kombinasjon med trastuzumab, sammenlignet med 0 % hos pasienter som fikk docetaxel alene. I kombinasjonsarmen hadde 64 % gjennomgått et antracyklinholdig regime som adjuvant kjemoterapi, mot 55 % av pasientene som fikk docetaxel som monoterapi.

Liste i tabellform over bivirkninger for docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> i kombinasjon med kapecitabin ved brystkreft:

MedDRA Organklassesystem	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Oral candida (G3/4: < 1 %)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni (G3/4: 63 %); anemi (G3/4: 10 %)	Trombocytopeni (G3/4: 3 %)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi (G3/4: 1 %); redusert matlyst	Dehydrering (G3/4: 2 %);
Nevrologiske sykdommer	Smaksforstyrrelse (G3/4: < 1 %); parestesi (G3/4: < 1 %)	Svimmelhet; hodepine (G3/4: < 1 %); perifer nevropati
Øyesykdommer	Økt tårevæskeutskillelse	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Smerter i svelg og strupe (G3/4: 2 %)	Dyspné (G3/4: 1 %); hoste (G3/4: < 1 %); neseblødning (G3/4: < 1 %)
Gastrointestinale sykdommer	Stomatitt (G3/4: 18 %); diaré (G3/4: 14 %); kvalme (G3/4: 6 %); oppkast (G3/4: 4 %); obstipasjon (G3/4: 1 %); abdominale smerter (G3/4: 2 %); dyspepsi	Smerter i øvre del av abdomen; munntørret
Hud- og underhudssykdommer	Hånd-fot syndrom (G3/4: 24 %) alopesi (G3/4: 6 %); neglforandringer (G3/4: 2 %)	Dermatitt; erytematøst utslett (G3/4: < 1 %); misfarging av negl; løsning av negler (G3/4: 1 %)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi (G3/4: 2 %); artralgi (G3/4: 1 %)	Smerter i ekstremitetene (G3/4: < 1 %); ryggsmerter (G3/4: 1 %);
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni (G3/4: 3 %); feber (G3/4: 1 %); fatigue/svakhet (G3/4: 5 %); perifert ødem (G3/4: 1 %);	Letargi; smerter
Undersøkelser		Vektreduksjon; G3/4 økt bilirubin i blod (9 %)

Liste i tabellform over bivirkninger for docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> i kombinasjon med prednison eller prednisolon ved prostatakreft:

MedDRA Organklassesystem	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger
Infeksiøse eller parasittære sykdommer	Infeksjon (G3/4: 3,3 %)	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni (G3/4: 32 %); anemi (G3/4: 4,9 %)	Trombocytopeni; (G3/4: 0,6 %); febril nøytropeni
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet (G3/4: 0,6 %)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi (G3/4: 0,6 %)	

<b>MedDRA Organklasser</b>	<b>Svært vanlige bivirkninger</b>	<b>Vanlige bivirkninger</b>
Nevrologiske sykdommer	Perifer sensorisk nevropati (G3/4: 1,2 %); smaksforstyrrelser (G3/4: 0 %)	Perifer motorisk nevropati (G3/4: 0 %)
Øyesykdommer		Økt tårevæskeutskillelse (G3/4: 0,6 %)
Hjertesykdommer		Nedsatt venstre ventrikkelfunksjon (G3/4: 0,3 %)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Neseblødning (G3/4: 0 %); dyspné (G3/4: 0,6 %); hoste (G3/4: 0 %)
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme (G3/4: 2,4 %); diaré (G3/4: 1,2 %); stomatitt/faryngitt (G3/4: 0,9 %); oppkast (G3/4: 1,2 %)	
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi; neglforandringer (ingen alvorlig)	Utslett med hudavflassing (G3/4: 0,3 %)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Artralgi (G3/4: 0,3 %); myalgi (G3/4: 0,3 %)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue (G3/4: 3,9 %); væskeretensjon (alvorlig 0,6 %)	

Liste i tabellform over bivirkninger ved adjuvant behandling med docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosamid hos pasienter med lymfeknutepositiv (TAX 316) og lymfeknutenegativ (GEICAM 9805) brystkreft – samlede data:

<b>MedDRA Organklasser</b>	<b>Svært vanlige bivirkninger</b>	<b>Vanlige bivirkninger</b>	<b>Mindre vanlige bivirkninger</b>
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjon (G3/4: 2,4 %); nøytropen infeksjon (G3/4: 2,6 %)		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Anemi (G3/4: 3 %); nøytropeni (G3/4: 59,2 %); trombocytopeni (G3/4: 1,6 %); febril nøytropeni (G3/4: ikke relevant)		
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet (G3/4: 0,6 %)	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi (G3/4: 1,5 %)		

Nevrologiske sykdommer	Smaksforstyrrelser (G3/4: 0,6 %); perifer sensorisk nevropati (G3/4: <0,1 %)	Perifer motorisk nevropati (G3/4: 0 %);	Synkope (G3/4: 0 %) Nevrotoksisitet (G3/4: 0 %); Somnolens (G3/4: 0 %)
Øyesykdommer	Konjunktivitt (G3/4: <0,1 %)	Økt tårevæskeutskillelse (G3/4: <0,1 %);	
Hjertesykdommer		Arytmi (G3/4: 0,2 %)	
Karsykdommer	Hetetokter (G3/4: 0,5 %)	Hypotensjon (G3/4: 0 %) Flebitt (G3/4: 0 %);	lymfødem (G3/4: 0 %)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Hoste (G3/4: 0 %)	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme (G3/4: 5,0 %); stomatitt (G3/4: 6,0 %); oppkast (G3/4: 4,2 %); diaré (G3/4: 3,4 %); obstipasjon (G3/4: 0,5 %)	Abdominale smerter (G3/4: 0,4 %)	
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi (vedvarende: <3 %); hudreaksjoner (G3/4: 0,6 %); neglforandringer (G3/4: 0,4 %)		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi (G3/4: 0,7 %); artralgi (G3/4: 0,2 %)		
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Amenoré (G3/4: ikke relevant)		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni (G3/4: 10,0 %); feber (G3/4: ikke relevant); perifert ødem (G3/4: 0,2 %)		
Undersøkelser		Vektøkning (G3/4: 0 %); Vekttap (G3/4: 0,2 %)	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger ved adjuvant behandling med docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosfamid hos pasienter med lymfeknutepositiv (TAX 316) og lymfeknutenegativ (GEICAM 9805) brystkreft

*Nevrologiske sykdommer:*

I TAX316-studien startet perifer sensorisk nevropati i løpet av behandlingsperioden og vedvarte inn i oppfølgingsperioden hos 84 pasienter (11,3 %) i TAC-armen og 15 pasienter (2 %) i FAC-armen. På slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid 8 år) ble pågående perifer sensorisk nevropati observert hos 10 pasienter (1,3 %) i TAC-armen og hos 2 pasienter (0,3 %) i FAC-armen.

I GEICAM 9805-studien vedvarte perifer sensorisk nevropati som startet i løpet av behandlingsperioden inn i oppfølgingsperioden hos 10 pasienter (1,9 %) i TAC-armen og 4 pasienter (0,8 %) i FAC-armen. På slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 10 år og 5 måneder), ble pågående perifer sensorisk nevropati observert hos 3 pasienter (0,6 %) i TAC-armen og hos 1 pasienter (0,2 %) i FAC-armen.

*Hjertesykdommer:*

Hjertesvikt med stuvning ble rapportert hos 26 pasienter (3,5 %) i TAC-armen og 17 pasienter (2,3 %) i FAC-armen.

i FAC-armen i TAX316-studien. Hos alle, bortsett fra en pasient i hver arm, ble CHF diagnostisert over 30 dager etter behandlingsperioden. To pasienter i TAC-armen og 4 pasienter i FAC-armen døde på grunn av hjertesvikt.

3 pasienter (0,6 %) i TAC-armen og 3 pasienter (0,6 %) i FAC-armen utviklet hjertesvikt med stuvning i løpet av oppfølgingsperioden i GEICAM 9805-studien. På slutten av oppfølgingsperioden (faktisk median oppfølgingstid 10 år og 5 måneder) hadde ingen pasienter CHF i TAC-armen og 1 pasient i TAC-armen døde pga. dilatert kardiomyopati, og pågående CHF ble observert hos 1 pasient (0,2 %) i FAC-armen.

#### *Hud- og underhudssykdommer:*

I TAX316-studien ble alopeci som vedvarte inn i oppfølgingsperioden etter avsluttet kjemoterapi rapportert hos 687 av 744 TAC-pasienter (92,3 %) og 645 av 736 FAC-pasienter (87,6 %).

Ved slutten av oppfølgingsperioden (faktisk median oppfølgingstid på 8 år) ble alopeci fremdeles observert hos 29 TAC-pasienter (34,9 %) og 16 FAC-pasienter (2,42 %).

I GEICAM 9805-studien ble alopeci som startet i løpet av behandlingsperioden og vedvarte inn i oppfølgingsperioden observert som pågående hos 49 pasienter (9,2 %) i TAC-armen og 35 pasienter (6,7 %) i FAC-armen. Alopeci relatert til studielegemiddel startet eller ble forverret i løpet av oppfølgingsperioden hos 42 pasienter (7,9 %) i TAC-armen og 30 pasienter (5,8 %) i FAC-armen. På slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid 10 år og 5 måneder), ble pågående alopeci observert hos 3 pasienter (0,6 %) i TAC-armen og hos 1 pasient (0,2 %) i FAC-armen.

#### *Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer:*

I TAX316-studien ble amenoré som startet i løpet av behandlingsperioden og vedvarte inn i oppfølgingsperioden etter avsluttet kjemoterapi rapportert hos 202 av 744 TAC-pasienter (27,2 %) og 125 av 736 FAC-pasienter (17,0 %). Pågående amenoré ble observert ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid 8 år) hos 121 av 744 TAC-pasienter (16,3 %) og 86 FAC-pasienter (11,7 %).

I GEICAM 9805-studien ble pågående amenoré som startet i løpet av behandlingsperioden og vedvarte inn i oppfølgingsperioden observert hos 18 pasienter (3,4 %) i TAC-armen og 5 pasienter (1,0 %) i FAC-armen. På slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid 10 år og 5 måneder), ble pågående amenoré observert hos 7 pasienter (1,3 %) i TAC-armen og hos 4 pasienter (0,8 %) i FAC-armen.

#### *Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:*

I TAX316-studien ble perifert ødem som startet i behandlingsperioden og vedvarte inn i oppfølgingsperioden etter avsluttet kjemoterapi observert hos 119 av 744 TAC-pasienter (16,0 %) og 23 av 736 FAC-pasienter (3,1 %). På slutten av oppfølgingsperioden (faktisk median oppfølgingstid 8 år) ble pågående perifert ødem observert hos 19 TAC-pasienter (2,6 %) og 4 FAC-pasienter (0,5 %). I TAX316-studien ble lymfødem som startet i behandlingsperioden og vedvarte inn i oppfølgingsperioden etter avsluttet kjemoterapi rapportert hos 11 av 744 TAC-pasienter (1,5 %) og 1 av 736 FAC-pasienter (0,1 %). På slutten av oppfølgingsperioden (faktisk median oppfølgingstid 8 år), ble pågående lymfødem observert hos 6 TAC-pasienter (0,8 %) og 1 FAC-pasient (0,1 %). I TAX316-studien ble asteni som startet i løpet av behandlingsperioden og vedvarte inn i oppfølgingsperioden etter avsluttet kjemoterapi rapportert hos 236 av 744 TAC-pasienter (31,7 %) og 180 av 736 FAC-pasienter (24,5 %). På slutten av oppfølgingsperioden (faktisk median oppfølgingstid 8 år), ble pågående asteni observert hos 29 TAC-pasienter (3,9 %) og 16 FAC-pasienter (2,2 %).

I GEICAM 9805-studien vedvarte perifert ødem som startet i løpet av behandlingsperioden i oppfølgingsperioden hos 4 pasienter (0,8 %) i TAC-armen og hos 2 pasienter (0,4 %) i FAC-armen. På slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid 10 år og 5 måneder), hadde ingen pasienter (0 %) i TAC-armen perifert ødem, som ble observert å være pågående hos 1 pasient (0,2 %) i FAC-armen. Lymfødem som startet i løpet av behandlingsperioden, vedvarte inn i oppfølgingsperioden hos 5 pasienter (0,9 %) i TAC-armen og 2 pasienter (0,4 %) i FAC-armen. På slutten av oppfølgingsperioden ble pågående lymfødem observert hos 4 pasienter (0,8 %) i TAC-armen, og hos 1 pasient (0,2 %) i FAC-armen.

