

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Docefrez 20 mg stofn og leysir fyrir innrennslisþykkni, lausn.

2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

Hvert stakskammta hettuglas af Docefrez 20 mg stofni inniheldur 20 mg af dócetaxeli (vatnsfrítt).
1 ml af enduruppleystu þykkni inniheldur 24 mg af dócetaxeli.

Hjálparefni: Leysirinn inniheldur 35,4% (w/w) etanól.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stofn og leysir fyrir innrennslisþykkni, lausn.

Hvítt frostþurrkað duft.

Leysirinn er seigfljótandi, tær, litlaus lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Brjóstakrabbamein

Dócetaxel ásamt doxórúbisíni og cýklófosfamíði er ætlað sem viðbótarmeðferð hjá sjúklingum með:

- skurðtækt brjóstakrabbamein sem breiðst hefur til eitla (node-positive)
- skurðtækt brjóstakrabbamein sem ekki hefur breiðst til eitla (node-negative)

Hjá sjúklingum með skurðtækt brjóstakrabbamein sem ekki hefur breiðst til eitla (node-negative), ætti viðbótarmeðferð að takmarkast við sjúklinga sem hæfir eru til að fá lyfjameðferð, samkvæmt alþjóðlegum mælikvarða fyrir frummeðferð á brjóstakrabbameini án meinvarpa (sjá kafla 5.1).

Dócetaxel ásamt doxórúbisíni er ætlað til meðferðar á sjúklingum með langt-gengið brjóstakrabbamein sem er staðbundið (locally advanced) eða með meinvörpum og sem hafa ekki áður fengið meðferð með frumudrepandi lyfjum við þessum sjúkdómi.

Dócetaxel eitt sér er ætlað til meðferðar á sjúklingum með langt-gengið brjóstakrabbamein sem er staðbundið eða með meinvörpum þegar ekki hefur fengist svörun við annarri krabbameinslyfjameðferð. Antrasýklín eða alkýlerandi lyf ættu að hafa verið meðal lyfja í fyrri krabbameinslyfjameðferð.

Dócetaxel ásamt trastuzumabi er ætlað til meðferðar á sjúklingum með brjóstakrabbamein með meinvörpum þegar æxlin yfirtjá HER2 og þeir hafa ekki áður fengið meðferð með krabbameinslyfjum við sjúkdómi með meinvörpum.

Dócetaxel ásamt capecítabíni er ætlað til meðferðar á sjúklingum með langt-gengið brjóstakrabbamein sem er staðbundið eða með meinvörpum þegar ekki hefur fengist svörun við annarri krabbameinslyfjameðferð. Antrasýklín ætti að hafa verið meðal lyfja í fyrri lyfjameðferð.

Lungnakrabbamein, sem er ekki af smáfrumugerð

Dócetaxel er ætlað til meðferðar hjá sjúklingum með langt-gengið lungnakrabbamein, sem er staðbundið eða með meinvörpum og er ekki af smáfrumugerð, þegar ekki hefur fengist svörun við annarri krabbameinslyfjameðferð.

Dócetaxel ásamt cisplatíni er ætlað til meðferðar á sjúklingum með óskurðtækt, langt-gengið lungnakrabbamein, sem er staðbundið eða með meinvörpum og er ekki af smáfrumugerð, þegar þeir hafa ekki áður fengið meðferð með krabbameinslyfjum við þessum sjúkdómi.

Blöðruhálskirtilskrabbamein

Dócetaxel ásamt prednisóni eða prednisólóni er ætlað til meðferðar á sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum, sem svara ekki andhormón meðferð (hormon refractory metastatic cancer).

Kirtilkrabbamein í maga

Dócetaxel ásamt cisplatíni og 5-flúoróúrasíli er ætlað til meðferðar á sjúklingum með kirtilkrabbamein í maga með meinvörpum, þar með talið kirtilkrabbamein á mótum maga og vélindis, sem ekki hafa áður fengið meðferð með krabbameinslyfjum við sjúkdómi með meinvörpum.

Krabbamein á höfði og hálsi

Dócetaxel ásamt cisplatíni og 5-flúoróúrasíli er ætlað til upphafsmeðferðar hjá sjúklingum með staðbundið, langt-gengið flöguþekjukrabbamein á höfði og hálsi.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Notkun dócetaxels skal bundin við krabbameinsdeildir þar sem sérþekking á notkun krabbameinslyfja er fyrir hendi og á aðeins að gefa lyfið undir yfirumsjón lækna, sem hafa sérstaka þjálfun í krabbameinslyfjameðferð (sjá kafla 6.6).

Ráðlagður skammtur:

Við meðferð á brjóstakrabbameini, lungnakrabbameini, sem er ekki af smáfrumugerð, krabbameini í maga og krabbameini á höfði og hálsi, má beita lyfjaforgjöf með barkstera til inntöku, t.d. dexametasón 16 mg á dag (t.d. 8 mg tvisvar sinnum á dag) í 3 daga og byrjað einum degi fyrir gjöf dócetaxels, svo fremi að lyfjaforgjöfin sé ekki fráþending (sjá kafla 4.4). Nota má G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) sem fyrirbyggjandi til að draga úr hættu á eiturveikunum á blóð. Við meðferð á blöðruhálskirtilskrabbameini, þar sem samtímis er gefið prednisón eða prednisólón, er mælt með lyfjaforgjöf með 8 mg af dexametasóni til inntöku 12 klst., 3 klst. og 1 klst. fyrir dócetaxelinnrennslið (sjá kafla 4.4).

Dócetaxel er gefið með innrennsli á einni klst. á þriggja vikna fresti.

Brjóstakrabbamein

Sem viðbótarmeðferð við skurðtæku brjóstakrabbameini sem breiðst hefur til eitla og sem ekki hefur breiðst til eitla er ráðlagður skammtur af dócetaxeli 75 mg/m² sem gefinn er 1 klst. eftir gjöf 50 mg/m² af doxórúbisíni og 500 mg/m² af cýklófosfamíði á þriggja vikna fresti í 6 meðferðalotum (TAC-meðferð) (sjá einnig Breytingar á skömmtum meðan á meðferð stendur).

Við meðferð á sjúklingum með langt-gengið brjóstakrabbamein sem er staðbundið eða með meinvörpum er ráðlagður skammtur af dócetaxeli 100 mg/m² í eins lyfs meðferð. Þegar lyfið er notað sem fyrsti valkostur eru 75 mg/m² af dócetaxeli gefin ásamt doxórúbisíni (50 mg/m²).

Þegar lyfið er gefið ásamt trastuzumabi er ráðlagður skammtur af dócetaxeli 100 mg/m² á þriggja vikna fresti og er trastuzumab gefið einu sinni í viku. Í grundvallarrannsókn var dócetaxel fyrst gefið með innrennsli daginn eftir að fyrsti skammturinn af trastuzumabi var gefinn. Síðari dócetaxel

skammtarnir voru gefnir strax að trastuzumabinnrennsli loknu, ef sá skammtur af trastuzumabi þoldist vel. Um skammta trastuzumabs og lyfjagjöf, sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir trastuzumab.

Þegar lyfið er gefið ásamt capecítabíni, er ráðlagður skammtur af dócetaxeli 75 mg/m² á þriggja vikna fresti ásamt 1.250 mg/m² af capecítabíni tvisvar sinnum á dag (innan 30 mínútna eftir að máltíð lýkur) í 2 vikur og síðan skal taka einnar viku hvíld. Skammtar af capecítabíni eru ákvarðaðir samkvæmt líkamsyfirborði, sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir capecítabín.

Lungnakrabbamein, sem er ekki af smáfrumugerð

Hjá sjúklingum sem eru í meðferð við lungnakrabbameini, sem ekki er af smáfrumugerð og hafa ekki fengið krabbameinslyfjameðferð áður, er ráðlagður skammtur af dócetaxeli 75 mg/m², sem skal strax fylgt eftir með cisplatíni, 75 mg/m² gefið á 30-60 mínútum. Hjá sjúklingum þar sem fyrri meðferð með platínusamböndum hefur brugðist, er ráðlagður skammtur dócetaxels 75 mg/m², gefinn einn sér.

Blöðruhálskirtilskrabbamein

Ráðlagður skammtur af dócetaxeli er 75 mg/m². Samtímis eru 5 mg af prednisóni eða prednisólóni gefin til inntöku tvisvar sinnum á dag samfellt (sjá kafla 5.1).

Kirtilkrabbamein í maga

Ráðlagður skammtur af dócetaxeli er 75 mg/m² sem gefinn er með innrennsli á 1 klst. og í kjölfar þess eru 75 mg/m² af cisplatíni gefin með innrennsli á 1 til 3 klst. (bæði lyfin eru aðeins gefin á degi 1), síðan eru 750 mg/m² af 5-flúoróúrasíli gefin á dag með 24 klst. stöðugu innrennsli í 5 daga og er byrjað að gefa það þegar innrennsli cisplatíns er lokið. Meðferð er endurtekin á þriggja vikna fresti. Gefa verður sjúklingum lyfjaforgjöf með ógleðistillandi lyfjum og viðeigandi vökvagjöf áður en cisplatínagjöf hefst. Nota má G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) sem fyrirbyggjandi til að draga úr hættu á eiturveknum á blóð (sjá einnig Breytingar á skömmtum meðan á meðferð stendur).

Krabbamein á höfði og hálsi

Gefa verður sjúklingum lyfjaforgjöf með ógleðistillandi lyfjum og viðeigandi vökvun (fyrir og eftir cisplatínagjöf). Nota má G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) sem fyrirbyggjandi til að draga úr hættu á eiturveknum á blóð. Allir sjúklingarnir sem fengu dócetaxel í TAX 323 og TAX 324 rannsóknunum fengu fyrirbyggjandi sýklalyf.

- Upphafskrabbameinslyfjameðferð og geislameðferð í kjölfarið (TAX 323)
Til upphafsmeðferðar hjá sjúklingum með óskurðtækt, staðbundið, langt-gengið flöguþekjukrabbamein á höfði og hálsi (SCCHN) er ráðlagður skammtur af dócetaxeli 75 mg, sem gefið er með innrennsli á 1 klst. og síðan er gefið 75 mg/m² af cisplatíni með innrennsli á 1 klst, á fyrsta degi. Síðan er fylgt á eftir með 750 mg/m² af 5-flúoróúrasíli á sólarhring gefið með stöðugu innrennsli í fimm daga samfleytt. Þessi meðferðarháttur er hafður á, þriðju hverja viku í fjórum lotum. Eftir að krabbameinslyfjameðferð lýkur eiga sjúklingar að fara í geislameðferð.
- Upphafskrabbameinslyfjameðferð og krabbameinslyfja- og geislameðferð í kjölfarið (TAX 324)
Til upphafsmeðferðar hjá sjúklingum með staðbundið, langt-gengið (tæknilega óskurðtækt, litlar líkur á bata eftir skurðaðgerð og stefnt að varðveislu líffæra) flöguþekjukrabbamein á höfði og hálsi (SCCHN) er ráðlagður skammtur af dócetaxeli 75 mg/m² gefið sem innrennsli á 1 klst. á degi 1, fylgt eftir með gjöf 100 mg/m² af cisplatíni sem innrennsli á 30 mínútum til 3 klst og síðan er 1000 mg/m²/sólarhring af 5-flúoróúrasíli gefið með stöðugu innrennsli frá degi 1 til 4. Sami meðferðarháttur er hafður á, þriðju hverju viku í 3 skipti. Eftir að krabbameinslyfjameðferð lýkur eiga sjúklingar að fara í geislameðferð.

Varðandi skammtabreytingar á cisplatíni og 5-flúoróúrasíli, sjá samsvarandi samantektir á eiginleikum lyfjanna.

Breytingar á skömmtum meðan á meðferð stendur:

Almennt

Dócetaxel á að gefa þegar fjöldi hlutleysiskyrninga (neutrophils) er ≥ 1.500 frumur/mm³. Hjá sjúklingum sem hafa í fyrri dócetaxel meðferð fengið hita ásamt hlutleysiskyrningafæð, þar sem fjöldinn er < 500 frumur/mm³ lengur en eina viku, alvarlegar eða uppsafnaðar (cumulative) húðbreytingar eða alvarlegan úttaugakvilla (peripheral neuropathy) ætti að minnka skammt dócetaxels úr 100 mg/m² í 75 mg/m² og/eða úr 75 í 60 mg/m². Finni sjúklingurinn enn fyrir þessum verkunum við 60 mg/m² ætti að hætta meðferðinni.

Viðbótarmeðferð við brjóstakrabbameini

Íhuga skal megin fyrirbyggjandi G-CSF meðferð hjá sjúklingum sem fá docetaxel, doxórúbicín and cýklófosfamíð (TAC) viðbótarmeðferð við brjóstakrabbameini. Minnka skal skammt docetaxel hjá sjúklingum sem fá hlutleysiskyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita og/eða sýkingu af völdum hlutkyrningafæðar niður í 60 mg/m² í öllum meðferðarlotum sem á eftir koma (sjá kafla 4.4 og 4.8). Hjá sjúklingum sem fá munnbólgu af gráðu 3 eða 4 á að minnka skammt í 60 mg/m².

Gefið ásamt cisplatíni:

Hjá sjúklingum sem fengu upphaflega dócetaxel 75 mg/m² ásamt cisplatíni og lágmarksfjöldi blóðflagna í fyrri meðferð var < 25.000 frumur/mm³, hjá sjúklingum sem fá hlutleysiskyrningafæð með hita (febrile neutropenia) eða hjá sjúklingum með alvarleg eitrunareinkenni sem tengjast ekki breytingum á blóðmynd, ætti að minnka skammt dócetaxels í 65 mg/m² í seinni meðferðarhringum. Varðandi breytingar á skömmtum cisplatíns, sjá samsvarandi samantekt á eiginleikum lyfsins.

Gefið ásamt capecítabíni:

- Um breytingar á skömmtum capecítabíns, sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir capecítabín.
- Þegar eituráhrif af gráðu 2 koma í fyrsta skipti fram hjá sjúklingum og eru enn til staðar við næstu dócetaxel/capecítabín meðferð, á að fresta meðferð þar til einkennin eru komin niður í gráðu 0-1 og halda meðferð áfram með 100% af byrjunarskammti.
- Þegar eituráhrif af gráðu 2 koma í annað skipti fram hjá sjúklingum eða eituráhrif af gráðu 3 koma í fyrsta skipti fram einhvern tímann á meðferðarhringnum, á að fresta meðferð þar til einkennin eru komin niður í gráðu 0-1, þá á að halda meðferð áfram með 55 mg/m² skammti af dócetaxeli.
- Komi einhver eituráhrif síðar fram eða ef eituráhrif af gráðu 4 koma fram á að hætta að gefa dócetaxel.

Um breytingar á skömmtum trastuzumabs, sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir trastuzumab.

Gefið ásamt cisplatíni og 5-flúoróúrasíli:

Komi fram hlutleysiskyrningafæð með hita, langvarandi hlutleysiskyrningafæð eða sýking í tengslum við hlutleysiskyrningafæð þrátt fyrir notkun G-CSF, ætti að minnka skammt dócetaxels úr 75 í 60 mg/m². Ef síðar koma fram vandamál vegna hlutleysiskyrningafæðar ætti að minnka skammt dócetaxels úr 60 í 45 mg/m². Komi 4. gráðu blóðflagnafæð fram ætti að minnka skammt dócetaxels úr 75 í 60 mg/m². Ekki á að gefa sjúklingum næstu meðferðarlotu með dócetaxeli fyrr en fjöldi hlutleysiskyrninga er aftur orðinn > 1.500 frumur/mm³ og fjöldi blóðflagna er aftur orðinn > 100.000 frumur/mm³. Hætta á meðferð ef þessar eiturverkanir halda áfram. (Sjá kafla 4.4). Skammtabreytingar, sem mælt er með vegna eiturverkana á meltingarfæri hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með dócetaxeli ásamt cisplatíni og 5-flúoróúrasíli (5-FU):

Eiturvirgni	Breyting á skömmtun
Niðurgangur gráða 3	Í fyrsta skipti: lækka 5-FU skammt um 20%. Í annað skipti: þá á að lækka dócetaxel skammt um 20%.
Niðurgangur gráða 4	Í fyrst skipti: lækka dócetaxel og 5-FU skammta um 20%. Í annað skipti: hætta meðferð.
Munnbólga/slímbólga gráða 3	Í fyrst skipti: lækka 5-FU skammt um 20%. Í annað skipti: hætta eingöngu gjöf 5-FU í öllum eftirfarandi meðferðarlotum. Í þriðja skipti: lækka dócetaxel skammt um 20%.
Munnbólga/slímbólga gráða 4	Fyrsta skipti: hætta eingöngu gjöf 5-FU í öllum eftirfarandi meðferðarlotum. Í annað skipti: lækka dócetaxel skammt um 20%.

Um breytingar á skömmtum cisplatíns og 5-flúoróúrasíls, sjá samsvarandi samantektir á eiginleikum lyfjanna.

Í grundvallarrannsóknunum (SCCHN) hjá sjúklingum sem fengu alvarlega hlutleysiskyrningafæð (þ.m.t. langvinna hlutleysiskyrningafæð, hlutleysiskyrningafæð sem fylgdi hiti, eða sýkingu), var ráðlagt að nota G-CSF til forvarnar (t.d. daga 6-15) í öllum seinni meðferðarlotum.

Sérstakir sjúklingahópar:

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi:

Með hliðsjón af upplýsingum um lyfjahvörf þar sem dócetaxel 100 mg/m² hefur verið gefið eitt sér, er ráðlagður skammtur dócetaxels 75 mg/m² hjá sjúklingum með bæði 1,5-falda eða meiri hækkun efri marka eðlilegra gilda (ULN) transamínasa (ALT og/eða AST) og 2,5-falda eða meiri hækkun efri marka eðlilegra gilda alkalískos fosfatasa (sjá kafla 4.4 og 5.2). Hjá sjúklingum með bilirúbín í sermi meira en sem nemur efri mörkum eðlilegra gilda og/eða gildi ALT og AST er hærra en sem nemur 3,5-földum efri mörkum eðlilegra gilda og gildi alkalískos fosfatasa er hærra en sem nemur sexföldum efri mörkum eðlilegra gilda, er ekki mælt með skammtaminnkun og á þá ekki að nota dócetaxel nema mjög brýnar ástæður séu fyrir hendi.

Við notkun ásamt cisplatíni og 5-flúoróúrasíli við meðferð á sjúklingum með kirtilkrabbamein í maga voru sjúklingar með ALT og/eða AST yfir 1,5-földum efri mörkum eðlilegra gilda auk alkalískos fosfatasa yfir 2,5-földum efri mörkum eðlilegra gilda og bilirúbíns yfir efri mörk eðlilegra gilda útilokaðir frá þátttöku í grundvallar klínískum rannsóknum; hjá þessum sjúklingum er ekki hægt að mæla með lækun skammta og ekki á að nota dócetaxel nema brýnar ástæður séu fyrir hendi. Engar upplýsingar liggja fyrir um meðferð með dócetaxeli ásamt öðru lyfi hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi við hinum ábendingunum.

Börn

Öryggi og verkun docetaxel við nefkokskrabbameini hjá börnum á aldrinum 1 mánaða til yngri en 18 ára hefur ekki verið staðfest.

Engin viðeigandi notkun liggur fyrir á docetaxel hjá börnum fyrir ábendingar brjóstakrabbameins, lungnakrabbameins sem er ekki af smáfrumugerð, blöðruhálskirtilskrabbameins, kirtilkrabbameins í maga og krabbameins á höfði á hálsi, fyrir utan sérhæft nefkokskrabbamein af gerð II og gerð III.

Aldraðir:

Engar sérstakar leiðbeiningar byggðar á rannsóknum á lyfjahvörfum eru varðandi notkun lyfsins hjá öldruðum.

Hjá sjúklingum, sem eru 60 ára eða eldri, er mælt er með því að upphafsskammtur capecítabíns sé minnkaður í 75%, þegar það er gefið ásamt dócetaxeli (sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir capecítabín).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efni lyfsins eða einhverju af hjálparefnum þess.

Dócetaxel má ekki nota handa sjúklingum sem í upphafi (baseline) hafa færri hlutleysiskyrninga (neutrophil blóðkorn) en 1.500 frumur/mm³.

Dócetaxel má ekki gefa sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi, þar sem ekki liggja fyrir upplýsingar um notkun þess hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Frábendingar sem eiga við önnur lyf eiga einnig við þegar þau eru gefin ásamt dócetaxeli.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Við brjóstakrabbameini og lungnakrabbameini, sem er ekki af smáfrumugerð, er lyfjaforgjöf með barkstera til inntöku, t.d. dexametasón 16 mg á dag (t.d. 8 mg tvisvar sinnum á dag) í 3 daga og byrjað einum degi fyrir gjöf dócetaxels, svo fremi að lyfjaforgjöfin sé ekki frábending og getur hún dregið úr tíðni og alvarleika vökvasöfnunar sem og alvarleika ofnæmis. Við blöðruhálskirtilskrabbameini er lyfjaforgjöf 8 mg af dexametasóni til inntöku 12 klst., 3 klst. og 1 klst. fyrir dócetaxelinnrennslið (sjá kafla 4.2).

Blóðmynd

Hlutleysiskyrningafæð er algengasta aukaverkunin af völdum dócetaxels. Miðgildi lágmarksfjölda hvítkorna var 7 dagar en þessi tími getur verið styttri hjá sjúklingum sem áður hafa fengið mikilvirka meðferð. Fylgjast skal jafnt og þétt með blóðhag hjá öllum sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með dócetaxeli. Endurtaka má meðferð með dócetaxeli þegar fjöldi hlutleysiskyrninga er aftur orðinn ≥ 1.500 frumur/mm³ (sjá kafla 4.2).

Komi fram alvarleg hlutleysiskyrningafæð (< 500 frumur/mm³ í sjö daga eða lengur) meðan á meðferð með dócetaxel stendur, er mælt með því að minnka skammta lyfsins við næstu lyfjagjafir eða grípa til annarra viðeigandi ráðstafana við einkennum (sjá kafla 4.2).

Hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með dócetaxeli ásamt cisplatíni og 5-flúoróúrasíli (TCF) kom hlutleysiskyrningafæð með hita og sýking í tengslum við hlutleysiskyrningafæð sjaldnar fram þegar sjúklingar höfðu fengið G-CSF í fyrirbyggjandi augnamiði. Sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með TCF á að gefa G-CSF í fyrirbyggjandi augnamiði til að draga úr hættu á vandamálum vegna hlutleysiskyrningafæðar (hlutleysiskyrningafæð með hita, langvarandi hlutleysiskyrningafæð eða sýking í tengslum við hlutleysiskyrningafæð). Fylgjast skal grannt með sjúklingum sem gefið er TCF (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með docetaxel samhliða doxórubicíni og cýklófosfamíði (TAC), var tíðni hlutleysiskyrningafæðar samfara hækkuðum líkamshita og/eða sýkingar af völdum hlutleysiskyrningafæðar lægri þegar sjúklingar fengu fyrirbyggjandi G-CSF meðferð. Íhuga skal fyrirbyggjandi G-CSF meðferð hjá sjúklingum sem fá TAC viðbótarmeðferð við brjóstakrabbameini til að draga úr hættunni á alvarlegri daufkyrningafæð (hlutleysiskyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita, langvarandi hlutleysiskyrningafæð eða sýking af völdum hlutleysiskyrningafæðar). Fylgjast skal náð með sjúklingum sem gefið er TAC (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Ofnæmi

Fylgjast þarf mjög grannt með sjúklingum með tilliti til ofnæmis (hypersensitivity), einkum við fyrsta og annað innrennsli. Ofnæmi getur komið fram innan nokkurra mínútna eftir að innrennsli dócetaxels hefst og því þarf búnaður til að meðhöndla lágan blóðþrýsting og berkjukrampa (bronchospasm) að vera til staðar. Ef einkennum ofnæmis eru væg, til dæmis roði í húð eða staðbundnar húðbreytingar, þarf ekki að stöðva lyfjagjöf. Hins vegar þarf þegar í stað að stöðva dócetaxel innrennsli og beita viðeigandi meðferð ef alvarlegt ofnæmi eins og mikil lækun á blóðþrýstingi, berkjukrampar eða útbreidd útbrot/hörundsroði (erythema) kemur fram. Sjúklinga, sem fengið hafa alvarlegt ofnæmi, á ekki að meðhöndla aftur með dócetaxeli.

Húðbreytingar

Staðbundinn hörundsroði á útlimum (í lófum og á iljum) ásamt bjúg, sem endar með húðflögnun hefur sést. Greint hefur verið frá alvarlegum einkennum eins og útþoti (eruptions), sem endaði með húðflögnun og leiddi til þess að stöðva varð tímabundið eða hættu varð við meðferð með dócetaxeli (sjá kafla 4.2).

Vökvasöfnun

Fylgjast skal grannt með sjúklingum með mikla vökvasöfnun eins og vökvasöfnun í brjóstholi (pleural effusion), gollurshúsi (pericardial effusion) og í kviðarholi (ascites).

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Hjá sjúklingum, sem meðhöndlaðir eru með 100 mg/m² skammti af dócetaxeli einu sér, er aukin hættu á alvarlegum aukaverkunum eins og dauðsföllum af völdum eitrunar, þar á meðal sýklasótt (sepsis) og blæðingum í meltingarvegi sem geta leitt til dauða, hlutleysiskyrningafæð með hita (febrile neutropenia), sýkingum, blóðflagnafæð, munnbólgu (stomatitis) og þróttleysi, ef gildi transamínasa í sermi (ALT og/eða AST) eru hærri en sem nemur 1,5-földum efri mörkum eðlilegra gilda og gildi alkalísks fosfataasa í sermi eru samtímis hærri en sem nemur 2,5-földum efri mörkum eðlilegra gilda. Vegna þessa er ráðlagður skammtur af dócetaxeli 75 mg/m² hjá þeim sjúklingum sem eru með hækkuð lifrarpróf og skulu prófanir á lifrarstarfsemi gerðar við upphaf meðferðar og auk þess fyrir hverja lyfjagjöf (sjá kafla 4.2).

Hjá sjúklingum með bilirúbíni í sermi meira en sem nemur efri mörkum eðlilegra gilda og/eða gildi ALT og AST eru hærri en sem nemur 3,5-földum efri mörkum eðlilegra gilda og gildi alkalísks fosfataasa er herra en sem nemur sexföldum efri mörkum eðlilegra gilda er ekki hægt að mæla með skammtaminnkun og á þá ekki að nota dócetaxel nema mjög brýnar ástæður séu fyrir hendi.

Við notkun ásamt cisplatíni og 5-flúoróúrasíli við meðferð á sjúklingum með kirtilkrabbamein í maga voru sjúklingar með ALT og/eða AST yfir 1,5-földum efri mörkum eðlilegra gilda auk alkalísks fosfataasa yfir 2,5-földum efri mörkum eðlilegra gilda og bilirúbíns yfir efri mörkum eðlilegra gilda útilokaðir frá þátttöku í grundvallar klínískum rannsóknum; hjá þessum sjúklingum er ekki hægt að mæla með lækun skammta og ekki á að nota dócetaxel nema brýnar ástæður séu fyrir hendi. Engar upplýsingar liggja fyrir um meðferð með dócetaxeli ásamt öðru lyfi hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi við hinum ábendingunum.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um meðferð með dócetaxeli hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Taugakerfi

Þróist alvarleg úttaugaeitrun (peripheral neurotoxicity) þarf að minnka skammt (sjá kafla 4.2).

Eiturverkanir á hjarta

Hjartabilun hefur sést hjá sjúklingum sem hafa fengið dócetaxel ásamt trastuzumabi, einkum og sér í lagi eftir krabbameinslyfjagjöf með antrasýklíni (doxórúbisíni eða epírúbisíni). Þetta getur verið í meðallagi alvarlegt til alvarlegt ástand og jafnvel leitt til dauða (sjá kafla 4.8).

Þegar meðhöndla á sjúklinga með dócetaxeli ásamt trastuzumabi, á að leggja mat á hjartastarfsemi þeirra áður en meðferð hefst. Hafa á eftirlit með hjartastarfsemi meðan á meðferð stendur (t.d. á þriggja mánaða fresti) í þeim tilgangi að finna þá sjúklinga sem vanstarfsemi hjartans gæti þróast hjá. Sjá frekari upplýsingar í samantekt á eiginleikum trastuzumabs.

Annað

Bæði karlar og konur verða að nota getnaðarvarnir meðan á lyfjameðferð stendur og karla í að minnsta kosti í 6 mánuði eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 4.6).

Viðbótar varúðarreglur við notkun sem viðbótarmeðferð við brjóstakrabbameini

Alvarleg hlutleysiskyrningafæð

Hjá sjúklingum sem fá alvarlega hlutleysiskyrningafæð (langvarandi hlutleysiskyrningafæð, hlutleysiskyrningafæð með hita eða sýkingu) skal íhuga gjöf G-CSF og minnka skammt (sjá kafla 4.2).
Aukaverkanir í meltingarfærum

Einkenni eins og snemmkomnir verkir og eymsli í kviði, hiti, niðurgangur, með eða án hlutleysiskyrningafæðar, geta verið snemmkomin merki um alvarlegar eiturvefkanir í meltingarfærum og á að meta þau og meðhöndla tafarlaust.

Hjartabilun

Fylgjast skal með einkennum um hjartabilun hjá sjúklingum meðan á meðferð stendur og við eftirfylgni eftir meðferð.

Hvítblæði

Hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með dócetaxeli, doxórúbisíni og cýklófosfamíði (TAC) þarf að fylgjast með blóðmynd vegna hættu á síðkomnum mergmisþroska (myelodysplasia) eða kyrningahvítblæði.

Sjúklingar með útbreiðslu til 4 eða fleiri eitla

Hlutfall ávinnings/áhættu við TAC notkun hjá sjúklingum með útbreiðslu til 4 eða fleiri eitla var ekki skilgreind að fullu við milligreiningu (sjá kafla 5.1).

Aldraðir

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um um notkun dócetaxels ásamt doxórúbisíni og cýklófosfamíði hjá sjúklingum >70 ára.

Af 333 sjúklingum, sem voru meðhöndlaðir með dócetaxeli á þriggja vikna fresti í rannsókn á blöðruhálskirtilskrabbameini, voru 209 sjúklingar 65 ára eða eldri og 68 sjúklingar eldri en 75 ára. Hjá sjúklingum, sem voru meðhöndlaðir með dócetaxeli á þriggja vikna fresti, var tíðni breytinga á nögglum $\geq 10\%$ hærri hjá sjúklingum, sem voru 65 ára eða eldri samanborið við yngri sjúklinga. Tíðni hækkaðs líkamshita, niðurgangs, lysterleysis og bjúgs á útlimum var $\geq 10\%$ hærri hjá sjúklingum, sem voru 75 ára eða eldri samanborið við sjúklinga yngri en 65 ára.

Meðal 300 sjúklinga (221 sjúklingur var í 3. stigs hluta rannsóknarinnar og 79 sjúklingar í 2. stigs hluta rannsóknarinnar) sem meðhöndlaðir voru með dócetaxeli ásamt cisplatíni og 5-flúoróúrasíli í magakrabbameinsrannsókninni, voru 74 sjúklingar 65 ára eða eldri og 4 sjúklingar foru 75 ára eða eldri. Tíðni alvarlegra aukaverkana var hærri hjá eldri sjúklingunum samanborið við yngri sjúklinga. Tíðni eftirtalinna aukaverkana (af öllum gráðum): svefnhöfði, munnbólga, sýking í tengslum við hlutleysiskyrningafæð var $\geq 10\%$ hærri hjá sjúklingum 65 ára eða eldri samanborið við yngri sjúklinga.

Fylgjast skal grannt með öldruðum sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með TCF.

Etanól

Þetta lyf inniheldur smávegis etanól (alkóhól), minna en 100 mg á skammt.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir *in vitro* hafa leitt í ljós að umbrot dócetaxels geta breyst séu samtímis notuð lyf eða annað sem örvar, hemur, eða umbrotnar (og getur þannig hamið ensímið með samkeppni) fyrir tilstilli cýtókróm P450-3A eins og ciklósporín, terfenadín, ketókonazol, erýtrómýsín og tróleandómýsín. Því skal gæta varúðar við samtímis meðferð með þessum lyfjum vegna hugsanlegrar hættu á marktækum milliverkunum.

Próteinbinding dócetaxels er veruleg (> 95%). Enda þótt hugsanlegar milliverkanir *in vivo* milli dócetaxels og annarra lyfja sem eru notuð samtímis hafi ekki verið rannsakaðar með formlegum hætti, hafa rannsóknir *in vitro* með lyfjum sem eru mikið próteinbundin eins og erýtrómýsín, dífenhýdramín, própranolól, própafenón, fenýtóín, salísýlat, súlfametoxazol og natríumvalpróat ekki haft áhrif á próteinbindingu dócetaxels. Enn fremur hafði dexametasón ekki áhrif á próteinbindingu dócetaxels. Dócetaxel hafði ekki áhrif á próteinbindingu digitoxíns.

Samtímis notkun dócetaxels, doxórúbisíns og cýklófosfamíðs hafði ekki áhrif á lyfjahvörf þeirra. Takmarkaðar upplýsingar úr einni rannsókn, sem ekki var samanburðarrannsókn, gáfu til kynna milliverkanir milli dócetaxels og karbóplatíns. Úthreinsun karbóplatíns jókst um 50% þegar það var gefið með dócetaxeli samanborið við þau gildi, sem áður hafði verið skýrt frá, þegar karbóplatín var gefið eitt sér.

Lyfjahvörf dócetaxels, þar sem prednisón var einnig gefið, voru rannsökuð hjá sjúklingum með blöðruhálskirtilskrabbein með meinvörpum. Dócetaxel umbrotar fyrir tilstilli CYP3A4 og þekkt er að prednisón örvar CYP3A4. Engin tölfræðilega marktæk áhrif prednisóns á lyfjahvörf dócetaxels komu í ljós.

Dócetaxel á að nota með varúð hjá sjúklingum sem samhliða taka öflugra CYP3A4 hemla (t.d. prótasa hemla eins og ritonavir, azól sveppalyf eins og ketókónazól eða ítrakónazól). Í rannsókn á milliverkunum sem var gerð á sjúklingum sem fengu ketókónazól og dócetaxel kom í ljós að úthreinsun dócetaxels minnkaði um helming vegna ketókónazóls, líklega vegna þess að dócetaxel umbrotar aðallega (eingöngu) fyrir tilstilli CYP3A4. Minnkað þol fyrir dócetaxeli getur átt sér stað jafnvel við litla skammta.

4.6 Meðganga og brjóstgjöf

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun dócetaxels hjá barnshafandi konum. Í ljós hefur komið, að dócetaxel hefur eiturverkanir á bæði fósturvísu og fóstur kanína og rottu auk þess að draga úr frjósemi hjá rottum. Eins og við á um önnur frumudrepandi lyf getur dócetaxel valdið fósturskemmdum ef það er gefið barnshafandi konum. Dócetaxel á því ekki að nota á meðgöngu. Dócetaxel á því ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Konur á barneignaraldri /getnaðarvarnir:

Vara á konur á barneignaraldri, sem meðhöndlaðar eru með dócetaxeli, við því að verða barnshafandi og þær ættu að segja læknum, sem annast lyfjameðferðina, þegar í stað frá því fari svo.

Sjúklingar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur.

Í rannsóknum, sem eru ekki klínískar, hefur dócetaxel sýnt eiturverkanir á erfðaefni og getur það haft áhrif á frjósemi karla (sjá kafla 5.3). Því er karlmönnum, sem eru í meðferð með dócetaxel, ráðlagt að geta ekki barn meðan á meðferð stendur og í allt að 6 mánuði eftir að meðferð lýkur og leita ráðgjafar varðandi varðveislu á sæði fyrir meðferð.

Brjóstgjöf

Dócetaxel er fitusækið efni, en ekki er vitað hvort það útskilst í brjóstamjólki. Vegna hugsanlegrar hættu á skaðlegum áhrifum á barnið skal brjóstgjöf því hætt meðan á meðferð með dócetaxeli stendur.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Upplýsingar um aukaverkanir sem taldar eru hugsanlega eða líklega tengdar dócetaxel notkun eru fengnar frá

- 1.312 sjúklingum, sem fengu 100 mg/m² af dócetaxeli einu sér og 121 sjúklingi, sem fékk 75 mg/m² af dócetaxeli einu sér.
- 258 sjúklingum, sem fengu dócetaxel ásamt doxórúbisíni.
- 406 sjúklingum, sem fengu dócetaxel ásamt cisplatíni.
- 92 sjúklingum, sem meðhöndlaðir voru með dócetaxeli ásamt trastuzumabi.
- 255 sjúklingum, sem fengu dócetaxel ásamt capecitabíni.
- 322 sjúklingum, sem fengu dócetaxel ásamt prednisóni eða prednisólóni (sýndar eru aukaverkanir, sem eru klínískt mikilvægar og meðferðartengdar).
- 1276 sjúklingar (744 í TAX 316 og 532 í GEICAM 9805), sem fengu dócetaxel ásamt doxórúbisíni og cýklófosfamíði (sýndar eru aukaverkanir, sem eru klínískt mikilvægar og meðferðartengdar).

- 300 sjúklingum með kirtilkrabbamein í maga (221 sjúklingur var í 3. stigs hluta rannsóknarinnar og 79 sjúklingar í 2. stigs hluta rannsóknarinnar) sem meðhöndlaðir voru með dócetaxeli ásamt cisplatíni og 5-flúoróúrasíli (klínískt mikilvægar aukaverkanir sem tengdust meðferð eru tilgreindar).
- 174 og 251 sjúklingi með krabbamein á höfði og hálsi sem meðhöndlaðir voru með dócetaxeli ásamt cisplatíni og 5-flúoróúrasíli (klínískt mikilvægar aukaverkanir sem tengdust meðferð eru tilgreindar).

Stuðst var við National Cancer Institute (NCI) Common Toxicity Criteria þegar þessum aukaverkunum var lýst (gráða 3 = G3; gráða 3-4 = G3/4; gráða 4 = G4) og COSTART skilgreiningar og MedDRA heiti. Tíðni er skilgreind sem: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanir taldar upp í röð eftir alvarleika, þær alvarlegustu fyrst.

