

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Docefrez 20 mg pulver og væske til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert endose hetteglas med pulver inneholder 20 mg docetaxel.
Etter rekonstituering inneholder 1 ml av konsentratet 24 mg docetaxel.

Hjelpestoffer: oppløsningsvæsken inneholder 35,4 % (w/w) etanol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Hvitt, frysetørket pulver.
Oppløsningsvæsken er en viskøs, klar og fargeløs væske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1. Indikasjoner

Brystkreft

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

- operabel lymfeknute positiv brystkreft.
- operabel lymfeknute negativ brystkreft.

For pasienter med operabel lymfeknutenegativ brystkreft skal adjuvant behandling begrenses til pasienter som kvalifiserer for å få kjemoterapi i henhold til internasjonalt etablerte vilkår for primærbehandling av tidlig brystkreft (se punkt 5.1).

Docefrez i kombinasjon med doksorubicin er indisert for behandling av pasienter med lokalavansert eller metastaserende brystkreft, som ikke tidligere har fått kjemoterapi.

Docefrez gitt som monoterapi er indisert for behandling av pasienter med lokalavansert eller metastaserende brystkreft når kjemoterapi har sviktet.

Tidligere kjemoterapi bør ha innbefattet antracykliner eller alkyleringsmidler.

Docefrez i kombinasjon med trastuzumab er indisert for behandling av pasienter med metastaserende brystkreft, der tumorcellene viser økt forekomst av HER2-reseptorer.

Tidligere kjemoterapi for metastatisk sykdom skal ikke være gitt.

Docefrez i kombinasjon med kapecitabin er indisert for behandling av pasienter med lokalavansert eller metastaserende brystkreft når annen cytotoxisk kjemoterapi har sviktet.

Tidligere kjemoterapi bør ha innbefattet antracykliner.

Ikke-småcellet lungekreft

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

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

Prostatakreft

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

Adenokarsinom i ventrikkel

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

Kreft i hode og hals

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

4.2. Dosering og administrasjonsmåte

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

Anbefalt dosering

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

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

Docetaxel gis som 1 times infusjon hver tredje uke.

Brystkreft

Ved adjuvant behandling av operabel lymfeknutepositiv og lymfeknutenegativ brystkreft, er anbefalt dose docetaxel 75 mg/m² gitt én time etter doksorubicin 50 mg/m² og cyklofosamid 500 mg/m² hver tredje uke i 6 sykluser (TAC-regime) (se også Dosejustering under behandling).

Ved behandling av pasienter med lokalavansert eller metastaserende brystkreft, er anbefalt dose docetaxel 100 mg/m² gitt som monoterapi. Ved førstelinjes behandling gis docetaxel 75 mg/m² i kombinasjon med doksorubicin (50 mg/m²).

I kombinasjon med trastuzumab er anbefalt dose docetaxel 100 mg/m² gitt hver tredje uke, mens trastuzumab gis ukentlig. I en pivotal studie ble den første infusjonen av docetaxel gitt dagen etter første dose av trastuzumab. Påfølgende doser av docetaxel ble gitt umiddelbart etter fullført infusjon av trastuzumab, såfremt den foregående dosen av trastuzumab ble godt tolerert. For dosering og administrering av trastuzumab, se trastuzumab preparatomtale.

I kombinasjon med kapecitabin, er anbefalt dose docetaxel 75 mg/m² hver tredje uke, kombinert med kapecitabin 1250 mg/m² to ganger daglig (innen 30 minutter etter et måltid) i 2 uker, etterfulgt av en 1-ukes hvileperiode. Se preparatomtalen til kapecitabin for utregning av kapecitabin-dosen etter arealet av kroppsoverflaten.

Ikke-småcellet lungekreft

Hos pasienter som ikke tidligere har fått kjemoterapi for ikke-småcellet lungekreft er anbefalt doseregime docetaxel 75 mg/m² umiddelbart fulgt av cisplatin 75 mg/m² gitt i løpet av 30-60 minutter. Når tidligere platina-basert kjemoterapi har sviktet er anbefalt dose 75 mg/m² gitt som monoterapi.

Prostatakreft

Anbefalt dose docetaxel er 75 mg/m². Prednison eller prednisolon 5 mg peroralt gis kontinuerlig 2 ganger daglig (se pkt. 5.1).