Asteni som startet i løpet av behandlingsperioden og vedvarte inn i oppfølgingsperioden ble observert å være pågående hos 12 pasienter (2,3 %) i TAC-armen og 4 pasienter (0,8 %) i FAC-armen. På slutten av oppfølgingsperioden ble pågående asteni observert hos 2 pasienter (0,4 %) i TAC-armen og hos 2 pasienter (0,4 %) i FAC-armen.

#### *Akutt leukemi/myelodysplastisk syndrom*

Ved oppfølging etter 10 år i studien TAX316 ble akutt leukemi rapportert hos 3 av 744 TAC-pasienter (0,4 %) og hos 1 av 736 FAC-pasienter (0,1 %). Én TAC-pasient (0,1 %) og 1 FAC-pasient (0,1 %) døde pga. AML i løpet av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid 8 år). Myelodysplastisk syndrom ble rapportert hos 2 av 744 TAC-pasienter (0,3 %) og hos 1 av 736 FAC-pasienter (0,1 %). Etter 10 års oppfølging i GEICAM 9805-studien, forekom akutt leukemi hos 1 av 532 (0,2 %) pasienter i TAC-armen. Ingen tilfeller ble rapportert hos pasienter i FAC-armen. Ingen pasienter ble diagnostisert med myelodysplastisk syndrom i noen av behandlingsgruppene.

#### Nøytropene komplikasjoner:

Tabellen under viser at forekomst av grad 4 nøytropeni, febril nøytropeni og nøytropen infeksjon var redusert hos pasienter som fikk primærprofylakse med G-CSF etter at det ble obligatorisk i TAC-armen (GEICAM-studien).

#### Nøytropene komplikasjoner hos pasienter som fikk TAC med eller uten primær G-CSF-profylakse (GEICAM 9805)

	<b>Uten primær G-CSF-profylakse (n = 111) n (%)</b>	<b>Med primær G-CSF-profylakse (n = 421) n (%)</b>
Nøytropeni (grad 4)	104 (93,7)	135 (32,1)
Febril nøytropeni	28 (25,2)	23 (5,5)
Nøytropen infeksjon	14 (12,6)	21 (5,0)
Nøytropen infeksjon (grad 3-4)	2 (1,8)	5 (1,2)

#### Liste i tabellform over bivirkninger for docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil ved adenokarsinom i ventrikkelen:

<b>MedDRA Organklassesystem</b>	<b>Svært vanlige bivirkninger</b>	<b>Vanlige bivirkninger</b>
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Nøytropen infeksjon; infeksjon (G3/4: 11,7 %)	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Anemi (G3/4: 20,9 %); nøytropeni (G3/4: 83,2 %); trombocytopeni (G3/4: 8,8 %); febril nøytropeni	
Forstyrrelser i immunsystemet	Hypersensitivitet (G3/4: 1,7 %)	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi (G3/4: 11,7 %)	
Nevrologiske sykdommer	Perifer sensorisk nevropati (G3/4: 8,7 %)	Svimmelhet (G3/4: 2,3 %); perifer motorisk nevropati (G3/4: 1,3 %)
Øyesykdommer		Økt tårevæskeutskillelse (G3/4: 0 %)

MedDRA Organklassesystem	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger
Sykdommer i øre og labyrint		Nedsatt hørsel (G3/4: 0 %)
Hjertesykdommer		Arytmi (G3/4: 1,0 %).
Gastrointestinale sykdommer	Diaré (G3/4: 19,7 %); kvalme (G3/4: 16 %); stomatitt (G3/4: 23,7 %); oppkast (G3/4: 14,3 %)	obstipasjon (G3/4: 1,0 %); gastrointestinale smerter (G3/4: 1,0 %); øsofagitt/dysfagi/smerter ved svelging (G3/4: 0,7 %)
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi (G3/4: 4,0 %)	Kløende utslett (G3/4: 0,7 %); neglforandringer (G3/4: 0,7 %); hudavskalling (G3/4: 0 %)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Letargi (G3/4: 19,0 %); feber (G3/4: 2,3 %); væskeretensjon (alvorlig/livstruende: 1 %).	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger for docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil ved adenokarsinom i ventrikkelen

*Sykdommer i blod og lymfatiske organer:*

Febril nøyтроpeni og infeksjon som følge av nøyтроpeni oppstod i respektivt 17,2 % og 13,5 % av pasientene, uavhengig om G-CSF ble gitt. G-CSF ble brukt som sekundærprofylakse hos 19,3 % av pasientene (10,7 % av syklusene). Febril nøyтроpeni og nøyтроpene infeksjoner oppstod i respektivt 12,1 % og 3,4 % av pasientene når G-CSF ble gitt profylaktisk, og hos 15,6 % og 12,9 % av pasientene uten profylaktisk behandling med G-CSF (se pkt 4.2).

Liste i tabellform over bivirkninger for docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil ved kreft i hode og hals:

- Induksjonskjemoterapi etterfulgt av radioterapi (TAX 323)

MedDRA Organklassesystem	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger	Mindre vanlige bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjon (G3/4: 6,3 %) Nøyтроpen infeksjon		
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)		Kreftsmerte (G3/4: 0,6 %)	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøyтроpeni (G3/4: 76,3 %); Anemi (G3/4: 9,2 %); Trombocytopeni (G3/4: 5,2 %)	Febril nøyтроpeni	
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet (ingen alvorlig)	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi (G3/4: 0,6 %)		

MedDRA Organklassesystem	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger	Mindre vanlige bivirkninger
Nevrologiske sykdommer	Nedsatt smakssans/Parosmia Perifer sensorisk nevropati (G3/4: 0,6 %)	Svimmelhet	
Øyesykdommer		Økt tårevæskeutskillelse Konjunktivitt	
Sykdommer i øre og labyrint		Nedsatt hørsel	
Hjertesykdommer		Myokard iskemi (G3/4: 1,7 %)	Arytmi (G3/4: 0,6 %)
Karsykdommer		Venøs lidelse (G3/4: 0,6 %)	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme (G3/4: 0,6 %); Stomatitt (G3/4: 4,0 %); Diaré (G3/4: 2,9 %); Oppkast (G3/4: 0,6 %)	Obstipasjon; Øsofagitt/dysfagi/smert er ved svelging (G3/4: 0,6 %). Abdominale smerter Dyspepsi Gastrointestinal blødning (G3/4: 0,6 %)	
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi (G3/4: 10,9 %)	Kløende utslett Tørr hud Hudavskalling (G3/4: 0,6 %)	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Myalgi (G3/4: 0,6 %)	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Letargi (G3/4: 3,4 %) Feber (G3/4: 0,6 %); Væskeretensjon; Ødem		
Undersøkelser		Vektøkning	

- Induksjonskjemoterapi etterfulgt av kjemoradioterapi (TAX 324)

MedDRA Organklassesystem	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger	Mindre vanlige bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjon (G3/4: 3,6 %)	Nøytropen infeksjon	
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polyper)		Kreftsmerte (G3/4: 1,2 %)	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni (G3/4: 83,5 %); Anemi (G3/4: 12,4 %); Trombocytopeni (G3/4: 4,0 %) Febril nøytropeni		
Forstyrrelser i immunsystemet			Hypersensitivitet



MedDRA Organklassesystem	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger	Mindre vanlige bivirkninger
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi (G3/4: 12,0 %)		
Nevrologiske sykdommer	Nedsatt smakssans/Parosmia (G3/4: 0,4 %) Perifer sensorisk nevropati (G3/4: 1,2 %)	Svimmelhet (G3/4: 2,0 %) Perifer motorisk nevropati (G3/4: 0,4 %)	
Øyesykdommer		Økt tårevæskeutskillelse	Konjunktivitt
Sykdommer i øre og labyrint	Nedsatt hørsel (G3/4: 1,2 %)		
Hjertesykdommer		Arytmi (G3/4: 2,0 %)	Myokard iskemi
Karsykdommer			Venøse lidelser
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme (G3/4: 13,9 %); Stomatitt (G3/4: 20,7 %); Oppkast (G3/4: 8,4 %) Diaré (G3/4: 6,8 %); Øsofagitt/dysfagi/smerter ved svelging (G3/4: 12,0 %). Obstipasjon; (G3/4: 0,4 %)	Dyspepsi (G3/4: 0,8 %) Abdominale smerter (G3/4: 1,2 %) Gastrointestinal blødning (G3/4: 0,4 %)	
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi (G3/4: 4,0 %) Kløende utslett	Tørr hud Hudavskalling	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Myalgi (G3/4: 0,4 %)	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Letargi (G3/4: 4,0 %) Feber (G3/4: 3,6 %); Væskeretensjon; (G3/4: 1,2 %) Ødem (G3/4: 1,2 %)		
Undersøkelser	Vekttap		Vektøkning

Erfaring etter markedsføringstidspunkt:

*Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper):*

Tilfeller av akutt myeloid leukemi og myelodysplastisk syndrom er blitt rapportert i sammenheng med docetaxel gitt i kombinasjonsbehandling med andre kjemoterapeutiske midler og/eller radioterapi.

*Sykdommer i blod og lymfatiske organer:*

Benmargssuppresjon og andre hematologiske reaksjoner er rapportert. Disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC), ofte i forbindelse med sepsis eller multiorgansvikt, har blitt rapportert.

*Forstyrrelser i immunsystemet:*

Noen tilfeller av anafylaktiske sjokk, av og til fatale, har blitt rapportert.

Hypersensitivitetsreaksjoner (frekvens ikke kjent) er rapportert med docetaxel hos pasienter som tidligere har opplevd hypersensitivitetsreaksjoner overfor paklitaxel.

*Nevrologiske sykdommer:*

Sjeldne tilfeller av kramper eller forbigående tap av bevissthet har vært observert ved administrering av docetaxel. I noen tilfeller har disse reaksjonene oppstått under infusjonen med legemidlet.

#### *Øyesykdommer:*

Det er rapportert meget sjeldne tilfeller av forbigående synsforstyrrelser (flimring, lysglimt, synsfeltutfall) som typisk kan opptre i løpet av infusjonen med legemidlet og i forbindelse med hypersensitivitetsreaksjoner. Reaksjonene var reversible etter avslutning av infusjonen. Tilfeller av økt tårevæskeutskillelse, med eller uten konjunktivitt, er sjelden rapportert. Disse tilfellene er forårsaket av tårekanalobstruksjon som fører til rennende øyne. Tilfeller av cystoid makulaødem (CMO) har blitt rapportert hos pasienter som har blitt behandlet med docetaksel.

#### *Sykdommer i øre og labyrint:*

Sjeldne tilfeller av ototoksisitet, hørselssykdommer og/eller svekket hørsel er blitt rapportert.

#### *Hjertesykdommer*

Sjeldne tilfeller av myokardinfarkt er rapportert.

Ventrikulær arytmi, inkludert ventrikulær takykardi (frekvens ikke kjent), noen ganger fatalt, er rapportert hos pasienter behandlet med docetaksel i kombinasjoner inkludert doksorubicin, 5-fluorouracil og/eller cyklofosamid.

#### *Karsykdommer:*

Venøs tromboemboli er rapportert i sjeldne tilfeller.

#### *Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:*

Akutt respiratorisk distress-syndrom og tilfeller av interstitiell pneumoni/pneumonitt, interstitiell lungesykdom, lungefibrose og respirasjonssvikt, i noen ganger tilfeller fatal, er sjelden rapportert. Sjeldne tilfeller av strålingsindusert pneumonitt er blitt rapportert hos pasienter som samtidig mottar radioterapi.

#### *Gastrointestinale sykdommer:*

Sjeldne tilfeller av dehydrering som følge av gastrointestinale bivirkninger, gastrointestinal perforasjon, iskemisk kolitt, kolitt og nøytroppen enterokolitt er rapportert. Sjeldne tilfeller av ileus og intestinal obstruksjon har vært rapportert.