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá við notkun dócetaxels eins sér eru fækkun hlutleysiskyrninga (sem gekk til baka og jókst ekki við endurtekna skammta; lágmark í fjölda hlutleysiskyrninga var eftir 7 daga (miðgildi) og miðgildi þess tíma sem hlutleysiskyrningafæðin var alvarleg (< 500 frumur/mm³) var 7 dagar), blóðleysi, hárlós, ógleði, uppköst, munnbólga, niðurgangur og þröttleysi. Alvarleiki aukaverkana af völdum dócetaxels getur aukist þegar það er gefið ásamt öðrum krabbameinslyfjum.

Skýrt er frá aukaverkunum (allar gráður) sem komu fram í $\geq 10\%$ tilvika við notkun samtímis trastuzumabi. Aukin tíðni alvarlegra aukaverkana (40% á móti 31%) og aukaverkana af 4. gráðu (34% á móti 23%) var hjá hópnum sem fékk trastuzumab ásamt dócetaxeli samanborið við þá sem fengu dócetaxel eitt sér.

Varðandi samtímis notkun með capecítabíni er skýrt frá algengustu meðferðartengdu aukaverkunum ($\geq 5\%$) sem komu fram í 3. stigs rannsókn á sjúklingum með brjóstakrabbamein, þar sem meðferð með antrasýklíni hefur ekki borið árangur (sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir capecítabín).

Eftirtaldar aukaverkanir sjást oft við notkun dócetaxels:

Ónæmiskerfi

Ofnæmi hefur venjulega komið fram innan nokkurra mínútna frá því að innrennsli dócetaxels hefst og var oftast vægt upp í að vera í meðallagi mikið. Algengustu einkennin sem skýrt var frá voru roði, útbrot með eða án kláða, þyngsli fyrir brjósti, bakverkir, andnað og lyfjahiti eða kuldahröllur. Alvarlegt ofnæmi einkenndist af lágum blóðþrýstingi og/eða berkjukrömpum eða útbreiddum útbrotum/hörundsroða (sjá kafla 4.4).

Taugakerfi

Alvarlegar eiturverkanir á úttaugar leiða til þess að minnka verður skammta (sjá kafla 4.2 og 4.4). Væg til í meðallagi mikil einkenni frá skyntaugum einkennast af náladofa, tilfinningatruflunum eða verkjum, þ.m.t. brunatilfinningu. Einkenni frá hreyfitaugum eru einkum slappleiki.

Húð og undirhúð

Húðbreytingar sem ganga til baka hafa sést og voru oftast vægar til í meðallagi miklar. Einkenni voru útbrot þar með talin staðbundin útþot einkum á fótum og höndum (þar með talið alvarlegt handa- og fótaheilkenni), en einnig á handleggjum, andliti eða á brjósti og oft samfara kláða. Útþot komu venjulega fram innan einnar viku eftir dócetaxelinnrennsli. Sjaldgæfara var að greint væri frá alvarlegum einkennum eins og útþotum sem enduðu með húðflögnun sem í mjög sjaldgæfum tilfellum leiða til þess að stöðva þurfi lyfjagjöf eða hætta dócetaxelmeðferðinni (sjá kafla 4.2 og 4.4). Alvarlegar naglaskemmdir einkennast af of lítilli eða of mikilli litun og stundum verkjum og naglarlosi (onycholysis).

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Viðbrögð á innrennslisstað voru venjulega væg og var um að ræða litabreytingar í húð (hyperpigmentation), bólgu, húðroða og húðþurrk, æðabólgu eða gjöf lyfs utan æðar (extravasation) og þrota í æðinni sem lyfið var gefið í.

Vökvasöfnun, þar með talinn bjúgur á útlimum og einnig (þó sjaldnar) vökvasöfnun í brjóstholi, gollurshúsi, kviðarholi (ascites) og þyngdaraukning. Bjúgur á útlimum kemur oftast fyrst fram á fótum og getur breiðst út og þyngdaraukning orðið 3 kg eða meiri. Tíðni og alvarleiki vökvasöfnunar eykst við endurtekna skammta (sjá kafla 4.4).

Dócetaxel 100 mg/m² gefið eitt sér:

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir	Sjaldgæfar aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýkingar (G3/4: 5,7%; þar á meðal sýklasótt og lungnabólga, sem leiddi til dauða í 1,7% tilvika)	Sýkingar tengdar G4 hlutleysiskyrningafæð (G3/4:4.6%)	
Blóð og eitlar	Hlutleysiskyrningafæð (G4: 76,4%); Blóðleysi (G3/4: 8,9%); Hlutleysiskyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita	Blóðflagnafæð (G4: 0,2%)	
Ónæmiskerfi	Ofnæmi (G3/4: 5,3%)		
Efnaskipti og næring	Lystarleysi		
Taugakerfi	Útlægur skyntaugakvilli (G3: 4,1%); Útlægur hreyfitaugakvilli (G3/4: 4%) Bragðtruflun (alvarleg tilvik 0,07%)		
Hjarta		Hjartsláttartruflanir (G3/4: 0,7%)	Hjartabilun
Æðar		Lágþrýstingur; Háþrýstingur; Blæðingar	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Andnauð (alvarleg tilvik 2,7%)		

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir	Sjaldgæfar aukaverkanir
Meltingarfæri	Munnbólga (G3/4: 5,3%); Niðurgangur (G3/4: 4%); Ógleði (G3/4: 4%); Uppköst (G3/4: 3%)	Hægðatregða (alvarleg tilvik 0,2%); Kviðverkir (alvarleg tilvik 1%); Blæðingar í meltingarfærum (alvarleg tilvik 0,3%)	Vélindisbólga (alvarleg tilvik: 0,4%)
Húð og undirhúð	Hárlos; Húðbreytingar (G3/4: 5,9%); Breytingar á nöglum (alvarleg tilvik 2,6%)		
Stoðkerfi og stoðvefur	Vöðvaverkir (alvarleg tilvik 1,4%)	Liðverkir	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Vökvasöfnun (alvarleg tilvik: 6,5%) Þróttleysi (alvarleg tilvik 11,2%); Verkir	Viðbrögð á innrennslisstað; Verkir fyrir brjósti sem ekki tengjast hjarta (alvarleg tilvik 0,4%)	
Rannsóknaniðurstöður		G3/4: hækkun bilirúbíns í blóði (< 5%); G3/4: hækkun alkalísks fosfatas í blóði (< 4%); G3/4: hækkun AST (< 3%) G3/4: hækkun ALT (< 2%)	

Blóð og eitlar:

Mjög sjaldgæfar: Blæðingar tengdar gráðu 3/4 blóðflagnafæð.

Taugakerfi:

Gögn um hvenær eiturvefanir á taugar gengu til baka liggja fyrir um 35,3% þeirra sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með 100 mg/m² af dócetaxeli einu sér. Þessi einkenni gengu til baka af sjálfu sér innan 3 mánaða.

Húð og undirhúð:

Koma örsjaldan fyrir: Við lok rannsóknarinnar gekk hármisssir ekki til baka í einu tilviki. Húðbreytingar höfðu gengið til baka innan 21 dags í 73% tilvika.

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:

Miðgildi heildarskammts í meðferðinni (cumulative dose) sem leiddi til þess að hætta varð meðferðinni var hærra en 1.000 mg/m² og miðgildi tíma þar til vökvasöfnun gekk til baka var 16,4 vikur (á bilinu 0 til 42 vikur). Miðlungi alvarleg og alvarleg vökvasöfnun kom seinna fram (miðgildi heildarskammts: 818,9 mg/m²) hjá sjúklingum sem fengu lyfjaforgjöf samanborið við þá sem fengu ekki lyfjaforgjöf (miðgildi heildarskammts: 489,7 mg/m²), en hins vegar hefur verið skýrt frá tilvikum þar sem þetta hefur komið fram snemma í lyfjameðferðinni hjá sumum sjúklingum.

Dócetaxel 75 mg/m² gefið eitt sér:

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýkingar (G3/4: 5%)	
Blóð og eitlar	Hlutleysiskyrningafæð (G4: 54,2%); Blóðleysi (G3/4: 10,8%); Blóðflagnafæð (G4: 1,7%)	Hlutleysiskyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita
Ónæmiskerfi		Ofnæmi (engin alvarleg tilvik)
Efnaskipti og næring	Lystarleysi	
Taugakerfi	Útlægur skyntaugakvilli (G3/4: 0,8%)	Útlægur hreyfitaugakvilli (G3/4: 2,5%)
Hjarta		Hjartsláttartruflanir (engin alvarleg tilvik)
Æðar		Lágþrýstingur
Meltingarfæri	Ógleði (G3/4: 3,3%); Munnbólga (G3/4: 1,7%); Uppköst (G3/4: 0,8%); Niðurgangur (G3/4: 1,7%)	Hægðatregða
Húð og undirhúð	Hárlos; Húðbreytingar (G3/4: 0,8%)	Breytingar á nöglum (alvarleg tilvik 0,8%)
Stoðkerfi og stoðvefur		Vöðvaverkir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þróttleysi (alvarleg tilvik: 12,4%); Vökvasöfnun (alvarleg tilvik: 0,8%); Verkir	
Rannsóknaniðurstöður		G3/4: hækkun bilirúbíns í blóði (< 2%)

Dócetaxel 75 mg/m² gefið ásamt doxórúbisíni:

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir	Sjaldgæfar aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking (G3/4: 7,8%)		
Blóð og eitlar	Hlutleysiskyrningafæð (G4: 91,7%); Blóðleysi (G3/4: 9,4%); Hlutleysiskyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita; Blóðflagnafæð (G4: 0,8%)		
Ónæmiskerfi		Ofnæmi (G3/4: 1,2%)	
Efnaskipti og næring		Lystarleysi	
Taugakerfi	Útlægur skyntaugakvilli (G3: 0,4%)	Útlægur hreyfitaugakvilli (G3/4: 0,4%)	

Hjarta		Hjartabilun; Hjartsláttartruflanir (engin alvarleg tilvik)	
Æðar			Lágbrýstingur
Meltingarfæri	Ógleði (G3/4: 5%); Munnbólga (G3/4: 7,8%); Niðurgangur (G3/4: 6,2%); Uppköst (G3/4: 5%); Hægðatregða		
Húð og undirhúð	Hárlos; Breytingar á nöglum (alvarleg tilvik 0,4%); Húðbreytingar (engin alvarleg tilvik)		
Stoðkerfi og stoðvefur		Vöðvaverkir	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þróttleysi (alvarleg tilvik 8,1%); Vökvasöfnun (alvarleg tilvik: 1,2%); Verkir	Viðbrögð á innrennslisstað;	
Rannsóknaniðurstöður		G3/4: hækkun bilirúbíns í blóði (< 2,5%); G3/4: hækkun alkalífsks fosfatasa í blóði (< 2,5%)	G3/4: hækkun AST (< 1%) G3/4: hækkun ALT (< 1%)

Dócetaxel 75 mg/m² gefið ásamt cisplatíni:

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir	Sjaldgæfar aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýkingar (G3/4: 5,7%)		
Blóð og eitlar	Hlutleysiskyrningafæð (G4: 51,5%); Blóðleysi (G3/4: 6,9%); Blóðflagnafæð (G4: 0,5%)	Hlutleysiskyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita	
Ónæmiskerfi	Ofnæmi (G3/4: 2,5%)		
Efnaskipti og næring	Lystarleysi		
Taugakerfi	Útlægur skyntaugakvilli (G3: 3,7%) Útlægur hreyfitaugakvilli (G3/4: 2%)		

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir	Sjaldgæfar aukaverkanir
Hjarta		Hjartsláttartruflanir (G3/4: 0,7%)	Hjartabilun
Æðar		Lágþrýstingur (G3/4: 0,7%)	
Meltingarfæri	Ógleði (G3/4: 9,6%); Uppköst (G3/4: 7,6%); Niðurgangur (G3/4: 6,4%); Munnbólga (G3/4: 2%)	Hægðatregða	
Húð og undirhúð	Hárlos; Breytingar á nöglum (alvarleg tilvik 0,7%); Húðbreytingar (G3/4: 0,2%)		
Stoðkerfi og stoðvefur	Vöðvaverkir (alvarleg tilvik 0,5%)		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þróttleysi (alvarleg tilvik: 9,9%); Vökvasöfnun (alvarleg tilvik: 0,7%); Hiti (G3/4: 1,2%)	Viðbrögð á innrennslisstað; Verkir	
Rannsóknaniðurstöður		G3/4: hækkun bilirúbíns í blóði (2,1%); G3/4: hækkun ALT (1,3%)	G3/4 hækkun AST (0,5%); G3/4 hækkun alkalískosfosfatasa í blóði (0,3%)

Dócetaxel 100 mg/m² gefið ásamt trastuzumabi:

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir
Blóð og eitlar	Hlutleysiskyrningafæð (G3/4: 32%); Hlutleysiskyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita (nær einnig til hlutleysiskyrningafæðar sem tengist hita og notkun sýklalyfja) eða sýklasótt ásamt hlutleysiskyrningafæð.	
Efnaskipti og næring	Lystarleysi	
Geðræn vandamál	Svefnleysi	
Taugakerfi	Náladofi; höfuðverkur; bragðtruflun; tilfinningadofi	
Meltingarfæri Augu	Ógleði; niðurgangur; uppköst; hægðatregða; munnbólga; meltingartruflanir; kviðverkir Aukin táraseyting; tárubólga	
Hjarta		Hjartabilun
Æðar	Vessabjúgur	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Blóðnasir; verkir í koki og barkakýli; nefkoksbólga; andnauð; hósti; nefrennsli	
Húð og undirhúð	Hárlos; hörundsroði; útbrot; breytingar á nöglum	
Stoðkerfi og stoðvefur	Vöðvaverkir; liðverkir; verkir í útlimum, beinverkir; bakverkir	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þróttleysi; bjúgur á útlimum; hiti; þreyta; bólga í slímu; verkir; influensulíkur lasleiki; verkur fyrir brjósti; kuldahrollur	
Rannsóknaniðurstöður	Þyngdaraukning	

Hjarta:

Skýrt var frá einkennum um hjartabilun hjá 2,2% þeirra sjúklinga sem fengu dócetaxel ásamt trastuzumab samanborið við 0% þeirra sjúklinga sem fengu dócetaxel eitt sér. Af þeim sem fengu dócetaxel auk trastuzumabs höfðu 64% þeirra fengið antrasýklín áður sem viðbótarmeðferð samanborið við 55% þeirra sem voru í þeim hópi sem fékk dócetaxel eitt sér.

Blóð og eitlar:

Mjög algengar: Eiturverkanir á blóð voru tíðari hjá sjúklingum sem fengu trastuzumab og dócetaxel en hjá þeim sem fengu dócetaxel eitt sér (32% gráðu 3/4 hlutleysiskyrningafæð á móti 22%, með því að nota NCI-CTC mælikvarða). Athugið að þetta er sennilega vanætlað þar sem þekkt er að dócetaxel eitt sér í 100 mg/m² skammti veldur hlutleysiskyrningafæð hjá 97% sjúklinga, 76% af gráðu 4, á grundvelli lægstu blóðgilda. Tíðni hlutleysiskyrningafæðar samfara hækkuðum líkamshita/sýklasótt ásamt hlutleysiskyrningafæð var einnig aukin hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með Herceptin ásamt dócetaxeli (23% á móti 17% sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með dócetaxeli einu sér).

Dócetaxel 75 mg/m² gefið ásamt capecítabíni:

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Hvítsveppasýking í munni (G3/4: < 1%)
Blóð og eitlar	Hlutleysiskyrningafæð (G3/4: 63%); Blóðleysi (G3/4: 10%)	Blóðflagnafæð (G3/4: 3%)
Efnaskipti og næring	Lystarleysi (G3/4: 1%); Minnkuð matarlyst	Vessaþurrð (G3/4: 2%)
Taugakerfi	Breytingar á bragðskyni (G3/4: < 1%) Náladofi (G3/4: < 1%)	Sundl; Höfuðverkur (G3/4: < 1%); Úttaugakvilli
Augu	Aukin táraseyting	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Verkur í koki og barkakýli (G3/4: 2%)	Andnauð (G3/4: 1%); Hósti (G3/4: < 1%); Blóðnasir (G3/4: < 1%)
Meltingarfæri	Munnbólga (G3/4: 18%); Niðurgangur (G3/4: 14%); Ógleði (G3/4: 6%); Uppköst (G3/4: 4%); Hægðatregða (G3/4: 1%); Kviðverkir (G3/4: 2%); Meltingartruflanir	Kviðverkir í efri hluta kviðarhols; Munnþurrkur
Húð og undirhúð	Handa- og fótaheilkenni (G3/4: 24%); Hárlos (G3/4: 6%); Breytingar á nöglum (G3/4: 2%)	Húðbólga; Hörundsroði með útbrotum (G3/4: < 1%); Mislitun á nöglum; Naglarlos (G3/4: 1%)
Stoðkerfi og stoðvefur	Vöðvaverkir (G3/4: 2%); Liðverkir (G3/4: 1%)	Verkir í útlimum (G3/4: < 1%); Bakverkir (G3/4: 1%)
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þröttleysi (G3/4: 3%); Hiti (G3/4: 1%); Þreyta/slappleiki (G3/4: 5%); Bjúgur á útlimum (G3/4: 1%)	Svefnhöfgi; Verkir
Rannsóknaniðurstöður		Þyngdartap; G3/4 hækkun bilirúbíns í blóði (9%)

Dócetaxel 75 mg/m² gefið ásamt prednisóni eða prednisólóni:

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking (G3/4: 3,3%)	
Blóð og eitlar	Hlutleysiskyrningafæð (G3/4: 32%); Blóðleysi (G3/4: 4,9%)	Blóðflagnafæð; (G3/4: 0,6%); Hlutleysiskyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita
Ónæmiskerfi		Ofnæmi (G3/4: 0,6%)
Efnaskipti og næring	Lýstarleysi (G3/4: 0,6%)	
Taugakerfi	Útlægur skyntaugakvilli (G3/4: 1,2%); Bragðtruflun (G3/4: 0%)	Útlægur hreyfitaugakvilli (G3/4: 0%)
Augu		Aukið tárarennslí (G3/4: 0,6%)
Hjarta		Minnkuð starfsemi vinstri slegils (G3/4: 0,3%)
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Blóðnasir (G3/4: 0%); Andnauð (G3/4: 0,6%); Hósti (G3/4: 0%)
Meltingarfæri	Ógleði (G3/4: 2,4%); Niðurgangur (G3/4: 1,2%); Munnbólga/kokkbólga (G3/4: 0,9%); Uppköst (G3/4: 1,2%)	
Húð og undirhúð	Hárlos; Breytingar á nöglum (engin alvarleg tilvik)	Útbrot/húðflögnun (G3/4: 0,3%)
Stoðkerfi og stoðvefur		Vöðvaverkir (G3/4: 0,3%); Liðverkir (G3/4: 0,3%)
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Preyta (G3/4: 3,9%); Vökvasöfnun (alvarleg tilvik 0,6%)	

Eftirmeðferð með Docetaxel 75 mg/m² samhliða doxórubicíni og cýklófosfamíði hjá sjúklingum með brjóstakrabbæin sem breiðst hefur til eitla (TAX 316) og sem ekki hefur breiðst til eitla (GEICAM 9805) – sameiginlegar upplýsingar:

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir	Sjaldgæfar aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking (G3/4: 2,4%); Hlutleysiskyrningafæð ásamt sýkingu. G3/4 2,7%		
Blóð og eitlar	Blóðleysi (G3/4: 3%); Hlutleysiskyrningafæð (G3/4: 59,2%); Blóðflagnafæð (G3/4: 1,6%); Hlutleysiskyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita (G3/4: NA)		
Ónæmiskerfi		Ofnæmi (G3/4: 0,6%)	
Efnaskipti og næring	Lystarleysi (G3/4: 1,5%)		
Taugakerfi	Bragðtruflun (G3/4: 0,6%); Útlægur skyntaugakvilli (G3/4: 0,1%)	Útlægur hreyfitaugakvilli (G3/4: 0%);	Yfirlið (G3/4: 0%); Eituráhrif á taugar (G3/4: 0%); Svefnhöfgi (G3/4: 0%)
Augu	Tárubólga (G3/4: <0,1%)	Aukin táraseyting (G3/4: 0,1%);	
Hjarta		Hjartsláttartruflanir (G3/4: 0,2%);	
Æðar	Hitasteypa (G3/4: 0,5%)	Lágþrýstingur (G3/4: 0%); Bláæðabólga (G3/4: 0%)	Vessabjúgur (G3/4: 0%)
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Hósti (G3/4: 0%)	
Meltingarfæri	Ógleði (G3/4: 5,0%); Munnbólga (G3/4: 6,0%); Uppköst (G3/4: 4,2%); Niðurgangur (G3/4: 3,4%); Hægðatregða (G3/4: 0,5%)	Kviðverkir (G3/4: 0,5%)	Ristilbólga/garnabólga/gatmyndun í stórgirni
Húð og undirhúð	Hárlos (G3/4: <0,1%); Húðkvilli (G3/4: 0,6%); Breytingar á nöglum (G3/4: 0,4%)		
Stoðkerfi og stoðvefur	Vöðvaverkir (G3/4: 0,7%); Liðverkir (G3/4: 0,2%)		
Æxlunarfæri og brjóst	Tíðateppa (G3/4: NA)		

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir	Sjaldgæfar aukaverkanir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þróttleysi (G3/4: 10,0%); Hiti (G3/4: NA); Bjúgur á útlimum (G3/4: 0,2%)		
Rannsóknaniðurstöður	Þyngdaraukning eða þyngdartap (G3/4: 0,3%)	Þyngdaraukning (G3/4: 0%); Þyngdartap (G3/4: 0,2%);	

Taugakerfi:

Í ljós kom að aukaverkanir á skyntaugar héldu áfram þann tíma sem eftirfylgni fór fram hjá 9 sjúklingum af 73 sjúklingum sem voru með aukaverkanir á skyntaugar í lok lyfjameðferðarinnar, en eftirfylgni var að miðgildi 55 mánuðir.

Hjarta:

Tilkynnt hefur verið um hjartabilun hjá 18 af 1276 sjúklingum eftir meðferð. Í rannsókn á brjóstakrabbameini sem breiðst hefur til eitla (TAX316) lést einn sjúklingur í hvorum meðferðarhópi vegna hjartabilunar

Húð og undirhúð:

Í ljós kom að hárlós hélt áfram þann tíma sem eftirfylgni fór fram hjá 25 sjúklingum af 736 sjúklingum sem voru með hárlós í lok lyfjameðferðarinnar.

Æxlunarfæri og brjóst:

Tíðateppa var viðvarandi þann tíma sem eftirfylgni fór fram hjá 133 sjúklingum af 233 sjúklingum sem voru með tíðateppu í lok lyfjameðferðarinnar, en eftirfylgni var að miðgildi 55 mánuðir.

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:

Í ljós kom að bjúgur í útlimum hélt áfram þann tíma sem eftirfylgni fór fram hjá 18 sjúklingum af 112 sjúklingum sem voru með bjúg í útlimum í lok lyfjameðferðarinnar í rannsókninni TAX316, en vessabjúgur hélt áfram hjá 4 af 5 sjúklingum með vessabjúg í lok lyfjameðferðarinnar í rannsókninni GEICAM 9805.

Bráðahvítblæði / mergmisþroski

Í meðal eftirfylgnitíma sem nam 77 mánuðum, kom bráðahvítblæði fram hjá 1 af 532 sjúklingum (0,2%) sem fengu docetaxel, doxórubicín og cýklófosfamíð GEICAM 9805 rannsókninni. Ekki var tilkynnt um nein tilfelli hjá sjúklingum sem fengu flúoróuracíl, doxórubicín og cýklófosfamíð. Enginn sjúklingur greindist með mergmisþroska í hvorugum meðferðarhópnum.

Taflan hér fyrir neðan sýnir að það dró úr tíðni 4. stigs hlutleysiskyrningafæðar, hlutleysiskyrningafæðar samfara hækkuðum líkamshita og hlutleysiskyrningafæð ásamt sýkingu hjá sjúklingum sem fengu fyrirbyggjandi G-CSF meðferð eftir að hún var gerð skyldubundin í TAC hluta GEICAM rannsóknarinnar.

Neutropenic complications in patients receiving TAC with or without primary G-CSF prophylaxis (GEICAM 9805)

	Without primary G-CSF prophylaxis (n = 111) n (%)	With primary G-CSF prophylaxis (n = 421) n (%)
Hlutleysiskyrningafæð (Grade 4)	104 (93,7)	135 (32,1)
Hlutleysiskyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita	28 (25,2)	23 (5,5)
Hlutleysiskyrningafæð ásamt	14 (12,6)	21 (5,0)

sýkingu		
Hlutleysiskyrningafæð ásamt sýkingu (3.-4. stigs)	2 (1,8)	5 (1,2)

Dócetaxel 75 mg/m² gefið ásamt cisplatíni og 5-flúóórúracíli við kirtilkrabbameini í maga:

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Hlutleysiskyrningafæð ásamt sýkingu; Sýking (G3/4: 11,7%)	
Blóð og eitlar	Blóðleysi G3/4: 20,9%); Hlutleysiskyrningafæð (G3/4: 83,2%); Blóðflagnafæð (G3/4: 8,8%); Hlutleysiskyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita	
Ónæmiskerfi	Ofnæmi (G3/4: 1,7)	
Efnaskipti og næring	Lystarleysi (G3/4: 11,7%)	
Taugakerfi	Útlægur skyntaugakvilli (G3/4: 8,7%)	Sundl (G3/4: 2,3%); Útlægur hreyfitaugakvilli (G3/4: 1,3%)
Augu		Aukið tárarennslí (G3/4: 0%)
Eyru og vöfundarhús		Heyrnarskerðing (G3/4: 0%)
Hjarta		Hjartsláttartruflanir (G3/4: 1,0%)
Meltingarfæri	Niðurgangur (G3/4: 19,7%); Ógleði (G3/4: 16%); Munnbólga (G3/4: 23,7%); Uppköst (G3/4: 14,3%)	Hægðatregða (G3/4: 1,0 %); Verkir í meltingarfærum (G3/4: 1,0%); Vélindisbólga/ kyngingartregða/ kyngingarsársauki (G3/4: 0,7%)
Húð og undirhúð	Hárlos (G3/4: 4,0%)	Útbrot með kláða (G3/4: 0,7%); Breytingar á nöglum (G3/4: 0,7%); Húðflögnun (G3/4: 0%)
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Svefnhöfgi (G3/4: 19,0%); Hiti (G3/4: 2,3%); Vökvasöfnun (alvarleg tilvik/lífshættuleg: 1%)	

Blóð og eitlar:

17,2% sjúklinga fengu hlutleysiskyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita og 13,5% sjúklinga fengu hlutleysiskyrningafæð ásamt sýkingu óháð notkun G-CSF. G-CSF var notað sem viðbótar fyrirbyggjandi meðferð hjá 19,3% sjúklinga (í 10,7% meðferðarlotum). 12,1% sjúklinga fengu hlutleysiskyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita og 3,4% sjúklinga fengu hlutleysiskyrningafæð ásamt sýkingu þegar sjúklingunum var gefið G-CSF sem fyrirbyggjandi meðferð og 15,6% sjúklinga fengu hlutleysiskyrningafæð ásamt hækkuðum líkamshita og 12,9% sjúklinga fengu

hlutleysiskyrningafæð ásamt sýkingu, sem fengu ekki G-CSF sem fyrirbyggjandi meðferð (sjá kafla 4.2).

Dócetaxel 75 mg/m² gefið ásamt cisplatíni og 5-flúóórúracíli við krabbameini (á höfði og hálsi):

- Upphafskrabbameinslyfjameðferð og geislameðferð í kjölfarið (TAX 323)

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir	Sjaldgæfar aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking (G3/4: 6,3%); Hlutleysiskyrningafæð ásamt sýkingu		
Æxli, góðkynja og illkynja æxli (einnig blöðrur og separ)		Verkir vegna; krabbameins (G3/4: 0,6%)	
Blóð og eitlar	Hlutleysiskyrningafæð (G3/4: 76,3%); Blóðleysi (G3/4: 9,2%); Blóðflagnafæð (G3/4: 5,2%)	Hlutleysiskyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita	
Ónæmiskerfi		Ofnæmi (ekki alvarlegt)	
Efnaskipti og næring	Lystarleysi (G3/4: 0,6%)		
Taugakerfi	Breyting á bragðskyni/breyting á lyktarskyni Útlægur skyntaugakvilli (G3/4: 0,6%)	Sundl	
Augu		Aukið tárarennslí; Tárubólga	
Eyru og völundarhús		Heyrnarskerðing	
Hjarta		Blóðþurrðarsjúkdómur í hjarta (G3/4: 1,7%)	Hjartsláttartruflanir (G3/4: 0,6%)
Æðar		Bláæðakvillar (G3/4: 0,6%)	
Meltingarfæri	Ógleði (G3/4: 0,6%); Munnbólga (G3/4: 4,0%); Niðurgangur (G3/4: 2,9%); Uppköst (G3/4: 0,6%)	Hægðatregða; Vélindisbólga/ kyngingartregða/ kyngingarsársauki (G3/4: 0,6%); Kviðverkir; Meltingaróþægindi; Blæðingar í meltingarvegi (G3/4: 0,6%)	
Húð og undirhúð	Hárlos (G3/4: 10,9%)	Útbrot með kláða; Húðþurrkur; Húðflögnun (G3/4: 0,6%)	
Stoðkerfi og stoðvefur		Vöðvaþrautir (G3/4: 0,6%)	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Svefnhöfgi (G3/4: 3,4%); Híti (G3/4: 0,6%); Vökvasöfnun; Bjúgur		
Rannsóknaniðurstöður		Þyngdaraukning	

• Upphafskrabbameinslyfjameðferð og krabbameinslyfja- og geislameðferð í kjölfarið (TAX 324)

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir	Sjaldgæfar aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking (G3/4: 3,6%)	Hlutleysiskyrningafæð ásamt sýkingu	
Æxli, góðkynja og illkynja æxli (einnig blöðrur og separ)		Verkir vegna krabbameins (G3/4: 1,2%)	
Blóð og eitlar	Hlutleysiskyrningafæð (G3/4: 83,5%); Blóðleysi (G3/4: 12,4%); Blóðflagnafæð (G3/4: 4,0%) Hlutleysiskyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita		
Ónæmiskerfi			Ofnæmi
Efnaskipti og næring	Lystarleysi (G3/4: 12,0%)		
Taugakerfi	Breyting á bragðskyni/breyting á lyktarskyni (G3/4: 0,4%); Útlægur skyntaugakvilli (G3/4: 1,2%).	Sundl (G3/4: 2,0%); Útlægur hreyfitaugakvilli (G3/4: 0,4%)	
Augu		Aukið tárarennslí	Tárubólga
Eyru og vöndarhús	Heyrnarskerðing (G3/4: 1,2%)		
Hjarta		Hjartsláttartruflanir (G3/4: 2,0%)	Blóðþurrð í hjarta
Æðar			Bláæðakvillar
Meltingarfæri	Ógleði (G3/4: 13,9%); Munnbólga (G3/4: 20,7%); Uppköst (G3/4: 8,4%) Niðurgangur (G3/4: 6,8%); Vélindisbólga/kyngingartregða/kyngingarsársauki (G3/4: 12,0%); Hægðatregða (G3/4: 0,4%)	Meltingartruflanir (G3/4: 0,8%); Meltingaróþægindi (G3/4: 1,2%); Blæðingar í meltingarvegi (G3/4: 0,4%)	
Húð og undirhúð	Hárlos (G3/4: 4,0%); Útbrot með kláða	Húðþurrkur; Húðflögnun	
Stoðkerfi og stoðvefur		Vöðvaþrautir (G3/4:0,4%)	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Svefnhöfgi (G3/4: 4,0%); Hiti (G3/4: 3,6%); Vökvasöfnun (G3/4: 1,2%); Bjúgur (G3/4: 1,2%)		
Rannsóknaniðurstöður	Þyngdartap		Þyngdaraukning

Reynsla eftir markaðssetningu:

Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ):

Örsjaldan hefur verið skýrt frá bráðu kyrningahvítblæði og mergmisproska (myelodysplastic syndrome) í tengslum við dócetaxel þegar það hefur verið notað ásamt öðrum krabbameinslyfjum og/eða geislameðferð.

Blóð og eitlar:

Skýrt hefur verið frá beinmergsbælingu og öðrum aukaverkunum á blóð. Skýrt hefur verið frá dreifðri blóðstorknun (DIC), oft í tengslum við sýkласótt eða víðtæka líffærabilun.

Ónæmiskerfi:

Skýrt hefur verið frá nokkrum tilvikum um bráðaofnæmislost, stundum banvænu.

Taugakerfi:

Í nokkrum tilvikum hefur rykkjakrampi (convulsion) eða tímabundið meðvitundarleysi komið fram við dócetaxelgjöf. Þessar verkanir koma stundum fram meðan á innrennsli lyfsins stendur.

Augu:

Örsjaldan hefur verið skýrt frá tímabundnum sjóntruflunum (leiftri, ljósglömpum, sjónsviðseyðum), sem koma að jafnaði fram meðan á innrennsli lyfsins stendur og í tengslum við ofnæmi. Þessar truflanir hurfu þegar innrennsli var hætt. Stöku sinnum hefur verið skýrt frá tárarensli ýmist með eða án tárubólgu og örsjaldan hefur verið skýrt frá stíflu í tárögöngum sem hefur valdið miklu tárarensli.

Eyru og völungarhús:

Skýrt hefur verið frá eitruverkunum á eyru, heyrnartruflunum og/eða heyrnartapi, en það er mjög sjaldgæft.

Hjarta:

Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilvikum um hjartadrep.

Æðar:

Skýrt hefur verið frá segareki í bláæðum, en það er mjög sjaldgæft.

Öndunarferi, brjósthól og miðmæti:

Mjög sjaldan hefur verið skýrt frá bráðu andnaðarheilkenni (acute respiratory distress syndrome) og millivefslungnabólgu (interstitial pneumonitis) og bandvefsmýndun í lungum (pulmonary fibrosis). Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilvikum um geislunarlungnabólgu hjá sjúklingum sem eru samtímis í geislameðferð.

Meltingarfæri:

Mjög sjaldan hefur verið greint frá vessapurrd vegna vökvataps frá görnunum, gatmyndun í meltingarvegi, ristilbólgu vegna blóðpurrdar, ristilbólgu og garna- og ristilbólgu af völdum hlutleysiskyrningafæðar. Skýrt hefur verið frá garnastíflu og þarmateppu, en það er mjög sjaldgæft.

Lifur og gall:

Örsjaldan hefur verið greint frá lifrabólgu, stundum banvænni, einkum hjá sjúklingum sem eru fyrir með lifrarsjúkdóm.

Húð og undirhúð:

Örsjaldan hefur verið greint frá helluroða í húð (cutaneous lupus erythematosus) og útbrotum með blöðrum (bullous eruptions) í tengslum við dócetaxel eins og regnbogaróðasótt (erythema multiforme), Stevens-Johnson heilkenni, drepi í húðþekju (toxic epidermal necrolysis). Í sumum tilvikum geta aðrir samhliða þættir stuðlað að þróun þessara áhrifa. Greint hefur verið frá herslishúðlúkum breytingum vegna dócetaxels venjulega að undangengnum útlægum vessabjúg.

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:

Mjög sjaldan hefur verið greint frá endurkomu geislaáhrifa (radiation recall) fyrirbæri.

Bráð þvagþurrð (oliguria) eða lágur blóðþrýstingur hefur ekki fylgt í kjölfar vökvasöfnunar. Mjög sjaldan hefur verið skýrt frá vessaþurrð (dehydration) og lungnabjúg.

4.9 Ofskömmtnun

Greint hefur verið frá nokkrum tilvikum ofskömmtnunar. Ekkert þekkt mótefni er til við ofskömmtnun dócetaxels. Við ofskömmtnun á að leggja sjúkling inn á gjörgæslu og fylgjast grannt með mikilvægustu líkamsstarfsemi. Við ofskömmtnun má búast við því að aukaverkanir versni. Þær aukaverkanir sem einkum má búast við vegna ofskömmtnunar eru beinmergsbæling, eiturverkanir á úttaugar og bólga í slímu. Gefa skal sjúklingum lækningalegan skammt af G-CSF eins fljótt og auðið er þegar ljóst er að um ofskömmtnun er að ræða. Veita skal viðeigandi meðferð við öðrum einkennum eins og þörf er á.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: taxön, ATC flokkur: L01CD 02.

Forklínískar upplýsingar

Dócetaxel er ælshemjandi lyf, sem verkar með því að stuðla að fjölliðun túbúlíns í stöðugar örpiplur (microtubuli) og hindrar klofning þeirra og dregur þannig umtalsvert úr fríu magni túbúlíns. Binding dócetaxels við örpiplur hefur engar breytingar á fjölda trefjuþráða (protofilaments) í för með sér.

Í *in vitro* rannsóknum hefur komið í ljós að dócetaxel eyðileggur örpiplakerfi frumunnar sem er forsenda kjarnaskiptingar og starfsemi frumunnar í millifasa.

Í ljós kom að dócetaxel hefur frumdrepanði áhrif *in vitro* á ýmsar frumulínur æsla úr músun og mönnum svo og á nýtekin sýni af æxlisfrumun úr mönnum í einræktunarprófum. Há þéttni dócetaxels næst í innanfrumuvökva og helst það lengi í frumunni. Enn fremur kom fram að dócetaxel er virkt gegn sumum en þó ekki öllum frumulínum, sem mynda mjög mikið af p-glykópróteini, en það er mælt með „fjölyfjapölnu“ geni (multidrug resistance gene). *In vivo* er virkni dócetaxels óháð meðferðarmynstri og í tilraunum hefur komið í ljós að það hefur breiðvirka frumdrepanði verkun gegn ígræddum langt gengnum æxlum úr músun og mönnum.