Adenokarsinom i ventrikkel

Anbefalt dose docetaxel er 75 mg/m² gitt som 1 times infusjon, etterfulgt av cisplatin 75 mg/m² gitt som 1 til 3 timers infusjon (begge gis kun ved dag 1), etterfulgt av 5-fluorouracil 750 mg/m² gitt som en 24-timers kontinuerlig infusjon hver dag i 5 påfølgende dager med oppstart etter avsluttet cisplatininfusjon. Behandlingen gjentas hver tredje uke. Pasientene må premedisineres med antiemetika og tilstrekkelig hydrering ved administrering av cisplatin. Profylaktisk G-CSF bør gis for å redusere risikoen for hematologisk toksisitet (se også Dosejustering under behandling).

Kreft i hode og hals

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

- Induksjonsbehandling med kjemoterapi etterfulgt av radioterapi (TAX 323) For induksjonsbehandling av inoperabel lokalt avansert plateepitelkarsinom i hode og hals (SCCHN), er anbefalt dose docetaxel 75 mg/m² gitt som 1 times infusjon, etterfulgt av cisplatin 75 mg/m² gitt i løpet av 1 time, på dag 1, etterfulgt av 5-fluorouracil som en kontinuerlig infusjon med 750 mg/m² daglig i fem dager. Dette regimet administreres hver tredje uke i fire sykluser. Etter kjemoterapi bør pasientene få radioterapi
- Induksjonsbehandling med kjemoterapi etterfulgt av kjemoradioterapi (TAX 324) For induksjonsbehandling av pasienter med lokalavansert (teknisk inoperabel, lav sannsynlighet for kirurgisk helbredelse, og med målsetting om organbevaring) plateepitelkarsinom i hode og hals (SCCHN), er anbefalt dose docetaxel 75 mg/m² gitt som 1 times intravenøs infusjon første dag, etterfulgt av cisplatin 100 mg/m²-infusjon gitt i løpet av 30 minutter til 3 timer, etterfulgt av 5-fluorouracil som en kontinuerlig infusjon med 1000 mg/m²/dag fra dag 1 til dag 4. Dette regimet administreres hver tredje uke i 3 sykluser. Etter kjemoterapi bør pasientene få kjemoradioterapi.

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

Dosejustering under behandling

Generelt

Docetaxel bør gis ved antall nøytrofile granulocytter $\geq 1,5 \times 10^9/l$. Hos pasienter med enten febril nøytropeni, antall nøytrofile granulocytter $< 0,5 \times 10^9/l$ i mer enn en uke, alvorlige eller kumulative hudreaksjoner eller alvorlig perifer neuropati under docetaxelbehandling, reduseres dosen fra 100 mg/m² til 75 mg/m² eller fra 75 til 60 mg/m². Hvis pasienten fortsetter å vise disse reaksjoner ved 60 mg/m², bør behandlingen avbrytes.

Adjuvant behandling ved brystkreft

Primær G-CSF-profylakse skal vurderes hos pasienter som mottok docetaxel-, doksorubicin- og cyclofosamid (TAC) adjuvant behandling for brystkreft. Pasienter som opplever febril nøytropeni og/eller infeksjoner som følge av nøytropeni, skal få docetaxel-dosen redusert til 60 mg/m² i alle etterfølgende sykluser (se punkt 4.4 og 4.8). For pasienter som opplever grad 3 eller 4 stomatitt, bør det foretas en dosereduksjon til 60 mg/m².

I kombinasjon med cisplatin

For pasienter som initialt har fått docetaxel 75 mg/m² i kombinasjon med cisplatin og hvor nadir for trombocytter under tidligere kurer var <25x10⁹/l, eller hos pasienter som fikk febrile nøytropenier eller alvorlige toksiske reaksjoner av ikke-hematologisk årsak, skal dosen av docetaxel i påfølgende behandlingssykluser reduseres til 65 mg/m². For dosejustering av cisplatin, se den aktuelle korresponderende preparatomtale.

I kombinasjon med kapecitabin

- Se preparatomtalen til kapecitabin for endring av kapecitabin-dosen.
- Ved første forekomst av toksisitet Grad 2 som vedvarer til tidspunkt for neste docetaxel/kapecitabin-behandling, skal behandlingen utsettes til toksisiteten er diagnostisert som Grad 0-1, for så å starte opp igjen med 100 % av den opprinnelige dosen.
- Ved andre forekomst av toksisitet Grad 2, eller første forekomst av toksisitet Grad 3, ved hvilket som helst tidspunkt av behandlingen, skal behandlingen utsettes til toksisiteten er diagnostisert som Grad 0-1, og startes opp igjen med docetaxel 55 mg/m².
- Ved ytterligere forekomst av toksisitet, eller toksisitet Grad 4, skal doseringen med docetaxel avsluttes.