#### *Sykdommer i lever og galleveier:*

Meget sjeldne tilfeller av hepatitt har vært rapportert, i enkelte tilfeller med dødelig utgang og da primært hos pasienter med allerede eksisterende leversykdom.

#### *Hud- og underhudssykdommer:*

Meget sjeldne tilfeller av kutan lupus erythematosus og bulløse erupsjoner som erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse har vært rapportert med docetaksel. I noen tilfeller kan andre medvirkende faktorer ha bidratt til utviklingen av disse tilstandene. Sklerodermalignende endringer, vanligvis innledet med perifert lymfødem, har vært rapportert med docetaksel. Tilfeller av permanent alopeci (frekvens ikke kjent) er rapportert.

#### *Sykdommer i nyre og urinveier:*

Nedsatt nyrefunksjon og nyresvikt har blitt rapportert. I ca. 20 % av tilfellene var det ingen risikofaktorer for akutt nyresvikt, slik som samtidig behandling med nefrotoksiske legemidler og gastrointestinale lidelser.

#### *Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:*

Oppblussing av strålereaksjon, såkalt "radiation recall phenomenon", er rapportert i sjeldne tilfeller. "Recall"-reaksjon på injeksjonsstedet (tilbakevendende hudreaksjon på et sted med tidligere ekstravasasjon etter administrasjon av docetaksel på et annet sted) er observert på stedet for den tidligere ekstravasasjonen (frekvens ikke kjent). Væskeretensjon har ikke vært ledsaget av akutte episoder med oliguri eller hypotensjon. Dehydrering og lungeødem er rapportert i sjeldne tilfeller.

#### *Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:*

Tilfeller av elektrolyttforstyrrelser har blitt rapportert. Tilfeller av hyponatremi har blitt rapportert, vanligvis i forbindelse med dehydrering, oppkast og pneumoni. Hypokalemi, hypomagnesemi og hypokalsemi ble sett, vanligvis i tilknytning til gastrointestinale sykdommer, spesielt diaré.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V\*.

### **4.9 Overdosering**

Det foreligger noen få rapporter vedrørende overdosering. Det er ingen kjent motgift ved overdosering av docetaxel. Ved overdosering skal pasienten overvåkes på spesialavdeling og vitale funksjoner følges nøye. Ved overdosering kan en forverring av bivirkningene forventes. Sannsynlige komplikasjoner ved overdosering er benmargssuppresjon, perifer nevrotoksisitet samt mukositt. Pasientene bør behandles med G-CSF så snart som mulig etter at overdoseringen er oppdaget. Andre adekvate symptomlindrende tiltak bør iverksettes om nødvendig.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, plantealkaloider og andre naturprodukter, taksaner, ATC-kode: L01C D02

#### Virkningsmekanisme

Docetaxel er et antineoplastisk middel som virker ved å indusere polymerisering av tubulin til stabile mikrotubuli og hemmer depolymeriseringen av mikrotubuli, noe som gir en markant reduksjon i mengden fritt tubulin. Bindingen av docetaxel til mikrotubuli påvirker ikke antall protofilamenter.

Docetaxel har *in vitro* vist å forstyrre det mikrotubulære nettverk som er avgjørende for cellens funksjoner under så vel mitosen som i interfasen.

#### Farmakodynamiske effekter

Docetaxel har *in vitro* vist cytotoksisk effekt mot ulike murine og humane tumorcellelinjer og mot humane tumorceller fra operasjonspreparater i klonogene tester. Det oppnås stabile høye konsentrasjoner av docetaxel intracellulært. Docetaxel er også vist å være aktivt overfor en rekke, dog ikke alle, cellelinjer med overekspresjon av p-glykoprotein, som kodes av genet for multiresistens. *In vivo* har docetaxel vist seg å virke uavhengig av infusjonsregime, samt utviser et bredt spekter av antitumoraktivitet i eksperimentelle tumormodeller av murin og human opprinnelse.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

##### Brystkreft

*Docetaxel i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosamid: adjuvant behandling*

##### Pasienter med operabel lymfeknutepositiv brystkreft (TAX 316)

Data fra en multisenter, åpen, randomisert studie understøtter bruk av docetaxel som adjuvant behandling av pasienter med operabel lymfeknutepositiv brystkreft i aldersgruppen 18-70 år med Karnofsky funksjonstilstand  $\geq 80$  %. Etter stratifisering i henhold til antall lymfeknuter med spredning (1-3, 4+), ble 1491 pasienter randomisert til behandling med docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> gitt 1 time etter

doksorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> og cyklofosfamid 500 mg/m<sup>2</sup> (TAC), eller til doksorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> etterfulgt av fluorouracil 500 mg/m<sup>2</sup> og cyklofosfamid 500 mg/m<sup>2</sup> (FAC). Begge regimer ble gitt hver tredje uke i 6 sykluser. Docetaxel ble administrert som en 1-times infusjon, mens alle andre preparater ble gitt som intravenøs bolus dag 1. G-CSF ble gitt som sekundærprofylakse til pasienter som opplevde komplisert nøytropeni (febril nøytropeni, langvarig nøytropeni eller infeksjoner). Pasienter i TAC-armen fikk antibiotikaprofylakse med ciprofloksacin 500 mg peroralt 2 ganger daglig i 10 dager med start dag 5 i hver syklus, eller tilsvarende regime. Etter siste kjemoterapikur fikk pasienter med positiv østrogen- og/eller progesteronreseptorstatus tamoksifen 20 mg daglig i inntil 5 år. Adjuvant stråleterapi ble forskrevet i henhold til den aktuelle institusjons retningslinjer, og ble gitt til 69 % av pasientene som fikk TAC og 72 % av pasientene som fikk FAC. To interimanalyser og en avsluttende analyse ble utført. Den første interimanalysen var planlagt foretatt 3 år etter den datoen da halve inklusjonen i studien var ferdig. Den andre interimanalysen ble foretatt etter at totalt 400 DFS-tilfeller var rapportert, noe som førte til en median oppfølgingstid på 55 måneder. Den avsluttende analysen ble foretatt da alle pasientene hadde vært på 10-års oppfølgingsbesøk hos legen (hvis de ikke hadde en DFS-hendelse eller var tapt for oppfølging tidligere). Sykdomsfri overlevelse (DFS) var det primære effektendepunktet og total overlevelse (OS) var det sekundære effektendepunktet.

Avsluttende analyse ble utført med en faktisk gjennomsnittlig oppfølgingstid på 96 måneder. Signifikant forlenget sykdomsfri overlevelse ble påvist i TAC-armen sammenlignet med FAC-armen. Insidensen av tilbakefall ved 10 år var redusert hos pasienter som fikk TAC sammenlignet med pasienter som fikk FAC (39 % henholdsvis 45 %), dvs. en absolutt risikoreduksjon på 6 % (p = 0,0043). Total overlevelse ved 10 år var også signifikant høyere med TAC sammenlignet med FAC (76 % hhv. 69 %), dvs. en absolutt reduksjon av risiko for død på 7 % (p = 0,002). Da nytten observert hos pasienter med 4+ lymfeknuter ikke var statistisk signifikant for DFS og OS, ble ikke positivt nytte/risiko-forhold for TAC hos pasienter med 4+ lymfeknuter fullt ut vist i den endelige analysen.

Samlet viser studieresultatene et positiv nytte-risikoforhold for TAC sammenlignet med FAC.

Undergrupper av TAC-behandlede pasienter i henhold til prospektivt definerte viktige prognostiske faktorer ble analysert:

Subpopulasjon	Antall pasienter	Sykdomsfri overlevelse			Total overlevelse		
		“Hazard ratio”**	95 % KI (konfidensintervall)	p=	“Hazard ratio”**	95 % KI	p=
<b>Antall lymfeknuter med spredning</b>							
Totalt	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

\*en “hazardratio” < 1 indikerer at TAC er forbundet med forlenget sykdomsfri overlevelse og total overlevelse sammenlignet med FAC

#### Pasienter med operabel lymfeknutenegativ brystkreft berettiget til kjemoterapi (GEICAM 9805)

Data fra en multisenter, ikke-blindet, randomisert studie støtter bruken av docetaxel som adjuvant behandling av pasienter med operabel lymfeknutenegativ brystkreft berettiget til kjemoterapi. 1060 pasienter ble randomisert til enten docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> gitt 1 time etter doksorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> og cyklofosfamid 500 mg/m<sup>2</sup> (539 pasienter i TAC-armen), eller doksorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> etterfulgt av fluorouracil 500 mg/m<sup>2</sup> og cyklofosfamid 500 mg/m<sup>2</sup> (521 pasienter i FAC-armen), som adjuvant behandling av pasienter med operabel lymfeknutenegativ brystkreft med høy risiko for tilbakefall iht. 1998 St.Gallen-kriteriene (tumorstørrelse > 2 cm og/eller negativ ER og PR og/eller høy histologisk/kjerne grad (grad 2 til 3) og/eller alder < 35 år). Begge regimer ble gitt en gang hver 3. uke i 6 sykluser. Docetaxel ble administrert som 1-times infusjon, alle andre legemidler ble gitt intravenøst på dag 1 hver tredje uke. Primærprofylakse med G-CSF var obligatorisk i TAC-armen

etter at 230 pasienter var randomisert. Forekomsten av nøytropeni grad 4, febril nøytropeni og nøytropen infeksjon ble redusert hos pasienter som fikk primærprofylakse med G-CSF (se pkt. 4.8). I begge armer, etter den siste syklusen med kjemoterapi, fikk pasienter med ER+ og/eller PgR+tumorer tamoksifen 20 mg en gang daglig i inntil 5 år. Adjuvant stråling ble gitt iht. retningslinjene ved de sykehusene som deltok, og ble gitt til 57,3 % av pasientene som fikk TAC og 51,2 % av pasientene som fikk FAC.

En primæranalyse og en oppdatert analyse ble utført. Primæranalysen ble utført etter at alle pasientene hadde vært fulgt opp i minst 5 år (median oppfølgingstid 77 måneder). Den oppdaterte analysen ble utført etter at alle pasientene hadde vært til 10-årskontroll (median oppfølgingstid 10 år og 5 måneder) (unntatt de pasientene som hadde hatt en DFS-hendelse eller hadde falt fra oppfølgingen tidligere). Sykdomsfri overlevelse (DFS) var det primære effektendepunktet og total overlevelse (OS) var det sekundære effektendepunktet.

Ved median oppfølgingstid på 77 måneder ble signifikant lenger sykdomsfri overlevelse sett i TAC-armen sammenlignet med FAC-armen. TAC-behandlede pasienter hadde en 32 % reduksjon i risiko for tilbakefall sammenlignet med de som ble behandlet med FAC (hazardratio = 0,68, 95 % KI (0,49-0,93) p= 0,01). Ved median oppfølgingstid på 10 år og 5 måneder hadde TAC-behandlede pasienter 16,5 % redusert risiko for tilbakefall sammenlignet med de som ble behandlet med FAC (hazardratio = 0,84, 95 % KI (0,65-1,08), p=0,1646). DFS-dataene var ikke statistisk signifikante, men viste en positiv trend i favør av TAC.

Ved median oppfølgingstid på 77 måneder var total overlevelse lenger i TAC-armen, hvor TAC-behandlede pasienter hadde en 24 % reduksjon i risiko for død sammenlignet med FAC (hazardratio= 0,76, 95 % KI (0,46-1,26, p=0,29). Fordelingen av total overlevelse var imidlertid ikke signifikant forskjellig mellom de 2 gruppene.

Ved median oppfølgingstid på 10 år og 5 måneder hadde TAC-behandlede pasienter 9 % redusert risiko for død sammenlignet med de som ble behandlet med FAC (hazardratio = 0,91, 95 % KI (0,63-1,32)). Overlevelseshraten var 93,7 % i TAC-armen og 91,4 % i FAC-armen etter 8 års oppfølging, og 91,3 % i TAC-armen og 89 % i FAC-armen etter 10 års oppfølging.

Den positive nytte-risikobalansen for TAC sammenlignet med FAC forble uendret.