Klínískar upplýsingar

Brjóstakrabbamein

Dócetaxel gefið ásamt doxórúbisíni og cýklófosfamíði: viðbótarmeðferð

Sjúklingar með skurðtækt brjóstakrabbamein sem breiðst hefur til eitla (node-positive) (TAX 316) Upplýsingar úr fjölsetra, opinni slembivalrannsókn styðja notkun dócetaxels sem viðbótarmeðferð hjá sjúklingum á aldrinum 18 til 70 ára með skurðtækt brjóstakrabbamein sem breiðst hefur til eitla og $KPS \geq 80\%$. Eftir flokkun í samræmi við fjölda jákvæðra eitla (1-3, 4+) var 1.491 sjúklingi raðað með slembivali og fengu þeir annað hvort dócetaxel 75 mg/m^2 , sem gefið var 1 klst. eftir gjöf 50 mg/m^2 af doxórúbisíni og 500 mg/m^2 af cýklófosfamíði (TAC hópur) eða 50 mg/m^2 af doxórúbisíni og í kjölfar þess 500 mg/m^2 af flúoróúrasíli og 500 mg/m^2 af cýklófosfamíði (FAC hópur). Báðar lyfjameðferðirnar voru gefnar einu sinni á 3 vikna fresti í 6 meðferðarlotum. Dócetaxel var gefið með innrennsli á 1 klst., öll önnur lyf voru gefin með inndælingu í bláæð á degi 1. G-CSF var gefið sem seinni forvörn sjúklingum sem fengu alvarlega hlutleysiskyrningafæð (hlutleysiskyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita, langvarandi hlutleysiskyrningafæð eða sýkingu). Sjúklingum í TAC hópnum var gefið fyrirbyggjandi sýklalyf, cíprófloxacín 500 mg til inntöku tvisvar sinnum á dag í 10 daga og var lyfjagjöf hafin á degi 5 í hverri meðferðarlotu eða sambærilegt lyf. Eftir að síðustu meðferðarlotu með krabbameinslyfjum lauk var sjúklingum, sem voru með jákvæða estrógen og/eða prógesterón viðtaka, gefið 20 mg af tamoxífeni daglega í allt að 5 ár í báðum meðferðarhópnum. Til viðbótar var

geislameðferð beitt í samræmi við leiðbeiningar sem voru í gildi á þeim stofnunum sem tóku þátt í rannsókninni og var hún notuð á 69% þeirra sjúklinga, sem fengu TAC og á 72% þeirra sjúklinga, sem fengu FAC.

Milligreining (interim analysis) var gerð á gögnum eftir eftirfylgni sem var 55 mánuðir að miðgildi. Sýnt var fram á marktækt lengra sjúkdómsfrítt tímabil hjá TAC hópnum samanborið við FAC hópinn. Tíðni endurkomu sjúkdómsins eftir 5 ár var lægri hjá sjúklingum sem fengu TAC samanborið við þá sem fengu FAC (25% á móti 32%), þ.e. lækkun á raunáhættu var 7% ($p = 0,001$). Heildarlifun eftir 5 ár var einnig marktækt meiri hjá þeim sem fengu TAC samanborið við þá sem fengu FAC (87% á móti 81%), þ.e. lækkun á raunáhættu á dauðsfalli var 6% ($p = 0,008$). Gerð var greining á undirhópum sjúklinga í TAC-meðferð samkvæmt fyrirfram skilgreindum þáttum sem hafa áhrif á batahorfur.

Undirhópar	Fjöldi sjúklinga	Lifun án sjúkdóms			Heildarlifun		
		Áhættu-hlutfall*	95% CI	p=	Áhættu-hlutfall*	95% CI	p=
Fjöldi jákvæðra eitla							
Alls	745	0,72	0,59-0,88	0,001	0,70	0,53-0,91	0,008
1-3	467	0,61	0,46-0,82	0,0009	0,45	0,29-0,70	0,0002
4+	278	0,83	0,63-1,08	0,17	0,94	0,66-1,33	0,72

*áhættuhlutfall innan við 1 á við að TAC er tengt lengri lifun án sjúkdóms og heildarlifun í samanburði við FAC

Jákvæð áhrif TAC voru ekki sönnuð hjá sjúklingum með 4 eða fleiri jákvæða eitla (37% af heildarþýðinu) við milligreininguna. Áhrifin virðast vera minni en hjá sjúklingum með 1-3 jákvæða eitla. Hlutfall ávinnings/áhættu var ekki að fullu skilgreint hjá sjúklingum með 4 eða fleiri jákvæða eitla við þessa greiningu.

Sjúklingar með skurðtækt brjóstakrabbamein sem breiðst hefur til eitla (node-positive) sem eru hæfir til að fara í lyfjameðferð (GEICAM 9805)

Gögn frá fjölsetra, opinni og slembiraðaðri rannsókn styðja notkun á docetaxel í viðbótarmeðferð sjúklinga með skurðtækt brjóstakrabbamein sem breiðst hefur til eitla (node-positive) sem eru hæfir til að fara í lyfjameðferð. 1060 sjúklingum var slembiraðað til að fá annað hvort docetaxel 75 mg/m² sem var gefið 1 klukkustund á eftir doxórubicíni 50 mg/m² og cýklófosfamíði 500 mg/m² (539 sjúklingar í TAC hlutanum), eða cýklófosfamíð 50 mg/m² fylgt eftir með fluoróúracíli 500 mg/m² og cýklófosfamíði 500 mg/m² (521 sjúklingar í FAC hlutanum), sem viðbótarmeðferð fyrir sjúklinga með skurðtækt brjóstakrabbamein sem breiðst hefur til eitla (node-positive) sem eru í mikilli hættu á bakslagi samkvæmt mælikvarða 1998 St. Gallen (stærð æxla > 2 cm og/eða neikvætt ER og PR og/eða hátt vefjafræðilegt/kjarna stig (2. eða 3. stig) og/eða á aldrinum < 35 ára). Báðar lyfjameðferðirnar fóru fram á 3 vikna fresti í 6 meðferðarhringjum. Docetaxel var gefið inn sem 1 klukkustunda innrennsli, öll önnur lyf voru gefin inn í bláæð á 1. degi á þriggja vikna fresti. Fyrirbyggjandi G-CSF meðferð var gerð skyldubundinn í TAC hlutanum eftir að 230 sjúklingum var slembiraðað. Það dró úr tíðni 4. stigs hlutkyrningafæðar, hlutleysiskyrningafæðar samfara hækkuðum líkamshita og hlutleysiskyrningafæðar ásamt sýkingu hjá sjúklingum sem fengu fyrirbyggjandi G-CSF meðferð (sjá kafla 4.8). Eftir síðustu meðferðarhringi lyfjameðferðar í báðum hópum fengu sjúklingar með ER+ og/eða PgR+ æxli tamoxifen 20 mg einu sinni á dag í allt að 5 ár. Viðbótar geislameðferð fór fram samkvæmt leiðbeiningum hverrar stofnunar fyrir sig og slíka meðferð fengu 57,3% sjúklingar sem fengu TAC og 51,2% sjúklinga sem fengu FAC.

Miðgildi eftirfylgni var 77 mánuðir. Sýnt var fram á umtalsvert lengri lifun án sjúkdóms í TAC hópnum í samanburði við FAC hópinn. Hjá TAC-meðhöndluðum sjúklingum kom fram um 32% minnkun á hættu á bakslagi í samanburði við sjúklinga meðhöndluðum með FAC (áhættuhlutfall = 0,68, 95% CI (0,49-0,93), $p = 0,01$). Heildarlifun (OS) var einnig lengri hjá TAC hópnum, þar sem hætta á dauðsföllum minnkaði um 24% í samanburði við FAC hópinn (áhættuhlutfall = 0,76, 95% CI (0,46-1,26, $p = 0,29$). Hinsvegar var ekki marktækur munur á dreifingu heildarlifunar (OS) á milli hópanna.

Undirhópar TAC-meðhöndlaðra sjúklinga voru greindir samkvæmt fyrirfram ákvörðuðum megin áhrifaþáttum (sjá töfluna hér á eftir):

Rannsóknargreining á sjúklingum með brjóstakrabbamein sem breiðst hefur til eitla (node-positive) (Meðferðarákvörðunargreining (Intent-to-Treat Analysis))

Lifun án sjúkdóms			
Undirhópur sjúklinga	Fjöldi sjúklinga í TAC-hópi	Áhættuhlutfallo*	95% CI
Overall	539	0,68	0,49-0,93
Aldursflokkur 1			
<50 years	260	0,67	0,43-1,05
≥50 years	279	0,67	0,43-1,05
Aldursflokkur 2			
<35 years	42	0,31	0,11-0,89
≥35 years	497	0,73	0,52-1,01
Staða hormónaviðtaka			
Neikvæð	195	0,7	0,45-1,1
Jákvæð	344	0,62	0,4-0,97
Stærð æxlis			
≤2 cm	285	0,69	0,43-1,1
>2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Vefjafræðilegt stig			
1. stig (þ.m.t. stig sem ekki var metið)	64	0,79	0,24-2,6
2. stig	216	0,77	0,46-1,3
3. stig	259	0,59	0,39-0,9
Staða tíðahvarfa			
Fyrir tíðahvörf	285	0,64	0,40-1
Eftir tíðahvörf	254	0,72	0,47-1,12

* áhættuhlutfall (TAC/FAC) sem er minna en 1 bendir til að TAC tengist lengri lifun á sjúkdóms í samanburði við FAC.

Könnunargreiningar á lifun án sjúkdóms hjá undirhópum sem standast 2009 viðmið St. Gallen Varðandi lyfjameðferð – (ITT þýði) voru framkvæmdar og má sjá hér á eftir

Undirhópar	Áhættuhlutfall			p-gildi
	TAC (n=539)	FAC (n=521)	(TAC/FAC) (95% CI)	
Stenst viðeigandi ábendingu fyrir lyfjameðferð ^a				
Nei	18/214 (8,4%)	26/227 (11,5%)	0,796 (0,434 – 1,459)	0,4593
Já	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0,606 (0,42 – 0,877)	0,0072

TAC = docetaxel, doxórubicín og cýklófosfamíð
 FAC = 5-flúoróúracíl, doxórubicín og cýklófosfamíð
 CI = vikmörk; ER = estrógenviðtaki
 PR = prógesterónviðtaki
^aER/PR-neikvætt eða 3. gráðu eða stærð æxlis >5 cm

Áætlað áhættuhlutfall var reiknað með Cox áhættuhlutfallslíkani þar sem meðferðarhópurinn var liður.

Dócetaxel gefið eitt sér

Gerðar hafa verið tvær 3. stigs samanburðarrannsóknir með slembivali, þar sem ráðlagður skammtur af dócetaxeli, 100 mg/m² líkamsyfirborðs, var gefinn á þriggja vikna fresti. Sjúklingarnir voru með brjóstakrabbamein með meinvörpum. Þátttakendur í rannsóknunum voru annars vegar 326 sjúklingar, sem höfðu áður verið meðhöndlaðir með alkýlerandi efnum án árangurs og hins vegar 392 sjúklingar, sem höfðu áður verið meðhöndlaðir með antracyklínunum án árangurs.

Hjá sjúklingum, sem höfðu verið meðhöndlaðir með alkýlerandi efnum án árangurs, var gerður samanburður á dócetaxeli og doxórúbisíni (75 mg/m² á þriggja vikna fresti). Dócetaxel hafði ekki áhrif á heildarlíf tíma (15 mánuðir fyrir dócetaxel samanborið við 14 mánuði fyrir doxórúbisín, $p = 0,38$), né á þann tíma sem leið þar til sjúkdómurinn tók að versna (27 vikur fyrir dócetaxel samanborið við 23 vikur fyrir doxórúbisín, $p = 0,54$) en jók svörunartíðni (52% samanborið við 37,4%, $p = 0,01$) og stytta þann tíma sem leið þar til áhrif á æxlið komu fram (12 vikur samanborið við 23 vikur, $p = 0,007$). Þrír sjúklingar (2%) sem fengu dócetaxel urðu að hætta meðferð vegna vökvasöfnunar en 15 sjúklingar (9%) sem fengu doxórúbisín urðu að hætta meðferð vegna eiturverkana á hjarta (þrír sjúklingar dóu vegna hjartabilunar).

Hjá sjúklingum, sem höfðu verið meðhöndlaðir með antracyklínunum án árangurs, var gerður samanburður á dócetaxeli og mítómýsín C og vínblastíni (12 mg/m² á 6 vikna fresti og 6 mg/m² á 3 vikna fresti). Dócetaxel jók svörunartíðni (33% samanborið við 12%, $p < 0,0001$), lengd tíma þar til sjúkdómurinn tók að versna (19 vikur samanborið við 11 vikur, $p = 0,0004$) og sjúklingar lifðu lengur (11 mánuði samanborið við 9 mánuði, $p = 0,01$).

Í þessum tveimur 3. stigs rannsóknum var öryggi af notkun dócetaxels í samræmi við það öryggi sem kom fram í 2. stigs rannsóknum (sjá kafla 4.8).

Opin, fjölsetra, 3. stigs rannsókn með slembivali var gerð til að bera saman meðferð með dócetaxeli einu sér og paclitaxeli við meðferð á langt gengnu brjóstakrabbameini hjá sjúklingum þar sem antracyklín hafði verið notað við fyrri meðferð. Alls var 449 sjúklingum raðað með slembivali og fengu þeir annað hvort 100 mg/m² skammt af dócetaxeli einu sér, sem gefið var með innrennsli á 1 klst. eða 175 mg/m² skammt af paclitaxeli, sem gefið var með innrennsli á 3 klst. Báðar meðferðirnar voru gefnar á 3 vikna fresti.

Án þess að hafa áhrif á fyrsta endapunkt, þ.e. hlutfall heildarsvörunar (32% borið saman við 25%, $p = 0,10$), jók dócetaxel miðgildi þess tíma þar til sjúkdómurinn tók að versna (24,6 vikur borið saman við 15,6 vikur; $p < 0,01$) og miðgildi lifunar (15,3 mánuðir borið saman við 12,7 mánuði; $p = 0,03$). Fleiri aukaverkanir af gráðu 3/4 sáust hjá þeim, sem fengu dócetaxel eitt sér (55,4%) samanborið við þá sem fengu paclitaxel (23,0%).

Dócetaxel gefið ásamt doxórúbisíni

Gerð hefur verið ein stór 3. stigs slembivalrannsókn á 429 sjúklingum með krabbamein með meinvörpum sem ekki höfðu áður verið meðhöndlaðir með krabbameinslyfjum. Ýmist var doxórúbisín gefið (50 mg/m²) ásamt dócetaxeli (75 mg/m²) (AT hópur) eða doxórúbisín (60 mg/m²) ásamt cýklófosfamíði (600 mg/m²) (AC hópur). Í báðum tilvikum voru lyfin gefin á degi 1 á þriggja vikna fresti.

- Tími þar til sjúkdómurinn versnaði (TTP (time to progression)) var marktækt lengri hjá AT hópnun samanborið við AC hópin, $p = 0,0138$. Miðgildi TTP var 37,3 vikur (95% CI :33,4-42,1) hjá AT hópnun og 31,9 vikur (95% CI :27,4-36,0) hjá AC hópnun.
- Heildarsvörun (ORR (overall response rate)) var marktækt meiri hjá AT hópnun samanborið við AC hópin, $p = 0,009$. ORR var 59,3 % (95 % CI : 52,8 - 65,9) hjá AT hópnun samanborið við 46,5 % (95 % CI : 39,8 - 53,2) hjá AC hópnun.

Í þessari rannsókn var tíðni alvarlegrar hlutleysiskyrningafæðar meiri hjá AT hópnun en hjá AC hópnun (90% samanborið við 68,6%), einnig hlutleysiskyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita

(33,3% samanborið við 10%), sýking (8% samanborið við 2,4%), niðurgangur (7,5% samanborið við 1,4%), þröttleysi (8,5% samanborið við 2,4%) og verkir (2,8% samanborið við 0%). Á hinn bóginn var tíðni alvarlegs blóðleysis meiri hjá AC hópnum en hjá AT hópnum (15,8% samanborið við 8,5%) og auk þess var tíðni alvarlegra eiturverkana á hjarta meiri: Hjartabilun (3,8% samanborið við 2,8%), heildarminnkun fráfallsbrots vinstra slegils (LVEF) $\geq 20\%$ (13,1% samanborið við 6,1%), heildarminnkun LVEF $\geq 30\%$ (6,2% samanborið við 1,1%). Einn sjúklingur úr AT hópnum lést vegna eiturverkana (vegna hjartabilunar) og 4 sjúklingar úr AC hópnum (einn vegna sýklasóttarlosts og þrjú vegna hjartabilunar).

Lífsgæði voru metin í báðum hópnum samkvæmt EORTC spurningalista og voru niðurstöður sambærilegar og stöðugar meðan á meðferð stóð svo og við eftirfylgni.

Dócetaxel gefið ásamt trastuzumabi

Notkun dócetaxels ásamt trastuzumabi var rannsökuð við meðferð hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein með meinvörpum þegar æxlin yfirtjá HER2 og þeir hafa ekki áður fengið meðferð með krabbameinslyfjum við sjúkdómi með meinvörpum. Eitt hundrað áttatíu og sex sjúklingar voru valdir með slembivali og fengu dócetaxel (100 mg/m²) ásamt eða án trastuzumabs; 60% sjúklinganna fengu fyrst antrasýklín sem viðbótarmeðferð við krabbameinslyfjameðferð. Dócetaxel auk trastuzumabs var virkt hjá sjúklingum hvort sem þeir höfðu áður fengið antrasýklín sem viðbótarmeðferð eða ekki. Aðalmæliaðferð til að ákvarða HER2 jákvæðni í þessari grundvallarrannsókn var mótefnalitun vefja (immunohistochemistry (IHC)). Lítil hluti sjúklinganna var mældur með því að nota „fluorescence in-situ hybridization“ (FISH). Í þessari rannsókn höfðu 87% sjúklinganna sjúkdóm sem var IHC 3+ og 95% sjúklinganna sem voru þátttakendur voru með sjúkdóm sem var IHC 3+ og/eða FISH jákvæður. Niðurstöður um virkni eru dregnar saman í eftirfarandi töflu:

Kennistærð	Dócetaxel ásamt trastuzumabi ¹ n = 92	Dócetaxel ¹ n = 94
Hlutfall svörunar (95% CI)	61% (50-71)	34% (25-45)
Miðgildi þess tíma sem svörun varir (mánuðir) (95% CI)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
Miðgildi TTP* (mánuðir) (95% CI)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Miðgildi lifunar (mánuðir) (95% CI)	30,5 ² (26,8-ne)	22,1 ² (17,6-28,9)

*TTP = time to progression= tími þar til sjúkdómur versnar; „ne“ táknar að ekki var hægt að meta niðurstöðu eða hún hafði ekki enn náðst.

¹Greining að fullu ákveðin („intent-to-treat“)

² Áætlað miðgildi lifunar

Dócetaxel gefið ásamt capecitabíni

Gögn úr einni 3. stigs klínískri, fjölsetra, samanburðarrannsókn með slembivali styður notkun dócetaxels ásamt capecitabíni til meðferðar á sjúklingum með langt-gengið brjóstakrabbamein sem er staðbundið eða með meinvörpum þegar ekki hefur fengist svörun við annarri krabbameinslyfjameðferð, þar með talið antrasýklíni. Í þessari rannsókn voru 255 sjúklingar, sem valdir voru með slembivali, meðhöndlaðir með dócetaxeli (75 mg/m² voru gefin með innrennsli í bláæð á 1 klst. á 3 vikna fresti) og capecitabíni (1.250 mg/m² tvisvar sinnum á dag í 2 vikur og síðan var 1 viku hvíld). 256 sjúklingar, sem valdir voru með slembivali, voru meðhöndlaðir með dócetaxeli einu sér (100 mg/m² voru gefin með innrennsli í bláæð á 1 klst. á 3 vikna fresti). Þeir sem voru í dócetaxel + capecitabín hópnum lifðu lengur (p = 0,0126). Miðgildi lifunar var 442 dagar (dócetaxel + capecitabín) samanborið við 352 daga (dócetaxel eitt sér). Heildarsvörunartíðni í þýðinu sem var allt slembivalið (að mati rannsakanda) var 41,6% (dócetaxel + capecitabín) samanborið við 29,7% (dócetaxel eitt sér); p = 0,0058. Sá tími sem leið þar til sjúkdómurinn versnaði var lengri hjá þeim,

sem voru í dócetaxel + capecítabín hópnum ($p < 0,0001$). Miðgildi þess tíma þar til sjúkdómurinn versnaði var 186 dagar (dócetaxel + capecítabín) samanborið við 128 daga (dócetaxel eitt sér).

Lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð (Non-Small Cell Lung Cancer)

Sjúklingar sem hafa áður verið meðhöndlaðir með krabbameinslyfjum með eða án geislameðferðar

Í 3. stigs rannsókn, sem gerð var á sjúklingum sem höfðu áður fengið meðferð, var sá tími sem leið þar til sjúkdómurinn versnaði (12,3 vikur samanborið við 7 vikur) sem og heildarlífstími marktækt lengri hjá þeim sem gefið var dócetaxel 75 mg/m² samanborið við þá sem fengu bestu stuðningsmeðferð. Eins árs lifun þeirra sem fengu dócetaxel var marktækt lengri (40%) en þeirra sem fengu bestu stuðningsmeðferð (16%). Sjúklingar sem meðhöndlaðir voru með 75 mg/m² af dócetaxeli notuðu minna af verkjalyfjum af morfínflokki ($p < 0,01$), öðrum verkjalyfjum en af morfínflokki ($p < 0,01$), öðrum sjúkdómstengdum lyfjum ($p = 0,06$) og geislameðferð ($p < 0,01$) samanborið við þá sem fengu bestu stuðningsmeðferð.

Hjá þeim sjúklingum sem hægt var að meta var heildarsvörunartíðni 6,8% og miðgildi svörunarlengdar var 26,1 vika.

Dócetaxel gefið ásamt platínusamböndum sjúklingum sem hafa ekki áður fengið meðferð með krabbameinslyfjum.

Í 3. stigs lyfjaprófun var 1.218 sjúklingum með IIIB eða IV stigs óskurðtækt lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð og KPS 70% eða hærri og höfðu ekki áður fengið krabbameinslyfjameðferð við þessu ástandi, skipt með slembivali og gefið dócetaxel (T) 75 mg/m² með innrennsli á 1 klst. sem var strax fylgt eftir með cisplatíni (Cis) 75 mg/m² gefnu á 30-60 mínútum á þriggja vikna fresti (TCis); dócetaxel 75 mg/m² gefið með innrennsli á 1 klst. ásamt karbóplatíni (AUC 6 mg/ml•mín.) gefnu á 30-60 mínútum á 3 vikna fresti, eða gefið var vínórelbín (V) 25 mg/m² á 6-10 mínútum daga 1, 8, 15, 22 og fylgt eftir með cisplatíni 100 mg/m² sem gefið var fyrsta dag hveðrar meðferðarlotu og endurtekið á 4 vikna fresti (VCis).

Upplýsingar um lifun, miðgildi tíma þar til sjúkdómurinn versnaði og svörunarhlutfall fyrir tvo hópa rannsóknarinnar sjást í töflunni hér að neðan:

	TCis n = 408	VCis n = 404	Tölfræðileg greining
Heildarlífun (Aðal endapunktur): Miðgildi lifunar (mánuðir)	11.3	10.1	Áhættuhlutfall: 1.122 [97.2% CI: 0.937; 1.342]*
1-árs lifun (%)	46	41	Munur á meðferð: 5.4% [95% CI: -1.1; 12.0]
2-ára lifun (%)	21	14	Munur á meðferð: 6.2% [95% CI: 0.2; 12.3]
Miðgildi þess tíma þar til sjúkdómurinn versnaði (vikur):	22.0	23.0	Áhættuhlutfall: 1.032 [95% CI: 0.876; 1.216]
Heildarhlutfall svörunar (%):	31.6	24.5	Munur á meðferð: 7.1% [95% CI: 0.7; 13.5]

*: Leiðrétt með tilliti til margfalds samanburðar og breytt vegna lagskiptingarþátta (stig sjúkdóms og meðferð), grundvallað á sjúklingum sem unnt var að leggja mat á.

Auka endapunktur náðu til breytinga á verkjum, heildarbreytinga á lífsgæðum samkvæmt EuroQoL-5D, einkennakvarða lungnakrabbameins (Lung Cancer Symptom Scale) og breytinga á Karnosfky heilsukvarða (KPS). Niðurstöður þessara endapunkta var til stuðnings niðurstöðum aðal endapunkts.

Hvorki var hægt að sanna jafngilda né betri verkun með notkun dócetaxels og karbóplatíni saman í samanburði við viðmiðunarmeðferð með VCis (vínórelbín og cisplatín).

Blöðruhálskirtilskrabbamein

Öryggi og verkun dócetaxels sem gefið er ásamt prednisóni eða prednisólóni sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum, sem svara ekki andhormón meðferð, var metin í 3. stigs fjölsetra rannsókn með slembivali. Alls var 1.006 sjúklingum með KPS \geq 60 skipt með slembivali í eftirfarandi meðferðarhópa:

- Dócetaxel 75 mg/m² gefið á 3 vikna fresti í 10 skipti.
- Dócetaxel 30 mg/m² gefið vikulega fyrstu 5 vikurnar á 6 vikna tímabili í 5 skipti.
- Mítóantrón 12 mg/m² gefið á 3 vikna fresti í 10 skipti.

Allir 3 meðferðarhóparnir fengu samtímis 5 mg af prednisóni eða prednisólóni tvisvar sinnum á dag.

Sjúklingar, sem fengu dócetaxel á þriggja vikna fresti, sýndu marktækt lengri heildarlífur samanborið við þá sem voru meðhöndlaðir með mítóantróni. Aukning á lífun sem sást hjá þeim hópi sem fékk dócetaxel vikulega var ekki tölfræðilega marktæk í samanburði við þá sem fengu mítóantrón. Endapunktur verkunar hjá þeim sem fengu dócetaxel í samanburði við viðmiðunarhópana er dregin saman í eftirfarandi töflu:

Endapunktur	Dócetaxel gefið á 3 vikna fresti	Dócetaxel gefið vikulega	Mítóantrón gefið á 3 vikna fresti
Fjöldi sjúklinga	335	334	337
Miðgildi lífunar (mánuðir)	18,9	17,4	16,5
95% CI	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
Áhættuhlutfall	0,761	0,912	--
95% CI	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
p-gildi†*	0,0094	0,3624	--
Fjöldi sjúklinga	291	282	300
PSA**, hlutfall svörunar (%)	45,4	47,9	31,7
95% CI	(39,5-51,3)	(41,9-53,9)	(26,4-37,3)
p-gildi*	0,0005	<0,0001	--
Fjöldi sjúklinga	153	154	157
Verkir, hlutfall svörunar (%)	34,6	31,2	21,7
95% CI	(27,1-42,7)	(24,0-39,1)	(15,5-28,9)
p-gildi*	0,0107	0,0798	--
Fjöldi sjúklinga	141	134	137
Æxli, hlutfall svörunar (%)	12,1	8,2	6,6
95% CI	(17,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
p-gildi*	0,1112	0,5853	--

†Lagskipt raðprófanaskrá

*Upphaf tölfræðilegrar marktækni = 0,0175

**Blöðruhálskirtils sértækur mótefnavaki

Í ljósi þess að vikuleg gjöf dócetaxels sýnir lítils háttar meira öryggi en gjöf dócetaxels á 3 vikna fresti, er hugsanlegt að gjöf dócetaxels vikulega sé ákjósanlegri fyrir ákveðna sjúklinga.

Enginn tölfræðilegur munur kom í ljós á milli hópanna hvað varðar lífsgæði.

Kirtilkrabbamein í maga

Fjölsetra, opin rannsókn með slembivali var gerð til að meta öryggi og verkun dócetaxels við meðferð á sjúklingum með kirtilkrabbamein í maga með meinvörpum, þar með talið kirtilkrabbamein á mótum maga og vélindis, sem höfðu ekki áður fengið meðferð með krabbameinslyfjum við sjúkdómi með meinvörpum. Alls voru 445 sjúklingar, sem voru með KPS $>$ 70, meðhöndlaðir annað hvort með dócetaxeli (T) (75 mg/m² á degi 1) ásamt cisplatíni (C) (75 mg/m² á degi 1) og 5-flúorúrasíli (F) (750 mg/m² á dag í 5 daga) eða með cisplatíni (100 mg/m² á degi 1) og 5-flúorúrasíli (1.000 mg/m² á dag í 5 daga). Lengd meðferðarlota var 3 vikur fyrir þá sem fengu TCF og 4 vikur fyrir þá sem fengu CF. Miðgildi þess fjölda meðferðarlota sem gefnar voru sjúklingum var 6 (á bilinu 1-16) hjá þeim sem fengu TCF samanborið við 4 (á bilinu 1-12) hjá þeim sem fengu CF. Tíminn þar til sjúkdómurinn

versnaði (TTP) var aðal endapunktur. Hættan á því að sjúkdómurinn versnaði minnkaði um 32,1% og var tengdur marktækt lengri TTP ($p = 0,0004$) sem var betri í TCF-hópnum. Heildarlifun var einnig marktækt lengri ($p = 0,0201$) sem var meiri í TCF-hópnum og hætta á dauðsfalli minnkaði um 22,7%. Niðurstöður verkunar eru dregnar saman í eftirfarandi töflu:

Verkun dócetaxels við meðferð sjúklinga með kirtilkrabbamein í maga

Endapunktur	TCF n = 221	CF n = 224
Miðgildi TTP (mánuðir) (95% CI)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Áhættuhlutfall (95% CI) *p-gildi	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	
Miðgildi lifunar (mánuðir) (95% CI)	9,2 (8,38-10,58)	8,6 (7,16-9,46)
2 ára áætlun (%)	18,4	8,8
Áhættuhlutfall (95% CI) *p-gildi	1,293 (1,041-1,606) 0,0201	
Heildarhlutfall svörunar (CR+PR) (%)	36,7	25,4
p-gildi	0,0106	
Versnun sjúkdóms miðað við besta heildarhlutfall svörunar (%)	16,7	25,9

* Ólagskipt raðprófanaskrá

Við greiningar á undirhópum miðað við aldur, kyn og kynþátt var útkoman ávallt betri hjá þeim sem voru í TCF-hópnum samanborið við þá sem voru í CF-hópnum.

Greining á lifun miðað við miðgildi þess tíma sem eftirfylgni stóð sem var 41,6 mánuðir leiddi ekki lengur í ljós tölfræðilega marktækan mun enda þótt útkoman væri ávallt betri hjá þeim sem voru í meðferð með TCF og sýndi að ávinningur af TCF umfram CF sést greinilega á milli 18 og 30 mánaða eftirfylgni.

Á heildina litið bentu lífsgæði (QoL) og klínískur ávinningur ávallt til bóta fyrir TCF-hópin. Hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með TCF leið lengri tími að 5% greinilegri versnun almennrar heilsu miðað við spurningalista QLQ-C30 ($p = 0,0121$) og lengri tími leið þar til þeim hafði greinilega versnað miðað við Karnofsky heilsukvarða (KPS) ($p = 0,0088$) samanborið við sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með CF.

Krabbamein á höfði og hálsi

- Upphafskrabbameinslyfjameðferð og geislameðferð í kjölfarið (TAX 323)

Öryggi og verkun dócetaxels við upphafsmeðferð hjá sjúklingum með flöguþekjukrabbamein á höfði og hálsi (SCCHN) var metið í III. stigs, fjölsetra, opinni, slembivals rannsókn (TAX323). Í þeirri rannsókn var 358 sjúklingum, með óskurðtækt, staðbundið langt-gengið krabbamein á hálsi og höfði og WHO frammistöðumat 0 eða 1, skipt í tvo meðferðararma með slembivali. Sjúklingar í dócetaxel arminum fengu dócetaxel (T) 75 mg/m², síðan cisplatíni (P) 75 mg/m² og í kjölfarið 750 mg/m² á sólarhring af 5-flúoróúrasíli (F), með stöðugu innrennsli í 5 sólarhringa. Þessi meðferð var endurtekin á 3 vikna fresti í 4 meðferðarlotum, svo framarlega sem það mátti að minnsta kosti merkja smá svörun ($\geq 25\%$ minnkun á tvívíddarmælingum á stærð æxlisins) eftir tvær meðferðarlotur. Í lok krabbameinslyfjameðferðarinnar, eftir lágmark 4 vikna hlé og hámark 7 vikna hlé, fengu þeir sjúklingar sem ekki höfðu fengið versnun á sjúkdómi, geislameðferð í 7 vikur samkvæmt gildandi leiðbeiningum á viðkomandi stofnun (TPF/RT). Sjúklingar í samanburðararmi fengu 100 mg/m² cisplatín (P) og í kjölfarið 1000 mg/m² á sólarhring af 5-flúoróúrasíli (F), með stöðugu innrennsli í

5 sólarhringa. Þessi meðferð var endurtekin á 3 vikna fresti í 4 meðferðarlotum, svo framarlega sem það mátti að minnsta kosti merkja smá svörun ($\geq 25\%$ minnkun á tvívíddarmælingum á stærð æxlisins) eftir tvær meðferðarlotur. Í lok krabbameinslyfjameðferðarinnar, eftir lágmark 4 vikna hlé og hámark 7 vikna hlé, fengu þeir sjúklingar, sem ekki höfðu fengið versnun á sjúkdómi, geislameðferð í 7 vikur samkvæmt gildandi leiðbeiningum á viðkomandi stofnun (PF/RT). Staðbundin geislameðferð var gefin annaðhvort á venjulegan hátt (1,8 Gy-2,0 Gy, einu sinni á dag, fimm daga vikunnar þar til heildarskammtur var 66-70 Gy) eða hraðmeðferð (accelerated)/stórir (hyperfractionated) geislaskammtar (tvisvar á dag, með að minnsta kosti 6 klst. millibili, 5 daga vikunnar). Ráðlagður heildargeislaskammtur í hraðmeðferð var 70 Gy og 74 Gy við háskammtageislameðferð. Heimilt var að fjarlægja æxli með skurðaðgerð eftir krabbameinslyfjameðferðina, hvort sem var fyrir eða eftir geislameðferð. Sjúklingarnir í TPF arminum fengu fyrirbyggjandi sýklalyfjameðferð með ciprófloxasíni 500 mg til inntöku tvisvar á dag í 10 daga sem byrjaði á 5. degi hvernar meðferðarlotu, eða samsvarandi sýklalyfjameðferð. Aðal endapunktur þessarar rannsóknar, lifun án versunar sjúkdóms, var marktækt lengri í TPF arminum en PF arminum, $p = 0,0042$ (miðgildi lifunar án versunar sjúkdóms: 11,4 mánuðir hjá TPF armi og 8,3 mánuðir hjá PF armi) þar sem miðgildi heildareftirfylgnitíma var 33,7 mánuðir. Miðgildi heildarlifunar var einnig marktækt lengra hjá TPF arminum en hjá PF arminum (miðgildi heildarlifunar: 18,6 mánuðir í TPF arminum á móti 14,5 mánuðum í PF arminum) með 28% lækkun á dánartíðni, $p = 0,0128$. Niðurstöður um verkun eru sýndar í töflunni hér fyrir neðan:

Verkun dócetaxels í upphafsmeðferð hjá sjúklingum með óskurðtækt staðbundið, langt-gengið flöguþekjukrabbamein á höfði og hálsi
(greining samkvæmt áætlun - Intent-to-Treat Analysis)

Endapunktur	Dócetaxel + Cis+5-FU n = 177	Cis+5-FU n = 181
Miðgildi lifunartíma án versunar sjúkdóms (mánuðir) (95% CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Áhættuhlutfall (95% CI) *p-gildi	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Miðgildi lifunartíma (mánuðir) (95% CI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Áhættuhlutfall (95% CI) **p-gildi	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
Besta heildarhlutfall svörunar við krabbameinslyfjameðferð (%) (95% CI) ***p-gildi	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
	0,006	
Besta heildarhlutfall svörunar við meðferð samkvæmt rannsóknaráætlun [krabbameinslyfjameðferð +/- geislameðferð] (%) (95% CI) ***p-gildi	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
	0,006	
Miðgildi tíma sem svörun við krabbameinslyfjameðferð ± geislameðferð varir (mánuðir) (95% CI)	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-1,4)
Áhættuhlutfall (95% CI) **p-gildi	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

Áhættuhlutfall undir 1 dócetaxel+cisplatín+5-FU meðferðinni í vil

- * Cox-módel (aðlagð miðað við frumæxlisstað, klínískan mælikvarða æxlis (T) og eitla (N) og frammistöðumat á WHO kvarða
- ** Log rank próf
- *** Chi-square próf

Mælistærðir lífsgæða

Sjúklingar sem meðhöndlaðir voru með TPF urðu fyrir mun minni versnun á lífsgæðum samkvæmt „Global health score” en þeir sem meðhöndlaðir voru með PF ($p = 0,01$, notast var við EORT QLQ-C30 kvarðann)

Mælistærðir klínísku ávinnings

Útkoma á frammistöðumati á kvarða fyrir höfuð og háls (PSS-HN), kvarði til frekara mats, hannaður til að meta skiljanleika tals, getu til að borða innan um aðra og getu til neyslu almenns mataræðis, var marktækt betri hjá þeim sem höfðu fengið TPF meðferð en hjá þeim sem höfðu fengið PF meðferð. Miðgildi tíma fram að fyrstu versnun á frammistöðu á WHO kvarða var marktækt lengri í TPF arminum en í PF arminum. Verkjastig á verkjastigskvarða lækkaði til muna í báðum meðferðarörmum, sem benti til viðunandi verkjameðferðar.

- Upphafskrabbameinslyfjameðferð og krabbameinslyfja- og geislameðferð í kjölfarið (TAX 324) Öryggi og verkun dócetaxels við upphafsmeðferð hjá sjúklingum með staðbundið, langt-gengið flöguþekjukrabbamein á höfði og hálsi (SCCHN) var metið í III. stigs, fjölsetra, opinni, slembivalds rannsókn (TAX 324). Í þessari rannsókn var 501 sjúklingi, með staðbundið langt-gengið krabbamein á hálsi og höfði og WHO frammistöðumat 0 eða 1, skipt í tvo meðferðararma með slembivali. Sjúklingabýðið samanstóð af sjúklingum með tæknilega óskurðtækan sjúkdóm, sjúklingum þar sem litlar líkur voru á bata með skurðaðgerð og sjúklingum þar sem stefnt var að varðveislu líffæra. Mat á öryggi og verkun fól eingöngu í sér lifun fram að endapunkti og ekki var haft reglulegt eftirlit með varðveislu líffæra. Sjúklingar í dócetaxel arminum fengu dócetaxel (T) 75 mg/m^2 með innrennsli á degi 1, síðan cisplatín (P) 100 mg/m^2 , gefið sem innrennsli í 30 mínútur til 3 klst. og í kjölfarið 1000 mg/m^2 á sólarhring af 5-flúoróúrasíli (F), með stöðugu innrennsli frá degi 1 til 4. Þessi meðferð var endurtekin á 3 vikna fresti í 3 meðferðarlotum. Allir sjúklingar sem höfðu ekki versnandi sjúkdóm fengu krabbameinslyfja- og geislameðferð (chemoradiotherapy, CRT) samkvæmt fyrirmælum (TPF/CRT). Sjúklingar í samanburðararmi fengu 100 mg/m^2 cisplatín (P) gefið sem innrennsli í 30 mínútur til 3 klst. á degi 1 og í kjölfarið 1000 mg/m^2 á sólarhring af 5-flúoróúrasíli (F), með stöðugu innrennsli frá degi 1 til 5. Þessi meðferð var endurtekin á 3 vikna fresti í 3 meðferðarlotum. Allir sjúklingar ekki sem höfðu versnandi sjúkdóm fengu krabbameinslyfja- og geislameðferð (CRT) samkvæmt fyrirmælum (PF/CRT).