For dosejustering av trastuzumab, se egen preparatomtale.

I kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil:

Hvis en episode med febril nøytropeni, langvarig nøytropeni eller infeksjoner som følge av nøytropeni oppstår til tross for at G-CSF gis, skal docetaxel-dosen reduseres fra 75 til 60 mg/m². Hvis påfølgende episoder med komplisert nøytropeni oppstår, skal docetaxel-dosen reduseres fra 60 til 45 mg/m². Ved trombocytopeni Grad 4 skal docetaxel-dosen reduseres fra 75 til 60 mg/m². Nye sykluser med docetaxel bør ikke gis før antall nøytrofile er økt til > 1500 celler/mm³ og antall blodplater er økt til > 100 000 celler/mm³. Behandlingen skal avsluttes hvis de toksiske effektene vedvarer (se pkt. 4.4).

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

Bivirkning	Dosejusteringer
Diaré grad 3	Første episode: reduser 5-FU-dosen med 20 %. Andre episode: reduser docetaxel-dosen med 20 %.
Diaré grad 4	Første episode: reduser docetaxel-dosen og 5-FU-dosen med 20 %. Andre episode: avbryt behandlingen.
Stomatitt/mukositt grad 3	Første episode reduser 5-FU-dosen med 20 %. Andre episode: 5-FU gis ikke under noen av de påfølgende sykluser. Tredje episode: reduser docetaxel-dosen med 20 %.
Stomatitt/mukositt grad 4	Første episode: 5-FU gis ikke under noen av de påfølgende sykluser. Andre episode: reduser docetaxel-dosen med 20 %.

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

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

Spesielle pasientgrupper

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Basert på farmakokinetiske data for docetaxel 100 mg/m² som monoterapi hos pasienter med forhøyede transaminaser (ALAT og/eller ASAT) > 1,5 ganger øvre referanseverdi (ULN) og samtidig forhøyet alkalisk fosfatase > 2,5 ganger øvre referanseverdi, er anbefalt dose docetaxel 75 mg/m² (se pkt. 4.4 og 5.2). Hos pasienter med forhøyet serumbilirubin og/eller ASAT og ALAT > 3,5 ganger øvre referanseverdi og samtidig ALP > 6 ganger øvre referanseverdi, kan dosereduksjon ikke anbefales, og docetaxel bør ikke gis unntatt på streng indikasjon. Pasienter med ALAT og/eller ASAT > 1,5 × ULN assosiert med alkalisk fosfatase > 2,5 × ULN, og bilirubin > 1 × ULN ble ekskludert i pivotstudien for kombinasjonsbehandling med cisplatin og 5-fluorouracil ved adenokarsinom i ventrikkel. For disse pasientene kan ingen dosereduksjoner anbefales, og docetaxel skal ikke gis med mindre det er strengt indisert. Det foreligger ingen data for kombinasjonsregimer med docetaxel hos pasienter med nedsatt leverfunksjon for de andre indikasjonene.

Barn

Sikkerheten og effektiviteten for docetaxel ved nasopharyngeal karsinom hos barn fra 1 år til under 18 år, har enda ikke blitt undersøkt.

Det er ingen relevant bruk av docetaxel for barn for indikasjonene brystkreft, ikke-småcellet lungekreft, prostatakreft, gastrisk karsinom og kreft i hode og hals, bortsett fra mindre differensiert nasopharyngeal karsinom type II og III.

Eldre

Basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse, foreligger det ingen spesielle doseringsanbefalinger hos eldre.

Ved kombinasjonsbehandling med kapecitabin hos personer som er 60 år eller eldre, er det anbefalt at startdosen kapecitabin reduseres til 75 % (se preparatomtalen til kapecitabin).

4.3. Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene.

Docetaxel skal ikke brukes hos pasienter med nøytrofile granulocytter lavere enn $1,5 \times 10^9/l$.

Docetaxel skal ikke brukes hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon da ingen data foreligger (se pkt. 4.2 og 4.4).

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

4.4. Advarsler og forsiktighetsregler

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

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

Hematologi

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

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

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

Hos pasienter som behandles med docetaxel i kombinasjon med doksrubicin og cyklofosamid (TAC), forekom febril nøytropeni og infeksjoner som følge av nøytropeni, sjeldnere hos de som fikk profylaktisk G-CSF. Primærprofylakse G-CSF skal vurderes for pasienter som får adjuvant behandling med TAC for brystkreft, for å redusere risikoen for komplisert nøytropeni (febril nøytropeni, langvarig nøytropeni og infeksjoner som følge av nøytropeni).