Undergrupper av TAC-behandlede pasienter iht. prospektivt definerte hovedprognostiske funn ble analysert i primæranalysen (median oppfølgingstid på 77 måneder) (se tabell under):

Analyse av studiens undergrupper ved adjuvant behandling av lymfeknutenegative brystkreftpasienter. ("Intent-to-Treat"-analyse)

Undergruppering av pasienter	Antall pasienter i TAC-gruppen	Sykdomsfri overlevelse	
		Hazardratio*	95% KI
<b>Total</b>	539	0,68	0,49-0,93
<b>Alderskategori 1</b>			
<50 år	260	0,67	0,43-1,05
≥50 år	279	0,67	0,43-1,05
<b>Alderskategori 2</b>			
<35 år	42	0,31	0,11-0,89
≥35 år	497	0,73	0,52-1,01
<b>Hormonreseptor status</b>			
Negativ	195	0,7	0,45-1,1
Positiv	344	0,62	0,4-0,97
<b>Tumorstørrelse</b>			
≤2 cm	285	0,69	0,43-1,1
>2 cm	254	0,68	0,45-1,04
<b>Histologisk grad</b>			

Grad1 (inkluderer ikke-vurderte grader)	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>Menopausestatus</b>			
Pre-menopausal	285	0,64	0,40-1
Post-menopausal	254	0,72	0,47-1,12

\* en hazardratio (TAC/FAC) mindre enn 1 tyder på at TAC har lenger sykdomsfri overlevelse sammenlignet med FAC.

Analyse av undergruppene for sykdomsfri overlevelse hos pasienter som oppfyller 2009 St. Gallenkriteriene – (ITT-populasjonen) ble utført og er presentert under:

	<b>TAC</b>	<b>FAC</b>	<b>Hazardratio (TAC/FAC)</b>	
<b>Undergrupper</b>	(n = 539)	(n = 521)	(95 % KI)	<b>p-verdi</b>
Oppfyller krav for kjemoterapi <sup>a</sup>				
Nei	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, doksorubicin and cyklofosfamid

FAC = 5-fluorouracil, doksorubicin and cyklofosfamid

KI = konfidensintervall; ER = østrogenreseptor

PR = progesteronreseptor

<sup>a</sup> ER/PR-negativ eller grad 3 eller tumorstørrelse > 5 cm

Den estimerte hazardratio brukte Cox-proporsjonal-hazardmodell med behandlingsgruppe som faktor.

#### *Docetaxel som monoterapi*

To randomiserte, sammenlignende fase III-studier ved metastaserende brystkreft er utført på totalt 326 pasienter som hadde sviktet på behandling med alkyleringsmidler samt 392 pasienter som hadde sviktet på antracyklinbehandling. Docetaxel ble gitt i en dose av 100 mg/m<sup>2</sup> hver tredje uke.

Hos pasienter som hadde sviktet på alkyleringsmidler, ble docetaxel sammenlignet med doksorubicin 75 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uke. Responsraten var signifikant høyere hos docetaxelbehandlede pasienter sammenlignet med gruppen som fikk doksorubicin (52 % mot 37 %, p=0,01) og tid til respons ble også forkortet (12 uker mot 23 uker, p=0,007). Total overlevelsestid var imidlertid ikke signifikant forskjellig i de to behandlingsgruppene (docetaxel 15 måneder mot doksorubicin 14 måneder, p=0,38), og heller ikke tid til progresjon (docetaxel 27 uker mot doksorubicin 23 uker, p=0,54). Tre pasienter (2 %) i docetaxelgruppen avbrøt behandlingen på grunn av væskeretensjon, mens 15 pasienter (9 %) i doksorubicingruppen avbrøt behandlingen på grunn av kardiotoksisitet (tre tilfeller av fatal hjertesvikt).

Hos pasienter som hadde sviktet på antracykliner, ble docetaxel sammenlignet med en kombinasjon av mitomycin C (12 mg/m<sup>2</sup> hver 6. uke) og vinblastin (6 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uke). Docetaxel økte responsraten (33 % mot 12 %, p < 0,0001), forlenget tid til progresjon (19 uker mot 11 uker, p=0,0004) og forlenget total overlevelse (11 måneder mot 9 måneder, p=0,01).

I disse to fase III-studiene var bivirkningene av docetaxel i samsvar med det som er observert i fase II-studier (se pkt. 4.8).

En åpen, multisenter, randomisert fase III-studie ble utført for å sammenligne docetaxsel monoterapi mot paklitaxsel i behandling av avansert brystkreft hos pasienter hvis tidligere behandling inkluderte et antracyklin. Totalt 449 pasienter ble randomisert for enten å motta docetaxsel 100 mg/m<sup>2</sup> monoterapi som 1-times infusjon eller paklitaxsel 175 mg/m<sup>2</sup> som 3-timers infusjon. Begge regimer ble administrert hver 3. uke. Uten å innvirke på primært endepunkt som var total responsrate (32 % mot 25 %, p=0,10), forlenget docetaxsel median tid til progresjon (24,6 uker mot 15,6 uker, p < 0,01) og median overlevelsestid (15,3 måneder mot 12,7 måneder, p=0,03). Flere grad 3-4 bivirkninger ble observert for docetaxsel monoterapi (55,4 %) enn paklitaxsel (23,0 %).

#### *Docetaxsel i kombinasjon med doksorubicin*

I en stor randomisert fase III-studie utført på 429 tidligere ubehandlede pasienter med metastatisk sykdom, ble doksorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> i kombinasjon med docetaxsel 75 mg/m<sup>2</sup> (AT) sammenlignet med doksorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> i kombinasjon med cyklofosfamid 600 mg/m<sup>2</sup> (AC-armen). Begge regimer ble administrert dag 1 hver 3. uke.

- Tid til progresjon (TTP) var signifikant lenger i AT-armen sammenlignet med AC-armen, p=0,0138. Median TTP var 37,3 uker (95 % KI: 33,4 – 42,1) i AT-armen og 31,9 uker (95 % KI: 27,4 – 36,0) i AC-armen.
- Total responsrate (ORR) var signifikant høyere i AT-armen sammenlignet med AC-armen, p=0,009. ORR var 59,3 % (95 % KI : 52,8 – 65,9) i AT-armen mot 46,5 % (95 % KI: 39,8 – 53,2) i AC-armen.

I foreliggende studie hadde AT-armen høyere forekomst av alvorlig nøytropeni (90 % mot 68,6 %), febril nøytropeni (33,3 % mot 10 %), infeksjon (8 % mot 2,4 %), diaré (7,5 % mot 1,4 %), asteni (8,5 % mot 2,4 %), og smerte (2,8 % mot 0 %) sammenlignet med AC-armen. På den annen side hadde AC-armen høyere forekomst av alvorlig anemi (15,8 % mot 8,5 %) enn AT-armen, og dessuten høyere forekomst av alvorlig hjertetoksisitet: hjertesvikt (3,8 % mot 2,8 %), absolutt reduksjon i LVEF ≥ 20 % (13,1 % mot 6,1 %), samt absolutt reduksjon i LVEF ≥ 30 % (6,2 % mot 1,1 %). Behandlingsrelatert død forekom hos én pasient i AT-armen (hjertesvikt) og hos 4 pasienter i AC-armen (1 septisk sjokk og 3 hjertesvikt). Livskvaliteten, målt via EORTCs spørreskjema, var på sammenlignbart nivå i begge armer, og var stabil gjennom behandlings- og oppfølgingsperioden.

#### *Docetaxsel i kombinasjon med trastuzumab*

docetaxsel i kombinasjon med trastuzumab ble studert hos pasienter med metastaserende brystkreft der tumorcellene viste økt forekomst av HER2. Pasientene hadde ikke tidligere mottatt kjemoterapi for metastatisk sykdom. 186 pasienter ble randomisert til behandling med docetaxsel (100 mg/m<sup>2</sup>) med eller uten trastuzumab; 60 % av disse hadde tidligere mottatt antracyklinholdig adjuvant kjemoterapi. Docetaxsel i kombinasjon med trastuzumab var effektivt uavhengig av om tidligere adjuvant behandling med antracykliner var gitt. Hovedtestmetoden for påvisning av positiv HER2-status i denne pivotale studien var immunhistokjemi (IHC). Et mindretall av pasientene ble testet ved hjelp av ”fluorescence *in-situ* hybridisering” (FISH). I studien hadde 87 % av pasientene sykdom klassifisert som IHC 3+, og 95 % hadde sykdom klassifisert som IHC 3+ og/eller FISH-positiv. Effekteresultatene er sammenfattet i følgende tabell:

Parameter	Docetaxsel pluss trastuzumab <sup>1</sup> n = 92	Docetaxsel <sup>1</sup> n = 94
Responsrate (95 % KI)	61 % (50-71)	34 % (25-45)
Median responsvarighet (måneder) (95 % KI)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
Median TTP (måneder) (95 % KI)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Median overlevelse (måneder)	30,5 <sup>2</sup>	22,1 <sup>2</sup>

(95 % KI)	(26,8-ne)	(17,6-28,9)
-----------	-----------	-------------

TTP=tid til progresjon; “ne” angir at verdien ikke kunne beregnes eller ennå ikke var nådd.

<sup>1</sup>Fullstendig analyse (“intent-to-treat”)

<sup>2</sup>Estimert median overlevelse

### *Docetaxel i kombinasjon med kapecitabin*

Data fra en multisenter, randomisert, kontrollert, klinisk fase III-studie underbygger bruk av kapecitabin i kombinasjon med docetaxel ved behandling av pasienter med lokalavansert eller metastatisk brystkreft etter svikt av annen cytotoxisk kjemoterapi, inkludert et antracyklin. I denne studien ble 255 pasienter randomisert til behandling med docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> gitt som 1 times intravenøs infusjon hver 3. uke) og kapecitabin (1250 mg/m<sup>2</sup> to ganger daglig i to uker) fulgt av 1 uke hvileperiode. 256 pasienter ble randomisert til behandling med docetaxel monoterapi (100 mg/m<sup>2</sup> gitt som 1 time intravenøs infusjon hver 3. uke). Overlevelse var høyere i docetaxel + kapecitabin-gruppen (p=0,0126). Median overlevelse var 442 dager (docetaxel + kapecitabin) vs. 352 dager (docetaxel alene). Total objektiv responsrate for alle randomiserte pasienter (utprøvers vurdering) var 41,6 % (docetaxel + kapecitabin) vs. 29,7 % (docetaxel monoterapi); p=0,0058. Tid til progresjon var lenger i docetaxel + kapecitabin-kombinasjon gruppen (p < 0,0001). Median tid til progresjon var 186 dager (docetaxel + kapecitabin) vs. 128 dager (docetaxel monoterapi).

### Ikke-småcellet lungekreft

#### *Pasienter som har mottatt tidligere kjemoterapi med eller uten strålebehandling*

I en fase III-studie utført på tidligere behandlede pasienter, var tid til progresjon (TTP) og total overlevelse signifikant lenger for docetaxel ved 75 mg/m<sup>2</sup> sammenlignet med beste palliative behandling (TTP 12,3 uker vs. 7 uker). Ett års overlevelse var også signifikant lengre i docetaxelgruppen sammenlignet med beste palliative behandling (40 % vs. 16 %). Det var mindre behov for smertestillende medikamenter i form av morfin (p < 0,01), andre analgetika (p < 0,01), annen sykdomsrelatert medikasjon (p=0,06) og strålebehandling (p < 0,01) hos pasienter behandlet med 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxel sammenlignet med pasienter som fikk beste palliative behandling. Total responsrate var 6,8 % hos evaluerbare pasienter, og median varighet av respons var 26,1 uker.

#### *Docetaxel i kombinasjon med platinaforbindelser hos pasienter som ikke tidligere har fått kjemoterapi*

1218 pasienter med inoperabel ikke-småcellet lungekreft stadium IIIB eller IV med Karnofsky funksjonsnivå på 70 % eller større og som ikke tidligere hadde fått kjemoterapi for denne tilstanden, ble i en fase III-studie randomisert til enten docetaxel (T) 75mg/m<sup>2</sup> gitt som 1 times infusjon umiddelbart fulgt av cisplatin (Cis) 75mg/m<sup>2</sup> gitt i løpet av 30-60 minutter hver 3. uke (TCis), docetaxel 75mg/m<sup>2</sup> som en 1 times infusjon i kombinasjon med karboplatin (AUC 6 mg/ml x min) gitt i løpet av 30-60 minutter hver 3. uke, eller vinorelbin (V) 25mg/m<sup>2</sup> gitt i løpet av 6-10 minutter på dagene 1, 8, 15, 22 fulgt av cisplatin 100mg/m<sup>2</sup> gitt på dag 1 av sykluser gjentatt hver 4. uke (VCis).