Sjúklingar í báðum meðferðarörmum áttu að fá 7 vikna meðferð með CRT í kjölfar upphafskrabbameinslyfjameðferðar með að lágmarki 3 vikna hléi og ekki seinna en 8 vikum eftir að síðasta meðferðarlota hófst (dagur 22 til dagur 56 í síðustu meðferðarlotunni). Meðan á geislameðferð stóð var carboplatín (AUC 1,5) gefið vikulega sem innrennsli á 1 klst., ekki voru gefnir fleiri en 7 skammtar. Geislunin var gefin með háspennutæki (megavoltage equipment) einu sinni á dag (2 Gy á dag, 5 daga vikunnar í 7 vikur, heildarskammtur 70-72 Gy). Heimilt var að skera upp á frumæxlisstað (primary site) og/eða hálsi hvenær sem var eftir CRT. Allir sjúklingarnir í dócetaxel arminum fengu fyrirbyggjandi sýklalyfjameðferð Aðal endapunktur þessarar rannsóknar, heildarlifun, var marktækt lengri (log-rank próf, $p = 0,0058$) hjá þeim sem fengu dócetaxel en PF arminum (miðgildi heildarlifunar: 70,6 mánuðir hjá TPF armi og 30,1 mánuðir hjá PF armi) með 30% lækkun á dánartíðni borið saman við PF (áhættuhlutfall (HR) = 0,70, 95% öryggismörk (CI) = 0,54-0,90) þar sem miðgildi heildareftirlifningitíma var 41,9 mánuðir. Annar endapunktur, lifun án versnunar, sýndi 29% lægri líkur á versnun eða dauðsfalli og 22 mánaða lengri lifun án versnunar (35 mánuðir fyrir TPF og 13,1 fyrir PF). Þetta var einnig tölfraðilega marktækt með áhættuhlutfall 0,71; 95% CI 0,56-0,90; log-rank próf $p = 0,004$. Niðurstöður um verkun eru sýndar í töflunni hér fyrir neðan:

Verkun dócetaxels í upphafsmeðferð hjá sjúklingum með staðbundið, langt-gengið flöguþekjukrabbamein á höfði og hálsi
(greining samkvæmt áætlun - Intent-to-Treat Analysis)

Endapunktur	Dócetaxel + Cis +5-FU n = 255	Cis +5-FU n = 246
Miðgildi lifunartíma (mánuðir) (95% CI)	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
Áhættuhlutfall: (95% CI) *p-gildi	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Miðgildi lifunartíma án versnunar sjúkdóms (mánuðir) (95% CI)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6-20,2)
Áhættuhlutfall: (95% CI) **p-gildi	0,71 (0,56-0,90) 0,004	
Besta heildarhlutfall svörunar við krabbameinslyfjameðferð (%) (95% CI) ***p-gildi	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
	0,070	
Besta heildarhlutfall svörunar við meðferð samkvæmt rannsóknaráætlun [krabbameinslyfjameðferð +/- geislameðferð] (%) (95% CI) ***p-gildi	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
	0,209	

Áhættuhlutfall undir 1 dócetaxel + cisplatín +flúoróúrasíl meðferðinni í vil

* Óleiðrétt log rank próf

** Óleiðrétt log rank próf, ekki leiðrétt fyrir enduteknum samanburðum (multiple comparisons)

*** Chi-square próf, ekki leiðrétt fyrir enduteknum samanburðum (multiple comparisons)

NA: Á ekki við

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf dócetaxels hafa verið rannsökuð hjá krabbameinssjúklingum eftir gjöf 20-115 mg/m² í 1. stigs rannsóknnum. Lyfjahvörf dócetaxels eru ekki skammtaháð og samrýmast þriggja hólfa lyfjahvarfalíkani með helmingunartíma 4 mín., 36 mín. og 11,1 klst. fyrir α-, β- og γ-fasana. Síðbúni fasinn er að hluta til vegna þess hversu flæði dócetaxels frá útlægum líkamshlutum er tiltölulega hægt. Eftir gjöf 100 mg/m² dócetaxels með innrennsli á 1 klst. mældist hámarksþétni í plasma 3,7 µg/ml og var AUC 4,6 klst.·µg/ml. Meðalgildi fyrir heildarúthreinsun var 21 l/klst./m² og fyrir stöðugt dreifingarrúmmál 113 l. Mismunur heildarúthreinsunar milli einstaklinga er allt að 50%. Dócetaxel er > 95% bundið plasmapróteinum.

Gerð hefur verið rannsókn með ¹⁴C-merktu dócetaxeli á þremur sjúklingum með krabbamein.

Dócetaxel skildist bæði út í þvagi og hægðum eftir umbrot vegna óbeinnar ildingar tertbútýl-esterhóps fyrir tilstilli cýtókróm P450 ensímkerfisins. Innan 7 daga höfðu 6% af geislamerktu efni skilist út með þvagi og 75% með hægðum. Um 80% af geislamerktu efni höfðu skilist út í hægðum eftir 48 klst., aðallega í formi eins umbrotsefnis, sem er óvirkt og í minna mæli í formi þriggja annarra umbrotsefna, sem eru einnig óvirk. Auk þess skildist út mjög lítið magn lyfs á óbreyttu formi.

Lyfjahvörf dócetaxels hafa verið safngreind hjá 577 sjúklingum. Lyfjahvarfastuðlar, sem áætlaðir voru í líkaninu, voru mjög svipaðir þeim, sem áætlaðir voru í 1. stigs rannsóknnum. Lyfjahvörf dócetaxels eru hvorki háð aldri né kyni sjúklings. Hjá örfáum sjúklingum (n = 23), þar sem klínísk efnafræðigögn bentu til þess að lifrarstarfsemi væri lítilsháttar til í meðallagi mikið skert (ALT og AST ≥ 1,5 falt yfir

efri mörkum meðalgilda og alkalískur fosfatasi $\geq 2,5$ falt yfir efri mörkum meðalgilda) var lækun á heildarúthreinsun að meðaltali 27% (sjá kafla 4.2). Væg til í meðallagi mikil vökvasöfnun hafði ekki áhrif á úthreinsun dócetaxels, en engar upplýsingar liggja fyrir um úthreinsun hjá sjúklingum með alvarlega vökvasöfnun.

Þegar doxórúbisín og dócetaxel voru gefin saman hafði dócetaxel hvorki áhrif á úthreinsun doxórúbisíns né á plasmagildi doxórúbisínóls (umbrotsefni doxórúbisíns). Samtímis notkun dócetaxels, doxórúbisíns og cýklófosfamíðs hafði ekki áhrif á lyfjahvörf þeirra.

Í 1. stigs rannsókn þar sem áhrif capecítabíns á lyfjahvörf dócetaxels voru metin og öfugt komu engin áhrif capecítabíns fram á lyfjahvörf dócetaxels (C_{max} og AUC) og dócetaxel hafði engin áhrif á lyfjahvörf 5'-DFUR, aðalumbrotsefnis capecítabíns.

Úthreinsun dócetaxels þegar það er gefið ásamt cisplatíni er svipuð úthreinsun þegar það er gefið eitt sér. Lyfjahvörf cisplatíns þegar það er gefið stuttu eftir dócetaxel innrennsli eru svipuð lyfjahvörfum cisplatíns þegar það er gefið eitt sér.

Gjöf dócetaxels ásamt cisplatíni og 5-flúoróúrasíli hjá 12 sjúklingum með fastaæxli hafði engin áhrif á lyfjahvörf hvers lyfs fyrir sig.

Áhrif prednisóns á lyfjahvörf dócetaxels þegar það er gefið með staðlaðri dexametasón lyfjaforgjöf hafa verið rannsökuð hjá 42 sjúklingum. Engin áhrif af prednisóni á lyfjahvörf dócetaxels komu í ljós.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Krabbameinsvaldandi áhrif dócetaxels hafa ekki verið rannsökuð.

Í ljós hefur komið að dócetaxel veldur stökkbreytingum *in vitro* í smákjarna- (micronucleus) og litningabreytingaprófum (chromosome aberration) í CHO-K1-frumum svo og í *in vivo* smákjarnaprófi í mús. Hins vegar leiddi það ekki til stökkbreytinga í AMES prófi né heldur í CHO/HGPRT gena stökkbreytingaprófi. Þessar niðurstöður eru í samræmi við lyfjafræðilega verkun dócetaxels.

Aukaverkanir á eistu, sem sést hafa í rannsóknum á eiturverkunum hjá nagdýrum, gefa til kynna að dócetaxel geti skert frjósemi karla.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Leysir:
Etanól, vatnsfrítt.
Pólýsorbat 80

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

Ekki má nota PVC (pólývínýlklóríð) búnað eða tæki. Docefrez er ósamrýmanlegt PVC búnaði og tækjum.

6.3 Geymsluþol

Hettuglas
24 mánuðir.

Þynnt lausn

Þynnt lausn inniheldur 24 mg/ml af dócetaxeli og hana skal nota strax og hún er tilbúin.

Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan stöðugleika þynntrar lausnar í 8 klst., þegar hún er geymd við hitastig á milli 2°C og 8°C eða undir 25°C og 4 klst. undir 25°C fyrir tilbúna innrennslislausn.

Frá örverufræðilegum sjónarhóli, skal nota þynnta lausn samstundis. Sé hún ekki notuð samstundis, verða geymslutímar og -aðstæður innanhúss á ábyrgð notandans og þau skilyrði skulu vanalega ekki fara yfir 24 klst. við 2 til 8°C, nema að því tilskildu að endurupplausn og frekari þynning hafi farið fram við stýrðar og fullgildaðar aðstæður með smitgát.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Um geymsluaðstæður lyfsins eftir endurupplausn og þynningu, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Docefrez 20 mg stofn og leysir fyrir innrennslisþykkni, lausn

Hettuglas með stofni:

5 ml litlaust hettuglas úr gleri af gerð 1 með gráum brómbútýl gúmmítappa og innsiglað með dökkgrænu álinnsigli sem hægt er að fletta af.

Hettuglas með leysi:

1 ml litlaust hettuglas úr gleri af gerð 1 með gráum brómbútýl gúmmítappa og innsiglað með dökkbláu álinnsigli sem hægt er að fletta af.

Hver pakking inniheldur:

- Eitt stakskammta hettuglas af stofni með 20 mg af dócetaxeli (auk 22% yfirmagns: 24,4 mg) og
- eitt stakskammta hettuglas með 1 ml af leysi fyrir Docefrez.

Yfirmagn tryggir að eftir að hefur verið þynnt með öllum meðfylgjandi leysi, fáist lágmarksmagn af enduruppleystu þykkni með 20 eða 80 mg af dócetaxeli, eftir því sem við á, úr hettuglasinu.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Dócetaxel er frumueyðandi efni og eins og með önnur lyfjaefni sem geta haft eiturvekun á frumur, skal gæta varúðar við blöndun dócetaxel lausna. Viðhafa skal viðeigandi smitgát á öllum stigum ferlisins.

Skyldi dócetaxel stofninn, enduruppleysta þykknið eða innrennslislausnin komast í snertingu við húð, skal samstundis skola hana vandlega með sápu og vatni. Skyldi dócetaxel stofninn, enduruppleysta þykknið eða innrennslislausnin, komast í snertingu við slímhúð skal samstundis skola hana vandlega með vatni.

Skoða skal enduruppleysta þykknið og innrennslislausnina fyrir notkun. Finnist botnfall í lausninni, skal henni fargað.

Ekki má nota PVC (pólývínýlklóríð) búnað eða tæki. Docefrez er ósamrýmanlegt PVC búnaði og tækjum.

Docefrez stofn og leysir fyrir innrennslisþykkni, lausn er eingöngu einnota.

Leiðbeiningar fyrir endurupplausn

Það getur verið að fleiri en eitt hettuglas muni þurfa til að ná tilskildum skammti fyrir sjúklinginn. Til að mynda, myndi þurfa fyrir 140 mg skammt af dócetaxeli einn 80 mg pakka og þrjá 20 mg pakka. Tilskilinn fjöldi Docefrez stofnhettuglása skal látinn standa og ná stofuhita (á bilinu 15°C - 25°C) í 5 mínútur.

Notið sprautu með nál og dragið upp allt innihald hettuglassins sem inniheldur leysinn fyrir Docefrez og sprautið því í viðkomandi Docefrez stofnhettuglas.

Hristið vel til að leysa upp stofninn (stofninn mun leysast upp á innan við 90 sekúndum).

Þynnt lausn inniheldur u.þ.b. 24 mg/ml af dócetaxeli og hana skal nota strax og hún er tilbúin.

Blöndun innrennslislausnar

Að endurupplausn lokinni, skal hvert hettuglas innihalda u.þ.b. 0,84 ml af þykkni, sem samsvarar u.þ.b. 20 mg af dócetaxeli. Draga skal þykkni (24 mg/ml af dócetaxeli) sem samsvarar tilskildum skammti sjúklingsins (mg) úr viðeigandi fjölda hettuglása með kvörðuðum sprautum með nál.

Dæla skal því magni af forblöndu sem nota á í 250 ml innrennslispoka eða -flösku sem inniheldur annaðhvort 50 mg/ml (5%) glúkósalausn eða 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn.

Sé þörf á skammti stærri en 200 mg af dócetaxeli, skal nota meira magn burðarefnis, svo styrkur endanlegrar dócetaxel innrennslislausnar verði ekki hærri en 0,74 mg/ml.

Lausnina skal blanda með því að velta innrennslispokanum eða -flöskunni milli handanna.

Lyfjagjöf

Dócetaxel innrennslislausnina skal gefa sem innrennsli á einni klst. við smitgát, stofuhita (lægri hita en 25°C) og venjuleg birtuskilyrði og innan 4 klst. frá því að hún var blönduð.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Holland

Sími +31 (0)23 568 5501

Símbréf +31 (0)23 568 5505

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/630/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu: 10 maí 2010

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

Docefrez 80 mg stofn og leysir fyrir innrennslisþykkni, lausn..

2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

Hvert stakskammta hettuglas af Docefrez 80 mg stofni inniheldur 80 mg af dócetaxeli (vatnsfrítt).
1 ml af enduruppleystu þykkni inniheldur 24 mg/ml af dócetaxeli.

Hjálparefni: Leysirinn inniheldur 35,4% (w/w) etanól.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6..

3. LYFJAFORM

Stofn og leysir fyrir innrennslisþykkni, lausn..

Hvítt frostþurrkað duft.

Leysirinn er seigfljótandi, tær, litlaus lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Brjóstakrabbamein

Dócetaxel ásamt doxórúbisíni og cýklófosfamíði er ætlað sem viðbótarmeðferð fyrir hjá sjúklingum með:

- skurðtækt brjóstakrabbamein sem breiðst hefur til eitla (node-positive)
- skurðtækt brjóstakrabbamein sem ekki hefur breiðst til eitla (node-negative)

Hjá sjúklingum með skurðtækt brjóstakrabbamein sem ekki hefur breiðst til eitla (node-negative), ætti viðbótarmeðferð að takmarkast við sjúklinga sem hæfir eru til að fá lyfjameðferð, samkvæmt alþjóðlegum mælikvarða fyrir frummeðferð á brjóstakrabbameini án meinvarpa (sjá kafla 5.1). Dócetaxel ásamt doxórúbisíni er ætlað til meðferðar á sjúklingum með langt-gengið brjóstakrabbamein sem er staðbundið (locally advanced) eða með meinvörpum og sem hafa ekki áður fengið meðferð með frumudrepandi lyfjum við þessum sjúkdómi.

Dócetaxel eitt sér er ætlað til meðferðar á sjúklingum með langt-gengið brjóstakrabbamein sem er staðbundið eða með meinvörpum þegar ekki hefur fengist svörun við annarri krabbameinslyfjameðferð. Antrasýklín eða alkýlerandi lyf ættu að hafa verið meðal lyfja í fyrri krabbameinslyfjameðferð.

Dócetaxel ásamt trastuzumabi er ætlað til meðferðar á sjúklingum með brjóstakrabbamein með meinvörpum þegar æxlin yfirtjá HER2 og þeir hafa ekki áður fengið meðferð með krabbameinslyfjum við sjúkdómi með meinvörpum.

Dócetaxel ásamt capecítabíni er ætlað til meðferðar á sjúklingum með langt-gengið brjóstakrabbamein sem er staðbundið eða með meinvörpum þegar ekki hefur fengist svörun við annarri krabbameinslyfjameðferð. Antrasýklín ætti að hafa verið meðal lyfja í fyrri lyfjameðferð.

Lungnakrabbamein, sem er ekki af smáfrumugerð

Dócetaxel er ætlað til meðferðar hjá sjúklingum með langt-gengið lungnakrabbamein, sem er staðbundið eða með meinvörpum og er ekki af smáfrumugerð, þegar ekki hefur fengist svörun við annarri krabbameinslyfjameðferð.

Dócetaxel ásamt cisplatíni er ætlað til meðferðar á sjúklingum með óskurðtækt, langt-gengið lungnakrabbamein, sem er staðbundið eða með meinvörpum og er ekki af smáfrumugerð, þegar þeir hafa ekki áður fengið meðferð með krabbameinslyfjum við þessum sjúkdómi.

Blöðruhálskirtilskrabbamein

Dócetaxel ásamt prednisóni eða prednisólóni er ætlað til meðferðar á sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum, sem svara ekki andhormón meðferð (hormone refractory metastatic cancer).

Kirtilkrabbamein í maga

Dócetaxel ásamt cisplatíni og 5-flúoróúrasíli er ætlað til meðferðar á sjúklingum með kirtilkrabbamein í maga með meinvörpum, þar með talið kirtilkrabbamein á mótum maga og vélindis, sem ekki hafa áður fengið meðferð með krabbameinslyfjum við sjúkdómi með meinvörpum.

Krabbamein á höfði og hálsi

Dócetaxel ásamt cisplatíni og 5- flúoróúrasíli er ætlað til upphafsmeðferðar hjá sjúklingum með staðbundið, langt-gengið flöguþekjukrabbamein á höfði og hálsi.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Notkun dócetaxels skal bundin við krabbameinsdeildir þar sem sérþekking á notkun krabbameinslyfja er fyrir hendi og á aðeins að gefa lyfið undir yfirumsjón lækna, sem hafa sérstaka þjálfun í krabbameinslyfjameðferð (sjá kafla 6.6).

Ráðlagður skammtur:

Við meðferð á brjóstakrabbameini, lungnakrabbameini, sem er ekki af smáfrumugerð og krabbameini í maga og krabbameini á höfði og hálsi, má beita lyfjaforgjöf með barkstera til inntöku, t.d. dexametasón 16 mg á dag (t.d. 8 mg tvisvar sinnum á dag) í 3 daga og byrjað einum degi fyrir gjöf dócetaxels, svo fremi að lyfjaforgjöfin sé ekki frábending (sjá kafla 4.4). Nota má G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) sem fyrirbyggjandi til að draga úr hættu á eiturveknum á blóð. Við meðferð á blöðruhálskirtilskrabbameini, þar sem samtímis er gefið prednisón eða prednisólón, er mælt með lyfjaforgjöf með 8 mg af dexametasóni til inntöku 12 klst., 3 klst. og 1 klst. fyrir dócetaxelinnrennslið (sjá kafla 4.4).

Dócetaxel er gefið með innrennsli á einni klst. á þriggja vikna fresti.

Brjóstakrabbamein

Sem viðbótarmeðferð við skurðtæku brjóstakrabbameini sem breiðst hefur til eitla og sem ekki hefur breiðst til eitla er ráðlagður skammtur af dócetaxeli 75 mg/m² sem gefinn er 1 klst. eftir gjöf 50 mg/m² af doxórúbisíni og 500 mg/m² af cýklófosfamíði á þriggja vikna fresti í 6 meðferðalotum (TAC-meðferð) (sjá einnig Breytingar á skömmtum meðan á meðferð stendur).

Við meðferð á sjúklingum með langt-gengið brjóstakrabbamein sem er staðbundið eða með meinvörpum er ráðlagður skammtur af dócetaxeli 100 mg/m² í eins lyfs meðferð. Þegar lyfið er notað sem fyrsti valkostur eru 75 mg/m² af dócetaxeli gefin ásamt doxórúbisíni (50 mg/m²).

Þegar lyfið er gefið ásamt trastuzumabi er ráðlagður skammtur af dócetaxeli 100 mg/m² á þriggja vikna fresti og er trastuzumab gefið einu sinni í viku. Í grundvallarlyfjaprófun var dócetaxel fyrst gefið með innrennsli daginn eftir að fyrsti skammturinn af trastuzumabi var gefinn. Síðari dócetaxel skammtarnir voru gefnir strax að trastuzumabinnrennsli loknu, ef sá skammtur af trastuzumabi þoldist vel. Um skammta trastuzumabs og lyfjagjöf, sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir trastuzumab.

Þegar lyfið er gefið ásamt capecítabíni, er ráðlagður skammtur af dócetaxeli 75 mg/m² á þriggja vikna fresti ásamt 1.250 mg/m² af capecítabíni tvisvar sinnum á dag (innan 30 mínútna eftir að máltíð lýkur)

í 2 vikur og síðan skal taka einnar viku hvíld. Skammtar af capecítabíni eru ákvarðaðir samkvæmt líkamsyfirborði, sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir capecítabíns.

Lungnakrabbamein, sem er ekki af smáfrumugerð

Hjá sjúklingum sem eru í meðferð við lungnakrabbameini, sem ekki er af smáfrumugerð og hafa ekki fengið krabbameinslyfjameðferð áður, er ráðlagður skammtur af dócetaxeli 75 mg/m², sem skal strax fylgt eftir með cisplatíni, 75 mg/m² gefið á 30-60 mínútum. Hjá sjúklingum þar sem fyrri meðferð með platínusamböndum hefur brugðist, er ráðlagður skammtur 75 mg/m², gefinn einn sér.

Blöðruhálskirtilskrabbamein

Ráðlagður skammtur af dócetaxeli er 75 mg/m². Samtímis eru 5 mg af prednisóni eða prednisólóni gefin til inntöku tvisvar sinnum á dag samfellt (sjá kafla 5.1).

Kirtilkrabbamein í maga

Ráðlagður skammtur af dócetaxeli er 75 mg/m² sem gefinn er með innrennsli á 1 klst. og í kjölfar þess eru 75 mg/m² af cisplatíni gefin með 1 til 3 klst. innrennsli (lyfin bæði eru aðeins gefin á degi 1), síðan eru 750 mg/m² af 5-flúoróúrasíli gefin á dag meðð 24 klst. stöðugu innrennsli í 5 daga og er byrjað að gefa það þegar innrennsli cisplatíns er lokið. Meðferð er endurtekin á þriggja vikna fresti. Gefa verður sjúklingum lyfjaforgjöf með ógleðistillandi lyfjum og viðeigandi vökvagjöf áður en cisplatíngjöf hefst. Nota má G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) sem fyrirbyggjandi til að draga úr hættu á eiturvekunum á blóð (sjá einnig Breytingar á skömmtum meðan á meðferð stendur).

Krabbamein á höfði og hálsi

Gefa verður sjúklingum lyfjaforgjöf með ógleðistillandi lyfjum og viðeigandi vökvun (fyrir og eftir cisplatíngjöf). Nota má G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) sem fyrirbyggjandi til að draga úr hættu á eiturvekunum á blóð. Allir sjúklingarnir sem fengu dócetaxel í TAX 323 og TAX 324 rannsóknunum fengu fyrirbyggjandi sýklalyf.

- Upphafskrabbameinslyfjameðferð og geislameðferð í kjölfarið (TAX 323)
Til upphafsmeðferðar hjá sjúklingum með óskurðtækt, staðbundið, langt-gengið flöguþekjukrabbamein á höfði og hálsi (SCCHN) er ráðlagður skammtur af dócetaxeli 75 mg, sem gefið er með innrennsli á 1 klst. og síðan er gefið 75 mg/m² af cisplatíni með innrennsli á 1 klst, á fyrsta degi. Síðan er fylgt á eftir með 750 mg/m² af 5-flúoróúrasíli á sólarhring gefið með stöðugu innrennsli í fimm daga samfleytt. Þessi meðferðarháttur er hafður á, þriðju hverja viku í fjórum lotum. Eftir að krabbameinslyfjameðferð lýkur eiga sjúklingar að fara í geislameðferð.
- Upphafskrabbameinslyfjameðferð og krabbameinslyfja- og geislameðferð í kjölfarið (TAX 324)
Til upphafsmeðferðar hjá sjúklingum með staðbundið, langt-gengið (tæknilega óskurðtækt, litlar líkur á bata eftir skurðaðgerð og stefnt að varðveislu líffæra) flöguþekjukrabbamein á höfði og hálsi (SCCHN) er ráðlagður skammtur af dócetaxeli 75 mg/m² gefið sem innrennsli á 1 klst. á degi 1, fylgt eftir með gjöf 100 mg/m² af cisplatíni sem innrennsli á 30 mínútum til 3 klst og síðan er 1000 mg/m²/sólarhring af 5-flúoróúrasíli gefið með stöðugu innrennsli frá degi 1 til 4. Sami meðferðarháttur er hafður á, þriðju hverju viku í 3 skipti. Eftir að krabbameinslyfjameðferð lýkur eiga sjúklingar að fara í geislameðferð.

Varðandi skammtabreytingar á císplantíni og 5-flúoróúrasíli, sjá samsvarandi samantektir á eiginleikum lyfjanna.

Breytingar á skömmtum meðan á meðferð stendur:

Almennt

Dócetaxel á að gefa þegar fjöldi hlutleysiskyrninga (neutrophils) er ≥ 1.500 frumur/mm³. Hjá sjúklingum sem hafa í fyrri dócetaxel meðferð fengið hita ásamt hlutleysiskyrningafæð, þar sem fjöldinn er < 500 frumur/mm³ lengur en eina viku, alvarlegar eða uppsafnaðar (cumulative) húðbreytingar eða þar sem fjalvarlegan úttaugakvilla (peripheral neuropathy) ætti að minnka skammt

dócetaxels úr 100 mg/m² í 75 mg/m² og/eða úr 75 í 60 mg/m². Finni sjúklingurinn enn fyrir þessum verkunum við 60 mg/m² ætti að hætta meðferðinni.

Viðbótarmeðferð við brjóstakrabbameini

Íhuga skal megin fyrirbyggjandi G-CSF meðferð hjá sjúklingum sem fá docetaxel, doxórubicín and cýklófosfamíð (TAC) viðbótarmeðferð við brjóstakrabbameini. Minnka skal skammt docetaxel hjá sjúklingum sem fá hlutleysiskyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita og/eða sýkingu af völdum hlutkyrningafæðar niður í 60 mg/m² í öllum meðferðarlotum sem á eftir koma (sjá kafla 4.4 og 4.8). Hjá sjúklingum sem fá munnbólgu af gráðu 3 eða 4 á að minnka skammt í 60 mg/m².

Gefið ásamt cisplatíni:

Hjá sjúklingum sem fengu upphaflega dócetaxel 75 mg/m² ásamt cisplatíni og lágmarksfjöldi blóðflagna í fyrri meðferð var < 25.000 frumur/mm³, hjá sjúklingum sem fá hlutleysiskyrningafæð með hita (febrile neutropenia) eða hjá sjúklingum með alvarleg eitrunareinkenni sem tengjast ekki breytingum á blóðmynd, ætti að minnka skammt dócetaxels í 65 mg/m² í seinni meðferðarhringum. Varðandi breytingar á skömmtum cisplatíns, sjá samsvarandi samantekt á eiginleikum lyfsins.

Gefið ásamt capecítabíni:

- Um breytingar á skömmtum capecítabíns, sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir capecítabín.
- Þegar eitúráhrif af gráðu 2 koma í fyrsta skipti fram hjá sjúklingum og eru enn til staðar við næstu dócetaxel/capecítabín meðferð, á að fresta meðferð þar til einkennin eru komin niður í gráðu 0-1 og halda meðferð áfram með 100% af byrjunarskammti.
- Þegar eitúráhrif af gráðu 2 koma í annað skipti fram hjá sjúklingum eða eitúráhrif af gráðu 3 koma í fyrsta skipti fram einhvern tímann á meðferðarhringnum, á að fresta meðferð þar til einkennin eru komin niður í gráðu 0-1 og þá að halda meðferð áfram með 55 mg/m² skammti af dócetaxeli.
- Komi einhver eitúráhrif síðar fram eða ef eitúráhrif af gráðu 4 koma fram á að hætta að gefa dócetaxel.

Um breytingar á skömmtun trastuzumabs, sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir trastuzumab.

Gefið ásamt cisplatíni og 5-flúoróúrasíli:

Komi fram hlutleysiskyrningafæð með hita, langvarandi hlutleysiskyrningafæð eða sýking í tengslum við hlutleysiskyrningafæð þrátt fyrir notkun G-CSF, ætti að minnka skammt dócetaxels úr 75 í 60 mg/m². Ef síðar koma fram vandamál vegna hlutleysiskyrningafæðar ætti að minnka skammt dócetaxels úr 60 í 45 mg/m². Komi 4. gráðu blóðflagnafæð fram ætti að minnka skammt dócetaxels úr 75 í 60 mg/m². Ekki á að gefa sjúklingum næstu meðferðarlotu með dócetaxeli fyrr en fjöldi hlutleysiskyrninga er aftur orðinn > 1.500 frumur/mm³ og fjöldi blóðflagna er aftur orðinn > 100.000 frumur/mm³. Hætta á meðferð ef þessar eitúrvirkanir halda áfram (sjá kafla 4.4). Skammtabreytingar, sem mælt er með vegna eitúrvirkana á meltingarfæri hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með dócetaxeli ásamt cisplatíni og 5-flúoróúrasíli (5-FU):

Eitúrvirkni	Breyting á skömmtun
Niðurgangur gráða 3	Í fyrsta skipti: lækka 5-FU skammt um 20%. Í annað skipti: þá á að lækka dócetaxel skammt um 20%.
Niðurgangur gráða 4	Í fyrst skipti: lækka dócetaxel og 5-FU skammta um 20%. Í annað skipti: hætta meðferð.
Munnbólga/slím bólga gráða 3	Í fyrst skipti: lækka 5-FU skammt um 20%. Í annað skipti: hætta eingöngu gjöf 5-FU í öllum eftirfarandi meðferðarlotum. Í þriðja skipti: lækka dócetaxel skammt um 20%.
Munnbólga/slím bólga gráða 4	Fyrsta skipti: hætta eingöngu gjöf 5-FU í öllum eftirfarandi meðferðarlotum. Í annað skipti: lækka dócetaxel skammt um 20%.

Um breytingar á skömmtum cisplatíns og 5-flúoróúrasíls, sjá samsvarandi samantektir á eiginleikum lyfjanna.

Í grundvallarlyfjaprófuninni (SCCHN) hjá sjúklingum sem fengu alvarlega hlutleysiskyrningafæð (þ.m.t. langvinna hlutleysiskyrningafæð, hlutleysiskyrningafæð sem fylgdi hiti, eða sýkingu), var ráðlagt að nota G-CSF til forvarnar (t.d. daga 6-15) í öllum seinni meðferðarlostum.

Sérstakir sjúklingahópar:

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi:

Með hliðsjón af upplýsingum um lyfjahvörf þar sem dócetaxel 100 mg/m² hefur verið gefið eitt sér, er ráðlagður skammtur dócetaxels 75 mg/m² hjá sjúklingum með bæði 1,5-falda eða meiri hækkun efri marka eðlilegra gilda (ULN) transamínasa (ALT og/eða AST) og 2,5-falda eða meiri hækkun efri marka eðlilegra gilda alkalísks fosfatasa (sjá kafla 4.4 og 5.2). Hjá sjúklingum með bilirúbín í sermi meira en sem nemur efri mörkum eðlilegra gilda og/eða gildi ALT og AST er hærra en sem nemur 3,5-földum efri mörkum eðlilegra gilda og gildi alkalísks fosfatasa er hærra en sem nemur sexföldum efri mörkum eðlilegra gilda er ekki mælt með skammtaminnkun og á þá ekki að nota dócetaxel nema mjög brýnar ástæður séu fyrir hendi.

Við notkun ásamt cisplatíni og 5-flúoróúrasíli við meðferð á sjúklingum með kirtilkrabbamein í maga voru sjúklingar með ALT og/eða AST yfir 1,5 földum efri mörkum eðlilegra gilda auk alkalísks fosfatasa yfir 2,5 földum efri mörkum eðlilegra gilda og bilirúbíns yfir efri mörkum eðlilegra gilda útilokaðir frá þátttöku í klínískum grundvallarprófunum; hjá þessum sjúklingum er ekki hægt að mæla með lækun skammta og ekki á að nota dócetaxel nema brýnar ástæður séu fyrir hendi. Engar upplýsingar liggja fyrir um meðferð með dócetaxeli ásamt öðru lyfi hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi við hinum ábendingunum.

Börn

Öryggi og verkun docetaxel við nefkokskrabbameini hjá börnum á aldrinum 1 mánaða til yngri en 18 ára hefur ekki verið staðfest.

Engin viðeigandi notkun liggur fyrir á docetaxel hjá börnum fyrir ábendingar brjóstakrabbameins, lungnakrabbameins sem er ekki af smáfrumugerð, blöðruhálskirtilskrabbameins, kirtilkrabbameins í maga og krabbameins á höfði á hálsi, fyrir utan sérhæft nefkokskrabbamein af gerð II og gerð III.

Aldraðir:

Engar sérstakar leiðbeiningar byggðar á rannsóknum á lyfjahvörfum eru varðandi notkun lyfsins hjá öldruðum. Hjá sjúklingum, sem eru 60 ára eða eldri, er mælt er með því að upphafsskammtur capecítabíns sé minnkaður í 75%, þegar það er gefið ásamt dócetaxeli (sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir capecítabín).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efni lyfsins eða einhverju af hjálparefnum þess.

Dócetaxel má ekki nota handa sjúklingum sem í upphafi (baseline) hafa færri hlutleysiskyrninga (neutrophil blóðkorn) en 1.500 frumur/mm³.

Dócetaxel má ekki gefa sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi, þar sem ekki liggja fyrir upplýsingar um notkun þess hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Frábendingar sem eiga við önnur lyf eiga einnig við þegar þau eru gefin ásamt dócetaxeli.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Við brjóstakrabbameini og lungnakrabbameini, sem er ekki af smáfrumugerð, er lyfjaforgjöf með barkstera til inntöku, t.d. dexametasón 16 mg á dag (t.d. 8 mg tvisvar sinnum á dag) í 3 daga og byrjað einum degi fyrir gjöf dócetaxels, svo fremi að lyfjaforgjöfin sé ekki frábending og getur hún dregið úr tíðni og alvarleika vökvasöfnunar sem og alvarleika ofnæmis. Við blöðruhálskirtilskrabbameini er

lyfjaforgjöf 8 mg af dexametasóni til inntöku 12 klst., 3 klst. og 1 klst. fyrir dócetaxelinnrennslið (sjá kafla 4.2).

Blóðmynd

Hlutleysiskyrningafæð er algengasta aukaverkunin af völdum dócetaxels. Miðgildi lágmarksfjölda hvítkorna var 7 dagar en þessi tími getur verið styttri hjá sjúklingum sem áður hafa fengið mikilvirka meðferð. Fylgjast skal jafnt og þétt með blóðhag hjá öllum sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með dócetaxeli. Endurtaka má meðferð með dócetaxeli þegar fjöldi hlutleysiskyrninga er aftur orðinn ≥ 1.500 frumur/mm³ (sjá kafla 4.2).

Komi fram alvarleg hlutleysiskyrningafæð (< 500 frumur/mm³ í sjö daga eða lengur) meðan á meðferð með dócetaxel stendur, er mælt með því að minnka skammta lyfsins við næstu lyfjagjafir eða grípa til annarra viðeigandi ráðstafana við einkennum (sjá kafla 4.2).

Hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með dócetaxeli ásamt cisplatíni og 5-flúoróúrasíli (TCF) kom hlutleysiskyrningafæð með hita og sýking í tengslum við hlutleysiskyrningafæð sjaldnar fram þegar sjúklingar höfðu fengið G-CSF í fyrirbyggjandi augnamiði. Sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með TCF á að gefa G-CSF í fyrirbyggjandi augnamiði til að draga úr hættu á vandamálum vegna hlutleysiskyrningafæðar (hlutleysiskyrningafæð með hita, langvarandi hlutleysiskyrningafæð eða sýking í tengslum við hlutleysiskyrningafæð). Fylgjast skal grannt með sjúklingum sem gefið er TCF (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með docetaxel samhliða doxórúbicíni og cýklófosfamíði (TAC), var tíðni hlutleysiskyrningafæðar samfara hækkuðum líkamshita og/eða sýkingar af völdum hlutleysiskyrningafæðar lægri þegar sjúklingar fengu fyrirbyggjandi G-CSF meðferð. Íhuga skal fyrirbyggjandi G-CSF meðferð hjá sjúklingum sem fá TAC viðbótarmeðferð við brjóstakrabbameini til að draga úr hættunni á alvarlegri dauðskyrningafæð (hlutleysiskyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita, langvarandi hlutleysiskyrningafæð eða sýking af völdum hlutleysiskyrningafæðar). Fylgjast skal náð með sjúklingum sem gefið er TAC (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Ofnæmi

Fylgjast þarf mjög grannt með sjúklingum með tilliti til ofnæmis (hypersensitivity), einkum við fyrsta og annað innrennsli. Ofnæmi getur komið fram innan nokkurra mínútna eftir að innrennsli dócetaxels hefst og því þarf búnaður til að meðhöndla lágan blóðþrýsting og berkjukrampa (bronchospasm) að vera til staðar. Ef einkenni ofnæmis eru væg, til dæmis roði í húð eða staðbundnar húðbreytingar, þarf ekki að stöðva lyfjagjöf. Hins vegar þarf þegar í stað að stöðva dócetaxel innrennsli og beita viðeigandi meðferð ef alvarlegt ofnæmi eins og mikil lækun á blóðþrýstingi, berkjukrampar eða útbreidd útbrot/hörundsroði (erythema) kemur fram. Sjúklinga, sem fengið hafa alvarlegt ofnæmi, á ekki að meðhöndla aftur með dócetaxeli.