Hypersensitivitetsreaksjoner

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

Hudreaksjoner

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

Væskeretensjon

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

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

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

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

Pasienter med ALAT og/eller ASAT $> 1,5 \times \text{ULN}$ assosiert med alkalisk fosfatase $> 2,5 \times \text{ULN}$, og bilirubin $> 1 \times \text{ULN}$ ble ekskludert i pivotal studien for kombinasjonsbehandling med cisplatin og 5-

fluorouracil ved adenokarsinom i ventrikkel. For disse pasientene kan ingen dosereduksjoner anbefales, og docetaxel skal ikke gis med mindre det er strengt indisert.

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

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

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

Nervesystemet

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

Hjertetoksisitet

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

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

Annet

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

Ytterligere forsiktighetsregler ved adjuvant behandling av brystkreft

Komplisert nøytropeni

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

Gastrointestinale reaksjoner

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

Hjertesvikt

Pasienter må overvåkes med hensyn til symptomer på hjertesvikt mens behandling pågår og i oppfølgingsperioden etter behandling.

Leukemi

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

Pasienter med 4+ lymfeknuter

Nytte/risiko-forholdet for TAC hos pasienter med spredning til 4 eller flere lymfeknuter var ikke fullstendig avklart ved tidspunktet for interimanalysen (se pkt. 5.1).

Eldre pasienter

Det er begrenset tilgang på data for docetaxel i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosamid for pasienter > 70 år.

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

og perifert ødem var $\geq 10\%$ høyere hos pasienter som var 75 år eller eldre sammenlignet med pasienter yngre enn 65 år.

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

Etanol

Dette produktet inneholder små mengder etanol (alkohol), mindre enn 100 mg per dose.

4.5. Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

Docetaxel er sterkt proteinbundet ($> 95\%$). Eventuelle *in vivo*-interaksjoner mellom docetaxel og andre legemidler er ikke undersøkt. Imidlertid har *in vitro*-interaksjoner med sterkt proteinbundne legemidler som erytromycin, difenhydramin, propranolol, propafenone, fenytoin, salicylat, sulfametozazol og natriumvalproat, ikke vist å påvirke proteinbindingen av docetaxel. Deksametason er heller ikke vist å påvirke proteinbindingen av docetaxel. Docetaxel påvirker ikke bindingen av digitoksin.

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

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

Docetaxel bør administreres med forsiktighet til pasienter som samtidig får potente CYP3A4-hemmere (f.eks. proteasehemmere som ritonavir, azolfungicider som ketokonazol eller itrakonazol). En interaksjonsstudie utført på pasienter som får ketokonazol og docetaxel viste at clearance av docetaxel ble redusert til halvparten av ketokonazol, sannsynligvis fordi metabolismen av docetaxel involverer CYP3A4 som hovedomsetningsvei (den eneste). Redusert toleranse av docetaxel kan forekomme selv ved lave doser.

4.6. Graviditet og amming

Ingen klinisk erfaring foreligger ved behandling av gravide kvinner. Docetaxel er vist å være både embryotoksisk og føtotoksisk hos kaniner og rotter samt å redusere fertiliteten hos rotter. Som for andre cytostatika, kan docetaxel forårsake skade på fosteret hvis det gis til gravide kvinner. Av den grunn må docetaxel ikke brukes under svangerskapet med mindre det klart indikeres.

Kvinner i fertil alder/prevensjon:

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

En effektiv prevensjon bør brukes under behandlingen.

I ikke-kliniske studier har docetaxel genotoksiske virkninger og kan endre mannens fertilitet (se pkt. 5.3). Derfor rådes menn som behandles med docetaxel til ikke å prøve å bli far i løpet av behandlingen og opptil 6 måneder etter behandlingen og til å søke råd om spermoppbevaring før behandlingen.