Overleveledata, median tid til progresjon og responsrater for to behandlingsgrupper er illustrert i følgende tabell:

	TCis n = 408	VCis n = 404	Statistisk analyse
Total overlevelse (Primært endepunkt)			
Median overlevelse (måneder)	11,3	10,1	“Hazardratio”: 1,122 [97,2 % KI: 0,937; 1,342]*
1-års overlevelse (%)	46	41	Differanse: 5,4 % [95 % KI: -1,1; 12,0]
2-års overlevelse (%)	21	14	Differanse: 6,2 % [95 % KI: 0,2; 12,3]



Median tid til progresjon (uker)	22,0	23,0	“Hazardratio”: 1,032 [95 % KI: 0,876; 1,216]
Responstrate (%)	31,6	24,5	Differanse: 7,1 % [95 % KI: 0,7; 13,5]

\*: Korrigert for multiple sammenligninger og justert for stratifiseringsparametre (stadium av sykdom og kroppsdeler som behandles), basert på evaluerbar pasientpopulasjon.

Sekundære endepunkt inkluderte forandring av smerte, samlet mål på livskvalitet ved ”EuroQoL-5D”, ”Lung Cancer Symptom Scale”, og forandringer i Karnofsky funksjonsnivå. Resultatene for disse endepunktene støttet resultatene for de primære endepunktene.

For kombinasjonen docetaxel/karboplatin kunne verken ekvivalent eller non-inferior effekt påvises sammenlignet med referansebehandlingen VCis.

### Prostatakreft

Sikkerhet og effekt av docetaxel i kombinasjon med prednison eller prednisolon hos pasienter med hormonrefraktær metastaserende prostatakreft ble undersøkt i en randomisert multisenter fase III-studie. Totalt 1006 pasienter med Karnofsky funksjonstilstand  $\geq 60$  ble randomisert til ett av følgende behandlingsregimer:

- docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> gitt hver tredje uke over 10 kurer.
  - docetaxel 30 mg/m<sup>2</sup> gitt ukentlig de første 5 ukene i en 6-ukers syklus, gjentatt i 5 behandlingssykluser.
  - Mitoksantron 12 mg/m<sup>2</sup> gitt hver tredje uke over 10 kurer.
- Alle tre behandlingsregimer ble gitt i kombinasjon med prednison eller prednisolon 5 mg gitt sammenhengende to ganger daglig.

Pasienter som ble behandlet med docetaxel hver tredje uke viste signifikant lengre total overlevelse enn pasienter behandlet med mitoksantron. Levetidsforlengelsen som ble sett i gruppen behandlet med ukentlig docetaxel var ikke statistisk signifikant sammenlignet med mitoksantrongruppen. Effektendepunkter for docetaxelgruppen sammenlignet med kontrollgruppen er oppsummert i tabellen nedenfor:

Endepunkt	Docetaxel hver tredje uke	Docetaxel ukentlig	Mitoksantron hver tredje uke
Antall pasienter	335	334	337
Median overlevelse (måneder)	18,9	17,4	16,5
95 % KI	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
« Hazardratio »	0,761	0,912	--
95 % KI	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
p-verdi <sup>†*</sup>	0,0094	0,3624	--
Antall pasienter	291	282	300
PSA** responstrate (%)	45,4	47,9	31,7
95 % KI	(39,5-51,3)	(41,9-53,9)	(26,4-37,3)
p-verdi*	0,0005	< 0,0001	--
Antall pasienter	153	154	157
Smerte responstrate (%)	34,6	31,2	21,7
95 % KI	(27,1-42,7)	(24,0-39,1)	(15,5-28,9)
p-verdi*	0,0107	0,0798	--
Antall pasienter	141	134	137
Tumor responstrate (%)	12,1	8,2	6,6
95 % KI	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
p-verdi*	0,1112	0,5853	--

<sup>†</sup>Stratifisert log rank-test

\*Terskel for statistisk signifikans=0,0175

**\*\*PSA: Prostataspesifikt antigen**

Siden docetaxel gitt ukentlig hadde en noe bedre sikkerhetsprofil enn docetaxel gitt hver tredje uke, er det mulig at visse pasienter vil ha nytte av et ukentlig regime med docetaxel.

Ingen statistisk signifikante forskjeller ble observert mellom behandlingsgruppene med hensyn til livskvalitet.

### Adenokarsinom i ventrikkel

En åpen, randomisert multisenterstudie ble utført for å vurdere sikkerhet og effekt av docetaxel i behandling av metastatisk adenokarsinom i ventrikkel, inklusiv adenokarsinom i den gastroøsofageale overgang. Pasientene hadde ikke tidligere fått kjemoterapi for metastatisk sykdom. Totalt 445 pasienter med Karnofsky funksjonsnivå (KPS) > 70 ble behandlet med enten docetaxel (T) (75 mg/m<sup>2</sup> dag 1) i kombinasjon med cisplatin (C) (75 mg/m<sup>2</sup> dag 1) og 5-fluorouracil (F) (750 mg/m<sup>2</sup> daglig i 5 dager) eller cisplatin (100 mg/m<sup>2</sup> dag 1) og 5-fluorouracil (1000 mg/m<sup>2</sup> daglig i 5 dager). En behandlingssyklus varte 3 uker for TCF-armen og 4 uker for CF-armen. Median antall sykluser per pasient var 6 (med et spenn på 1-16) for TCF-armen og 4 (med et spenn på 1-12) for CF-armen. Tid til progresjon (TTP) var det primære endepunkt. I TCF-armen var risiko for progresjon redusert med 32,1 % og TTP var signifikant lenger (p=0,0004). Total overlevelse var også lenger (p=0,0201) i TCF-armen, med en risikoreduksjon for død på 22,7 %. Resultatene på effekt er oppsummert i tabellen:

#### Effekt av docetaxel i behandling av pasienter med adenokarsinom i ventrikkel

<b>Endepunkt</b>	<b>TCF</b> n = 221	<b>CF</b> n = 224
Median TTP (måneder) (95 % KI)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
“Hazardratio” (95 % KI)	1,473 (1,189-1,825)	
*p-verdi	0,0004	
Median overlevelse (måneder) (95 % KI)	9,2 (8,38-10,58)	8,6 (7,16-9,46)
2-års estimat (%)	18,4	8,8
“Hazardratio” (95 % KI)	1,293 (1,041-1,606)	
*p-verdi	0,0201	
Total responsrate (CR+PR) (%)	36,7	25,4
p-verdi	0,0106	
Progredierende sykdom som beste totalrespons (%)	16,7	25,9

\*Ikke-stratifisert log rank-test

Subgruppeanalyser på tvers av alder, kjønn og etnisitet favoriserte konsistent TCF-armen over CF-armen.

En oppfølgende analyse av overlevelse etter en median tid på 41,6 måneder viste ikke lenger signifikant forskjell, selv om TCF-regimet alltid gav bedre resultater. Fordelen av TCF-regimet kontra CF-regimet var helt tydelig mellom 18 og 30 måneders oppfølging.

Totalt sett kom TCF-armen bedre ut når det gjaldt livskvalitet og kliniske fordeler. Tiden frem til 5 % forverring av livskvalitet (målt ved QLQ-C30-spørreskjemaet, p=0,0121), og tiden frem til tydelig forverring av Karnofsky funksjonsnivå (p=0,0088), var lenger for pasienter behandlet med TCF sammenlignet med de som ble behandlet med CF.

### Kreft i hode og hals

- Induksjonskjemoterapi etterfulgt av radioterapi (TAX323)

Sikkerhet og effekt av docetaxsel for induksjonsbehandling av pasienter med plateepitelkarsinom i hode og hals (SCCHN) ble evaluert i en fase III, multisenter, åpen, randomisert studie (TAX323). I denne studien ble 358 pasienter med inoperabel lokalt avansert SCCHN, og WHO funksjonsstatus 0 eller 1, randomisert til en av to behandlingsarmer. Pasientene i docetaxselarmen fikk docetaxsel (T) 75 mg/m<sup>2</sup> etterfulgt av cisplatin (P) 75 mg/m<sup>2</sup> etterfulgt av 5-fluorouracil (F) 750 mg/m<sup>2</sup> daglig som en kontinuerlig infusjon i 5 dager. Dette regime ble gitt hver tredje uke i 4 sykluser til pasienter hvor det ble sett mild respons eller bedre ( $\geq 25$  % reduksjon i bidimensjonal målt tumorstørrelse) etter 2 sykluser. Ved avsluttet kjemoterapi, med et minimumsintervall på 4 uker og et maksimumsintervall på 7 uker, fikk pasienter med sykdom som ikke progredierte radioterapi (RT) i henhold til institusjonelle retningslinjer i 7 uker (TPF/RT). Pasientene i sammenligningsarmen fikk cisplatin (P) 100 mg/m<sup>2</sup> etterfulgt av 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m<sup>2</sup> daglig i 5 dager. Dette regimet ble administrert hver tredje uke i fire sykluser, hos pasienter hvor det etter 2 sykluser ble observert en mild respons eller bedre ( $\geq 25$  % reduksjon i bidimensjonalt målt tumorstørrelse). Ved slutten av kjemoterapi, med et minimumsintervall på 4 uker og et maksimumsintervall på 7 uker, fikk pasienter med sykdom som ikke progredierte radioterapi (RT) i henhold til institusjonelle retningslinjer i 7 uker (PF/RT). Lokal regional terapi med stråling ble gitt enten med en konvensjonell fraksjon (1,8 Gy-2,0 Gy en gang daglig, 5 dager i uken for en total dose på 66 til 70 Gy) eller aksellererte/hyperfraksjonerte stråleterapiregimer (to ganger daglig, med minimum interfraksjonsintervall på 6 timer, 5 dager i uken). Totalt 70 Gy ble anbefalt for aksellererte regimer og 74 Gy for hyperfraksjonerte skjema. Kirurgisk reseksjon var tillatt etter kjemoterapi, før eller etter radioterapi. Pasienter i TPF-armen fikk antibiotikaproylaks med ciprofloksacin 500 mg oralt to ganger daglig i 10 dager, med start på dag 5 i hver syklus, eller ekvivalent. Det primære endepunktet i denne studien, progresjonsfri overlevelse (PFS), var signifikant lenger i TPF-armen sammenlignet med PF-armen,  $p=0,0042$  (median PFS: 11,4 vs. 8,3 måneder respektivt) med en samlet median oppfølgingstid på 33,7 måneder. Median samlet overlevelse var også signifikant lenger i favør av TPF-armen sammenlignet med PF-armen (median samlet overlevelse: 18,6 vs. 14,5 måneder respektivt) med 28 % risiko reduksjon for død,  $p=0,0128$ . Resultater for effekt er presentert i tabellen under:

Effekten av docetaxsel i induksjonsbehandling av pasienter med inoperabel lokalt avansert SCCHN (Intent-to-Treat Analyse)

<b>ENDEPUNKT</b>	<b>Docetaxsel+ Cis+5-FU n=177</b>	<b>Cis+5-FU n=181</b>
Median progresjonsfri overlevelse (måneder) (95 % KI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Justert hazardratio (95 % KI)	0,70 (0,55-0,89)	
*p-value	0,0042	
Median overlevelse (måneder) (95 % KI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Hazardratio (95 % KI)	0,72 (0,56-0,93)	
**p-value	0,0128	
Best samlet respons på kjemoterapi (%) (95 % KI)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
***p-value	0,006	
Best samlet respons på studiebehandling [kjemoterapi +/- radioterapi] (%) (95 % KI)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
***p-value	0,006	
Median varighet av respons på kjemoterapi ± radioterapi (måneder) (95 % KI)	n=128 15,7 (13,4-24,6)	n=106 11,7 (10,2-17,4)
Hazardratio (95 % KI)	0,72 (0,52-0,99)	
**p-value	0,0457	

En "hazardratio" på < 1 indikerer fordel av docetaxel+cisplatin+5-FU  
 \*Cox-modell (justert for primær tumorlokalisering, T- og N-status samt WHO's funksjonstilstand)  
 \*\*Log rank-test  
 \*\*\* Chi-square-test

#### *Livskvalitetsparametere*

Pasienter behandlet med TPF fikk signifikant lavere svekkelse av deres "Global health score" sammenlignet med dem som var behandlet med PF (p=0,01, ved bruk av EORTC QLQ-C30 skala).