Húðbreytingar

Staðbundinn hörundsroði á útlimum (í lófum og á iljum) ásamt bjúg, sem endar með húðflögnun hefur sést. Greint hefur verið frá alvarlegum einkennum eins og útþoti (eruptions), sem endaði með húðflögnun og leiddi til þess að stöðva varð tímabundið eða hætta varð við meðferð með dócetaxeli (sjá kafla 4.2).

Vökvasöfnun

Fylgjast skal grannt með sjúklingum með mikla vökvasöfnun eins og vökvasöfnun í brjóstholi (pleural effusion), gollurshúsi (pericardial effusion) og í kviðarholi (ascites).

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Hjá sjúklingum, sem meðhöndlaðir eru með 100 mg/m² skammti af dócetaxeli einu sér, er aukin hætta á alvarlegum aukaverkunum eins og dauðsföllum af völdum eitrunar, þar á meðal sýklasótt (sepsis) og blæðingum í meltingarvegi sem geta leitt til dauða, hlutleysiskyrningafæð með hita (febrile neutropenia), sýkingum, blóðflagnafæð, munnbólgu (stomatitis) og þróttleysi, ef gildi transamínasa í sermi (ALT og/eða AST) eru hærri en sem nemur 1,5-földum efri mörkum eðlilegra gilda og gildi alkálíks fosfatasa í sermi eru samtímis hærri en sem nemur 2,5-földum efri mörkum eðlilegra gilda.

Vegna þessa er ráðlagður skammtur af dócetaxeli 75 mg/m² hjá þeim sjúklingum sem eru með aukna lifrarstarfsemi og skulu prófanir á lifrarstarfsemi gerðar við upphaf meðferðar og auk þess fyrir hverja lyfjagjöf (sjá kafla 4.2).

Hjá sjúklingum með bilirúbíni í sermi meira en sem nemur efri mörkum eðlilegra gilda og/eða gildi ALT og AST eru hærra en sem nemur 3,5-földum efri mörkum eðlilegra gilda og gildi alkalísks fosfatasa er hærra en sem nemur sexföldum efri mörkum eðlilegra gilda er ekki hægt að mæla með skammtaminnkun og á þá ekki að nota dócetaxel nema mjög brýnar ástæður séu fyrir hendi.

Við notkun ásamt cisplatíni og 5-flúoróúrasíli við meðferð á sjúklingum með kirtilkrabbamein í maga voru sjúklingar með ALT og/eða AST yfir 1,5-földum efri mörkum eðlilegra gilda auk alkalísks fosfatasa yfir 2,5-földum efri mörkum eðlilegra gilda og bilirúbíns yfir efri mörkum eðlilegra gilda útilokaðir frá þátttöku í klínískum grundvallarlyfjaprófunum; hjá þessum sjúklingum er ekki hægt að mæla með lækku skammta og ekki á að nota dócetaxel nema brýnar ástæður séu fyrir hendi. Engar upplýsingar liggja fyrir um meðferð með dócetaxeli ásamt öðru lyfi hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi við hinum ábendingunum.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um meðferð með dócetaxeli hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Taugakerfi

Þróist alvarleg úttaugaeitrun (peripheral neurotoxicity) þarf að minnka skammt (sjá kafla 4.2).

Eiturverkanir á hjarta

Hjartabilun hefur sést hjá sjúklingum sem hafa fengið dócetaxel ásamt trastuzumabi, einkum og sér í lagi eftir krabbameinslyfjagjöf með antrasýklíni (doxórúbisíni eða epírúbisíni). Þetta getur verið í meðallagi alvarlegt til alvarlegt ástand og jafnvel leitt til dauða (sjá kafla 4.8).

Þegar meðhöndla á sjúklinga með dócetaxeli ásamt trastuzumabi, á að leggja mat á hjartastarfsemi þeirra áður en meðferð hefst. Hafa á eftirlit með hjartastarfsemi meðan á meðferð stendur (t.d. á þriggja mánaða fresti) í þeim tilgangi að finna þá sjúklinga sem vanstarfsemi hjartans gæti þróast hjá. Sjá frekari upplýsingar í samantekt á eiginleikum trastuzumabs.

Annað

Bæði karlar og konur verða að nota getnaðarvarnir meðan á lyfjameðferð stendur og karla í að minnsta kosti í 6 mánuði eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 4.6).

Viðbótar varúðarreglur við notkun sem viðbótarmeðferð við brjóstakrabbameini

Alvarleg hlutleysiskyrningafæð

Hjá sjúklingum sem fá alvarlega hlutleysiskyrningafæð (langvarandi hlutleysiskyrningafæð, hlutleysiskyrningafæð með hita eða sýkingu) skal íhuga gjöf G-CSF og minnka skammt (sjá kafla 4.2).

Aukaverkanir í meltingarfærum

Einkenni eins og snemmkomnir verkir og eymsli í kviði, hiti, niðurgangur, með eða án hlutleysiskyrningafæðar, geta verið snemmkomin merki um alvarlegar eiturverkanir í meltingarfærum og á að meta þau og meðhöndla tafarlaust.

Hjartabilun

Fylgjast skal með einkennum um hjartabilun hjá sjúklingum meðan á meðferð stendur og við eftirfylgni eftir meðferð.

Hvítblæði

Hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með dócetaxeli, doxórúbisíni og kýklófosfamíði (TAC) þarf að fylgjast með blóðmynd vegna hættu á síðkomnum mergmisþroska (myelodysplasia) eða kyrningahvítblæði.

Sjúklingar með útbreiðslu til 4 eða fleiri eitla

Hlutfall ávinnings/áhættu við TAC notkun hjá sjúklingum með útbreiðslu til 4 eða fleiri eitla var ekki skilgreind að fullu við milligreiningu (sjá kafla 5.1).

Aldraðir

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um um notkun dócetaxels ásamt doxórúbisíni og kýklófosfamíði hjá sjúklingum >70.

Af 333 sjúklingum, sem voru meðhöndlaðir með dócetaxeli á þriggja vikna fresti í rannsókn á blöðruhálskirtilskrabbameini, voru 209 sjúklingar 65 ára eða eldri og 68 sjúklingar eldri en 75 ára. Hjá sjúklingum, sem voru meðhöndlaðir með dócetaxeli á þriggja vikna fresti, var tíðni breytinga á nögglum $\geq 10\%$ hærri hjá sjúklingum, sem voru 65 ára eða eldri samanborið við yngri sjúklinga. Tíðni hækkaðs líkamshita, niðurgangs, lysterleysis og bjúgs á útlimum var $\geq 10\%$ hærri hjá sjúklingum, sem voru 75 ára eða eldri samanborið við sjúklinga yngri en 65 ára.

Meðal 300 sjúklinga (221 sjúklingur var í 3. stigs hluta rannsóknarinnar og 79 sjúklingar í 2. stigs hluta rannsóknarinnar) sem meðhöndlaðir voru með dócetaxeli ásamt cisplatíni og 5-flúoróúrasíli í magakrabbameinsrannsókninni, voru 74 sjúklingar 65 ára eða eldri og 4 sjúklingar foru 75 ára eða eldri. Tíðni alvarlegra aukaverkana var hærri hjá eldri sjúklingunum samanborið við yngri sjúklinga. Tíðni eftirtalinna aukaverkana (af öllum gráðum): svefnhöfði, munnbólga, sýking í tengslum við hlutleysiskyrningafæð var $\geq 10\%$ hærri hjá sjúklingum 65 ára eða eldri samanborið við yngri sjúklinga.

Fylgjast skal grannt með öldruðum sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með TCF.

Etanól

Þetta lyf inniheldur smávegis etanól (alkóhól), minna en 100 mg á skammt

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir *in vitro* hafa leitt í ljós að umbrot dócetaxels geta breyst séu samtímis notuð lyf eða annað sem örvar, hemur, eða umbrotnar (og getur þannig hamið ensímið með samkeppni) fyrir tilstilli cýtókróm P450-3A eins og ciklósporín, terfenadín, ketókonazol, erýtrómýsín og tróleandómýsín. Því skal gæta varúðar við samtímis meðferð með þessum lyfjum vegna hugsanlegrar hættu á marktækum milliverkunum.

Próteinbinding dócetaxels er veruleg ($> 95\%$). Enda þótt hugsanlegar milliverkanir *in vivo* milli dócetaxels og annarra lyfja sem eru notuð samtímis hafi ekki verið rannsakaðar með formlegum hætti, hafa rannsóknir *in vitro* með lyfjum sem eru mikið próteinbundin eins og erýtrómýsín, dífenhýdramín, própranolól, própafenón, fenýtóín, salisýlat, sulfametoxazol og natríumvalpróat ekki haft áhrif á próteinbindingu dócetaxels. Enn fremur hafði dexametasón ekki áhrif á próteinbindingu dócetaxels. Dócetaxel hafði ekki áhrif á próteinbindingu digitoxíns.

Samtímis notkun dócetaxels, doxórúbisíns og kýklófosfamíðs hafði ekki áhrif á lyfjahvörf þeirra. Takmarkaðar upplýsingar úr einni rannsókn, sem ekki var samanburðarrannsókn, gáfu til kynna milliverkanir milli dócetaxels og karbóplatíns. Úthreinsun karbóplatíns jókst um 50% þegar það var gefið með dócetaxeli samanborið við þau gildi, sem áður hafði verið skýrt frá, þegar karbóplatín var gefið eitt sér.

Lyfjahvörf dócetaxels, þar sem prednisón var einnig gefið, voru rannsökuð hjá sjúklingum með blöðruhálskirtilskrabbamein með meinvörpum. Dócetaxel umbrotnar fyrir tilstilli CYP3A4 og þekkt er

að prednisón örvar CYP3A4. Engin tölfræðilega marktæk áhrif prednisóns á lyfjahvörf dócetaxels komu í ljós.

Dócetaxel á að nota með varúð hjá sjúklingum sem samhliða taka öfluga CYP3A4 hemla (t.d. prótasa hemla eins og ritonavir, azól sveppalyf eins og ketókónazól eða ítrakónazól). Í rannsókn á milliverkunum sem var gerð á sjúklingum sem fengu ketókónazól og docetaxel kom í ljós að úthreinsun dócetaxels minnkaði um helming vegna ketókónazóls, líklega vegna þess að dócetaxel umbrotnar aðallega (eingöngu) fyrir tilstilli CYP3A4. Mínnkað þol fyrir dócetaxeli getur komið fram, jafnvel við litla skammta.

4.6 Meðganga og brjóstgjöf

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun dócetaxels hjá barnshafandi konum. Í ljós hefur komið, að dócetaxel hefur eiturverkanir á bæði fósturvísa og fóstur kanína og rotta auk þess að draga úr frjósemi hjá rottum. Eins og við á um önnur frumudrepandi lyf getur dócetaxel valdið fósturskemmdum ef það er gefið barnshafandi konum. Dócetaxel á því ekki að nota á meðgöngu Dócetaxel á því ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Konur á barneignaraldri /getnaðarvarnir:

Vara á konur á barneignaraldri, sem meðhöndlaðar eru með dócetaxeli, við því að verða barnshafandi og þær ættu að segja læknum, sem annast lyfjameðferðina, þegar í stað frá því fari svo.

Sjúklingar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur.

Í rannsóknum, sem eru ekki klínískar, hefur dócetaxel sýnt eiturverkanir á erfðaefni og getur það haft áhrif á frjósemi karla (sjá kafla 5.3). Því er karlmönnum, sem eru í meðferð með dócetaxel, ráðlagt að geta ekki barn meðan á meðferð stendur og í allt að 6 mánuði eftir að meðferð lýkur og leita ráðgjafar varðandi varðveislu á sæði fyrir meðferð.

Brjóstgjöf

Dócetaxel er fitusækið efni, en ekki er vitað hvort það útskilst í brjóstamjólk. Vegna hugsanlegrar hættu á skaðlegum áhrifum á barnið skal brjóstgjöf því hætt meðan á meðferð með dócetaxeli stendur.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Upplýsingar um aukaverkanir sem taldar eru hugsanlega eða líklega tengdar dócetaxel notkun eru fengnar frá

- 1.312 sjúklingum, sem fengu 100 mg/m² af dócetaxeli einu sér og 121 sjúklingi, sem fékk 75 mg/m² af dócetaxeli einu sér.
- 258 sjúklingum, sem fengu dócetaxel ásamt doxórúbisíni.
- 406 sjúklingum, sem fengu dócetaxel ásamt cisplatíni.
- 92 sjúklingum, sem meðhöndlaðir voru með dócetaxeli ásamt trastuzumabi.
- 255 sjúklingum, sem fengu dócetaxel ásamt capecítabíni.
- 322 sjúklingum, sem fengu dócetaxel ásamt prednisóni eða prednisólóni (sýndar eru aukaverkanir, sem eru klínískt mikilvægar og meðferðartengdar).
- 1276 sjúklingar (744 í TAX 316 og 532 í GEICAM 9805), sem fengu dócetaxel ásamt doxórúbisíni og cýklófosfamíði (sýndar eru aukaverkanir, sem eru klínískt mikilvægar og meðferðartengdar).
- 300 sjúklingum með kirtilkrabbamein í maga (221 sjúklingur var í 3. stigs hluta rannsóknarinnar og 79 sjúklingar í 2. stigs hluta rannsóknarinnar) sem meðhöndlaðir voru með dócetaxeli ásamt

cisplatíni og 5-flúoróúrasíli (klínískt mikilvægar aukaverkanir sem tengdust meðferð eru tilgreindar).

- 174 og 251 sjúklingi með krabbamein á höfði og hálsi sem meðhöndlaðir voru með dócetaxeli ásamt cisplatíni og 5-flúoróúrasíli (klínískt mikilvægar aukaverkanir sem tengdust meðferð eru tilgreindar).

Stuðst var við National Cancer Institute (NCI) Common Toxicity Criteria þegar þessum aukaverkunum var lýst (gráða 3 = G3; gráða 3-4 = G3/4; gráða 4 = G4) og COSTART skilgreiningar og MedDRA heiti. Tíðni er skilgreind sem: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$, til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$, til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$, til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanir taldar upp í röð eftir alvarleika, þær alvarlegustu fyrst.

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá við notkun dócetaxels eins sér eru fækkun hlutleysiskyrninga (sem gekk til baka og jókst ekki við endurtekna skammta; lágmark í fjölda hlutleysiskyrninga var eftir 7 daga (miðgildi) og miðgildi þess tíma sem hlutleysiskyrningafæðin var alvarleg (< 500 frumur/mm³) var 7 dagar), blóðleysi, hárlos, ógleði, uppköst, munnbólga, niðurgangur og þróttleysi. Alvarleiki aukaverkana af völdum dócetaxels getur aukist þegar það er gefið ásamt öðrum krabbameinslyfjum.

Skýrt er frá aukaverkunum (allar gráður) sem komu fram í $\geq 10\%$ tilvika við notkun samtímis trastuzumabi. Aukin tíðni alvarlegra aukaverkana (40% á móti 31%) og aukaverkana af 4. gráðu (34% á móti 23%) var hjá hópnum sem fékk trastuzumab ásamt dócetaxeli samanborið við þá sem fengu dócetaxel eitt sér.

Varðandi samtímis notkun með capecítabíni er skýrt frá algengustu meðferðartengdu aukaverkunum ($\geq 5\%$) sem komu fram í 3. stigs rannsókn á sjúklingum með brjóstakrabbamein, þar sem meðferð með antrasýklíni hefur ekki borið árangur (sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir capecítabín).

Eftirtaldar aukaverkanir sjást oft við notkun dócetaxels:

Ónæmiskerfi

Ofnæmi hefur venjulega komið fram innan nokkurra mínútna frá því að innrennsli dócetaxels hefst og var oftast vægt upp í að vera í meðallagi mikið. Algengustu einkennin sem skýrt var frá voru roði, útbrot með eða án kláða, þyngsli fyrir brjósti, bakverkir, andnað og lyfjahiti eða kuldahröllur. Alvarlegt ofnæmi einkenndist af lágum blóðþrýstingi og/eða berkjukrömpum eða útbreiddum útbrotum/hörundsroða (sjá kafla 4.4).

Taugakerfi

Alvarlegar eiturveirnar á úttaugar leiða til þess að minnka verður skammta (sjá kafla 4.2 og 4.4). Væg til í meðallagi mikil einkenni frá skyntaugum einkennast af náladofa, tilfinningatruflunum eða verkjum, þ.m.t. brunatilfinningu. Einkenni frá hreyfitaugum eru einkum slappleiki.

Húð og undirhúð

Húðbreytingar sem ganga til baka hafa sést og voru oftast vægar til í meðallagi miklar. Einkenni voru útbrot þar með talin staðbundin útpot einkum á fótum og höndum (þar með talið alvarlegt handa- og fótaheilkenni), en einnig á handleggjum, andliti eða á brjósti og oft samfara kláða. Útpot komu venjulega fram innan einnar viku eftir dócetaxelinnrennsli. Sjaldgæfara var að greint væri frá alvarlegum einkennum eins og útpotum sem enduðu með húðflögnun sem í mjög sjaldgæfum tilfellum leiða til þess að stöðva þurfi lyfjagjöf eða hætta dócetaxelmeðferðinni (sjá kafla 4.2 og 4.4). Alvarlegar naglaskemmdir einkennast af of lítilli eða of mikilli litun og stundum verkjum og naglarlosi (onycholysis).

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Viðbrögð á innrennissstað voru venjulega væg og var um að ræða litabreytingar í húð (hyperpigmentation), bólgu, húðroða og húðþurrk, æðabólgu eða gjöf lyfs utan æðar (extravasation) og þrota í æðinni sem lyfið var gefið í.

Vökvasöfnun, þar með talinn bjúgur á útlimum og einnig (þó sjaldnar) vökvasöfnun í brjóstholi, gollurshúsi, kviðarholi (ascites) og þyngdaraukning. Bjúgur á útlimum kemur oftast fyrst fram á fótum og getur breiðst út og þyngdaraukning orðið 3 kg eða meiri. Tíðni og alvarleiki vökvasöfnunar eykst við endurtekna skammta (sjá kafla 4.4).

Dócetaxel 100 mg/m² gefið eitt sér:

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir	Sjaldgæfar aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýkingar (G3/4: 5,7%; þar á meðal sýklasótt og lungnabólga, sem leiddi til dauða í 1,7% tilvika)	Sýkingar tengdar G4 hlutleysiskyrningafæð (G3/4:4.6%)	
Blóð og eitlar	Hlutleysiskyrningafæð (G4: 76,4%); Blóðleysi (G3/4: 8,9%); Hlutleysiskyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita	Blóðflagnafæð (G4: 0,2%)	
Ónæmiskerfi	Ofnæmi (G3/4: 5,3%)		
Efnaskipti og næring	Lystarleysi		
Taugakerfi	Útlægur skyntaugakvilli (G3: 4,1%); Útlægur hreyfitaugakvilli (G3/4: 4%) Bragðtruflun (alvarleg tilvik 0,07%)		
Hjarta		Hjartsláttartruflanir (G3/4: 0,7%)	Hjartabilun
Æðar		Lágþrýstingur; Háþrýstingur; Blæðingar	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Andnauð (alvarleg tilvik 2,7%)		

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir	Sjaldgæfar aukaverkanir
Meltingarfæri	Munnbólga (G3/4: 5,3%); Niðurgangur (G3/4: 4%); Ógleði (G3/4: 4%); Uppköst (G3/4: 3%)	Hægðatregða (alvarleg tilvik 0,2%); Kviðverkir (alvarleg tilvik 1%); Blæðingar í meltingarfærum (alvarleg tilvik 0,3%)	Vélindisbólga (alvarleg tilvik: 0,4%)
Húð og undirhúð	Hárlos; Húðbreytingar (G3/4: 5,9%); Breytingar á nöglum (alvarleg tilvik 2,6%)		
Stoðkerfi og stoðvefur	Vöðvaverkir (alvarleg tilvik 1,4%)	Liðverkir	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Vökvasöfnun (alvarleg tilvik: 6,5%) Þróttleysi (alvarleg tilvik 11,2%); Verkir	Viðbrögð á innrennslisstað; Verkir fyrir brjósti sem ekki tengjast hjarta (alvarleg tilvik 0,4%)	
Rannsóknaniðurstöður		G3/4: hækkun bilirúbíns í blóði (< 5%); G3/4: hækkun alkalísks fosfatas í blóði (< 4%); G3/4: hækkun AST (< 3%) G3/4: hækkun ALT (< 2%)	

Blóð og eitlar:

Mjög sjaldgæfar: Blæðingar tengdar gráðu 3/4 blóðflagnafæð.

Taugakerfi:

Gögn um hvenær eiturvefkanir á taugar gengu til baka liggja fyrir um 35,3% þeirra sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með 100 mg/m² af dócetaxeli einu sér. Þessi einkenni gengu til baka af sjálfu sér innan 3 mánaða.

Húð og undirhúð:

Koma örsjaldan fyrir: Við lok rannsóknarinnar gekk hármisssir ekki til baka í einu tilviki. Húðbreytingar höfðu gengið til baka innan 21 dags í 73% tilvika.

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:

Miðgildi heildarskammts í meðferðinni (cumulative dose) sem leiddi til þess að hætta varð meðferðinni var hærra en 1.000 mg/m² og miðgildi tíma þar til vökvasöfnun gekk til baka var 16,4 vikur (á bilinu 0 til 42 vikur). Miðlungi alvarleg og alvarleg vökvasöfnun kom seinna fram (miðgildi heildarskammts: 818,9 mg/m²) hjá sjúklingum sem fengu lyfjaforgjöf samanborið við þá sem fengu ekki lyfjaforgjöf (miðgildi heildarskammts: 489,7 mg/m²), en hins vegar hefur verið skýrt frá tilvikum þar sem þetta hefur komið fram snemma í lyfjameðferðinni hjá sumum sjúklingum.

Dócetaxel 75 mg/m² gefið eitt sér:

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýkingar (G3/4: 5%)	
Blóð og eitlar	Hlutleysiskyrningafæð (G4: 54,2%); Blóðleysi (G3/4: 10,8%); Blóðflagnafæð (G4: 1,7%)	Hlutleysiskyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita
Ónæmiskerfi		Ofnæmi (engin alvarleg tilvik)
Efnaskipti og næring	Lystarleysi	
Taugakerfi	Útlægur skyntaugakvilli (G3/4: 0,8%)	Útlægur hreyfitaugakvilli (G3/4: 2,5%)
Hjarta		Hjartsláttartruflanir (engin alvarleg tilvik)
Æðar		Lágþrýstingur
Meltingarfæri	Ógleði (G3/4: 3,3%); Munnbólga (G3/4: 1,7%); Uppköst (G3/4: 0,8%); Niðurgangur (G3/4: 1,7%)	Hægðatregða
Húð og undirhúð	Hárlos; Húðbreytingar (G3/4: 0,8%)	Breytingar á nöglum (alvarleg tilvik 0,8%)
Stoðkerfi og stoðvefur		Vöðvaverkir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þróttleysi (alvarleg tilvik: 12,4%); Vökvasöfnun (alvarleg tilvik: 0,8%); Verkir	
Rannsóknaniðurstöður		G3/4: hækkun bilirúbíns í blóði (< 2%)

Dócetaxel 75 mg/m² gefið ásamt doxórúbisíni:

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir	Sjaldgæfar aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking (G3/4: 7,8%)		
Blóð og eitlar	Hlutleysiskyrningafæð (G4: 91,7%); Blóðleysi (G3/4: 9,4%); Hlutleysiskyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita; Blóðflagnafæð (G4: 0,8%)		
Ónæmiskerfi		Ofnæmi (G3/4: 1,2%)	
Efnaskipti og næring		Lystarleysi	
Taugakerfi	Útlægur skyntaugakvilli (G3: 0,4%)	Útlægur hreyfitaugakvilli (G3/4: 0,4%)	

Hjarta		Hjartabilun; Hjartsláttartruflanir (engin alvarleg tilvik)	
Æðar			Lágbrýstingur
Meltingarfæri	Ógleði (G3/4: 5%); Munnbólga (G3/4: 7,8%); Niðurgangur (G3/4: 6,2%); Uppköst (G3/4: 5%); Hægðatregða		
Húð og undirhúð	Hárlos; Breytingar á nöglum (alvarleg tilvik 0,4%); Húðbreytingar (engin alvarleg tilvik)		
Stoðkerfi og stoðvefur		Vöðvaverkir	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þróttleysi (alvarleg tilvik 8,1%); Vökvasöfnun (alvarleg tilvik: 1,2%); Verkir	Viðbrögð á innrennslisstað;	
Rannsóknaniðurstöður		G3/4: hækkun bilirúbíns í blóði (< 2,5%); G3/4: hækkun alkalísks fosfatasa í blóði (< 2,5%);	G3/4: hækkun AST (< 1%) G3/4: hækkun ALT (< 1%)

Dócetaxel 75 mg/m² gefið ásamt cisplatíni:

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir	Sjaldgæfar aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýkingar (G3/4: 5,7%)		
Blóð og eitlar	Hlutleysiskyrningafæð (G4: 51,5%); Blóðleysi (G3/4: 6,9%); Blóðflagnafæð (G4: 0,5%)	Hlutleysiskyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita;	
Ónæmiskerfi	Ofnæmi (G3/4: 2,5%)		
Efnaskipti og næring	Lystarleysi		
Taugakerfi	Útlægur skyntaugakvilli (G3: 3,7%) Útlægur hreyfitaugakvilli (G3/4: 2%)		

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir	Sjaldgæfar aukaverkanir
Hjarta		Hjartsláttartruflanir (G3/4: 0,7%)	Hjartabilun;
Æðar		Lágþrýstingur (G3/4: 0,7%)	
Meltingarfæri	Ógleði (G3/4: 9,6%); Uppköst (G3/4: 7,6%); Niðurgangur (G3/4: 6,4%); Munnbólga (G3/4: 2%);	Hægðatregða	
Húð og undirhúð	Hárlos; Breytingar á nöglum (alvarleg tilvik 0,7%); Húðbreytingar (G3/4: 0,2%)		
Stoðkerfi og stoðvefur	Vöðvaverkir (alvarleg tilvik 0,5%)		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þróttleysi (alvarleg tilvik 9,9%); Vökvasöfnun (alvarleg tilvik: 0,7%); Hiti (G3/4:1,2%)	Viðbrögð á innrennslisstað; Verkir	
Rannsóknarniðurstöður		G3/4: hækkun bilirúbíns í blóði (2,1%); G3/4: hækkun ALT (1,3%)	G3/4: hækkun AST (0,5%); G3/4: hækkun alkalísks fosfatasa í blóði (0,3%)

Dócetaxel 100 mg/m² gefið ásamt trastuzumabi:

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir
Blóð og eitlar	Hlutleysiskyrningafæð (G3/4: 32%); Hlutleysiskyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita (nær einnig til hlutleysiskyrningafæðar sem tengist hita og notkun sýklalyfja) eða sýklasótt ásamt hlutleysiskyrningafæð.	
Efnaskipti og næring	Lystarleysi	
Geðræn vandamál	Svefnleysi	
Taugakerfi	Náladofi; höfuðverkur; bragðtruflun; tilfinningadofi	
Meltingarfæri Augu	Ógleði; niðurgangur; uppköst; hægðatregða; munnbólga; meltingartruflanir; kviðverkir Aukin táraseyting; tárubólga	
Hjarta		Hjartabilun
Æðar	Vessabjúgur	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Blóðnasir; verkir í koki og barkakýli; nefkoksbólga; andnauð; hósti; nefrennsli	
Húð og undirhúð	Hárlos; hörundsroði; útbrot; breytingar á nöglum	
Stoðkerfi og stoðvefur	Vöðvaverkir; liðverkir; verkir í útlimum, beinverkir; bakverkir	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þróttleysi; bjúgur á útlimum; hiti; þreyta; bólga í slímu; verkir; influensulíkur lasleiki; verkur fyrir brjósti; kuldahrollur	
Rannsóknaniðurstöður	Þyngdaraukning	

Hjarta:

Skýrt var frá einkennum um hjartabilun hjá 2,2% þeirra sjúklinga sem fengu dócetaxel ásamt trastuzumab samanborið við 0% þeirra sjúklinga sem fengu dócetaxel eitt sér. Af þeim sem fengu dócetaxel auk trastuzumabs höfðu 64% þeirra fengið antrasýklín áður sem viðbótarmeðferð samanborið við 55% þeirra sem voru í þeim hópi sem fékk dócetaxel eitt sér.

Blóð og eitlar:

Mjög algengar: Eiturverkanir á blóð voru tíðari hjá sjúklingum sem fengu trastuzumab og dócetaxel en hjá þeim sem fengu dócetaxel eitt sér (32% gráðu 3/4 hlutleysiskyrningafæð á móti 22%, með því að nota NCI-CTC mælikvarða). Athugið að þetta er sennilega vanætlað þar sem þekkt er að dócetaxel eitt sér í 100 mg/m² skammti veldur hlutleysiskyrningafæð hjá 97% sjúklinga, 76% af gráðu 4, á grundvelli lægstu blóðgilda. Tíðni hlutleysiskyrningafæðar samfara hækkuðum líkamshita/sýklasótt ásamt hlutleysiskyrningafæð var einnig aukin hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með Herceptin ásamt dócetaxeli (23% á móti 17% sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með dócetaxeli einu sér).

Dócetaxel 75 mg/m² gefið ásamt capecítabíni:

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Hvítsveppasýking í munni (G3/4: < 1%)
Blóð og eitlar	Hlutleysiskyrningafæð (G3/4: 63%); Blóðleysi (G3/4: 10%)	Blóðflagnafæð (G3/4: 3%)
Efnaskipti og næring	Lystarleysi (G3/4: 1%); Minnkuð matarlyst	Vessaþurrð (G3/4: 2%)
Taugakerfi	Breytingar á bragðskyni (G3/4: < 1%) Náladofi (G3/4: < 1%)	Sundl; Höfuðverkur (G3/4: < 1%); Úttaugakvilli
Augu	Aukin táraseyting	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Verkur í koki og barkakýli (G3/4: 2%)	Andnað (G3/4: 1%); Hósti (G3/4: < 1%); Blóðnasir (G3/4: < 1%)
Meltingarfæri	Munnbólga (G3/4: 18%); Niðurgangur (G3/4: 14%); Ógleði (G3/4: 6%); Uppköst (G3/4: 4%); Hægðatregða (G3/4: 1%); Kviðverkir (G3/4: 2%); Meltingartruflanir	Kviðverkir í efri hluta kviðarhols; Munnþurrkur
Húð og undirhúð	Handa- og fótaheilkenni (G3/4: 24%); Hárlos (G3/4: 6%); Breytingar á nöglum (G3/4: 2%)	Húðbólga; Hörundsroði með útbrotum (G3/4: < 1%); Mislitun á nöglum; Naglarlos (G3/4: 1%)
Stoðkerfi og stoðvefur	Vöðvaverkir (G3/4: 2%); Liðverkir (G3/4: 1%)	Verkir í útlimum (G3/4: < 1%); Bakverkir (G3/4: 1%)
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þröttleysi (G3/4: 3%); Hiti (G3/4: 1%); Þreyta/slappleiki (G3/4: 5%); Bjúgur á útlimum (G3/4: 1%)	Svefnhöfgi; Verkir
Rannsóknaniðurstöður		Þyngdartap; G3/4 hækkun bilirúbíns í blóði (9%)

Dócetaxel 75 mg/m² gefið ásamt prednisóni eða prednisólóni:

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking (G3/4: 3,3%)	
Blóð og eitlar	Hlutleysiskyrningafæð (G3/4: 32%); Blóðleysi (G3/4: 4,9%)	Blóðflagnafæð; (G3/4: 0,6%); Hlutleysiskyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita
Ónæmiskerfi		Ofnæmi (G3/4: 0,6%)
Efnaskipti og næring	Lýstarleysi (G3/4: 0,6%)	
Taugakerfi	Útlægur skyntaugakvilli (G3/4: 1,2%); Bragðtruflun (G3/4: 0%)	Útlægur hreyfitaugakvilli (G3/4: 0%)
Augu		Aukið tárarennslí (G3/4: 0,6%)
Hjarta		Minnkuð starfsemi vinstri slegils (G3/4: 0,3%)
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Blóðnasir (G3/4: 0%); Andnauð (G3/4: 0,6%); Hósti (G3/4: 0%)
Meltingarfæri	Ógleði (G3/4: 2,4%); Niðurgangur (G3/4: 1,2%); Munnbólga/kokkbólga (G3/4: 0,9%); Uppköst (G3/4: 1,2%)	
Húð og undirhúð	Hárlos; Breytingar á nöglum (engin alvarleg tilvik)	Útbrot/húðflögnun (G3/4: 0,3%)
Stoðkerfi og stoðvefur		Vöðvaverkir (G3/4: 0,3%); Liðverkir (G3/4: 0,3%)
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Preyta (G3/4: 3,9%); Vökvasöfnun (alvarleg tilvik 0,6%)	

Eftirmeðferð með Docetaxel 75 mg/m² samhliða doxórubicíni og cýklófosfamíði hjá sjúklingum með brjóstakrabbæin sem breiðst hefur til eitla (TAX 316) og sem ekki hefur breiðst til eitla (GEICAM 9805) – sameiginlegar upplýsinga:

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir	Sjaldgæfar aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking (G3/4: 2,4%); Hlutleysiskyrningafæð ásamt sýkingu .		
Blóð og eitlar	Blóðleysi (G3/4: 3%); Hlutleysiskyrningafæð (G3/4: 59,2%); Blóðflagnafæð (G3/4: 1,6%); Hlutleysiskyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita (G3/4: NA)		
Ónæmiskerfi		Ofnæmi (G3/4: 0,6%)	
Efnaskipti og næring	Lystarleysi (G3/4: 1,5%)		
Taugakerfi	Bragðtruflun (G3/4: 0,6%); Útlægur skyntaugakvilli (G3/4: 0,1%)	Útlægur hreyfitaugakvilli (G3/4: 0%);	Yfirlið (G3/4: 0%); Eituráhrif á taugar (G3/4: 0%); Svefnhöfgi (G3/4: 0%)
Augu	Tárubólga (G3/4: <0,1%)	Aukin táraseyting (G3/4: 0,1%)	
Hjarta		Hjartsláttartruflanir (G3/4: 0,2%);	
Æðar	Hitasteypa (G3/4: 0,5%)	Lágþrýstingur (G3/4: 0%); Bláæðabólga (G3/4: 0%)	Vessabjúgur (G3/4: 0%)
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Hósti (G3/4: 0%)	
Meltingarfæri	Ógleði (G3/4: 5,0%); Munnbólga (G3/4: 6,0%); Uppköst (G3/4: 4,2%); Niðurgangur (G3/4: 3,4%); Hægðatregða (G3/4: 0,5%)	Kviðverkir (G3/4: 0,5%)	Ristilbólga/garnabólga/gatmyndun í stórgirni
Húð og undirhúð	Hárlos (G3/4: <0,1%); Húðkvilli (G3/4: 0,6%); Breytingar á nöglum (G3/4: 0,4%)		
Stoðkerfi og stoðvefur	Vöðvaverkir (G3/4: 0,7%); Liðverkir (G3/4: 0,2%)		
Æxlunarfæri og brjóst	Tíðateppa (G3/4: NA)		

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir	Sjaldgæfar aukaverkanir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þróttleysi (G3/4: 10,0%); Hiti (G3/4: NA); Bjúgur á útlimum (G3/4: 0,2%)		
Rannsóknaniðurstöður	Þyngdaraukning eða þyngdartap (G3/4: 0,3%)	Þyngdaraukning (G3/4: 0%); Þyngdartap (G3/4: 0,2%)	

Taugakerfi:

Í ljós kom að aukaverkanir á skyntaugar héldu áfram þann tíma sem eftirfylgni fór fram hjá 9 sjúklingum af 73 sjúklingum sem voru með aukaverkanir á skyntaugar í lok lyfjameðferðarinnar, en eftirfylgni var að miðgildi 55 mánuðir.

Hjarta:

Tilkynnt hefur verið um hjartabilun hjá 18 af 1276 sjúklingum eftir meðferð. Í rannsókn á brjóstakrabbameini sem breiðst hefur til eitla (TAX316) lést einn sjúklingur í hvorum meðferðarhópi vegna hjartabilunar.

Húð og undirhúð:

Í ljós kom að hárlós hélt áfram þann tíma sem eftirfylgni fór fram hjá 22 sjúklingum af 687 sjúklingum sem voru með hárlós í lok lyfjameðferðarinnar, en eftirfylgni var að miðgildi 55 mánuðir.

Æxlunarfæri og brjóst:

Tíðateppa var viðvarandi þann tíma sem eftirfylgni fór fram hjá 133 sjúklingum af 233 sjúklingum sem voru með tíðateppu í lok lyfjameðferðarinnar, en eftirfylgni var að miðgildi 55 mánuðir.

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:

Í ljós kom að bjúgur í útlimum hélt áfram þann tíma sem eftirfylgni fór fram hjá 18 sjúklingum af 112 sjúklingum sem voru með bjúg í útlimum í lok lyfjameðferðarinnar í rannsókninni TAX316, en vessabjúgur hélt áfram hjá 4 af 5 sjúklingum með vessabjúg í lok lyfjameðferðarinnar í rannsókninni GEICAM 9805.

Bráðahvítblæði / mergmisþroski

Í meðal eftirfylgnitíma sem nam 77 mánuðum, kom bráðahvítblæði fram hjá 1 af 532 sjúklingum (0,2%) sem fengu docetaxel, doxórubicín og cýklófosfamíð GEICAM 9805 rannsókninni. Ekki var tilkynnt um nein tilfelli hjá sjúklingum sem fengu flúoróuracíl, doxórubicín og cýklófosfamíð. Enginn sjúklingur greindist með mergmisþroska í hvorugum meðferðarhópnum.

Taflan hér fyrir neðan sýnir að það dró úr tíðni 4. stigs hlutleysiskyrningafæðar, hlutleysiskyrningafæðar samfara hækkuðum líkamshita og hlutleysiskyrningafæð ásamt sýkingu hjá sjúklingum sem fengu fyrirbyggjandi G-CSF meðferð eftir að hún var gerð skyldubundin í TAC hluta GEICAM rannsóknarinnar.