Amming

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

4.7. Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8. Bivirkninger

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

- 1312 hhv. 121 pasienter som fikk 100 mg/m² hhv. 75 mg/m² docetaxel som monoterapi,
- 258 pasienter som fikk docetaxel i kombinasjon med doksorubicin,
- 406 pasienter som fikk docetaxel i kombinasjon med cisplatin,
- 92 pasienter som fikk docetaxel i kombinasjon med trastuzumab,
- 255 pasienter som fikk docetaxel i kombinasjon med kapecitabin,
- 332 pasienter som fikk docetaxel i kombinasjon med prednison eller prednisolon (klinisk signifikante behandlingsrelaterte bivirkninger er oppført),
- 1276 pasienter (744 og 532 i henholdsvis TAX 316 og GEICAM 9805) som fikk docetaxel i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosfamid (klinisk signifikante behandlingsrelaterte bivirkninger er oppført).
- 300 pasienter med adenokarsinom i ventrikkelen (221 pasienter i fase III og 79 pasienter i fase II) som ble behandlet med docetaxel i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil (klinisk viktige bivirkninger som er relatert til behandlingen er beskrevet).
- 174 og 251 hode-/halskreftpasienter som ble behandlet med docetaxel i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil (klinisk viktige bivirkninger som er relatert til behandlingen er beskrevet).

Disse bivirkningene er beskrevet ved bruk av NCI Common Toxicity Criteria (grad 3 = G3; grad 3-4 = G3/4; grad 4 = G4) og ved COSTART-termene og MedDRA-termene. Frekvensene er definert som: svært vanlige (>1/10), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10000$), ikke kjent (kan ikke anslås basert på tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

De vanligst rapporterte bivirkningene av Docefrez gitt alene er: nøytropeni (reversibel og ikke kumulativ; nadir inntraff etter en mediantid på 7 dager, mens median varighet av alvorlig nøytropeni (<500 celler/mm³) var 7 dager), anemi, alopeci, kvalme, brekninger, stomatitt, diaré og asteni. Alvorligheten av bivirkningene av Docefrez vil muligens øke når Docefrez gis i kombinasjon med andre kjemoterapeutiske legemidler.

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

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

Følgende bivirkninger observeres ofte ved bruk av docetaxel:

Forstyrrelser i immunsystemet

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

Nevrologiske sykdommer

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

Hud- og underhudssykdommer

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

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Lokale reaksjoner på infusjonsstedet var vesentlig av mild natur, og omfattet hyperpigmentering, inflammasjon, rødhet eller tørrhet i huden, flebitter, ekstravasering og oppsvelling av venen.

Væskeretensjon inkluderer hendelser som perifert ødem og mer sjelden pleural effusjon, pericardial effusjon, ascites og vektøkning. Det perifere ødemet begynner vanligvis i nedre ekstremiteter og kan bli generalisert med en vektøkning på 3 kg eller mer. Væskeretensjon er kumulativ i insidens og alvorlighetsgrad (se pkt. 4.4.).

Docefrez 100 mg/m² som monoterapi:

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

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

		2 %)	
--	--	------	--

Sykdommer i blod eller lymfatiske organer

Sjeldne: blødninger assosiert med G3/4 trombocytopeni.

Nevrologiske sykdommer

Data fra pasienter behandlet med docetaxel 100 mg/m² som monoterapi viser at nevrotoksiske symptomer var reversible hos 35,3 % av pasientene. Reaksjonene reverserte spontant innen 3 måneder.

Hud- og underhudssykdommer

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

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Median kumulativ dose ved avbrutt behandling var mer enn 1000 mg/m² og mediantid til reversering av væskeretensjonen var 16,4 uker (0-42 uker). Moderat og alvorlig væskeretensjon inntrådte senere hos pasienter som fikk premedikasjon (median kumulativ dose: 818,9 mg/m²) sammenlignet med pasienter som ikke fikk premedikasjon (median kumulativ dose: 489,7 mg/m²). Tidlig inntreden av væskeretensjon er imidlertid rapportert hos enkelte pasienter.

Docefrez 75 mg/m² som monoterapi:

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

Docefrez 75 mg/m² i kombinasjon med doksorubicin:

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

Docefrez 75 mg/m² i kombinasjon med cisplatin:

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

Docefrez 100 mg/m² i kombinasjon med trastuzumab:

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

Hjertesykdommer

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

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Svært vanlige: Pasienter som fikk både trastuzumab og docetaxel hadde økt hematologisk toksisitet sammenlignet med pasienter som kun fikk docetaxel (grad 3/4 nøytropeni 32 % henholdsvis 22 % ifølge NCI-CTC kriteriene). Dette er trolig et underestimat siden 100 mg/m² docetaxel som monoterapi er kjent å gi nøytropeni hos 97 % av pasientene, 76 % grad 4, basert på blodverdier etter nadir. Insidensen av febril nøytropeni/neutropen sepsis var også økt hos pasienter med trastuzumab pluss docetaxel (23 % vs. 17 % hos pasienter behandlet med docetaxel alene).