#### *Klinisk fordel parametere*

Underskalaene til funksjonsstatusskalaen for hode og hals (PSS-HN), som er laget for å måle språkforståelse, evne til å spise offentlig og normalitet av diett, var signifikant i favør av TPF når sammenlignet med PF.

Mediantid til første forverring av WHO funksjonsstatus var signifikant lenger i TPF-armen sammenlignet med PF. Smerteintensitet-skår forbedret seg under behandling i begge grupper, noe som indikerer tilstrekkelig smertekontroll.

- Induksjonskjemoterapi etterfulgt av kjemoradioterapi (TAX324)

Sikkerheten og effekten av docetaxel for induksjonsbehandling av pasienter med lokalavansert plateepitelkarsinom i hode og hals (SCCHN) ble evaluert i en randomisert, multisenter, åpen, fase III-studie (TAX324). I denne studien ble 501 pasienter med lokalavansert SCCHN, WHO funksjonsstatus 0 eller 1, randomisert til en av to behandlingsarmer. Studiepopulasjonen besto av pasienter med teknisk inoperabel sykdom, pasienter med liten sannsynlighet for kirurgisk helbredelse og pasienter med målsetting om organbevaring. Evaluering av sikkerhet og effekt ble utelukkende målt som overlevelse, endepunktet organbevaring ble ikke vurdert.

Pasientene i docetaxelarmen fikk docetaxel (T) 75 mg/m<sup>2</sup> som 1 times intravenøs infusjon første dag, etterfulgt av cisplatin (P) 100 mg/m<sup>2</sup> gitt som intravenøs infusjon i løpet av 30 minutter til 3 timer, etterfulgt av 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m<sup>2</sup> daglig som en kontinuerlig intravenøs infusjon fra dag 1 til dag 4. Dette regimet ble administrert hver tredje uke i 3 sykluser. Pasienter med ikke-progredierende sykdom fikk kjemoradioterapi (CRT) i henhold til protokoll (TPF/CRT). Pasientene i sammenligningsarmen fikk cisplatin (P) 100 mg/m<sup>2</sup> som en 30 minutter til 3 timers intravenøs infusjon på dag 1 etterfulgt av en kontinuerlig intravenøs infusjon med 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m<sup>2</sup> fra dag 1 til dag 5. Dette regime ble administrert hver tredje uke i tre sykluser. Alle pasienter med ikke-progredierende sykdom fikk CRT i henhold til protokoll (PF/CRT).

Pasienter i begge behandlingsarmene skulle få 7 uker med CRT etter kjemoterapien med et minimumsintervall på 3 uker, men ikke lengre enn 8 uker etter start av siste syklus (dag 22 til dag 56 av siste syklus). Under radioterapien, ble karboplatin (AUC 1,5) gitt ukentlig som en 1-times intravenøs infusjon med et maksimum på 7 doser. Stråling ble gitt med høyspenningsutstyr ved å bruke 1 daglig fraksjon (2 Gy per dag, 5 dager per uke i 7 uker, med en totaldose på 70-72 Gy). Kirurgi av primærsvulsten og/eller i nakken kunne vurderes på alle tidspunkter etter fullført CRT. Alle pasientene i docetaxelarmen fikk antibiotikaproylaks. Primærendepunktet for effekt i denne studien; total overlevelse (OS) var signifikant lengre ("log rank-test", p=0,0058) i docetaxelgruppen sammenlignet med PF (median OS henholdsvis 70,6 versus 30,1 måneder), med en 30 % risiko reduksjon i mortalitet sammenlignet med PF ("hazardratio" (HR) = 0,70, 95 % konfidens intervall (KI) = 0,54-0,90) med en total median oppfølgingstid på 41,9 måneder. Sekundært endepunkt, PFS, viste en 29 % risikoreduksjon for progresjon eller død og 22 måneders bedring i median PFS (35,5 måneder for TPF og 13,1 for PF). Dette var også statistisk signifikant med HR lik 0,71; 95 % KI 0,56-0,90; "log rank-test" p = 0,004. Effekteresultater er presentert i tabellen under:

#### Effekten av docetaxel i induksjonsbehandling av pasienter med lokalt avansert SCCHN (Intent-to-Treat-analyse)

<b>ENDEPUNKT</b>	<b>Docetaxel+ Cis+5-FU n = 255</b>	<b>Cis+5-FU n = 246</b>
Median progresjonsfri overlevelse (måneder) (95 % KI)	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)

Hazardratio (95% KI) *p-value	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Median PFS (måneder) (95% KI)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6-20,2)
Hazardratio (95% KI) **p-value	0,71 (0,56-0,90) 0,004	
Best samlet respons på kjemoterapi (CR + PR) (%) (95 % KI) ***p-value	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
	0,070	
Best samlet respons (CR + PR) på studiebehandling (kjemoterapi +/- kjemoradioterapi) (%) (95% KI) ***p-value	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
	0,209	

En "hazardratio" på < 1 indikerer fordel av docetaxel+Cisplatin+5-FU

\* Ikke justert log rank-test

\*\* Ikke justert log rank-test, ikke justert for multiple sammenligninger

\*\*\* Chi-square-test, ikke justert for multiple sammenligninger

NA Ikke relevant

### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med docetaxel i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved brystkreft, ikke-småcellet lungekreft, prostatakreft, magekarsinom og hode-/halskreft, ikke inkludert type II og III lavere grad av differensiert nasofaryngealt karsinom (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

Farmakokinetiske egenskaper av docetaxel er undersøkt i fase I-studier med kreftpasienter i doseområdet 20-115 mg/m<sup>2</sup>. Den farmakokinetiske profilen er doseuavhengig og forenlig med en tre-kammermodell, med halveringstider for  $\alpha$ ,  $\beta$  og  $\gamma$ -fasen på henholdsvis 4 minutter, 36 minutter og 11,1 time. Den lange halveringstiden i  $\gamma$ -fasen er delvis relatert til en relativt langsom redistribusjon av docetaxel fra perifere kammere.

### Distribusjon

Etter administrasjon av 100 mg/m<sup>2</sup> gitt som 1 times infusjon oppnås en maksimal plasmakonsentrasjon på 3,7 mikrog/ml og en AUC på 4,6 timer mikrog/ml. Totalclearance er gjennomsnittlig 21 l/time/m<sup>2</sup>, og distribusjonsvolumet ved steady state er ca. 113 l. Interindividuell variasjon i totalclearance var ca. 50 %. Proteinbindingsgrad > 95 %.

### Eliminasjon

En studie med <sup>14</sup>C-merket docetaxel er utført hos tre kreftpasienter. Docetaxel ble eliminert via urin og fæces etter cytokrom P450-mediert oksidativ metabolisme av tert-butyl-ester-gruppen. I løpet av de første 7 dager ble det i urin og fæces utskilt henholdsvis ca. 6 % og 75 % av den radioaktivt administrerte dosen. Ca. 80 % av radioaktiviteten gjenfunnet i fæces var utskilt i løpet av de første 48 timer som én hovedmetabolitt, tre øvrige inaktive metabolitter, og små mengder uendret legemiddel.

### Spesielle pasientgrupper

### *Alder og kjønn*

Analyse av populasjonsfarmakokinetikk er utført for 577 pasienter behandlet med docetaxel. De farmakokinetiske parametrene estimert ved hjelp av denne modellen ligger meget nær de verdier som er beregnet ut i fra fase I-studiene. Farmakokinetikken til docetaxel påvirkes ikke av alder eller kjønn.

### *Nedsatt leverfunksjon*

Hos et lite antall pasienter (n=23) med laboratorieverdier som samsvarer med lett til moderat nedsatt leverfunksjon (ASAT, ALAT  $\geq$  1,5 ganger øvre referanseverdi og samtidig alkaliske fosfater  $\geq$  2,5 ganger øvre referanseverdi) var totalclearance redusert med gjennomsnittlig 27 % (se pkt. 4.2).

### *Væskeretensjon*

Clearance av docetaxel var ikke endret hos pasienter med mild til moderat væskeretensjon. Data for pasienter med alvorlig væskeretensjon er ikke tilgjengelig.

## Kombinasjonsbehandling

### *Doksorubicin*

Når docetaxel brukes i kombinasjon med doksorubicin, influerer docetaxel ikke på clearance av doksorubicin eller plasmanivå av doksorubicinol (metabolitt av doksorubicin). Farmakokinetikken til docetaxel, doksorubicin og cyklofosfamid ble ikke påvirket ved samtidig administrering.

### *Kapecitabin*

Fase I-studier som evaluerte effekten av kapecitabin på farmakokinetikken til docetaxel og omvendt viste ingen effekt av kapecitabin på farmakokinetikken til docetaxel (C<sub>max</sub> og AUC) og ingen effekt av docetaxel på farmakokinetikken til en relevant metabolitt av kapecitabin, 5'-DFURs.

### *Cisplatin*

Clearance av docetaxel gitt i kombinasjon med cisplatin var lik den man så ved monoterapi. Den farmakokinetiske profilen av cisplatin gitt kort tid etter docetaxel-infusjon er lik den ved cisplatin gitt alene.

### *Cisplatin og 5-fluorouracil*

Samtidig administrering av docetaxel, cisplatin og 5-fluorouracil hos 12 pasienter med solide svulster påvirket ikke farmakokinetikken til hvert enkelt legemiddel.

### *Prednison og deksametason*

Effekten av prednison på farmakokinetikken av docetaxel gitt sammen med standard premedikasjonsregime med deksametason er undersøkt hos 42 pasienter.

### *Prednison*

Ingen effekt av prednison på farmakokinetikken til docetaxel ble observert.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Karsinogentesting av docetaxel er ikke utført.

Docetaxel har vist mutagen effekt i *in vitro* mikronukleustest og kromosomavvikstest i CHO-K<sub>1</sub> celler og i *in vivo* mikronukleustest i mus. Ames test eller CHO/HGPRT genmutasjonstest viste derimot ikke mutagen effekt. Disse resultater er konsistente med den farmakologiske aktiviteten til docetaxel.

Uønskede effekter på testis sett i toksisitetsstudier med gnagere indikerer at docetaxel kan redusere mannlig fertilitet.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Polysorbat 80  
Vannfri etanol  
Vannfri sitronsyre

### **6.2 Uforlikeligheter**

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

### **6.3 Holdbarhet**

#### Uåpnet hetteglass

2 år

#### Etter anbrudd av hetteglasset

Hvert hetteglass er beregnet for éngangsbruk og bør brukes umiddelbart etter anbrudd. Hvis ikke brukt straks etter anbrudd, er lagringstid og -forhold brukers ansvar.

#### Etter tilsetning til infusjonspose

Av mikrobiologiske årsaker må fortynning gjøres under kontrollerte, aseptiske forhold, og legemidlet bør brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart etter tilberedning er oppbevaringstider/-betingelser brukerens ansvar.

Etter tilsetning som anbefalt i infusjonsposen er infusjonsvæsken stabil i 6 timer forutsatt oppbevaring under 25 °C. Den skal brukes innen 6 timer (inkludert én times intravenøs infusjon). Ikke la infusjonsvæsken være koblet til infusjonssettet i mer enn 8 timer ved 25 °C.

Dessuten er fysisk og kjemisk stabilitet av infusjonsvæsken, tilberedt som anbefalt, vist i inntil 48 timer ved 2 °C til 8 °C i poser som ikke er av PVC.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser for fortynnet legemiddel, se pkt. 6.3.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Klart hetteglass (type I glass) inneholdende 1 ml konsentrat med fluorotec plus (etylen-tetrafluoretylen-film) gummipropp og aluminiumforsegling og oransje "flip-off"-hette.

Docetaxel Accord 80 mg/4 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Klart hetteglass (type I glass) inneholdende 4 ml konsentrat med fluorotec plus (etylen-tetrafluoretylen-film) gummipropp og aluminiumforsegling og rød "flip-off"-hette.

Docetaxel Accord 160 mg/8 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Klart hetteglass (type I glass) inneholdende 8 ml konsentrat med fluorotec plus (etylen-tetrafluoretylen-film) gummipropp og aluminiumforsegling og rød "flip-off"-hette.