Neutropenic complications in patients receiving TAC with or without primary G-CSF prophylaxis (GEICAM 9805)

	Without primary G-CSF prophylaxis (n = 111) n (%)	With primary G-CSF prophylaxis (n = 421) n (%)
Hlutleysiskyrningafæð (Grade 4)	104 (93,7)	135 (32,1)
Hlutleysiskyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita	28 (25,2)	23 (5,5)
Hlutleysiskyrningafæð ásamt	14 (12,6)	21 (5,0)

sýkingu		
Hlutleysiskyrningafæð ásamt sýkingu (3.-4. stigs)	2 (1,8)	5 (1,2)

Dócetaxel 75 mg/m² gefið ásamt cisplatíni og 5-flúóórúracíli við kirtilkrabbameini í maga:

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Hlutleysiskyrningafæð ásamt sýkingu; Sýking (G3/4: 11,7%)	
Blóð og eitlar	Blóðleysi G3/4: 20,9%); Hlutleysiskyrningafæð (G3/4: 83,2%); Blóðflagnafæð (G3/4: 8,8%); Hlutleysiskyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita	
Ónæmiskerfi	Ofnæmi (G3/4: 1,7)	
Efnaskipti og næring	Lystarleysi (G3/4: 11,7%)	
Taugakerfi	Útlægur skyntaugakvilli (G3/4: 8,7%)	Sundl (G3/4: 2,3%); Útlægur hreyfitaugakvilli (G3/4: 1,3%)
Augu		Aukið tárarennslí (G3/4: 0%)
Eyru og vöfundarhús		Heyrnarskerðing (G3/4: 0%)
Hjarta		Hjartsláttartruflanir (G3/4: 1,0%)
Meltingarfæri	Niðurgangur (G3/4: 19,7%); Ógleði (G3/4: 16%); Munnbólga (G3/4: 23,7%); Uppköst (G3/4: 14,3%)	Hægðatregða (G3/4: 1,0 %); Verkir í meltingarfærum (G3/4: 1,0%); Vélindisbólga/ kyngingartregða/ kyngingarsársauki (G3/4: 0,7%)
Húð og undirhúð	Hárlos (G3/4: 4,0%)	Útbrot með kláða (G3/4: 0,7%); Breytingar á nöglum (G3/4: 0,7%); Húðflögnun (G3/4: 0%)
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Svefnhöfgi (G3/4: 19,0%); Hiti (G3/4: 2,3%); Vökvasöfnun (alvarleg tilvik/lífshættuleg: 1%)	

Blóð og eitlar:

17,2% sjúklinga fengu hlutleysiskyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita og 13,5% sjúklinga fengu hlutleysiskyrningafæð ásamt sýkingu óháð notkun G-CSF. G-CSF var notað sem viðbótar fyrirbyggjandi meðferð hjá 19,3% sjúklinga (í 10,7% meðferðarlotum). 12,1% sjúklinga fengu hlutleysiskyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita og 3,4% sjúklinga fengu hlutleysiskyrningafæð ásamt sýkingu þegar sjúklingunum var gefið G-CSF sem fyrirbyggjandi meðferð og 15,6% sjúklinga fengu hlutleysiskyrningafæð ásamt hækkuðum líkamshita og 12,9% sjúklinga fengu hlutleysiskyrningafæð ásamt sýkingu, sem fengu ekki G-CSF sem fyrirbyggjandi meðferð (sjá kafla 4.2).

Dócetaxel 75 mg/m² gefið ásamt cisplatíni og 5-flúóórúracíli við krabbameini (á höfði og hálsi):

- Upphafskrabbameinslyfjameðferð og geislameðferð í kjölfarið (TAX 323)

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir	Sjaldgæfar aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking (G3/4: 6,3%); Hlutleysiskyrningafæð ásamt sýkingu		
Æxli, góðkynja og illkynja æxli (einnig blöðrur og separ)		Verkir vegna; krabbameins (G3/4: 0,6%)	
Blóð og eitlar	Hlutleysiskyrningafæð (G3/4: 76,3%); Blóðleysi (G3/4: 9,2%); Blóðflagnafæð (G3/4: 5,2%)	Hlutleysiskyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita	
Ónæmiskerfi		Ofnæmi (ekki alvarlegt)	
Efnaskipti og næring	Lystarleysi (G3/4: 0,6%)		
Taugakerfi	Breyting á bragðskyni/breyting á lyktarskyni Útlægur skyntaugakvilli (G3/4: 0,6%);	Sundl	
Augu		Aukið tárarennslí; Tárubólga	
Eyru og völundarhús		Heyrnarskerðing	
Hjarta		Blóðþurrðarsjúkdómur í hjarta (G3/4: 1,7%)	Hjartsláttartruflanir (G3/4: 0,6%)
Æðar		Bláæðakvillar (G3/4: 0,6%)	
Meltingarfæri	Ógleði (G3/4: 0,6%); Munnbólga (G3/4: 4,0%); Niðurgangur (G3/4: 2,9%); Uppköst (G3/4: 0,6%)	Hægðatregða; Vélindisbólga/ kyngingartregða/ kyngingarsársauki (G3/4: 0,6%); Kviðverkir; Meltingaróþægindi; Blæðingar í meltingarvegi (G3/4: 0,6%)	
Húð og undirhúð	Hárlos (G3/4: 10,9%)	Útbrot með kláða; Húðþurrkur; Húðflögnun (G3/4: 0,6%)	
Stoðkerfi og stoðvefur		Vöðvaþrautir (G3/4: 0,6%)	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Svefnhöfgi (G3/4: 3,4%); Híti (G3/4: 0,6%); Vökvasöfnun; Bjúgur		
Rannsóknaniðurstöður		Þyngdaraukning	

• Upphafskrabbameinslyfjameðferð og krabbameinslyfja- og geislameðferð í kjölfarið (TAX 324)

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir	Sjaldgæfar aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking (G3/4: 3,6%)	Hlutleysiskyrningafæð ásamt sýkingu	
Æxli, góðkynja og illkynja æxli (einnig blöðrur og separ)		Verkir vegna krabbameins (G3/4: 1,2%)	
Blóð og eitlar	Hlutleysiskyrningafæð (G3/4: 83,5%); Blóðleysi (G3/4: 12,4%); Blóðflagnafæð (G3/4: 4,0%) Hlutleysiskyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita		
Ónæmiskerfi			Ofnæmi
Efnaskipti og næring	Lystarleysi (G3/4: 12,0%)		
Taugakerfi	Breyting á bragðskyni/breyting á lyktarskyni (G3/4: 0,4%); Útlægur skyntaugakvilli (G3/4: 1,2%).	Sundl (G3/4: 2,0%); Útlægur hreyfitaugakvilli (G3/4: 0,4%)	
Augu		Aukið tárarennslí	Tárubólga
Eyru og völungarhús	Heyrnarskerðing (G3/4: 1,2%)		
Hjarta		Hjartsláttartruflanir (G3/4: 2,0%)	Blóðþurrð í hjarta
Æðar			Bláæðakvillar
Meltingarfæri	Ógleði (G3/4: 13,9%); Munnbólga (G3/4: 20,7%); Uppköst (G3/4: 8,4%) Niðurgangur (G3/4: 6,8%); Vélindisbólga/ kyngingartregða/ kyngingarsársauki (G3/4: 12,0%); Hægðatregða (G3/4: 0,4%)	Meltingartruflanir (G3/4: 0,8%); Meltingaróþægindi (G3/4: 1,2%); Blæðingar í meltingarvegi (G3/4: 0,4%)	
Húð og undirhúð	Hárlos (G3/4: 4,0%); Útbrot með kláða	Húðþurrkur; Húðflögnun	
Stoðkerfi og stoðvefur		Vöðvaþrautir (G3/4: 0,4%)	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Svefnhöfgi (G3/4: 4,0%); Hiti (G3/4: 3,6%); Vökvasöfnun (G3/4: 1,2%); Bjúgur (G3/4: 1,2%)		
Rannsóknaniðurstöður	Þyngdartap		Þyngdaraukning

Reynsla eftir markaðssetningu:

Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ):

Örsjaldan hefur verið skýrt frá bráðu kyrningahvítblæði og mergmisproska (myelodysplastic syndrome) í tengslum við dócetaxel þegar það hefur verið notað ásamt öðrum krabbameinslyfjum og/eða geislameðferð.

Blóð og eitlar:

Skýrt hefur verið frá beinmergsbælingu og öðrum aukaverkunum á blóð. Skýrt hefur verið frá dreifðri blóðstorknun (DIC), oft í tengslum við sýklasótt eða víðtæka líffærabilun.

Ónæmiskerfi:

Skýrt hefur verið frá nokkrum tilvikum um bráðaofnæmislost, stundum banvænu.

Taugakerfi:

Í nokkrum tilvikum hefur rykkjakrampi (convulsion) eða tímabundið meðvitundarleysi komið fram við dócetaxelgjöf. Þessar verkanir koma stundum fram meðan á innrennsli lyfsins stendur.

Augu:

Örsjaldan hefur verið skýrt frá tímabundnum sjóntruflunum (leiftri, ljósglömpum, sjónsviðseyðum), sem koma að jafnaði fram meðan á innrennsli lyfsins stendur og í tengslum við ofnæmi. Þessar truflanir hurfu þegar innrennsli var hætt. Stöku sinnum hefur verið skýrt frá tárarensli ýmist með eða án tárubólgu og örsjaldan hefur verið skýrt frá stíflu í tárögöngum sem hefur valdið miklu tárarensli.

Eyru og völungarhús:

Skýrt hefur verið frá eitruverkunum á eyru, heyrnartruflunum og/eða heyrnartapi, en það er mjög sjaldgæft.

Hjarta:

Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilvikum um hjartadrep.

Æðar:

Skýrt hefur verið frá segareki í bláæðum, en það er mjög sjaldgæft.

Öndunarfæri, brjósthól og miðmæti:

Mjög sjaldan hefur verið skýrt frá bráðu andnaðarheilkenni (acute respiratory distress syndrome) og millivefslungnabólgu (interstitial pneumonitis) og bandvefsmýndun í lungum (pulmonary fibrosis). Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilvikum um geislunarlungnabólgu hjá sjúklingum sem eru samtímis í geislameðferð.

Meltingarfæri:

Mjög sjaldan hefur verið greint frá vessapurrd vegna vökvataps frá görnunum, gatamyndun í meltingarvegi, ristilbólgu vegna blóðpurrdar, ristilbólgu og garna- og ristilbólgu af völdum hlutleysiskyrningafæðar. Skýrt hefur verið frá garnastíflu og þarmateppu, en það er mjög sjaldgæft.

Lifur og gall:

Örsjaldan hefur verið greint frá lifrabólgu, stundum banvænni, einkum hjá sjúklingum sem eru fyrir með lifrarsjúkdóm.

Húð og undirhúð:

Örsjaldan hefur verið greint frá helluroða í húð (cutaneous lupus erythematosus) og útbrotum með blöðrum (bullous eruptions) í tengslum við dócetaxel eins og regnbogaróðasótt (erythema multiforme), Stevens-Johnson heilkenni, drepi í húðþekju (toxic epidermal necrolysis). Í sumum tilvikum geta aðrir samhliða þættir stuðlað að þróun þessara áhrifa. Greint hefur verið frá herslishúðlíkum breytingum vegna dócetaxels venjulega að undangengnum útlægum vessabjúg.

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:

Mjög sjaldan hefur verið greint frá endurkomu geislaáhrifa (radiation recall) fyrirbæri.

Bráð þvagþurrð (oliguria) eða lágur blóðþrýstingur hefur ekki fylgt í kjölfar vökvasöfnunar. Mjög sjaldan hefur verið skýrt frá vessaþurrð (dehydration) og lungnabjúg.

4.9 Ofskömmtnun

Greint hefur verið frá nokkrum tilvikum ofskömmtnunar. Ekkert þekkt mótefni er til við ofskömmtnun dócetaxels. Við ofskömmtnun á að leggja sjúkling inn á gjörgæslu og fylgjast grannt með mikilvægustu líkamsstarfsemi. Við ofskömmtnun má búast við því að aukaverkanir versni. Þær aukaverkanir sem einkum má búast við vegna ofskömmtnunar eru beinmergsbæling, eiturverkanir á úttaugar og bólga í slímu. Gefa skal sjúklingum lækningalegan skammt af G-CSF eins fljótt og auðið er þegar ljóst er að um ofskömmtnun er að ræða. Veita skal viðeigandi meðferð við öðrum einkennum eins og þörf er á.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: taxön, ATC flokkur: L01CD 02.

Forklínískar upplýsingar

Dócetaxel er ælishemjandi lyf, sem verkar með því að stuðla að fjölliðun túbúlíns í stöðugar örpiplur (microtubuli) og hindrar klofning þeirra og dregur þannig umtalsvert úr fríu magni túbúlíns. Binding dócetaxels við örpiplur hefur engar breytingar á fjölda trefjuþráða (protofilaments) í för með sér.

Í *in vitro* rannsóknum hefur komið í ljós að dócetaxel eyðileggur örpiplakerfi frumunnar sem er forsenda kjarnaskiptingar og starfsemi frumunnar í millifasa.

Í ljós kom að dócetaxel hefur frumudrepani áhrif *in vitro* á ýmsar frumulínur æxla úr músun og mönnum svo og á nýtekin sýni af æxlisfrumum úr mönnum í einræktunarprófum. Há þéttni dócetaxels næst í innanfrumuvökva og helst það lengi í frumunni. Enn fremur kom fram að dócetaxel er virkt gegn sumum en þó ekki öllum frumulínum, sem mynda mjög mikið af p-glykópróteini, en það er mælt með „fjölyfjapölnu“ geni (multidrug resistance gene). *In vivo* er virkni dócetaxels óháð meðferðarmynstri og í tilraunum hefur komið í ljós að það hefur breiðvirka frumudrepani verkun gegn ígræddum langt gengnum æxlum úr músun og mönnum.

Klínískar upplýsingar

Brjóstakrabbamein

Dócetaxel gefið ásamt doxórúbisíni og cýklófosfamíði: viðbótarmeðferð

Sjúklingar með skurðtækt brjóstakrabbamein sem breiðst hefur til eitla (node-positive) (TAX 316) Upplýsingar úr fjölsetra, opinni slembivalrannsókn styðja notkun dócetaxels sem viðbótarmeðferð hjá sjúklingum á aldrinum 18 til 70 ára með skurðtækt brjóstakrabbamein sem breiðst hefur til eitla og KPS \geq 80%. Eftir flokkun í samræmi við fjölda jákvæðra eitla (1-3, 4+) var 1.491 sjúklingi raðað með slembivali og fengu þeir annað hvort dócetaxel 75 mg/m², sem gefið var 1 klst. eftir gjöf 50 mg/m² af doxórúbisíni og 500 mg/m² af cýklófosfamíði (TAC hópur) eða 50 mg/m² af doxórúbisíni og í kjölfar þess 500 mg/m² af flúoróúrasíli og 500 mg/m² af cýklófosfamíði (FAC hópur). Báðar lyfjameðferðirnar voru gefnar einu sinni á 3 vikna fresti í 6 meðferðarlotum. Dócetaxel var gefið með innrennsli á 1 klst., öll önnur lyf voru gefin með innþælingu í bláæð á degi 1. G-CSF var gefið sem seinni forvörn sjúklingum sem fengu alvarlega hlutleysiskyrningafæð (hlutleysiskyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita, langvarandi hlutleysiskyrningafæð eða sýkingu). Sjúklingum í TAC hópnum var gefið fyrirbyggjandi sýklalyf, cíprófloxacín 500 mg til inntöku tvisvar sinnum á dag í 10 daga og var lyfjagjöf hafin á degi 5 í hverri meðferðarlotu eða sambærilegt lyf. Eftir að síðustu meðferðarlotu með krabbameinslyfjum lauk var sjúklingum, sem voru með jákvæða estrógen og/eða prógesterón viðtaka, gefið 20 mg af tamoxífeni daglega í allt að 5 ár í báðum meðferðarhópnum. Til viðbótar var geislameðferð beitt í samræmi við leiðbeiningar sem voru í gildi á þeim stofnunum sem tóku þátt í

rannsókninni og var hún notuð á 69% þeirra sjúklinga, sem fengu TAC og á 72% þeirra sjúklinga, sem fengu FAC.

Milligreining (interim analysis) var gerð á gögnum eftir eftirfylgni sem var 55 mánuðir að miðgildi. Sýnt var fram á marktækt lengra sjúkdómsfrítt tímabil hjá TAC hópnum samanborið við FAC hópinn. Tíðni endurkomu sjúkdómsins eftir 5 ár var lægri hjá sjúklingum sem fengu TAC samanborið við þá sem fengu FAC (25% á móti 32%), þ.e. lækkun á raunáhættu var 7% ($p = 0,001$). Heildarlífun eftir 5 ár var einnig marktækt meiri hjá þeim sem fengu TAC samanborið við þá sem fengu FAC (87% á móti 81%), þ.e. lækkun á raunáhættu á dauðsfalli var 6% ($p = 0,008$). Gerð var greining á undirhópum sjúklinga í TAC-meðferð samkvæmt fyrirfram skilgreindum þáttum sem hafa áhrif á batahorfur.

Undirhópar	Fjöldi sjúklinga	Lifun án sjúkdóms			Heildarlífun		
		Áhættuhlutfall*	95% CI	p=	Áhættuhlutfall*	95% CI	p=
Fjöldi jákvæðra eitla							
Alls	745	0,72	0,59-0,88	0,001	0,70	0,53-0,91	0,008
1-3	467	0,61	0,46-0,82	0,0009	0,45	0,29-0,70	0,0002
4+	278	0,83	0,63-1,08	0,17	0,94	0,66-1,33	0,72

*áhættuhlutfall innan við 1 á við að TAC er tengt lengri lifun án sjúkdóms og heildarlífun í samanburði við FAC

Jákvæð áhrif TAC voru ekki sönnuð hjá sjúklingum með 4 eða fleiri jákvæða eitla (37% af heildarþýðinu) við milligreininguna. Áhrifin virðast vera minni en hjá sjúklingum með 1-3 jákvæða eitla. Hlutfall ávinnings/áhættu var ekki að fullu skilgreint hjá sjúklingum með 4 eða fleiri jákvæða eitla við þessa greiningu.

Sjúklingar með skurðtækt brjóstakrabbamein sem breiðst hefur til eitla (node-positive) sem eru hæfir til að fara í lyfjameðferð (GEICAM 9805)

Gögn frá fjölsetra, opinni og slembiraðaðri rannsókn styðja notkun á docetaxel í viðbótarmeðferð sjúklinga með skurðtækt brjóstakrabbamein sem breiðst hefur til eitla (node-positive) sem eru hæfir til að fara í lyfjameðferð. 1060 sjúklingum var slembiraðað til að fá annað hvort docetaxel 75 mg/m² sem var gefið 1 klukkustund á eftir doxórubicíni 50 mg/m² og cýklófosfamíði 500 mg/m² (539 sjúklingar í TAC hlutanum), eða cýklófosfamíð 50 mg/m² fylgt eftir með fluoróúracíli 500 mg/m² og cýklófosfamíði 500 mg/m² (521 sjúklingar í FAC hlutanum), sem viðbótarmeðferð fyrir sjúklinga með skurðtækt brjóstakrabbamein sem breiðst hefur til eitla (node-positive) sem eru í mikilli hættu á bakslagi samkvæmt mælikvarða 1998 St. Gallen (stærð æxla > 2 cm og/eða neikvætt ER og PR og/eða hátt vefjafræðilegt/kjarna stig (2. eða 3. stig) og/eða á aldrinum < 35 ára). Báðar lyfjameðferðirnar fóru fram á 3 vikna fresti í 6 meðferðarhringjum. Docetaxel var gefið inn sem 1 klukkustunda innrennsli, öll önnur lyf voru gefin inn í bláæð á 1. degi á þriggja vikna fresti. Fyrirbyggjandi G-CSF meðferð var gerð skyldubundinn í TAC hlutanum eftir að 230 sjúklingum var slembiraðað. Það dró úr tíðni 4. stigs hlutkyrningafæðar, hlutleysiskyrningafæðar samfara hækkuðum líkamshita og hlutleysiskyrningafæðar ásamt sýkingu hjá sjúklingum sem fengu fyrirbyggjandi G-CSF meðferð (sjá kafla 4.8). Eftir síðustu meðferðarhringi lyfjameðferðar í báðum hópum fengu sjúklingar með ER+ og/eða PgR+ æxli tamoxifen 20 mg einu sinni á dag í allt að 5 ár. Viðbótar geislameðferð fór fram samkvæmt leiðbeiningum hverrar stofnunar fyrir sig og slíka meðferð fengu 57,3% sjúklingar sem fengu TAC og 51,2% sjúklinga sem fengu FAC.

Miðgildi eftirfylgni var 77 mánuðir. Sýnt var fram á umtalsvert lengri lifun án sjúkdóms í TAC hópnum í samanburði við FAC hópinn. Hjá TAC-meðhöndluðum sjúklingum kom fram um 32% minnkun á hættu á bakslagi í samanburði við sjúklinga meðhöndluðum með FAC (áhættuhlutfall = 0,68, 95% CI (0,49-0,93), $p = 0,01$). Heildarlífun (OS) var einnig lengri hjá TAC hópnum, þar sem hætta á dauðsföllum minnkaði um 24% í samanburði við FAC hópinn (áhættuhlutfall = 0,76, 95% CI (0,46-1,26, $p = 0,29$). Hinsvegar var ekki marktækur munur á dreifingu heildarlífunar (OS) á milli hópanna.

Undirhópar TAC-meðhöndlaðra sjúklinga voru greindir samkvæmt fyrirfram ákvörðuðum megin áhrifaþáttum (sjá töfluna hér á eftir):

Rannsóknargreining á sjúklingum með brjóstakrabbamein sem breiðst hefur til eitla (node-positive) (Meðferðarákvörðunargreining (Intent-to-Treat Analysis))

Lifun án sjúkdóms			
Undirhópur sjúklinga	Fjöldi sjúklinga í TAC-hópi	Áhættuhlutfallo*	95% CI
Overall	539	0,68	0,49-0,93
Aldursflokkur 1			
<50 years	260	0,67	0,43-1,05
≥50 years	279	0,67	0,43-1,05
Aldursflokkur 2			
<35 years	42	0,31	0,11-0,89
≥35 years	497	0,73	0,52-1,01
Staða hormónaviðtaka			
Neikvæð	195	0,7	0,45-1,1
Jákvæð	344	0,62	0,4-0,97
Stærð æxlis			
≤2 cm	285	0,69	0,43-1,1
>2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Vefjafræðilegt stig			
1. stig (þ.m.t. stig sem ekki var metið)	64	0,79	0,24-2,6
2. stig	216	0,77	0,46-1,3
3. stig	259	0,59	0,39-0,9
Staða tíðahvarfa			
Fyrir tíðahvörf	285	0,64	0,40-1
Eftir tíðahvörf	254	0,72	0,47-1,12

* áhættuhlutfall (TAC/FAC) sem er minna en 1 bendir til að TAC tengist lengri lifun á sjúkdóms í samanburði við FAC.

Könnunargreiningar á lifun án sjúkdóms hjá undirhópum sem standast 2009 viðmið St. Gallen Varðandi lyfjameðferð – (ITT þýði) voru framkvæmdar og má sjá hér á eftir

	TAC	FAC	Áhættuhlutfall (TAC/FAC)	p-gildi
Undirhópar	(n=539)	(n=521)	(95% CI)	
Stenst viðeigandi ábendingu fyrir lyfjameðferð ^a				
Nei	18/214 (8,4%)	26/227 (11,5%)	0,796 (0,434 – 1,459)	0,4593
Já	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0,606 (0,42 – 0,877)	0,0072

TAC = docetaxel, doxórubicín og cýklófosfamíð
 FAC = 5-flúoróuracíl, doxórubicín og cýklófosfamíð
 CI = vikmörk; ER = estrógenviðtaki
 PR = prógesterónviðtaki
^aER/PR-neikvætt eða 3. gráðu eða stærð æxlis >5 cm

Áætlað áhættuhlutfall var reiknað með Cox áhættuhlutfallslíkani þar sem meðferðarhópurinn var liður.

Dócetaxel gefið eitt sér

Gerðar hafa verið tvær 3. stigs samanburðarrannsóknir með slembivali, þar sem ráðlagður skammtur af dócetaxeli, 100 mg/m² líkamsyfirborðs, var gefinn á þriggja vikna fresti. Sjúklingarnir voru með brjóstakrabbamein með meinvörpum. Þátttakendur í rannsóknunum voru annars vegar 326 sjúklingar, sem höfðu áður verið meðhöndlaðir með alkýlerandi efnum án árangurs og hins vegar 392 sjúklingar, sem höfðu áður verið meðhöndlaðir með antracyklínunum án árangurs.

Hjá sjúklingum, sem höfðu verið meðhöndlaðir með alkýlerandi efnum án árangurs, var gerður samanburður á dócetaxeli og doxórúbisíni (75 mg/m² á þriggja vikna fresti). Dócetaxel hafði ekki áhrif á heildarlíf tíma (15 mánuðir fyrir dócetaxel samanborið við 14 mánuði fyrir doxórúbisín, $p = 0,38$), né á þann tíma sem leið þar til sjúkdómurinn tók að versna (27 vikur fyrir dócetaxel samanborið við 23 vikur fyrir doxórúbisín, $p = 0,54$) en jók svörunartíðni (52% samanborið við 37,4%, $p = 0,01$) og stytta þann tíma sem leið þar til áhrif á æxlið komu fram (12 vikur samanborið við 23 vikur, $p = 0,007$). Þrír sjúklingar (2%) sem fengu dócetaxel urðu að hætta meðferð vegna vökvasöfnunar en 15 sjúklingar (9%) sem fengu doxórúbisín urðu að hætta meðferð vegna eiturverkana á hjarta (þrír sjúklingar dóu vegna hjartabilunar).

Hjá sjúklingum, sem höfðu verið meðhöndlaðir með antracyklínunum án árangurs, var gerður samanburður á dócetaxeli og mítómýsín C og vínblastíni (12 mg/m² á 6 vikna fresti og 6 mg/m² á 3 vikna fresti). Dócetaxel jók svörunartíðni (33% samanborið við 12%, $p < 0,0001$), lengd tíma þar til sjúkdómurinn tók að versna (19 vikur samanborið við 11 vikur, $p = 0,0004$) og sjúklingar lifðu lengur (11 mánuði samanborið við 9 mánuði, $p = 0,01$).

Í þessum tveimur 3. stigs rannsóknum var öryggi af notkun dócetaxels í samræmi við það öryggi sem kom fram í 2. stigs rannsóknum (sjá kafla 4.8).

Opin, fjölsetra, 3. stigs rannsókn með slembivali var gerð til að bera saman meðferð með dócetaxeli einu sér og paclitaxeli við meðferð á langt gengnu brjóstakrabbameini hjá sjúklingum þar sem antracyklín hafði verið notað við fyrri meðferð. Alls var 449 sjúklingum raðað með slembivali og fengu þeir annað hvort 100 mg/m² skammt af dócetaxeli einu sér, sem gefið var með innrennsli á 1 klst. eða 175 mg/m² skammt af paclitaxeli, sem gefið var með innrennsli á 3 klst. Báðar meðferðirnar voru gefnar á 3 vikna fresti.

Án þess að hafa áhrif á fyrsta endapunkt, þ.e. hlutfall heildarsvörunar (32% borið saman við 25%, $p = 0,10$), jók dócetaxel miðgildi þess tíma þar til sjúkdómurinn tók að versna (24,6 vikur borið saman við 15,6 vikur; $p < 0,01$) og miðgildi lifunar (15,3 mánuðir borið saman við 12,7 mánuði; $p = 0,03$). Fleiri aukaverkanir af gráðu 3/4 sáust hjá þeim, sem fengu dócetaxel eitt sér (55,4%) samanborið við þá sem fengu paclitaxel (23,0%).

Dócetaxel gefið ásamt doxórúbisíni

Gerð hefur verið ein stór 3. stigs slembivalrannsókn á 429 sjúklingum með krabbamein með meinvörpum sem ekki höfðu áður verið meðhöndlaðir með krabbameinslyfjum. Ýmist var doxórúbisín gefið (50 mg/m²) ásamt dócetaxeli (75 mg/m²) (AT hópur) eða doxórúbisín (60 mg/m²) ásamt cýklófosfamíði (600 mg/m²) (AC hópur). Í báðum tilvikum voru lyfin gefin á degi 1 á þriggja vikna fresti.

- Tími þar til sjúkdómurinn versnaði (TTP (time to progression)) var marktækt lengri hjá AT hópnunum samanborið við AC hópin, $p = 0,0138$. Miðgildi TTP var 37,3 vikur (95% CI :33,4-42,1) hjá AT hópnunum og 31,9 vikur (95% CI :27,4-36,0) hjá AC hópnunum.
- Heildarsvörun (ORR (overall response rate)) var marktækt meiri hjá AT hópnunum samanborið við AC hópin, $p = 0,009$. ORR var 59,3 % (95 % CI : 52,8 - 65,9) hjá AT hópnunum samanborið við 46,5 % (95 % CI : 39,8 - 53,2) hjá AC hópnunum.

Í þessari rannsókn var tíðni alvarlegrar hlutleysiskyrningafæðar meiri hjá AT hópnunum en hjá AC hópnunum (90% samanborið við 68,6%), einnig hlutleysiskyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita (33,3% samanborið við 10%), sýking (8% samanborið við 2,4%), niðurgangur (7,5% samanborið

við 1,4%), þröttleysi (8,5% samanborið við 2,4%) og verkir (2,8% samanborið við 0%). Á hinn bóginn var tíðni alvarlegs blóðleysis meiri hjá AC hópnum en hjá AT hópnum (15,8% samanborið við 8,5%) og auk þess var tíðni alvarlegra eiturverkana á hjarta meiri: Hjartabilun (3,8% samanborið við 2,8%), heildarminnkun fráfallsbrots vinstra slegils (LVEF) $\geq 20\%$ (13,1% samanborið við 6,1%), heildarminnkun LVEF $\geq 30\%$ (6,2% samanborið við 1,1%). Einn sjúklingur úr AT hópnum lést vegna eiturverkana (vegna hjartabilunar) og 4 sjúklingar úr AC hópnum (einn vegna sýklasóttar losts og þrjú vegna hjartabilunar).

Lífsgæði voru metin í báðum hópnum samkvæmt EORTC spurningalista og voru niðurstöður sambærilegar og stöðugar meðan á meðferð stóð svo og við eftirfylgni.

Dócetaxel gefið ásamt trastuzumabi

Notkun dócetaxels ásamt trastuzumabi var rannsökuð við meðferð hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein með meinvörpum þegar æxlin yfirtjá HER2 og þeir hafa ekki áður fengið meðferð með krabbameinslyfjum við sjúkdómi með meinvörpum. Eitt hundrað áttatíu og sex sjúklingar voru valdir með slembivali og fengu dócetaxel (100 mg/m^2) ásamt eða án trastuzumabs; 60% sjúklinganna fengu fyrst antrasýklín sem viðbótarmeðferð við krabbameinslyfjameðferð. Dócetaxel auk trastuzumabs var virkt hjá sjúklingum hvort sem þeir höfðu áður fengið antrasýklín sem viðbótarmeðferð eða ekki. Aðalmæliaðferð til að ákvarða HER2 jákvæðni í þessari grundvallarrannsókn var mótefnalitun vefja (immunohistochemistry (IHC)). Lítil hluti sjúklinganna var mældur með því að nota „fluorescence in-situ hybridization” (FISH). Í þessari rannsókn höfðu 87% sjúklinganna sjúkdóm sem var IHC 3+ og 95% sjúklinganna sem voru þátttakendur voru með sjúkdóm sem var IHC 3+ og/eða FISH jákvæður. Niðurstöður um virkni eru dregnar saman í eftirfarandi töflu:

Kennistærð	Dócetaxel ásamt trastuzumabi ¹ n = 92	Dócetaxel ¹ n = 94
Hlutfall svörunar (95% CI)	61% (50-71)	34% (25-45)
Miðgildi þess tíma sem svörun varir (mánuðir) (95% CI)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
Miðgildi TTP* (mánuðir) (95% CI)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Miðgildi lifunar (mánuðir) (95% CI)	30,5 ² (26,8-ne)	22,1 ² (17,6-28,9)

*TTP = time to progression= tími þar til sjúkdómur versnar; „ne” táknar að ekki var hægt að meta niðurstöðu eða hún hafði ekki enn náðst.

¹Greining að fullu ákveðin („intent-to-treat”)

² Áætlað miðgildi lifunar

Dócetaxel gefið ásamt capecítabíni

Gögn úr einni 3. stigs klínískri, fjölsetra, samanburðarrannsókn með slembivali styður notkun dócetaxels ásamt capecítabíni til meðferðar á sjúklingum með langt-gengið brjóstakrabbamein sem er staðbundið eða með meinvörpum þegar ekki hefur fengist svörun við annarri krabbameinslyfjameðferð, þar með talið antrasýklíni. Í þessari rannsókn voru 255 sjúklingar, sem valdir voru með slembivali, meðhöndlaðir með dócetaxeli (75 mg/m^2 voru gefin með innrennsli í bláæð á 1 klst. á 3 vikna fresti) og capecítabíni (1.250 mg/m^2 tvisvar sinnum á dag í 2 vikur og síðan var 1 viku hvíld). 256 sjúklingar, sem valdir voru með slembivali, voru meðhöndlaðir með dócetaxeli einu sér (100 mg/m^2 voru gefin með innrennsli í bláæð á 1 klst. á 3 vikna fresti). Þeir sem voru í dócetaxel + capecítabín hópnum lifðu lengur ($p = 0,0126$). Miðgildi lifunar var 442 dagar (dócetaxel + capecítabín) samanborið við 352 daga (dócetaxel eitt sér). Heildarsvörunartíðni í þýðinu sem var allt slembivalið (að mati rannsakanda) var 41,6% (dócetaxel + capecítabín) samanborið við 29,7% (dócetaxel eitt sér); $p = 0,0058$. Sá tími sem leið þar til sjúkdómurinn versnaði var lengri hjá þeim, sem voru í dócetaxel + capecítabín hópnum ($p < 0,0001$). Miðgildi þess tíma þar til sjúkdómurinn versnaði var 186 dagar (dócetaxel + capecítabín) samanborið við 128 daga (dócetaxel eitt sér).

Lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð (Non-small Cell Lung Cancer)

Sjúklingar sem hafa áður verið meðhöndlaðir með krabbameinslyfjum með eða án geislameðferðar

Í 3. stigs rannsókn, sem gerð var á sjúklingum sem höfðu áður fengið meðferð, var sá tími sem leið þar til sjúkdómurinn versnaði (12,3 vikur samanborið við 7 vikur) sem og heildarlífúmi marktækt lengri hjá þeim sem gefið var dócetaxel 75 mg/m² samanborið við þá sem fengu bestu stuðningsmeðferð. Eins árs lifun þeirra sem fengu dócetaxel var marktækt lengri (40%) en þeirra sem fengu bestu stuðningsmeðferð (16%). Sjúklingar sem meðhöndlaðir voru með 75 mg/m² af dócetaxeli notuðu minna af verkjalyfjum af morfínflokki (p < 0,01), öðrum verkjalyfjum en af morfínflokki (p < 0,01), öðrum sjúkdómstengdum lyfjum (p = 0,06) og geislameðferð (p < 0,01) samanborið við þá sem fengu bestu stuðningsmeðferð.

Hjá þeim sjúklingum sem hægt var að meta var heildarsvörunartíðni 6,8% og miðgildi svörunarlengdar var 26,1 vika.

Dócetaxel gefið ásamt platínusamböndum sjúklingum sem hafa ekki áður fengið meðferð með krabbameinslyfjum.

Í 3. stigs lyfjaprófun var 1.218 sjúklingum með IIIB eða IV stigs óskurðtækt lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð og KPS 70% eða hærri og höfðu ekki áður fengið krabbameinslyfjameðferð við þessu ástandi, skipt með slembivali og gefið dócetaxel (T) 75 mg/m² með innrennsli á 1 klst. sem var strax fylgt eftir með cisplatíni (Cis) 75 mg/m² gefnu á 30-60 mínútum á þriggja vikna fresti (TCis); dócetaxel 75 mg/m² gefið með innrennsli á 1 klst. ásamt karbóplatíni (AUC 6 mg/ml•mín.) gefnu á 30-60 mínútum á 3 vikna fresti, eða gefið var vínórelbín (V) 25 mg/m² á 6-10 mínútum daga 1, 8, 15, 22 og fylgt eftir með cisplatíni 100 mg/m² sem gefið var fyrsta dag hvernar meðferðarlostu og endurtekið á 4 vikna fresti (VCis).

Upplýsingar um lifun, miðgildi tíma þar til sjúkdómurinn versnaði og svörunarhlutfall fyrir tvo hópa rannsóknarinnar sjást í töflunni hér að neðan:

	TCis n = 408	VCis n = 404	Tölfræðileg greining
Heildarlifun (Aðal endapunktur): Miðgildi lifunar (mánuðir)	11.3	10.1	Áhættuhlutfall: 1.122 [97.2% CI: 0.937; 1.342]*
1-árs lifun (%)	46	41	Munur á meðferð: 5.4% [95% CI: -1.1; 12.0]
2-ára lifun (%)	21	14	Munur á meðferð: 6.2% [95% CI: 0.2; 12.3]
Miðgildi þess tíma þar til sjúkdómurinn versnaði (vikur):	22.0	23.0	Áhættuhlutfall: 1.032 [95% CI: 0.876; 1.216]
Heildarhlutfall svörunar (%):	31.6	24.5	Munur á meðferð: 7.1% [95% CI: 0.7; 13.5]

*: Leiðrétt með tilliti til margfalds samanburðar og breytt vegna lagskiptingarþátta (stig sjúkdóms og meðferð), grundvallað á sjúklingum sem unnt var að leggja mat á.

Auka endapunktur náðu til breytinga á verkjum, heildarbreytinga á lífsgæðum samkvæmt EuroQoL-5D, einkennakvarða lungnakrabbameins (Lung Cancer Symptom Scale) og breytinga á Karnosfky heilsukvarða (KPS). Niðurstöður þessara endapunkta var til stuðnings niðurstöðum aðal endapunkt.

Hvorki var hægt að sanna jafngilda né betri verkun með notkun dócetaxels og karbóplatíni saman í samanburði við viðmiðunarmeðferð með VCis (vínórelbín og cisplatín).

Blöðruhálskirtilskrabbamein

Öryggi og verkun dócetaxels sem gefið er ásamt prednisóni eða prednisólóni sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum, sem svara ekki andhormón meðferð, var metin í 3. stigs fjölsetra rannsókn með slembivali. Alls var 1.006 sjúklingum með KPS \geq 60 skipt með slembivali í eftirfarandi meðferðarhópa:

- Dócetaxel 75 mg/m² gefið á 3 vikna fresti í 10 skipti.
- Dócetaxel 30 mg/m² gefið vikulega fyrstu 5 vikurnar á 6 vikna tímabili í 5 skipti.
- Mítóxantrón 12 mg/m² gefið á 3 vikna fresti í 10 skipti.

Allir 3 meðferðarhóparnir fengu samtímis 5 mg af prednisóni eða prednisólóni tvisvar sinnum á dag.

Sjúklingar, sem fengu dócetaxel á þriggja vikna fresti, sýndu marktækt lengri heildarlifun samanborið við þá sem voru meðhöndlaðir með mítóxantróni. Aukning á lifun sem sást hjá þeim hópi sem fékk dócetaxel vikulega var ekki tölfræðilega marktæk í samanburði við þá sem fengu mítóxantrón.

Endapunktur verkunar hjá þeim sem fengu dócetaxel í samanburði við viðmiðunarhópana er dregin saman í eftirfarandi töflu:

Endapunktur	Dócetaxel gefið á 3 vikna fresti	Dócetaxel gefið vikulega	Mítóxantrón gefið á 3 vikna fresti
Fjöldi sjúklinga	335	334	337
Miðgildi lifunar (mánuðir)	18,9	17,4	16,5
95% CI	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
Áhættuhlutfall	0,761	0,912	--
95% CI	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
p-gildi†*	0,0094	0,3624	--
Fjöldi sjúklinga	291	282	300
PSA**, hlutfall svörunar (%)	45,4	47,9	31,7
95% CI	(39,5-51,3)	(41,9-53,9)	(26,4-37,3)
p-gildi*	0,0005	<0,0001	--
Fjöldi sjúklinga	153	154	157
Verkir, hlutfall svörunar (%)	34,6	31,2	21,7
95% CI	(27,1-42,7)	(24,0-39,1)	(15,5-28,9)
p-gildi*	0,0107	0,0798	--
Fjöldi sjúklinga	141	134	137
Æxli, hlutfall svörunar (%)	12,1	8,2	6,6
95% CI	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
p-gildi*	0,1112	0,5853	--

†Lagskipt raðprófanaskrá

*Upphaf tölfræðilegrar marktækni = 0,0175

**Blöðruhálskirtils sértækur mótefnavaki

Í ljósi þess að vikuleg gjöf dócetaxels sýnir lítils háttar meira öryggi en gjöf dócetaxels á 3 vikna fresti, er hugsanlegt að gjöf dócetaxels vikulega sé ákjósanlegri fyrir ákveðna sjúklinga.

Enginn tölfræðilegur munur kom í ljós á milli hópanna hvað varðar lífsgæði.

Kirtilkrabbamein í maga

Fjölsetra, opin rannsókn prófun með slembivali var gerð til að meta öryggi og verkun dócetaxels við meðferð á sjúklingum með kirtilkrabbamein í maga með meinvörpum, þar með talið kirtilkrabbamein á mótum maga og vélindis, sem höfðu ekki áður fengið meðferð með krabbameinslyfjum við sjúkdómi með meinvörpum. Alls voru 445 sjúklingar, sem voru með KPS > 70, meðhöndlaðir annað hvort með dócetaxeli (T) (75 mg/m² á degi 1) ásamt cisplatíni (C) (75 mg/m² á degi 1) og 5-flúoróúrasíli (F) (750 mg/m² á dag í 5 daga) eða með cisplatíni (100 mg/m² á degi 1) og 5-flúoróúrasíli (1.000 mg/m² á dag í 5 daga). Lengd meðferðarlota var 3 vikur fyrir þá sem fengu TCF og 4 vikur fyrir þá sem fengu CF. Miðgildi þess fjölda meðferðarlota sem gefnar voru sjúklingum var 6 (á bilinu 1-16) hjá þeim sem fengu TCF samanborið við 4 (á bilinu 1-12) hjá þeim sem fengu CF. Tíminn þar til sjúkdómurinn vernsaði (TTP) var aðal endapunktur. Hættan á því að sjúkdómurinn vernsaði minnkaði um 32,1% og var tengdur marktækt lengri TTP (p = 0,0004) sem var betri í TCF-hópnum. Heildarlifun var einnig

marktækt lengri ($p = 0,0201$) sem var meiri í TCF-hópnum og hætta á dauðsfalli minnkaði um 22,7%. Niðurstöður verkunar eru dregnar saman í eftirfarandi töflu:

Verkun dócetaxels við meðferð sjúklinga með kirtilkrabbamein í maga

Endapunktur	TCF n = 221	CF n = 224
Miðgildi TTP (mánuðir) (95% CI)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Áhættuhlutfall (95% CI) *p-gildi	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	
Miðgildi lifunar (mánuðir) (95% CI)	9,2 (8,38-10,58)	8,6 (7,16-9,46)
2 ára áætlun (%)	18,4	8,8
Áhættuhlutfall (95% CI) *p-gildi	1,293 (1,041-1,606) 0,0201	
Heildarhlutfall svörunar (CR+PR) (%)	36,7	25,4
p-gildi	0,0106	
Versnun sjúkdóms miðað við besta heildarhlutfall svörunar (%)	16,7	25,9

* Ólagskipt raðprófanaskrá

Við greiningar á undirhópum miðað við aldur, kyn og kynþátt var útkoman ávallt betri hjá þeim sem voru í TCF-hópnum samanborið við þá sem voru í CF-hópnum.

Greining á lifun miðað við miðgildi þess tíma sem eftirfylgni stóð sem var 41,6 mánuðir leiddi ekki lengur í ljós tölfræðilega marktækan mun enda þótt útkoman væri ávallt betri hjá þeim sem voru í meðferð með TCF og sýndi að ávinningur af TCF umfram CF sést greinilega á milli 18 og 30 mánaða eftirfylgni.

Á heildina litið bentu lífsgæði (QoL) og klínískur ávinningur ávallt til bóta fyrir TCF-hópin. Hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með TCF leið lengri tími að 5% greinilegri versnun almennrar heilsu miðað við spurningalista QLQ-C30 ($p = 0,0121$) og lengri tími leið þar til þeim hafði greinilega versnað miðað við Karnofsky heilsukvarða (KPS) ($p = 0,0088$) samanborið við sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með CF.

Krabbamein á höfði og hálsi

• Upphafskrabbameinslyfjameðferð og geislameðferð í kjölfarið (TAX 323)

Öryggi og verkun dócetaxels við upphafsmeðferð hjá sjúklingum með flöguþekjukrabbamein á höfði og hálsi (SCCHN) var metið í III. stigs, fjölsetra, opinni, slembivals rannsókn (TAX323). Í þeirri rannsókn var 358 sjúklingum, með óskurðtækt, staðbundið langt-gengið krabbamein á hálsi og höfði og WHO frammistöðumat 0 eða 1, skipt í tvo meðferðararma með slembivali. Sjúklingar í dócetaxel arminum fengu dócetaxel (T) 75 mg/m², síðan cisplatíni (P) 75 mg/m² og í kjölfarið 750 mg/m² á sólarhring af 5-flúoróúrasíli (F), með stöðugu innrennsli í 5 sólarhringa. Þessi meðferð var endurtekin á 3 vikna fresti í 4 meðferðarlotum, svo framarlega sem það mátti að minnsta kosti merkja smá svörun ($\geq 25\%$ minnkun á tvívíddarmælingum á stærð æxlisins) eftir tvær meðferðarlotur. Í lok krabbameinslyfjameðferðarinnar, eftir lágmark 4 vikna hlé og hámark 7 vikna hlé, fengu þeir sjúklingar sem ekki höfðu fengið versnun á sjúkdómi, geislameðferð í 7 vikur samkvæmt gildandi leiðbeiningum á viðkomandi stofnun (TPF/RT). Sjúklingar í samanburðararmi fengu 100 mg/m² cisplatín (P) og í kjölfarið 1000 mg/m² á sólarhring af 5-flúoróúrasíli (F), með stöðugu innrennsli í 5 sólarhringa. Þessi meðferð var endurtekin á 3 vikna fresti í 4 meðferðarlotum, svo framarlega sem það mátti að minnsta kosti merkja smá svörun ($\geq 25\%$ minnkun á tvívíddarmælingum á stærð æxlisins) eftir tvær meðferðarlotur. Í lok krabbameinslyfjameðferðarinnar, eftir lágmark 4 vikna hlé

og hámark 7 vikna hlé, fengu þeir sjúklingar, sem ekki höfðu fengið versnun á sjúkdómi, geislameðferð í 7 vikur samkvæmt gildandi leiðbeiningum á viðkomandi stofnun (PF/RT). Staðbundin geislameðferð var gefin annaðhvort á venjulegan hátt (1,8 Gy-2,0 Gy, einu sinni á dag, fimm daga vikunnar þar til heildarskammtur var 66-70 Gy) eða hraðmeðferð (accelerated)/stórir (hyperfractionated) geislaskammtar (tvisvar á dag, með að minnsta kosti 6 klst. millibili, 5 daga vikunnar). Ráðlagður heildargeislaskammtur í hraðmeðferð var 70 Gy og 74 Gy við háskammtageislameðferð. Heimilt var að fjarlægja æxli með skurðaðgerð eftir krabbameinslyfjameðferðina, hvort sem var fyrir eða eftir geislameðferð. Sjúklingarnir í TPF arminum fengu fyrirbyggjandi sýklalyfjameðferð með ciprófloxasíni 500 mg til inntöku tvisvar á dag í 10 daga sem byrjaði á 5. degi hvernar meðferðarlotu, eða samsvarandi sýklalyfjameðferð. Aðal endapunktur þessarar rannsóknar, lifun án versunar sjúkdóms, var marktækt lengri í TPF arminum en PF arminum, $p = 0,0042$ (miðgildi lifunar án versunar sjúkdóms: 11,4 mánuðir hjá TPF armi og 8,3 mánuðir hjá PF armi) þar sem miðgildi heildareftirfylgnitíma var 33,7 mánuðir. Miðgildi heildarlifunar var einnig marktækt lengra hjá TPF arminum en hjá PF arminum (miðgildi heildarlifunar: 18,6 mánuðir í TPF arminum á móti 14,5 mánuðum í PF arminum) með 28% lækkun á dánartíðni, $p = 0,0128$. Niðurstöður um verkun eru sýndar í töflunni hér fyrir neðan:

Verkun dócetaxels í upphafsmeðferð hjá sjúklingum með óskurðtækt staðbundið, langt-gengið flöguþekjukrabbamein á höfði og hálsi (greiningu samkvæmt áætlun - Intent-to-Treat Analysis)

Endapunktur	Dócetaxel + Cis+5-FU n = 177	Cis+5-FU n = 181
Miðgildi lifunartíma án versunar sjúkdóms (mánuðir) (95% CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,70 (0,55-0,89)	
*p-gildi	0,0042	
Miðgildi lifunartíma (mánuðir) (95% CI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,72 (0,56-0,93)	
**p-gildi	0,0128	
Besta heildarhlutfall svörunar við krabbameinslyfjameðferð (%) (95% CI)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
***p-gildi	0,006	
Besta heildarhlutfall svörunar við meðferð samkvæmt rannsóknaráætlun [krabbameinslyfjameðferð +/- geislameðferð] (%) (95% CI)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
***p-gildi	0,006	
Miðgildi tíma sem svörun við krabbameinslyfjameðferð ± geislameðferð varir (mánuðir) (95% CI)	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-1,4)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,72 (0,52-0,99)	
**p-gildi	0,0457	

Áhættuhlutfall undir 1 dócetaxel+cisplatín+5-FU meðferðinni í vil

* Cox-módel (aðlagð miðað við frumæxlisstað, klínískan mælikvarða æxlis (T) og eitla (N) og frammistöðumat á WHO kvarða

** Log rank próf

*** Chi-square próf

Mælistærðir lífsgæða

Sjúklingar sem meðhöndlaðir voru með TPF urðu fyrir mun minni versnun á lífsgæðum samkvæmt „Global health score” en þeir sem meðhöndlaðir voru með PF ($p = 0,01$, notast var við EORT QLQ-C30 kvarðann)

Mælistærðir klínísku ávinnings

Útkoma á frammistöðumati á kvarða fyrir höfuð og háls (PSS-HN), kvarði til frekara mats, hannaður til að meta skiljanleika tals, getu til að borða innan um aðra og getu til neyslu almenns mataræðis, var marktækt betri hjá þeim sem höfðu fengið TPF meðferð en hjá þeim sem höfðu fengið PF meðferð. Miðgildi tíma fram að fyrstu versnun á frammistöðu á WHO kvarða var marktækt lengri í TPF arminum en í PF arminum. Verkjastig á verkjastigskvarða lækkaði til muna í báðum meðferðarörnum, sem benti til viðunandi verkjameðferðar.

- Upphafskrabbameinslyfjameðferð og krabbameinslyfja- og geislameðferð í kjölfarið (TAX 324) Öryggi og verkun dócetaxels við upphafsmeðferð hjá sjúklingum með staðbundið, langt-gengið flöguþekjukrabbamein á höfði og hálsi (SCCHN) var metið í III. stigs, fjölsetra, opinni, slembivalds rannsókn (TAX 324). Í þessari rannsókn var 501 sjúklingi, með staðbundið langt-gengið krabbamein á hálsi og höfði og WHO frammistöðumat 0 eða 1, skipt í tvo meðferðararma með slembivali. Sjúklingaþýðið samanstóð af sjúklingum með tæknilega óskurðtækan sjúkdóm, sjúklingum þar sem litlar líkur voru á bata með skurðaðgerð og sjúklingum þar sem stefnt var að varðveislu líffæra. Mat á öryggi og verkun fól eingöngu í sér lifun fram að endapunkti og ekki var haft reglulegt eftirlit með varðveislu líffæra. Sjúklingar í dócetaxel arminum fengu dócetaxel (T) 75 mg/m^2 með innrennsli á degi 1, síðan cisplatín (P) 100 mg/m^2 , gefið sem innrennsli í 30 mínútur til 3 klst. og í kjölfarið 1000 mg/m^2 á sólarhring af 5-flúoróúrasíli (F), með stöðugu innrennsli frá degi 1 til 4. Þessi meðferð var endurtekin á 3 vikna fresti í 3 meðferðarlotum. Allir sjúklingar ekki sem höfðu versnandi sjúkdóm fengu krabbameinslyfja- og geislameðferð (chemoradiotherapy, CRT) samkvæmt fyrirmælum (TPF/CRT). Sjúklingar í samanburðararmi fengu 100 mg/m^2 cisplatín (P) gefið sem innrennsli í 30 mínútur til 3 klst. á degi 1 og í kjölfarið 1000 mg/m^2 á sólarhring af 5-flúoróúrasíli (F), með stöðugu innrennsli frá degi 1 til 5. Þessi meðferð var endurtekin á 3 vikna fresti í 3 meðferðarlotum. Allir sjúklingar sem ekki höfðu versnandi sjúkdóm fengu krabbameinslyfja- og geislameðferð (CRT) samkvæmt fyrirmælum (PF/CRT). Sjúklingar í báðum meðferðar örmum áttu að fá 7 vikna meðferð með CRT í kjölfar upphafskrabbameinslyfjameðferðar með að lágmarki 3 vikna hléi og ekki seinna en 8 vikum eftir að síðasta meðferðarlota hófst (dagur 22 til dagur 56 í síðustu meðferðarlotunni). Meðan á geislameðferð stóð var carboplatín (AUC 1,5) gefið vikulega sem innrennsli á 1 klst., ekki voru gefnir fleiri en 7 skammtar. Geislunin var gefin með háspennutæki (megavoltage equipment) einu sinni á dag (2 Gy á dag, 5 daga vikunnar í 7 vikur, heildarskammtur 70-72 Gy). Heimilt var að skera upp á frumæxlisstað (primary site) og/eða hálsi hvenær sem var eftir CRT. Allir sjúklingarnir í dócetaxel arminum fengu fyrirbyggjandi sýklalyfjameðferð Aðal endapunktur þessarar rannsóknar, heildarlifun, var marktækt lengri (log-rank próf, $p = 0,0058$) hjá þeim sem fengu dócetaxel en PF arminum (miðgildi heildarlifunar: 70,6 mánuðir hjá TPF armi og 30,1 mánuðir hjá PF armi) með 30% lækkun á dánartíðni borið saman við PF (áhættuhlutfall (HR) = 0,70, 95% öryggismörk (CI) = 0,54-0,90) þar sem miðgildi heildareftirfylgnitíma var 41,9 mánuðir. Annar endapunktur, lifun án versnunar, sýndi 29% lægri líkur á versnun eða dauðsfalli og 22 mánaða lengri lifun án versnunar (35 mánuðir fyrir TPF og 13,1 fyrir PF). Þetta var einnig tölfraðilega marktækt með áhættuhlutfall 0,71; 95% CI 0,56-0,90; log-rank próf $p = 0,004$. Niðurstöður um verkun eru sýndar í töflunni hér fyrir neðan:

Verkun dócetaxels í upphafsmeðferð hjá sjúklingum með staðbundið, langt-gengið flöguþekjukrabbamein á höfði og hálsi (greining samkvæmt áætlun - Intent-to-Treat Analysis)

Endapunktur	Dócetaxel + Cis +5-FU n = 255	Cis +5-FU n = 246
Miðgildi lifunartíma (mánuðir) (95% CI)	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
Áhættuhlutfall: (95% CI)	0,70 (0,54-0,90)	
*p-gildi	0,0058	
Miðgildi lifunartíma án versnunar sjúkdóms (mánuðir) (95% CI)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6-20,2)
Áhættuhlutfall: (95% CI)	0,71 (0,56-0,90)	
**p-gildi	0,004	
Besta heildarhlutfall svörunar við krabbameinslyfjameðferð (%) (95% CI)	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
***p-gildi	0,070	
Besta heildarhlutfall svörunar við meðferð samkvæmt rannsóknaráætlun [krabbameinslyfjameðferð +/- geislameðferð] (%) (95% CI)	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
***p-gildi	0,209	

Áhættuhlutfall undir 1 dócetaxel + cisplatín +flúoróúrasíl meðferðinni í vil

* Óleiðrétt log rank próf

** Óleiðrétt log rank próf, ekki leiðrétt fyrir enduteknum samanburðum (multiple comparisons)

*** Chi-square próf, ekki leiðrétt fyrir enduteknum samanburðum (multiple comparisons)

NA: Á ekki við

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf dócetaxels hafa verið rannsökuð hjá krabbameinssjúklingum eftir gjöf 20-115 mg/m² í 1. stigs rannsóknnum. Lyfjahvörf dócetaxels eru ekki skammtaháð og samrýmast þriggja hólfa lyfjahvarfalíkani með helmingunartíma 4 mín., 36 mín. og 11,1 klst. fyrir α-, β- og γ-fasana. Síðbúni fasinn er að hluta til vegna þess hversu flæði dócetaxels frá útlægum líkamshlutum er tiltölulega hægt. Eftir gjöf 100 mg/m² dócetaxels með innrennsli á 1 klst. mældist hámarksþétni í plasma 3,7 µg/ml og var AUC 4,6 klst.·µg/ml. Meðalgildi fyrir heildarúthreinsun var 21 l/klst./m² og fyrir stöðugt dreifingarrúmmál 113 l. Mismunur heildarúthreinsunar milli einstaklinga er allt að 50%. Dócetaxel er > 95% bundið plasmapróteinum.

Gerð hefur verið rannsókn með ¹⁴C-merktu dócetaxeli á þremur sjúklingum með krabbamein.

Dócetaxel skildist bæði út í þvagi og hægðum eftir umbrot vegna óbeinnar ildingar tertbútýl-esterhóps fyrir tilstilli cýtókróm P450 ensímkerfisins. Innan 7 daga höfðu 6% af geislamerktu efni skilist út með þvagi og 75% með hægðum. Um 80% af geislamerktu efni höfðu skilist út í hægðum eftir 48 klst., aðallega í formi eins umbrotsefnis, sem er óvirkt og í minna mæli í formi þriggja annarra umbrotsefna, sem eru einnig óvirk. Auk þess skildist út mjög lítið magn af lyfi á óbreyttu formi.

Lyfjahvörf dócetaxels hafa verið safngreind hjá 577 sjúklingum. Lyfjahvarfastuðlar, sem áætlaðir voru í líkaninu, voru mjög svipaðir þeim, sem áætlaðir voru í 1. stigs rannsóknnum. Lyfjahvörf dócetaxels eru hvorki háð aldri né kyni sjúklings. Hjá örfáum sjúklingum (n = 23), þar sem klínísk efnafræðigögn bentu til þess að lifrarstarfsemi væri lítilsháttar til í meðallagi mikið skert (ALT og AST ≥ 1,5 falt yfir

efri mörkum meðalgilda og alkalískur fosfatasi $\geq 2,5$ falt yfir efri mörkum meðalgilda) var lækun á heildarúthreinsun að meðaltali 27% (sjá kafla 4.2). Væg til í meðallagi mikil vökvasöfnun hafði ekki áhrif á úthreinsun dócetaxels, en engar upplýsingar liggja fyrir um úthreinsun hjá sjúklingum með alvarlega vökvasöfnun.

Þegar doxórúbisín og dócetaxel voru gefin saman hafði dócetaxel hvorki áhrif á úthreinsun doxórúbisíns né á plasmagildi doxórúbisínóls (umbrotsefni doxórúbisíns). Samtímis notkun dócetaxels, doxórúbisíns og cýklófosfamíðs hafði ekki áhrif á lyfjahvörf þeirra.

Í 1. stigs rannsókn þar sem áhrif capecítabíns á lyfjahvörf dócetaxels voru metin og öfugt komu engin áhrif capecítabíns fram á lyfjahvörf dócetaxels (C_{max} og AUC) og dócetaxel hafði engin áhrif á lyfjahvörf 5'-DFUR, aðalumbrotsefnis capecítabíns.

Úthreinsun dócetaxels þegar það er gefið ásamt cisplatíni er svipuð úthreinsun þegar það er gefið eitt sér. Lyfjahvörf cisplatíns þegar það er gefið stuttu eftir dócetaxel innrennsli eru svipuð lyfjahvörfum cisplatíns þegar það er gefið eitt sér.

Gjöf dócetaxels ásamt cisplatíni og 5-flúorúrasíli hjá 12 sjúklingum með fastaæxli hafði engin áhrif á lyfjahvörf hvers lyfs fyrir sig.

Áhrif prednisóns á lyfjahvörf dócetaxels þegar það er gefið með staðlaðri dexametasón lyfjaforgjöf hafa verið rannsökuð hjá 42 sjúklingum. Engin áhrif af prednisóni á lyfjahvörf dócetaxels komu í ljós.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Krabbameinsvaldandi áhrif dócetaxels hafa ekki verið rannsökuð.

Í ljós hefur komið að dócetaxel veldur stökkbreytingum *in vitro* í smákjarna- (micronucleus) og litningabreytingaprófum (chromosome aberration) í CHO-K1-frumum svo og í *in vivo* smákjarnaprófi í músun. Hins vegar leiddi það ekki til stökkbreytinga í AMES prófi né heldur í CHO/HGPRT gena stökkbreytingaprófi. Þessar niðurstöður eru í samræmi við lyfjafræðilega verkun dócetaxels.

Aukaverkanir á eistu, sem sést hafa í rannsóknum á eiturverkunum hjá nagdýrum, gefa til kynna að dócetaxel geti skert frjósemi karla.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Leysir:
Etanól, vatnsfrítt.
Pólýsorbit 80

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

Ekki má nota PVC (pólývínýlklóríð) búnað eða tæki. Docefrez er ósamrýmanlegt PVC búnaði og tækjum.

6.3 Geymsluþol

Hettuglas
24 mánuðir.

Þynnt lausn
Þynnt lausn inniheldur 24 mg/ml af dócetaxeli og hana skal nota strax og hún er tilbúin.

Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan stöðugleika þynntrar lausnar í 8 klst., þegar hún er geymd við hitastig á milli 2°C og 8°C eða undir 25°C og 4 klst. undir 25°C fyrir tilbúna innrennslislausn.

Frá örverufræðilegum sjónarhóli, skal nota þynnta lausn samstundis. Sé hún ekki notuð samstundis, verða geymslutímar og -aðstæður innanhúss á ábyrgð notandans og þau skilyrði skulu vanalega ekki fara yfir 24 klst. við 2 til 8°C, nema að því tilskildu að endurupplausn og frekari þynning hafi farið fram við stýrðar og fullgildaðar aðstæður með smitgát.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Um geymsluaðstæður lyfsins eftir endurupplausn og þynningu, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Docefrez 80 mg stofn og leysir fyrir innrennslisþykkni, lausn

Hettuglas með stofni:

15 ml litlaust hettuglas úr gleri af gerð 1 með gráum brómbútýl gúmmítappa og innsiglað með blóðrauðu álinnsigli sem hægt er að fletta af.

Hettuglas með leysi:

5 ml litlaust hettuglas úr gleri af gerð 1 með gráum brómbútýl gúmmítappa og innsiglað með tveim brúnum álinnsiglum sem hægt er að fletta af.

Hver pakking inniheldur:

- Eitt stakskammta hettuglas af stofni með 80 mg af dócetaxeli (auk 18% yfirmagns: 94,4 mg) og
- eitt einskammta hettuglas af leysi með 4 ml af leysi fyrir Docefrez (35,4% (w/w) etanól lausn í pólýsorbati 80).

Yfirmagn tryggir að eftir að hefur verið þynnt með öllum meðfylgjandi leysi, fáist lágmarksmagn af enduruppleystu þykkni með 20 eða 80 mg af dócetaxeli, eftir því sem við á, úr hettuglasinu.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Dócetaxel er frumueyðandi efni og eins og með önnur lyfjaefni sem geta haft eiturvekun á frumur, skal gæta varúðar við blöndun dócetaxel lausna. Viðhafa skal viðeigandi smitgát á öllum stigum ferlisins.

Skyldi dócetaxel stofninn, enduruppleysta þykknið eða innrennslislausnin komast í snertingu við húð, skal samstundis skola hana vandlega með sápu og vatni. Skyldi dócetaxel stofninn, enduruppleysta þykknið eða innrennslislausnin, komast í snertingu við slímhúð skal samstundis skola hana vandlega með vatni.

Skoða skal enduruppleysta þykknið og innrennslislausnina fyrir notkun. Finnist botnfall í lausninni, skal henni fargað.

Ekki má nota PVC (pólývínýlklóríð) búnað eða tæki. Docefrez er ósamrýmanlegt PVC búnaði og tækjum.

Docefrez stofn og leysir fyrir innrennslisþykkni, lausn er eingöngu einnota.

Leiðbeiningar fyrir endurupplausn

Það getur verið að fleiri en eitt hettuglas muni þurfa til að ná tilskildum skammti fyrir sjúklinginn. Til að mynda, myndi þurfa fyrir 140 mg skammt af dócetaxeli einn 80 mg pakka og þrjá 20 mg pakka. Tilskilinn fjöldi Docefrez stofnhettuglasa skal látinn standa og ná stofuhita (á bilinu 15°C - 25°C) í 5 mínútur.

Notið sprautu með nál og dragið upp allt innihald hettuglassins sem inniheldur leysinn fyrir Docefrez og sprautið því í viðkomandi Docefrez stofnhettuglas.

Hristið vel til að leysa upp stofninn (stofninn mun leysast upp á innan við 90 sekúndum).

Þynnt lausn inniheldur u.þ.b. 24 mg/ml af dócetaxeli og hana skal nota strax og hún er tilbúin.

Blöndun innrennslislausnar

Að endurupplausn lokinni, skal hvert hettuglas innihalda u.þ.b. 3,36 ml af þykkni, sem samsvarar u.þ.b. 80 mg af dócetaxeli. Draga skal þykkni (24 mg/ml af dócetaxeli) sem samsvarar tilskildum skammti sjúklingsins (mg) úr viðeigandi fjölda hettuglasa með kvörðuðum sprautum með nál.

Dæla skal því magni af forblöndu sem nota á í 250 ml innrennslispoka eða -flösku sem inniheldur annaðhvort 50 mg/ml (5%) glúkósalausn eða 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðinnrennslislausn.

Sé þörf á skammti stærri en 200 mg af dócetaxeli, skal nota meira magn burðarefnis, svo styrkur endanlegrar dócetaxel innrennslislausnar verði ekki hærri en 0,74 mg/ml.

Lausnina skal blanda með því að velta innrennslispokanum eða -flöskunni milli handanna.

Lyfjagjöf

Dócetaxel innrennslislausnina skal gefa sem innrennsli á einni klst. við smitgát, stofuhita (lægri hita en 25°C) og venjuleg birtuskilyrði og innan 4 klst. frá því að hún var blönduð.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Holland

Sími +31 (0)23 568 5501

Símbréf +31 (0)23 568 5505

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/630/002

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu: 10 maí 2010

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á heimasíðu Lyfjaastofnunar Evrópu (EMA)
<http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐANDI SEM ER ÁBYRGUR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR MARKAÐSLEYFIS**

A. FRAMLEIÐANDI SEM ER ÁBYRGUR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polaris Avenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holland

B. FORSENDUR MARKAÐSLEYFIS

- **SKILYRÐI EÐA TAKMARKANIR Á MARKAÐSLEYFI SEM VARÐA AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Lyf sem eingöngu má nota eftir ávísun tiltekinna sérfræðilækna (Sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

- **SKILYRÐI EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

Á ekki við.

- **ÖNNUR SKILYRÐI**

Lyfjagátarkerfi

Markaðsleyfishafi skal tryggja að kerfi fyrir lyfjagát, eins og lýst er í útgáfu 6 (dagsett janúar 2010) sem er í kafla 1.8.1 í markaðsleyfisumsókninni, hafi verið komið á fót og sé virkt áður en og á meðan lyfið er á markaði.

Áætlun um áhættustjórnun

Á ekki við. Umsóknin er byggð á viðmiðunarlyfi og ekkert hefur komið fram varðandi öryggi þess lyfs sem kallar á frekari lágmörkun áhættu.

Samantektir um öryggi lyfsins (PSURs)

PSUR skilaáætlun á að fylgja skilaáætlun viðmiðunarlyfsins.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja 20 mg

1. HEITI LYFS

Docefrez 20 mg stofn og leysir fyrir innrennslisþykkni, lausn..Dócetaxel.

2. VIRKT EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 20 mg af dócetaxeli (vatnsfrítt). 1 ml af enduruppleystu þykkni inniheldur 24 mg/ml af dócetaxeli.

3. HJÁLPAEFNI

Leysir:Pólýsorbit 80 og etanól, vatnsfrítt. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn og leysir fyrir þykkni í innrennslislausn.

1 hettuglas með stofni.

1 hettuglas með leysi.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Þynnið fyrir notkun. **Eingöngu einnota.**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Í bláæð, eftir endurupplausn og þynningu.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

FRUMUEYÐANDI. Sérstakar varúðarráðstafanir við meðhöndlun.

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/10/630/001

13. LOTUNÚMÉR

Lot.

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

Hettuglas með stofni 20 mg

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ

Docefrez 20 mg stofn fyrir þykkni í innrennslislausn. Dócetaxel.
Til notkunar í bláæð.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Þynnið fyrir notkun. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

4. LOTUNÚMER

Lot.

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

20 mg dócetaxel (vatnsfrítt).

1 ml af enduruppleystu þykkni inniheldur 20 mg dócetaxel (vatnsfrítt).

6. ANNAÐ

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

FRUMUEYÐANDI.

Sérstakar varúðarráðstafanir við meðhöndlun.

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

Hettuglas með leysi fyrir Docefrez 20 mg

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ

Leysir fyrir Docefrez 20 mg.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

4. LOTUNÚMER

Lot.:

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1 ml (35,4% w/w etanól í pólýsorbati 80).

6. ANNAD

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holland

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM

Askja80 mg

1. HEITI LYFS

Docefrez 80 mg, stofn og leysir fyrir innrennslisþykkni, lausn.
Dócetaxel.

2. VIRKT EFNI

Hvert stakskammta hettuglas af stofni inniheldur 80 mg af dócetaxeli (vatnsfrítt). 1 ml af enduruppleystu þykkni inniheldur 24 mg/ml af dócetaxeli.

3. HJÁLPAEFNI

Leysir:
Pólýsorbit 80 og etanól, vatnsfrítt.
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn og leysir fyrir þykkni í innrennslislausn.
1 hettuglas með stofni.
1 hettuglas með leysi.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Þynnið fyrir notkun. **Eingöngu einnota.**
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Í bláæð, eftir endurupplausn og þynningu.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

FRUMUEYDANDI.
Sérstakar varúðarráðstafanir við meðhöndlun.

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holland.

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/630/002

13. LOTUNÚMER

Lot.

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskytt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EINGA

Hettuglas með stofni 80 mg

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐIR

Docefrez 80 mg stofn fyrir þykkni í innrennslislausn.
Dócetaxel.

Til notkunar í bláæð.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Þynnið fyrir notkun.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist.

4. LOTUNÚMER

Lot.

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EINGA

80 mg dócetaxel (vatnsfrítt)
1 ml af enduruppleystu þykkni inniheldur 24 mg af dócetaxeli (vatnsfrítt).

6. ANNAÐ

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

FRUMUEYDANDI.

Sérstakar varúðarráðstafanir við meðhöndlun.

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

Hettuglas með stofni 80 mg

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ

Leysir fyrir Docefrez 80 mg stofn fyrir þykkni í innrennslislausn.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

FYRNIST

4. LOTUNÚMER

Lot.

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

4 ml (35,4% w/w etanól í pólýsorbati 80).

6. ANNAD

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holland

B. FYLGISEÐILL

**FYLGISEÐILL: UPPLÝSINGAR FYRIR NOTANDA LYFSINS
DOCEFREZ 20 mg innrennslisþykkni, lausn og leysir
dócetaxel**

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita ef vart verður aukaverkana sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

Í fylgiseðlinum:

1. Upplýsingar um Docefrez og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Docefrez
3. Hvernig nota á Docefrez
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Docefrez
6. Aðrar upplýsingar

1. UPPLÝSINGAR UM DOCEFREZ OG VIÐ HVERJU ÞAÐ ER NOTAÐ

Docefrez inniheldur virka efnið dócetaxel. Dócetaxel er efni sem unnið er úr nállum ýviðar. Dócetaxel tilheyrir flokki krabbameinslyfja sem nefnist taxön.

Docefrez er notað annað hvort eitt sér eða með öðrum lyfjum við eftirfarandi krabbameinum:

- Til meðferðar á langt gengnu brjóstakrabbameinum ýmist gefið eitt sér eða ásamt doxórúbisíni, trastuzumabi eða capecítabíni.
- Til meðferðar á brjóstakrabbameini á byrjunarstigi sem borist hefur til eitla eða ekki, gefið ásamt doxórúbisíni og cýklófosfamíði.
- Til meðferðar á lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð, gefið annaðhvort eitt sér eða ásamt cisplatíni.
- Til meðferðar á krabbameini í blöðruhálskirtli, gefið ásamt prednisóni eða prednisólóni.
- Til meðferðar á krabbameini í maga með meinvörpum, gefið ásamt cisplatíni og 5-flúoróúrasíli.
- Til meðferðar á krabbameini á höfði og hálsi, gefið ásamt cisplatíni og 5-flúoróúracíli.

2. ÁÐUR EN BYRJAÐ ER AÐ NOTA DOCEFREZ

Ekki má gefa þér Docefrez ef

- þú ert með ofnæmi fyrir dócetaxeli eða einhverju öðru innihaldsefni Docefrez.
- fjöldi hvítra blóðkorna er of lítil
- þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Docefrez

Láttu lækninn þinn vita ef þú þjáist af:

- hjartavandamálum
- lifravandamálum
- nýrnvandamálum

Fyrir hvern Docefrez skammt, muntu þurfa að fara í blóðprufu til að ganga úr skugga um að blóðkornafjöldi og lifrastarfsemi séu fullnægjandi.

Notkun annarra lyfja

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

Sér í lagi, skal láta lækni vita ef þú ert að nota lyf sem innihalda einhver af eftirtöldum virkum efnum:

- rítónavir og aðra próteasahemla, sem notaðir eru í meðferð við HIV sýkingu/alnæmi
- ketókónasól og ítrakónasól, sem notuð eru í meðferð við sveppasýkingum
- cíklósporín, notað til að bæla ónæmiskerfið (t.d. eftir ígræðslu/líffæraflutning)
- erýtrómýsín, sýklalyf sem notað er gegn bakteríusýkingu

Meðganga

Leitið ráða hjá læknum áður en lyf eru notuð.

Docefrez má ekki nota ef þú ert barnshafandi nema brýna nauðsyn beri til.

Þú mátt ekki verða barnshafandi meðan þú ert á meðferð með þessu lyfi. Þú verður að nota örugga getnaðarvörn þann tíma sem meðferðin varir vegna þess að Docefrez getur verið hættulegt ófæddu barni. Ef þú verður barnshafandi meðan á meðferðinni stendur verður þú tafarlaust að segja læknum frá því.

Ef þú ert karlmaður á meðferð með Docefrez er ráðlagt að geta ekki barn meðan á meðferð stendur og í allt að 6 mánuði eftir að meðferð lýkur. Leitaðu ráðgjafar varðandi varðveislu á sæði fyrir meðferð vegna þess að dócetaxel getur haft áhrif á frjósemi karla.

Brjóstagið

Þú mátt ekki gefa brjóst meðan á Docefrez meðferð stendur.

Akstur og notkun véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum Docefrez á hæfni til að nota ökutæki og vélar. Hins vegar, þar sem það getur valdið svima, þreytu og yfirliði, skaltu ekki nota ökutæki eða vélar ef þú finnur fyrir einhverjum þessara aukaverkana.

Mikilvægar upplýsingar um tiltekin innihaldsefni Docefrez

Leysirinn inniheldur smávægilegt magn af etanóli (alkóhóli), undir 100 mg í skammti.

3. HVERNIG NOTA Á DOCEFREZ

Læknirinn mun reikna út skammtinn þinn miðað við yfirborðsflöt líkamans í m² (ræðst af hæð og þyngd) og almennu ástandi þínu.

Faglærður heilbrigðisstarfsmaður á sjúkrahúsinu mun gefa þér skammt af Docefrez. Lyfið er gefið með dreypingu í æð (innrennsli í æð) í u.þ.b. eina klukkustund. Vanalega ættir þú að fá Docefrez innrennslislausn á þriggja vikna fresti.