Hver eske inneholder ett hetteglass.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Docetaxel er et cytostatikum og skal som andre potensielt toksiske substanser behandles etter gjeldende forskrifter. Bruk av hansker anbefales.

Hvis Docetaxel Accord konsentrat eller infusjonsløsning kommer i kontakt med hud, vask da umiddelbart grundig med såpe og vann. Hvis Docetaxel Accord konsentrat eller infusjonsløsning kommer i kontakt med øyne eller slimhinner, skyll da umiddelbart med rikelige mengder vann.

#### Forberedelser til den intravenøse administrasjonen

##### Tilbereding av infusjonsvæske

**BRUK IKKE andre legemidler som inneholder docetaxel som består av 2 hetteglass (konsentrat og oppløsningsmiddel) sammen med dette legemidlet som kun inneholder 1 hetteglass konsentrat. Docetaxel Accord 20 mg/1 ml konsentrat til infusjonsoppløsning skal IKKE fortynnes med oppløsningsmiddel og er bruksferdig for tilsetning til infusjonsvæsken.**

Hvert hetteglass er beregnet for éngangsbruk og bør brukes umiddelbart.

Hvis hetteglassene har blitt oppbevart i kjøleskap, må det nødvendige antall hetteglass av Docetaxel Accord få stå i romtemperatur (under 25 °C) i 5 minutter før bruk.

Det kan være behov for mer enn ett hetteglass av Docetaxel Accord konsentrat til infusjonsoppløsning for å oppnå nødvendig dose til pasienten. Med aseptisk teknikk opptrekkes nødvendig volum Docetaxel Accord konsentrat til infusjonsoppløsning med en gradert sprøyte påsatt en 21G kanyle.

#### **I Docetaxel Accord hetteglass er konsentrasjonen av docetaxel 20 mg/ml**

Nødvendig volum Docetaxel Accord konsentrat til infusjonsoppløsning injiseres ved én enkelt injeksjon (ett kanylestikk) inn i en 250 ml infusjonspose som inneholder enten 5 % glukoseoppløsning eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning.

Hvis det er nødvendig med en dose som er høyere enn 190 mg docetaxel, bør det benyttes en infusjonspose med større volum slik at sluttkonsentrasjonen ikke overstiger 0,74 mg/ml docetaxel.

Infusjonsoppløsningen blandes godt ved at infusjonsposen vendes for hånd.

Infusjonsoppløsning i posen bør brukes innen 6 timer under 25 °C inkludert en times infusjon til pasienten.

Som for alle parenterale produkter, skal Docetaxel Accord infusjonsoppløsning inspiseres visuelt før bruk. Ved utfelling skal oppløsningen kastes.

Docetaxel infusjonsvæske er overmettet og kan derfor utkrystallisere over tid. Hvis krystaller ses skal ikke oppløsningen lenger brukes men kasseres.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Accord Healthcare Limited  
Sage House  
319, Pinner Road  
North Harrow  
Middlesex HA1 4 HF  
Storbritannia



## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER**

EU/1/12/769/001

EU/1/12/769/002

EU/1/12/769/003

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. mai 2012

Dato for siste fornyelse: 23 februar 2017

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Accord Healthcare Ltd.  
Ground Floor  
Sage House  
319 Pinner road  
North Harrow, Middlesex HA1 4HF  
Storbritannia

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt 4.2)

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**YTTERKARTONG**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
docetaxsel

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver ml konsentrat inneholder 20 mg docetaxsel.

Ett hetteglass med 1 ml konsentrat inneholder 20 mg docetaxsel.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: polysorbat 80, vannfri etanol (se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon) og vannfri sitronsyre.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
1 hetteglass

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)**

OBS: Klar for tilsetning til infusjonsvæsken.

Intravenøs bruk  
Les pakningsvedlegget før bruk  
Hetteglass til engangsbruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

CYTOSTATIKUM

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato:

Holdbarhet i infusjonsposen: se pakningsvedlegget

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25 °C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Accord Healthcare Limited  
Sage House  
319, Pinner Road  
North Harrow  
Middlesex HA1 4 HF  
Storbritannia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER**

EU/1/12/769/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot:

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**ETIKETT FOR HETTEGLASS**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml sterilt konsentrat  
docetaxel  
Intravenøs bruk

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP:

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot:

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

**6. ANNET**

CYTOSTATIKUM



**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**YTTERKARTONG**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Docetaxel Accord 80 mg/4 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
docetaxsel

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver ml konsentrat inneholder 20 mg docetaxsel.

Ett hetteglass med 4 ml konsentrat inneholder 80 mg docetaxsel.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: polysorbat 80, vannfri etanol og vannfri sitronsyre. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
1 hetteglass

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)**

OBS: Klar for tilsetning til infusjonsvæsken.

Intravenøs bruk  
Les pakningsvedlegget før bruk  
Hetteglass til engangsbruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

CYTOSTATIKUM

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato:

Holdbarhet i infusjonsposen: se pakningsvedlegget

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25 °C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Accord Healthcare Limited  
Sage House  
319, Pinner Road  
North Harrow  
Middlesex HA1 4 HF  
Storbritannia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER**

EU/1/12/769/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot:

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**ETIKETT FOR HETTEGLASS**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Docetaxel Accord 80 mg/4 ml sterilt konsentrat  
docetaxel  
Intravenøs bruk

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP:

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot:

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

**6. ANNET**

CYTOSTATIKUM

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**YTTERKARTONG**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Docetaxel Accord 160 mg/8 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
docetaxsel

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver ml konsentrat inneholder 20 mg docetaxsel.

Ett hetteglass med 8 ml konsentrat inneholder 160 mg docetaxsel.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: polysorbat 80, vannfri etanol (se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon) og vannfri sitronsyre.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
1 hetteglass

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)**

OBS: Klar for tilsetning til infusjonsvæsken.

Intravenøs bruk  
Les pakningsvedlegget før bruk  
Hetteglass til engangsbruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

CYTOSTATIKUM

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato:

Holdbarhet i infusjonsposen: se pakningsvedlegget

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25°C.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Accord Healthcare Limited  
Sage House  
319, Pinner Road  
North Harrow  
Middlesex HA1 4 HF  
Storbritannia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER**

EU/1/12/769/003

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot:

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**ETIKETT FOR HETTEGLASS**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Docetaxel Accord 160 mg/8 ml sterilt konsentrat  
docetaxel  
Intravenøs bruk

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

Exp:

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot:

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

**6. ANNET**

CYTOSTATIKUM

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

**Docetaxel Accord 20 mg/1 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning**  
**Docetaxel Accord 80 mg/4 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning**  
**Docetaxel Accord 160 mg/8 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning**  
docetaksel

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier.
- Kontakt lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Docetaxel Accord er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Docetaxel Accord
3. Hvordan du bruker Docetaxel Accord
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Docetaxel Accord
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### **1. Hva Docetaxel Accord er og hva det brukes mot**

Dette legemidlet heter Docetaxel Accord. Dette er et handelsnavn for docetaksel. Docetaksel er et stoff som utvinnes fra nålene til barlind.

Docetaksel tilhører gruppen av kreftmedisin som kalles taksaner.

Docetaxel Accord er foreskrevet av legen din til behandling av brystkreft, spesielle former for lungekreft (ikke-småcellet lungekreft), prostatakreft, magekreft eller kreft i hode og hals:

- For behandling av avansert brystkreft kan docetaksel gis enten alene eller i kombinasjon med doksorubicin, trastuzumab eller kapecitabin.
- For behandling av tidlig brystkreft med eller uten spredning til lymfeknuter, kan docetaksel gis i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosamid.
- For behandling av lungekreft kan docetaksel gis enten alene eller i kombinasjon med cisplatin.
- For behandling av prostatakreft gis docetaksel i kombinasjon med prednison eller prednisolon.
- For behandling av magekreft med spredning gis docetaksel i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil
- For behandling av kreft i hode og hals gis docetaksel i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil.

### **2. Hva du må vite før du bruker Docetaxel Accord**

#### **Bruk ikke Docetaxel Accord**

- hvis du er allergisk overfor docetaksel eller noen av de andre innholdsstoffene i Docetaxel Accord.
- dersom antall hvite blodceller er for lavt.
- dersom du har en alvorlig leversykdom.

#### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Før hver behandling med Docetaxel Accord, vil det bli tatt blodprøver av deg for å kontrollere at du har nok blodceller og god nok leverfunksjon til å kunne behandles med Docetaxel Accord. Hvis du får forstyrrelser i de hvite blodlegemene, kan du få feber eller infeksjoner.



Informer lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier dersom du får problemer med synet. Ved synsforstyrrelser, spesielt ved uklart syn, bør du få øynene og synet sjekket med en gang.

Informer lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier hvis du har opplevd en allergisk reaksjon overfor tidligere paklitaxelbehandling.

Informer lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier hvis du har hjerteproblemer.

Hvis du utvikler akutte eller forverrede lungeproblemer (feber, andpustenhet eller hoste), kontakt umiddelbart lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier. Legen din kan stoppe behandlingen straks.

Du vil bli bedt om å ta en premedisinering som består av kortikosteroidtabletter som f.eks. deksametason 1 dag før behandling med Docetaxel Accord, og fortsette med dette i 1-2 dager etterpå for å minske visse bivirkninger som kan oppstå etter infusjonen med Docetaxel Accord, spesielt allergiske reaksjoner og opphopning av væske (hevelse av hender, føtter, ben eller vektøkning).

Under behandlingen kan du bli gitt medisin som skal opprettholde antall blodceller i blodet ditt.

Docetaxel Accord inneholder alkohol. Rådfør deg med legen dersom du har alkoholproblemer, har epilepsi eller leverskade. Se også avsnittet "Docetaxel Accord inneholder etanol (alkohol)" under.

### **Andre legemidler og Docetaxel Accord**

Rådfør deg med lege eller sykehusfarmasøyt dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler. Dette er fordi effekten av Docetaxel Accord eller det andre legemidlet kan bli svakere enn forventet, og du kan ha større risiko for å få en bivirkning. Mengden alkohol i dette legemidlet kan endre effekten av andre legemidler.

### **Graviditet, amming og fertilitet**

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisin.

Docetaxel Accord må IKKE anvendes dersom du er gravid, med mindre legen din mener det er helt nødvendig.

Du må ikke bli gravid mens du behandles med dette legemidlet og du må bruke sikker prevensjon under behandlingen, da docetaxel kan skade det ufødte barnet. Hvis du blir gravid under behandlingen, må du straks informere legen din.

Du må ikke amme mens du behandles med docetaxel.

Hvis du er mann og behandles med docetaxel, bør du ikke befrukte en kvinne under behandling og inntil 6 måneder etter behandlingen er avsluttet. Du bør også få råd om lagring av sæd før behandlingen, fordi fruktbarheten kan påvirkes av docetaxel.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Mengden alkohol i dette legemidlet kan påvirke din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

### **Docetaxel Accord inneholder etanol (alkohol)**

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml inneholder

50 % vannfri etanol (alkohol), dvs. opp til 395 mg vannfri etanol per hetteglass, tilsvarende 10 ml øl eller 4 ml vin.

Docetaxel Accord 80 mg/4 ml inneholder

50 % vannfri etanol (alkohol), dvs. opp til 1,58 g vannfri etanol per hetteglass, tilsvarende 40 ml øl eller 17 ml vin.

Docetaxel Accord 160 mg/8 ml inneholder 50 % vannfri etanol (alkohol), dvs. opp til 3,16 g vannfri etanol per hetteglass, tilsvarende 80 ml øl eller 33 ml vin.

Skadelig for personer som har alkoholproblemer.

Dette bør tas hensyn til hvis du er gravid eller ammer, hos barn og høyrisikogrupper som pasienter med leversykdommer eller epilepsi.

Mengden alkohol i dette legemidlet kan ha effekter på sentralnervesystemet (den del av nervesystemet som omfatter hjernen og ryggmargen).

### **3. Hvordan du bruker Docetaxel Accord**

Det er helsepersonell som vil gi deg Docetaxel Accord-infusjonen.

#### **Anbefalt dose**

Doseringen avhenger av din vekt og allmenntilstand. Legen din beregner kroppsoverflaten i kvadratmeter (m<sup>2</sup>) og vil bestemme dosen du skal motta.