Læknirinn gæti breytt skammtinum og/eða tíðni lyfjagjafarinnar byggt á blóðniðurstöðum, almennu ástandi þínu og hvort komið hafa upp aukaverkanir. Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðing vita ef þú hefur fengið hita, niðurgang, sár í munni, doðatilfinningu eða náladofa.

Læknirinn þinn gæti ávísað þér öðrum lyfjum áður en Docefrez meðferðin hefst eða meðan á henni stendur:

- til að draga úr ofnæmisviðbrögðum og vökvauppsöfnun (fyrir meðferð, með barkstera svo sem dexametasóni),
- til að örva framleiðslu blóðkorna í beinmergi (t.d. fílagrastím).

Ef þú hefur frekari spurningar um notkun lyfsins, skaltu spyrja lækninn eða hjúkrunarfræðinginn.

4. HUGSANLEGAR AUKAVERKANIR

Eins og við á um öll lyf getur Docefrez valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ákveðin tíðni aukaverkanna getur komið upp og er hún skilreynd á eftirfarandi hátt:

- mjög algengar: koma fyrir hjá 1 af hverjum 10 sem nota það
- algengar: koma fyrir hjá 1 af hverjum 100 sem nota það
- sjaldgæfar: koma fyrir hjá 1 af hverjum 1.000 sem nota það
- mjög sjaldgæfar: koma fyrir hjá 1 af hverjum 10.000 sem nota það
- koma örsjaldan fyrir: koma fyrir hjá færri en 1 af hverjum 10.000 sem nota það
- tíðni ekki þekkt: ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum.

Algengustu aukaverkanir vegna Docefrez, þegar það er gefið eitt og sér, er fækkun rauðra eða hvítra blóðkorna, hárlós, ógleði, uppköst, sár í munni, niðurgangur og þreyta (allt mjög algengar aukaverkanir).

Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita samstundis, ef þú verður var/vör við einhver af eftirtöldum ofnæmisviðbrögðum (mjög algengt) meðan á innrennsli stendur eða stuttu eftir:

- roði, útbrot, kláði
- herpingur fyrir brjósti, öndunarerfiðleikar
- sótthiti eða hrollur
- bakverkur
- lágur blóðþrýstingur.

Aðrar mjög algengar aukaverkanir:

- sótthiti*: láttu lækninn eða hjúkrunarfræðinginn samstundis vita
- sýkingar, að meðtaldri lungnabólgu og sýklasótt
- fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi, með einkennum svo sem fölleika og þróttleysi)
- fækkun hvítra blóðkorna (eykur hættuna á sýkingum)
- fækkun blóðflagna (aukin hætta á óvæntum blæðingum)
- ofnæmisviðbrögð (sjá ofangreint)
- höfuðverkur*, svefnleysi*
- doðatilfinning og náladofi, bragðtruflanir (vegna taugasskaða)
- sársauki í liðum eða vöðvum
- þroti í auga eða aukin tármyndun í augum
- bólga vegna vökva frá eitlum sem dreifir sér til óvenjulegra staða
- bólga í höndum, fótum, fótleggjum
- öndunarerfiðleikar, hósti*
- nefrennsli; þroti í hálsi og nefi*
- blóðnasir
- sár í munni
- ógleði, uppköst, meltingartruflanir*, magaverkir*
- niðurgangur, harðlífi*
- hármisssir
- roði og bólga í lófum eða á iljum sem getur valdið því að húðin byrji að flagna (þetta getur líka skeð á handleggjum, andliti eða bók)*
- breytingar á lit nagla*, sem geta losnað frá
- vöðvaverkir; bakverkir eða beinverkir*
- óreglulegar blæðingar eða stöðvun á blæðingum*
- þreyta, verkir, flensuleg einkenni*
- lystarleysi, þyngdaraukning eða -tap*

Algengar aukaverkanir:

- sveppasýkingar í munni (hvítsveppasýking í munni)
- vökvatap
- svimi, heyrnarskerðing
- lágur blóðþrýstingur (blóðþrýstingsfall), hjartabilun; óreglulegur hjartsláttur (hjartsláttartruflanir)
- munnþurrkur, erfitt eða sársaukafullt að kyngja, þroti í koki (vélindabólga)
- blæðingar
- hækkuð lifrarensím (í blóðprufu)

Sjaldgæfar aukaverkanir:

- yfirlið
- á inndælingarstað; útbrot, æð þrútin eða bólga
- bólga í ristli, smápörmum; gat á þörmum
- blóðtappar.

Þegar Docefrez er gefið ásamt öðrum krabbameinslyfjum, getur tíðni eða alvarleiki sumra aukaverkana aukist. Aukaverkanir merktar “*” hafa verið skráðar þegar Docefrez var notað með öðrum lyfjum.

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

5. HVERNIG GEYMA Á DOCEFREZ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki má nota Docefrez eftir fyrningardagsetninguna sem gefin er upp á öskjunni og hettuglasinu. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Enduruppleysta lausnina skal nota strax eftir að hún hefur verið gerð.

Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan stöðugleika enduruppleystrar lausnar í 8 klst., þegar hún er geymd við hitastig á milli 2° C og 8° C eða undir 25° C og 4 klst. undir 25° C fyrir tilbúna innrennslislausn.

Innrennslislausnina skal nota innan 4 klst. undir 25°C.

Ekki má fleygja lyfjum í skólplagnir eða heimilissorp. Leitið ráða hjá lyfjafræðingi um hvernig heppilegast er að losna við lyf sem ekki þarf að nota lengur. Þetta er gert til þess að vernda umhverfið.

6. AÐRAR UPPLÝSINGAR

Hvað inniheldur Docefrez

- Virka innihaldsefnið er dócetaxel
Docefrez 20 mg stofn og leysir fyrir innrennslisþykkni, lausn. Hvert hettuglas inniheldur 20 mg dócetaxel (vatnsfrítt). Enduruppleyst þykkni inniheldur 24 mg af dócetaxel í ml.
Leysirinn inniheldur 35,4% w/w etanól og pólýsorbit 80.

Útlit Docefrez og pakkingastærðir

Docefrez 20 mg stofn og leysir fyrir innrennslisþykkni,lausn:

Hettuglas með stofni: Docefrez er hvítt frostþurrkað duft, sem kemur í litlausu hettuglasi úr gleri með gráum gúmmítappa sem ekki er úr latexi og grænu álinnsigli.

Hettuglas með leysi: 1 ml glær, litlaus lausn sem kemur í hettuglasi úr gleri með gráum gúmmítappa sem ekki er úr latexi og bláu álinnsigli.

Hver pakki inniheldur: 1 hettuglas með stofni og 1 hettuglas með leysi.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holland
Sími +31 (0)23 568 5501

Ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið, vinsamlegast hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað.

België/Belgique/Belgien

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Luxembourg/Luxemburg

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

България

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Magyarország

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Česká republika

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Malta

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Danmark

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Nederland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Deutschland

SUN Pharmaceuticals Germany GMBH
Kandelstrasse 7
79199 Kirchzarten
Germany
tel. +49 (0) 7661 90 91 58-0

Norge

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Eesti

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Österreich

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Ελλάδα

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

España

SUN Pharmaceuticals Spain S.L.
C/Bobinadora 1-5 Planta 1a Local 13
Mataro, 08302
Barcelona
Spain
tel. +34 93 798 02 85

France

SUN Pharmaceuticals France
34, Rue Jean Mermoz
78600 Maisons Laffitte
France
tel. +33 6 48 27 05 59

Ireland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Ísland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Italia

SUN Pharmaceuticals Italia S.R.L.
Via Luigi Rizzo, 8
I-20151 – Milano
Italy
tel. +39 02 33 49 07 93

Κύπρος

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Latvija

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Polska

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Portugal

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

România

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Slovenija

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Slovenská republika

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Suomi/Finland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Sverige

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

United Kingdom

SUN Pharmaceuticals UK Ltd.

Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

1200 Century Way
Thorpe Business Park
Colton, Leeds LS15 8ZA
United Kingdom
tel. +44 113 251 59 27

Lietuva

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Þessi fylgiseðill var síðast samþykktur

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu (EMA)

<http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

LEIÐBEININGAR UM BLÖNDUN DOCEFREZ 20 MG INNRENNSLISÞYKKNIS OG LEYSIS FYRIR DOCEFREZ, LAUSNAR

Mikilvægt er að þú lesir allar leiðbeiningarnar áður en þú byrjar að blanda Docefrez forblönduna eða Docefrez innrennslislausnina

1. SAMSETNING

Docefrez 20 mg stofninn er hvítt til beinhvítt frostþurrkað duft sem inniheldur 20 mg (auk 22% yfirmagns: 24,4 mg) af docetaxel (vatnsfrítt). Leysirinn fyrir Docefrez er 35,4% w/w lausn af etanól (vatnsfrítt) í pólýsorbit 80. 1 ml af endurupplausn þykknis inniheldur 24 mg docetaxel.

2. UMBÚÐIR

Docefrez er í stakskammta hettuglösum.

Hver pakki af Docefrez 20 mg stofni fyrir þykknis í innrennslislausn inniheldur eitt stakskammta hettuglas af docetaxel (vatnsfrítt) (20 mg með samsvarandi fyllingu af 24,4 mg sem frostþurrkað duft) og samsvarandi stakskammta hettuglas með 1 ml af leysi sem samanstendur af 35,4% (w/w) af etanóli (vatnsfrítt) í pólýsorbit 80.

Yfirmagnið tryggir að eftir að þynnt hefur verið með fullu rúmmáli hettuglassins með leysinum fyrir Docefrez, verði lágmarks útdraganleg lausn 0,84 ml sem inniheldur 20 mg docetaxel (vatnsfrítt).

Docefrez hettuglös skal geyma í kæli. Frystið ekki. Docefrez skal ekki nota eftir fyrningardagsetninguna sem merkt er á öskjunni og hettuglösunum.

2.1 Docefrez 20 mg hettuglös með stofni

Docefrez 20 mg stofn fyrir þykknis í innrennslislausn

- Docefrez 20 mg hettuglasið inniheldur hvítt til beinhvítt frostþurrkað duft í 5 ml pípulaga hettuglasi úr gleri með 20 mm gráum gúmmítappa og innsiglað með dökkgrænu álinnsigli sem hægt er að fletta af.
- Hvert hettuglas af Docefrez 20 mg inniheldur 20 mg docetaxel (vatnsfrítt) (auk 22% yfirmagns: 24,4 mg docetaxel).

2.2 Docefrez 20 mg hettuglös með leysi

Leysirinn fyrir Docefrez er 35,4% w/w etanól í pólýsorbit 80.

Leysir fyrir Docefrez 20 mg, stofn fyrir innrennslislausn

- Hettuglasið með leysi fyrir Docefrez 20 mg er 1 ml litlaust pípulaga hettuglas úr gleri af gerð 1 með 20 mm gráum brómóbútýl gúmmítappa með 20 mm dökkbláu álinnsigli sem hægt er að fletta af.
- Hvert hettuglas af leysi með Docefrez 20 mg inniheldur 1 ml af 35,4% w/w etanóli í pólýsorbit 80

Yfirmagn tryggir að eftir að hefur verið þynnt með öllum meðfylgjandi leysi, fáist lágmarksmagn af enduruppleystu þykkni með 20 eða 80 mg docetaxel, eftir því sem við á, úr hettuglasinu.

3. RÁÐLEGGINGAR UM ÖRUGGA MEÐHÖNDLUN

Docefrez er frumueyðandi efni, og eins og með önnur lyfjaefni, sem eru hugsanlega eitruð, skal gæta varúðar við meðhöndlun og blöndun Docefrez lausnar. Mælt er með notkun hlífðarhanska.

Ef Docefrez innrennslisþykkni, forblanda eða innrennslislausn kemst í snertingu við húð skal samstundis þvo hana vandlega með sápu og vatni. Ef Docefrez innrennslisþykkni, forblanda eða innrennslislausn kemst í snertingu við slímhúð skal samstundis skola hana vandlega með vatni.

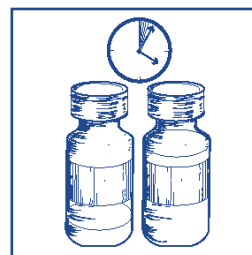
4. UNDIRBÚNINGUR FYRIR GJÖF Í BLÁÆÐ

Ekki má nota PVC (pólývínýlklóríð) búnað eða tæki. Docefrez er ósamrýmanlegt PVC búnaði og tækjum.

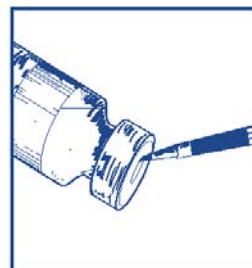
Docefrez stofn og leysir fyrir þykkni í innrennslislausn er eingöngu einnota.

4.1 Blöndun Docefrez forblöndu (10 mg dócetaxel/ml)

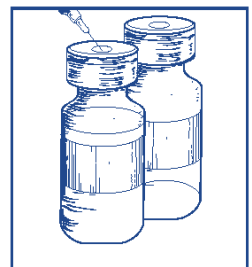
- 4.1.1** Ef hettuglösin hafa verið geymd í kæli skal taka þann fjölda Docefrez pakkninga sem nota á úr kælinum og láta glösin standa við stofuhita (lægrí hita en 25°C) í um 5 mínútur fyrir notkun.



- 4.1.2** Notað skal sprautu með nál og draga upp, við smitgát, allt innihald hettuglassins sem inniheldur leysinn fyrir Docefrez með því að halla hettuglasinu lítið eitt.



- 4.1.3** Dæla skal öllu innihaldi sprautunnar í tilsvareandi Docefrez hettuglas.

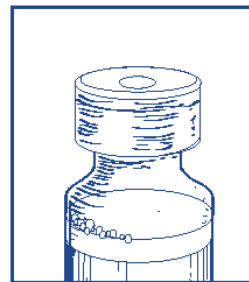


- 4.1.4** Fjarlægja skal sprautuna og nálina og hrista vel svo duftið leysist algjörlega upp.



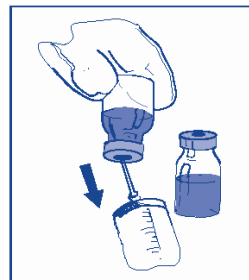
- 4.1.5** Leyfðu enduruppleystu þykkninu í hettuglasinu að standa í 5 mínútur við stofuhita (undir 25 °C) og gakktu úr skugga um að lausnin sé jafnt blönduð og tær.

Enduruppleysta lausnin inniheldur u.þ.b. 24 mg/ml docetaxel og hana skal nota strax eftir löggun. Hins vegar hefur verið sýnt fram á efnafræðilegan og efnislegan stöðugleika forblöndunar í 8 klukkutíma þegar hún er geymd við hitastig á bilinu 2°C til 8°C eða við stofuhita (undir 25°C).



4.2 Blöndun innrennslislausnar

- 4.2.1** Það getur verið að það þurfi meira en eitt hettuglas af enduruppleystri lausn til að ná nauðsynlegum skammti fyrir sjúklinginn. Byggt á nauðsynlegum skammti fyrir sjúklinginn í mg, skaltu draga með smitgát samsvarandi rúmmál úr viðeigandi fjölda enduruppleystrar lausna með kvörðuðum sprautum með áfastri sprautunál. Til dæmis, myndi skammtur af 140 mg af docetaxel þarfnast eins 80 mg og þriggja 20 mg pakka. Enduruppleysta lausnin inniheldur ~ 24 mg/ml docetaxel, sem samsvarar útdraganlegu rúmmáli u.þ.b. 20 mg/0,84 ml og 80 mg/3,36 ml.



- 4.2.2** Dæla skal því magni af forblöndu sem nota á í 250 ml innrennslispoka eða -flösku sem inniheldur annaðhvort 5% glúkósulausn eða 0,9% natríumklóríðlausn. Ef gefa á stærri skammt en 200 mg af docetaxeli, þarf að nota meira af innrennslisvökva, þannig að styrkur docetaxels verði ekki hærra en 0,74 mg/ml.



- 4.2.3** Lausnina skal blanda með því að velta innrennslispokanum eða -flöskunni milli handanna.



- 4.2.4** Docefrez innrennslislausn á að gefa með innrennsli á einni klst. við smitgát, stofuhita (lægri hita en 25°C) og venjulega hífylalýsingu og innan 4 klst. eftir blöndun.

- 4.2.5** Eins og við á um öll önnur lyf sem gefin eru í æð á að skoða Docefrez forblöndu og innrennslislausn fyrir notkun. Lausnum með útfellingum á að farga.



5. FÖRGUN

Öllu sem notað hefur verið í tengslum við blöndun og lyfjagjöf á að farga samkvæmt gildandi reglum.

**FYLGISEÐILL: UPPLÝSINGAR FYRIR NOTANDA LYFSINS
DOCEFREZ 80 mg innrennslisþykkni, lausn og leysir
dócetaxel**

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn lyfjafræðing á sjúkrahúsi vita ef vart verður aukaverkana sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

Í fylgiseðlinum:

1. Upplýsingar um Docefrez og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Docefrez
3. Hvernig nota á Docefrez
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Docefrez
6. Aðrar upplýsingar

1. UPPLÝSINGAR UM DOCEFREZ OG VIÐ HVERJU ÞAÐ ER NOTAÐ

Docefrez inniheldur virka efnið docetaxel. Dócetaxel er efni sem unnið er úr nálum ýviðar. Dócetaxel tilheyrir flokki krabbameinslyfja sem nefnist taxön.

Docefrez er notað annað hvort eitt sér eða með öðrum lyfjum við eftirfarandi krabbameinum:

- Til meðferðar á langt gengnu brjóstakrabbameinum ýmist gefið eitt sér eða ásamt doxórúbisíni, trastuzumabi eða capecítabíni.
- Til meðferðar á brjóstakrabbameini á byrjunarstigi sem borist hefur til eitla eða ekki, má nota gefið ásamt doxórúbisíni og cýklófosfamíði.
- Til meðferðar á lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð, gefið annaðhvort eitt sér eða ásamt cisplatíni.
- Til meðferðar á krabbameini í blöðruhálskirtli, gefið ásamt prednisóni eða prednisólóni.
- Til meðferðar á krabbameini í maga með meinvörpum, gefið ásamt cisplatíni og 5-flúoróúrasíli.
- Til meðferðar á krabbameini á höfði og hálsi, gefið ásamt cisplatíni og 5-flúoróúracíli.

2. ÁÐUR EN BYRJAÐ ER AÐ NOTA DOCEFREZ

Ekki má gefa þér Docefrez ef

- þú ert með ofnæmi fyrir dócetaxeli eða einhverju öðru innihaldsefni Docefrez
- fjöldi hvítra blóðkorna er of lítill
- þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Docefrez

Láttu lækninn þinn vita ef þú þjáist af:

- hjartavandamálum
- lifrarávandamálum
- nýrnvandamálum

Fyrir hvern Docefrez skammt, muntu þurfa að fara í blóðprufu til að ganga úr skugga um að blóðkornafjöldi og lifrastarfsemi séu fullnægjandi.

Notkun annarra lyfja

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

Vinsamlega láttu lækni þinn eða hjúkrunarfræðing vita ef þú ert að taka eða hefur nýlega tekið önnur lyf, þar með talin lyf sem fengin voru án lyfseðils.

Sér í lagi, skal láta lækni vita ef þú ert að nota lyf sem innihalda einhver af eftirtöldum virkum efnum:

- rítónavir og aðra próteasahemla, sem notaðir eru í meðferð við HIV sýkingu/alnæmi
- ketókónasól og ítrakónasól, sem notuð eru í meðferð við gegn sveppasýkingum
- cíklosporín, notað til að bæla ónæmiskerfið (t.d. eftir ígræðslu/líffæraflutning)
- erýtrómýsín, sýklalyf sem notað er gegn bakteríusýkingu

Meðganga

Leitið ráða hjá læknum áður en lyf eru notuð.

Docefrez má ekki nota ef þú ert barnshafandi nema brýna nauðsyn beri til.

Þú mátt ekki verða barnshafandi meðan þú ert á meðferð með þessu lyfi. Þú verður að nota örugga getnaðarvörn þann tíma sem meðferðin varir vegna þess að Docefrez getur verið hættulegt ófæddu barni. Ef þú verður barnshafandi meðan á meðferðinni stendur verður þú tafarlaust að segja læknum frá því.

Ef þú ert karlmaður á meðferð með Docefrez er ráðlagt að geta ekki barn meðan á meðferð stendur og í allt að 6 mánuði eftir að meðferð lýkur. Leitaðu ráðgjafar varðandi varðveislu á sæði fyrir meðferð vegna þess að dócetaxel getur haft áhrif á frjósemi karla.

Brjóstgjöf

Þú mátt ekki gefa brjóst meðan á Docefrez meðferð stendur.

Akstur og notkun véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum Docefrez á hæfni til að nota ökutæki og vélar. Hins vegar, þar sem það getur valdið svima, þreytu og yfirlíði, skaltu ekki nota ökutæki eða vélar ef þú finnur fyrir einhverjum þessara aukaverkana.

Mikilvægar upplýsingar um tiltekin innihaldsefni Docefrez

Leysirinn inniheldur smávægilegt magn af etanóli (alkóhóli), undir 100 mg í skammti.

3. HVERNIG NOTA Á DOCEFREZ

Læknirinn mun reikna út skammtinn þinn miðað við yfirborðsflöt líkamans í m² (ræðst af hæð og þyngd) og almennu ástandi þínu.

Faglærður heilbrigðisstarfsmaður á sjúkrahúsinu mun gefa þér skammt af Docefrez. Lyfið er gefið með dreypingu í æð (innrennsli í æð) í u.þ.b. eina klukkustund. Vanalega ættir þú að fá Docefrez innrennslislausn á þriggja vikna fresti.

Læknirinn gæti breytt skammtinum og/eða tíðni lyfjagjafarinnar byggt á blóðniðurstöðum, almennu ástandi þínu og hvort komið hafa upp aukaverkanir. Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðing vita ef þú hefur fengið hita, niðurgang, sár í munni, doðatilfinningu eða náladofa.

Læknirinn þinn gæti ávísað þér öðrum lyfjum áður en Docefrez meðferðin hefst eða meðan á henni stendur:

- til að draga úr ofnæmisviðbrögðum og vökvauppsöfnun (fyrir meðferð, með barkstera svo sem dexametasóni),
- til að örva framleiðslu blóðkorna í beinmergi (t.d. fílagrastím).

Ef þú hefur frekari spurningar um notkun lyfsins, skaltu spyrja lækinn eða hjúkrunarfræðinginn.

4. HUGSANLEGAR AUKAVERKANIR

Eins og við á um öll lyf getur Docefrez valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ákveðin tíðni aukaverkanna getur komið upp og er hún skilreynd á eftirfarandi hátt:

- mjög algengar: koma fyrir hjá 1 af hverjum 10 sem nota það
- algengar: koma fyrir hjá 1 af hverjum 100 sem nota það
- sjaldgæfar: koma fyrir hjá 1 af hverjum 1.000 sem nota það
- mjög sjaldgæfar: koma fyrir hjá 1 af hverjum 10.000 sem nota það
- koma örsjaldan fyrir: koma fyrir hjá færri en 1 af hverjum 10.000 sem nota það
- tíðni ekki þekkt: ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum.

Algengustu aukaverkanir vegna Docefrez, þegar það er gefið eitt og sér, er fækkun rauðra eða hvítra blóðkorna, hárlós, ógleði, uppköst, sár í munni, niðurgangur og þreyta (allt mjög algengar aukaverkanir).

Láttu lækni þinn eða hjúkrunarfræðinginn vita samstundis, ef þú verður var/vör við einhver af eftirtöldum ofnæmisviðbrögðum (mjög algengt) meðan á innrennsli stendur eða stuttu eftir:

- roði, útbrot, kláði
- herpingur fyrir brjósti, öndunarerfiðleikar
- sótthiti eða hrollur
- bakverkur
- lágur blóðþrýstingur.

Aðrar mjög algengar aukaverkanir:

- sótthiti*: láttu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn samstundis vita
- sýkingar, að meðtaldri lungnabólgu og sýklasótt
- fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi, með einkennum svo sem fölleika og þróttleysi)
- fækkun hvítra blóðkorna (eykur hættuna á sýkingum)
- fækkun blóðflagna (aukin hætta á óvæntum blæðingum)
- ofnæmisviðbrögð (sjá ofangreint)
- höfuðverkur* , svefnleysi*
- doðatilfinning og náladofi, bragðtruflanir (vegna taugasskaða)
- sársauki í liðum eða vöðvum
- þroti í auga eða aukin táramyndun í augum
- bólga vegna vökva frá eitlum sem dreifir sér til óvenjulegra staða
- bólga í höndum, fótum, fótleggjum
- öndunarerfiðleikar, hósti*
- nefrennsli; þroti í hálsi og nefi*
- blóðnasir
- sár í munni
- ógleði, uppköst, meltingartruflanir*, magaverkir*
- niðurgangur, harðlífi*
- hármisssir
- roði og bólga í lófum eða á iljum sem getur valdið því að húðin byrji að flagna (þetta getur líka skeð á handleggjum, andliti eða bók)*
- breytingar á lit nagla*, sem geta losnað frá
- vöðvaverkir; bakverkir eða beinverkir*
- óreglulegar blæðingar eða stöðvun á blæðingum*

- þreyta, verkir, flensuleg einkenni*
- lysterleysi, þyngdaraukning eða -tap*

Algengar aukaverkanir:

- sveppasýkingar í munni (hvítsveppasýking í munni)
- vökvatap
- svimi, heyrnarskerðing
- lágur blóðþrýstingur (blóðþrýstingsfall), hjartabilun; óreglulegur hjartsláttur (hjartsláttartruflanir)
- munnþurrkur, erfitt eða sársaukafullt að kyngja, þroti í koki (vélindabólga)
- blæðingar
- hækkuð lifrarensím (í blóðprufu)

Sjaldgæfar aukaverkanir:

- yfirlið
- á inndælingarstað; útbrot, æð þrútin eða bólga
- bólga í ristli, smáþörmum; gat á þörmum
- blóðtappar.

Þegar Docefrez er gefið ásamt öðrum krabbameinslyfjum, getur tíðni eða alvarleiki sumra aukaverkana aukist. Aukaverkanir merktar “*” hafa verið skráðar þegar Docefrez var notað með öðrum lyfjum.

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

5. HVERNIG GEYMA Á DOCEFREZ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki má nota Docefrez eftir fyrningardagsetninguna sem gefin er upp á öskjunni og hettuglasinu. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Enduruppleysta lausnina skal nota strax eftir að hún hefur verið gerð.

Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan stöðugleika enduruppleystrar lausnar í 8 klst., þegar hún er geymd við hitastig á milli 2°C og 8°C eða undir 25°C og 4 klst. undir 25°C fyrir tilbúna innrennslislausn.

Innrennslislausnina skal nota innan 4 klst. undir 25°C.

Ekki má fleygja lyfjum í skólplagnir eða heimilissorp. Leitið ráða hjá lyfjafræðingi um hvernig heppilegast er að losna við lyf sem ekki þarf að nota lengur. Þetta er gert til þess að vernda umhverfið.

6. AÐRAR UPPLÝSINGAR

Hvað inniheldur Docefrez

- Virka innihaldsefnið er dócetaxel
Docefrez 80 mg stofn og leysir fyrir innrennslisþykkni, lausn. Hvert hettuglas inniheldur 80 mg dócetaxel (vatnsfrítt). 1 ml af enduruppleystu þykkni inniheldur 24 mg af dócetaxel í ml.
Leysirinn inniheldur 35,4% w/w etanól og pólýsorbat 80.

Útlit Docefrez og pakkningastærðir

Docefrez 80 mg stofn og leysir fyrir innrennslisþykkni, lausn:

Hettuglas með stofni: Docefrez er hvítt frostpurkað duft, sem kemur í litlausu hettuglasi úr gleri með gráum gúmmítappa sem ekki er úr latexi og rauðu álinnsigli.

Hettuglas með leysi: 4 ml glær, litlaus lausn sem kemur í hettuglasi úr gleri með gráum gúmmítappa sem ekki er úr latexi og brúnu álinnsigli.

Hver pakki inniheldur: 1 hettuglas með stofni og 1 hettuglas með leysi.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holland
Sími +31 (0)23 568 5501

Ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið, vinsamlegast hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað.

België/Belgique/Belgien

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Luxembourg/Luxemburg

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

България

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Magyarország

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Česká republika

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Malta

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Danmark

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Nederland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Deutschland

SUN Pharmaceuticals Germany GMBH
Kandelstrasse 7

Norge

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87

79199 Kirchzarten
Germany
tel. +49 (0) 7661 90 91 58-0

Eesti

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Ελλάδα

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

España

SUN Pharmaceuticals Spain S.L.
C/Bobinadora 1-5 Planta 1a Local 13
Mataro, 08302
Barcelona
Spain
tel. +34 93 798 02 85

France

SUN Pharmaceuticals France
34, Rue Jean Mermoz
78600 Maisons Laffitte
France
tel. +33 6 48 27 05 59

Ireland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Ísland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Italia

SUN Pharmaceuticals Italia S.R.L.
Via Luigi Rizzo, 8
I-20151 – Milano
Italy
tel. +39 02 33 49 07 93

Κύπρος

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Österreich

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Polska

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Portugal

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

România

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Slovenija

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Slovenská republika

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Suomi/Finland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Sverige

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Latvija

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Lietuva

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

United Kingdom

SUN Pharmaceuticals UK Ltd.
1200 Century Way
Thorpe Business Park
Colton, Leeds LS15 8ZA
United Kingdom
tel. +44 113 251 59 27

Þessi fylgiseðill var síðast samþykktur

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu
<http://www.ema.europa.eu/>.
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

LEIÐBEININGAR UM BLÖNDUN DOCEFREZ 80 mg INNRENNSLISÞYKKNIS OG LEYSIS FYRIR DOCEFREZ, LAUSNAR

Mikilvægt er að þú lesir allar leiðbeiningarnar áður en þú byrjar að blanda Docefrez forblönduna eða Docefrez innrennslislausnina

1. SAMSETNING

Docefrez 80 mg stofninn er hvítt til beinhvítt frostþurrkað duft sem inniheldur 80 mg (auk 18% yfirmagns: 94,4 mg) af dócetaxel (vatnsfrítt). Leysirinn fyrir Docefrez er lausn af 35,4% w/w etanól (vatnsfrítt) í pólýsorbit 80. 1ml af endurupplausn þykkni inniheldur 24 mg dócetaxe.

2. UMBÚÐIR

Docefrez er í stakskammta hettuglösum.

Hver pakki af Docefrez 80 mg stofni fyrir þykkni í innrennslislausn inniheldur eitt stakskammta hettuglas af docetaxel (vatnsfrítt) (80 mg með samsvarandi fyllingu af 94,4 mg sem frostþurrkað duft) og samsvarandi stakskammta hettuglas með 4,0 ml af leysi sem samanstendur af 35,4% (w/w) af etanóli (vatnsfrítt) í pólýsorbit 80.

Yfirmagnið tryggir að eftir að þynnt hefur verið með fullu rúmmáli hettuglassins með leysinum fyrir Docefrez, verði lágmarks útdraganleg lausn 3,36 ml sem inniheldur 80 mg docetaxel(vatnsfrítt).

Docefrez hettuglös skal geyma í kæli. Frystið ekki. Docefrez skal ekki nota eftir fyrningardagsetninguna sem merkt er á öskjunni og hettuglösunum.

2.1 Docefrez 80 mg hettuglös með stofni

Docefrez 80 mg, stofn fyrir þykkni í innrennslislausn

- Docefrez 80 mg hettuglasið inniheldur hvítt til beinhvítt frostþurrkað duft í 15 ml pípulaga hettuglasi úr gleri með 20 mm gráum gúmmítappa og innsiglað með rauðu álinnsigli sem hægt er að fletta af.
- Hvert hettuglas af Docefrez 80 mg inniheldur 80 mg docetaxel (vatnsfrítt) (auk 18% yfirmagns: 94,4 mg docetaxel).

2.2 Docefrez 80 mg hettuglös með leysi

Leysirinn fyrir Docefrez er 35,4% w/w etanól í pólýsorbit 80.

Leysir fyrir Docefrez 80 mg, stofn fyrir innrennslislausn

- Hettuglasið með leysi fyrir Docefrez 80 mg er 5 ml litlaust pípulaga hettuglas úr gleri af gerð 1 með 20 mm gráum brómóbútýl gúmmítappa með 20 mm brúnu álinnsigli sem hægt er að fletta af.
- Hvert hettuglas af leysi með Docefrez 80 mg inniheldur 4 ml af 35,4% w/w etanóli í pólýsorbit 80.

Yfirmagn tryggir að eftir að hefur verið þynnt með öllum meðfylgjandi leysi, fáist lágmarksmagn af enduruppleystu þykkni með 20 eða 80 mg docetaxel, eftir því sem við á, úr hettuglasinu.

3. RÁDLEGGINGAR UM ÖRUGGA MEÐHÖNDLUN

Docefrez er frumueyðandi efni, og eins og með önnur lyfjaefni, sem eru hugsanlega eitruð, skal gæta varúðar við meðhöndlun og blöndun Docefrez lausnar. Mælt er með notkun hlífðarhanska.

Ef Docefrez innrennslisþykkni, forblanda eða innrennslislausn kemst í snertingu við húð skal samstundis þvo hana vandlega með sápu og vatni. Ef Docefrez innrennslisþykkni, forblanda eða innrennslislausn kemst í snertingu við slímhúð skal samstundis skola hana vandlega með vatni.

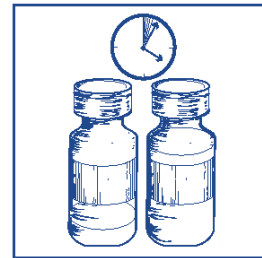
4. UNDIRBÚNINGUR FYRIR GJÖF Í BLÁÆÐ

Ekki má nota PVC (pólývínýlklóríð) búnað eða tæki. Docefrez er ósamrýmanlegt PVC búnaði og tækjum.

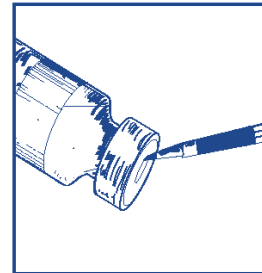
Docefrez stofn og leysir fyrir þykkni í innrennslislausn er eingöngu einnota.

4.1 Blöndun Docefrez forblöndu (10 mg dócetaxel/ml)

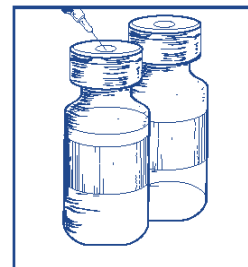
- 4.1.1** Ef hettuglösín hafa verið geymd í kæli skal taka þann fjölda Docefrez pakkninga sem nota á úr kælinum og láta glösín standa við stofuhita (lægri hita en 25°C) í um 5 mínútur fyrir notkun.



- 4.1.2** Notað skal sprautu með nál og draga upp við smitgát allt innihald hettuglassins sem inniheldur leysinn fyrir Docefrez með því að halla hettuglasinu lítið eitt.



- 4.1.3** Dæla skal öllu innihaldi sprautunnar í tilsvarendi Docefrez hettuglas.

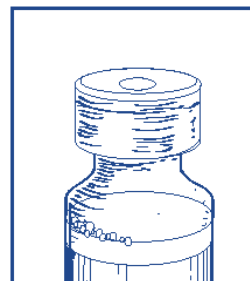


- 4.1.4** Fjarlægja skal sprautuna og nálina og hristia vel svo duftið leysist algjörlega upp.



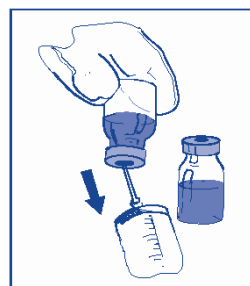
- 4.1.5** Leyfðu enduruppleystu þykkniinu í hettuglasinu að standa í 5 mínútur við stofuhita (undir 25 °C) og gakktu úr skugga um að lausnin sé jafnt blönduð og tær.

Enduruppleysta lausnin inniheldur u.þ.b. 24 mg/ml docetaxel og hana skal nota strax eftir lögum. Hins vegar hefur verið sýnt fram á efnafræðilegan og efnislegan stöðugleika forblöndunar í 8 klukkutíma þegar hún er geymd við hitastig á bilinu 2°C til 8°C eða við stofuhita (undir 25°C).

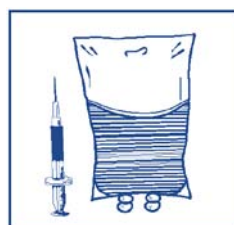


4.2 Blöndun innrennslislausnar

- 4.2.1** Það getur verið að það þurfi meira en eitt hettuglas af enduruppleystri lausn til að ná nauðsynlegum skammti fyrir sjúklinginn. Byggt á nauðsynlegum skammti fyrir sjúklinginn í mg, skaltu draga með smitgát samsvarandi rúmmál úr viðeigandi fjölda enduruppleystar lausna með kvörðuðum sprautum með áfasteri sprautunál. Til dæmis, myndi skammtur af 140 mg af docetaxel þarfnast eins 80 mg og þriggja 20 mg pakka. Enduruppleysta lausnin inniheldur ~ 24 mg/ml docetaxel, sem samsvarar útdraganlegu rúmmáli u.þ.b. 20 mg/0,84 ml og 80 mg/3,36 ml.



- 4.2.2** Dæla skal því magni af forblöndu sem nota á í 250 ml innrennslispoka eða -flösku sem inniheldur annaðhvort 5% glúkósulausn eða 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðinnrennslislausn. Ef gefa á stærri skammt en 200 mg af docetaxeli, þarf að nota meira af innrennslisvökva, þannig að styrkur docetaxels verði ekki hærri en 0,74 mg/ml.



- 4.2.3** Lausnina skal blanda með því að velta innrennslispokanum eða -flöskunni milli handanna.



- 4.2.4** Docefrez innrennslislausn á að gefa með innrennsli á einni klst. við smitgát, stofuhita (lægri hita en 25°C) og venjulega hífýlalýsingu og innan 4 klst. eftir blöndun.

- 4.2.5** Eins og við á um öll önnur lyf sem gefin eru í æð á að skoða Docefrez forblöndu og innrennslislausn fyrir notkun. Lausnum með útfellingum á að farga.



5. FÖRGUN

Öllu sem notað hefur verið í tengslum við blöndun og lyfjagjöf á að farga samkvæmt gildandi reglum.