#### **Metode og måten medisinen gis på**

Docetaxel Accord gis som infusjon i en blodåre (intravenøst). Infusjonen tar ca. 1 time og gis mens du er på sykehuset.

#### **Hvor ofte gis medisinen**

Du vil normalt få en infusjon hver 3. uke.

Legen din kan endre dosen og doseringshyppigheten avhengig av blodprøvene dine, allmenntilstanden din og din reaksjon på Docetaxel Accord. Vær særlig nøye med å informere legen din hvis du får diaré, sår i munnhulen, en følelse av nummenhet, prikking eller feber. Gi legen din resultatene av de blodprøvene du har tatt. Slik informasjon vil gjøre at legen kan bestemme om det er nødvendig å redusere dosen. Hvis du har ytterligere spørsmål om bruk av dette legemidlet, spør legen din eller sykehusfarmasøyt.

### **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Legen din vil diskutere disse med deg, og vil forklare mulige risikoer og fordeler ved behandlingen.

De vanligste bivirkningene når docetaxel gis alene er: redusert antall røde blodlegemer eller hvite blodlegemer, hårfall, kvalme, brekninger, sår i munnhulen, diaré og trøtthet (fatigue).

Når docetaxel gis i kombinasjon med andre kjemoterapeutiske legemidler, kan alvorlighetsgraden av bivirkningene av docetaxel øke.

Følgende allergiske reaksjoner kan oppstå under infusjonen på sykehuset (kan påvirke flere enn 1 av 10 pasienter):

- rødme i ansiktet, hudreaksjoner, kløe
- tetthet i brystet, pustevansker
- feber eller frysninger
- ryggsmarter
- lavt blodtrykk.

Mer alvorlige reaksjoner kan forekomme.

Hvis du har hatt en allergisk reaksjon overfor paklitaxel, kan du også oppleve en allergisk reaksjon overfor docetaxel, som kan være mer alvorlig.

Tilstanden din vil bli nøye overvåket av helsepersonell under behandlingen. Informer dem straks dersom du får noen av disse reaksjonene.

Følgende kan skje mellom docetaxel-infusjonene, og frekvensen av hendelsene kan variere med den kombinasjonen av legemidler som blir inntatt:

**Svært vanlige** (kan påvirke flere enn 1 av 10 pasienter):

- infeksjoner, nedsatt antall røde (anemi) eller hvite blodlegemer (viktige for å bekjempe infeksjoner), samt blodplater
- feber: dersom du får feber skal du umiddelbart kontakte lege
- allergiske reaksjoner som beskrevet ovenfor
- tap av appetitt (anoreksi)
- søvnløshet
- følelse av nummenhet eller stikkende og prikkende fornemmelser, eller smerter i ledd eller muskler
- hodepine
- endring i smakssansen
- inflammasjon i øyet eller økt tårevæskeutskillelse
- hevelse som skyldes redusert venedrenasje
- kortpustethet
- tett nese; inflammasjon i hals og nese; hoste
- neseblødning
- sårddannelser i munnen
- magebesvær, inkludert kvalme, oppkast, diaré, forstoppelse
- smerter i buken
- fordøyelsesbesvær
- hårfall: i de fleste tilfeller kommer normal hårvekst tilbake. I enkelte tilfeller (ukjent frekvens) er permanent hårfall også observert
- rødme og hevelse i håndflatene eller fotsålene, noe som kan få huden til å skalle av (dette kan også forekomme på armer, i ansiktet eller på kroppen)
- endret farge på neglene, som også kan løsne
- smerter og verking i musklene; rygg smerter eller skjelettsmerter
- forandret eller manglende menstruasjon
- hevelser i hender, ben og føtter
- tretthet (fatigue); eller influensalignende symptomer
- vektøkning eller vekttap

**Vanlige** (kan påvirke opptil 1 av 10 pasienter)

- soppinfeksjon i munnen (oral candida)
- dehydrering (uttørking)
- svimmelhet
- nedsatt hørsel
- redusert blodtrykk; uregelmessig eller rask hjerterytme
- hjertesvikt
- inflammasjon i spiserøret
- munntørhet
- vansker eller smerter ved svelging
- blødninger
- økt nivå av leverenzymmer i blodet (derav behovet for regelmessige blodprøver)

**Mindre vanlige** (kan påvirke opptil 1 av 100 pasienter):

- besvimelse
- på injeksjonsstedet, hudreaksjoner, inflammasjon i venen eller hevelse
- inflammasjon i tykktarmen, tynntarmen, tarmperforasjon

- blodpropp

**Ikke kjent frekvens** (påvirker et ukjent antall pasienter):

- interstitiell lungesykdom (betennelse i lungene som medfører hoste og pusteproblemer. Betennelse i lungene kan også utvikles når docetaxel brukes sammen med stråling.)
- pneumoni (infeksjon i lungene).
- lungefibrose (arrdannelse og fortykning i lungene med andpustenhet).
- uklart syn pga. opphovning av netthinnen inne i øyet (cystoid makulaødem)
- redusert nivå av natrium, kalium, magnesium og/eller kalsium i blodet (elektrolyttforstyrrelser).
- ventrikkelarytmi eller ventrikkeltakykardi (vist som uregelmessig og/eller hurtig hjerterytme, alvorlig kortpustethet, svimmelhet og/eller besvimelse. Noen av symptomene kan være alvorlige. Hvis dette skjer, må du kontakte lege umiddelbart.
- reaksjoner på injeksjonsstedet der det har vært en tidligere reaksjon.

Kontakt lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V\\*](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer Docetaxel Accord

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og etiketten på hetteglasset etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Bruk hetteglasset straks etter åpning. Hvis ikke anvendt straks er lagringstid og -forhold brukers ansvar.

Av mikrobiologiske årsaker må fortykning gjøres under kontrollerte, aseptiske forhold.

Medisinen brukes straks etter tilsetning til infusjonsposen. Hvis ikke anvendt straks er lagringstid og -forhold brukers ansvar og skal normalt være innen 6 timer under 25 °C inkludert en times infusjon.

Fysisk og kjemisk stabilitet av infusjonsvæsken tilberedt som anbefalt er vist i inntil 48 timer ved 2 °C til 8 °C i poser som ikke er av PVC.

Klargjør infusjonsvæsken som anbefalt. Ikke la infusjonsvæsken være koblet til infusjonssettet i mer enn 8 timer når det oppbevares ved 25 °C.

Docetaxel infusjonsvæske er overmettet og kan derfor utkrystallisere over tid. Hvis krystaller ses skal ikke oppløsningen lenger brukes men kasseres.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Docetaxel Accord

-Virkestoffet er docetaxel (som trihydrat). En milliliter konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 20 mg docetaxel.

Ett hetteglass med 1 ml konsentrat inneholder 20 mg docetaxsel.  
Ett hetteglass med 4 ml konsentrat inneholder 80 mg docetaxsel.  
Ett hetteglass med 8 ml konsentrat inneholder 1600 mg docetaxsel.

-Andre innholdsstoffer er polysorbat 80, vannfri etanol (se avsnitt 2) og vannfri sitronsyre.

#### **Hvordan Docetaxel Accord ser ut og innholdet i pakningen**

Docetaxel Accord konsentrat til infusjonsvæske er en klar, lysgul til gulbrun oppløsning.

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml leveres i et 5 ml hetteglass av klart glass med fluorotec plus gummipropp og aluminiumforsegling og oransje "flip-off"-hette.

Docetaxel Accord 80 mg/4 ml leveres i et 5 ml hetteglass av klart glass med fluorotec plus gummipropp og aluminiumforsegling og rød "flip-off"-hette.

Docetaxel Accord 160 mg/8 ml leveres i et 10 ml hetteglass av klart glass med fluorotec plus gummipropp og aluminiumforsegling og rød "flip-off"-hette.

#### **Pakningsstørrelse:**

Hver kartong inneholder ett hetteglass med 1 ml konsentrat.

Hver kartong inneholder ett hetteglass med 4 ml konsentrat.

Hver kartong inneholder ett hetteglass med 8 ml konsentrat.

#### **Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker**

Accord Healthcare Limited

Sage House

319, Pinner Road

North Harrow, Middlesex HA1 4HF

Storbritannia

#### **Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

#### **Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

## **VEILEDNING FOR TILBEREDNING AV DOCETAXEL ACCORD KONSENTRAT TIL INFUSJONSVÆSKE, OPPLØSNING**

---

*Det er viktig å lese hele innholdet av denne veiledningen før tilberedning av Docetaxel Accord infusjonsvæske, oppløsning.*

### Instruksjon vedrørende sikker håndtering

Docetaxel er et antineoplastisk middel (cytostatikum), og som med andre potensielt toksiske legemidler skal det utvises forsiktighet ved bruk og tilberedning av docetaxel-oppløsninger. Det er anbefalt å bruke hansker.

Hvis Docetaxel Accord konsentrat eller infusjonsvæske skulle komme i kontakt med huden, vask øyeblikkelig grundig med såpe og vann. Hvis Docetaxel Accord konsentrat eller infusjonsvæske skulle komme i kontakt med slimhinner, vask øyeblikkelig grundig med vann.

### Tilberedning for intravenøs administrering

#### Tilberedning av infusjonsoppløsning

BRUK IKKE andre legemidler som inneholder docetaxel som består av 2 hetteglass (konsentrat og oppløsningsmiddel) sammen med dette legemidlet (Docetaxel Accord 20 mg/1 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning som kun inneholder 1 hetteglass).

BRUK IKKE andre legemidler som inneholder docetaxel som består av 2 hetteglass (konsentrat og oppløsningsmiddel) sammen med dette legemidlet (Docetaxel Accord 80 mg/4 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning som kun inneholder 1 hetteglass konsentrat).

BRUK IKKE andre legemidler som inneholder docetaxel som består av 2 hetteglass (konsentrat og oppløsningsmiddel) sammen med dette legemidlet (Docetaxel Accord 160 mg/8 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning som kun inneholder 1 hetteglass konsentrat).

### **Docetaxel Accord konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning skal IKKE fortynnes med oppløsningsmiddel og er bruksferdig for tilsetning til infusjonsvæsken.**

- Hvert hetteglass er beregnet for éngangsbruk og bør brukes umiddelbart. Hvis ikke anvendt straks, er lagringstid og –forhold brukers ansvar. Det kan være nødvendig å bruke mer enn ett hetteglass konsentrat til infusjonsvæske for å få den nødvendige dosen til en pasient. F.eks.: Til en dose på 140 mg docetaxel vil det være nødvendig med 7 ml docetaxel konsentrat til infusjonsvæske.
- Trekk ut det beregnede volum konsentrat til infusjonsvæske aseptisk ved hjelp av en gradert sprøyte.

### **I Docetaxel Accord hetteglass er konsentrasjonen av docetaxel 20 mg/ml**

- Injiser ved én enkelt injeksjon (ett kanylestikk) inn i en 250 ml infusjonspose som inneholder enten 5 % glukoseoppløsning eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning. Dersom det er nødvendig med en dose større enn 190 mg docetaxel, skal et større volum av infusjonsvæsken anvendes, slik at konsentrasjonen på 0,74 mg/ml docetaxel ikke overskrides.
- Bland infusjonsposen ved å vende den for hånd.
- Av mikrobiologiske årsaker må fortykning gjøres under kontrollerte, aseptiske forhold og infusjonsvæsken brukes straks. Hvis den ikke brukes umiddelbart er oppbevaringstider/-betingelser brukers ansvar. Etter tilsetning som anbefalt i infusjonsposen er docetaxel infusjonsvæske stabil i 6 timer forutsatt oppbevaring under 25 °C. Den skal brukes innen 6 timer (inkludert én times intravenøs infusjon). I tillegg er fysisk og kjemisk stabilitet av infusjonsvæsken tilberedt som anbefalt vist i inntil 48 timer ved 2 til 8 °C i poser som ikke er av PVC. Docetaxel infusjonsvæske er overmettet og kan derfor utkrystallisere over tid. Hvis krystaller ses skal ikke oppløsningen lenger brukes men kasseres.

- Som for alle parenterale preparater skal infusjonsvæske inspiseres visuelt før bruk, og oppløsninger med utfelling skal kasseres

Avfall: Alt materiale som har vært brukt i forbindelse med fortynning og infusjon skal kasseres i henhold til standardprosedyrer. Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.