Docefrez 75 mg/m² i kombinasjon med kapecitabin:

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

Docefrez 75 mg/m² i kombinasjon med prednison eller prednisolon:

MedDRA system organklasser	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger
Infeksiøse eller parasittære sykdommer	Infeksjon (G3/4: 3,3 %)	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni (G3/4: 32 %); anemi (G3/4: 4,9 %)	Trombocytopeni; (G3/4: 0,6 %); febril nøytropeni
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet (G3/4: 0,6 %)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi (G3/4: 0,6 %)	
Nevrologiske sykdommer	Perifer sensorisk nevropati (G3/4: 1,2 %); smaksforstyrrelser (G3/4: 0 %)	Perifer motorisk nevropati (G3/4: 0 %)
Øyesykdommer		Økt tårevæskeutskillelse (G3/4: 0,6 %)
Hjertesykdommer		Nedsatt venstre ventrikkelfunksjon (G3/4: 0,3 %)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Neseblødning (G3/4: 0 %); dyspné (G3/4: 0,6 %); hoste (G3/4: 0 %)
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme (G3/4: 2,4 %); diaré (G3/4: 1,2 %); stomatitt/faryngitt (G3/4: 0,9 %); oppkast (G3/4: 1,2 %)	
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi; neglforandringer (ingen alvorlig)	Utslett med hudavflassing (G3/4: 0,3 %)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Artralgi (G3/4: 0,3 %); myalgi (G3/4: 0,3 %)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Tretthet (G3/4: 3,9 %); væskeretensjon (alvorlig 0,6 %)	

Adjuvant behandling med docefrez 75 mg/m² i kombinasjon med doksorubicin og cyclofosamid hos pasienter med lymfeknutepositiv (TAX 316) og lymfeknutenegativ (GEICAM 9805) brystkreft - sammenslåtte data

MedDRA system organklasser	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger	Mindre vanlige bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjon (G3/4: 2,4 %); nøytropen infeksjon. G3/4 2,7 %).		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Anemi (G3/4: 3 %); nøytropeni (G3/4: 59,2 %); trombocytopeni (G3/4: 1,6 %); febril nøytropeni (G3/4: NA)		
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet (G3/4: 0,6 %)	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi (G3/4: 1,5 %)		
Nevrologiske sykdommer	Smaksforstyrrelser (G3/4: 0,6 %); Perifer sensorisk nevropati (G3/4: 0,1 %)	Perifer motorisk nevropati (G3/4: 0 %);	Synkope (G3/4: 0 %) nevrotoksiske symptomer (G3/4: 0 %); Søvnighet (G3/4: 0%)
Øyesykdommer	Konjunktivitt (G3/4: <0,1 %)	Økt tårevæskeutskillelse (G3/4: 0,1 %);	
Hjertesykdommer		Arytmi (G3/4: 0,2 %)	
Karsykdommer	Blodutredning (G3/4: 0,5 %)	Hypotensjon (G3/4: 0 %) Flebitt (G3/4: 0 %)	Lymfødem (G3/4: 0 %)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Hoste (G3/4: 0 %)	
Gastrointestinale sykdommer	Hoste (G3/4: 5,0 %); stomatitt (G3/4: 6,0 %); oppkast (G3/4: 4,2 %); diaré (G3/4: 3,4 %); obstipasjon (G3/4: 0,5 %)	Abdominale smerter (G3/4: 0,4 %)	
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi (G3/4: <0,1 %); hudsykdom (G3/4: 0,6 %); neglforandringer (G3/4: 0,4 %)		
Sykdommer i muskler,	Myalgi (G3/4: 0,7 %);		

bindevev og skjelett	artralgi (G3/4: 0,2 %)		
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Amenoré (G3/4: NA)		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni (G3/4: 10.0 %); feber (G3/4: NA); perifert ødem (G3/4: 0,2 %)		
Undersøkelser	Reduksjon eller økning i kroppsvekt (G3/4: 0,3 %)	Økning i kroppsvekt (G3/4: 0 %); Reduksjon i kroppsvekt (G3/4: 0,2 %)	

Nevrologiske sykdommer

Nevrosensoriske reaksjoner ble observert som vedvarende hos 12 av 83 pasienter som hadde nevrosensoriske forstyrrelser, under oppfølging ved avslutning av kjemoterapi.

Hjertesykdommer

Hjertesvikt har blitt rapportert hos 18 av 1276 pasienter i oppfølgingsperioden. I den lymfeknutepositive studien (TAX316) døde én pasient i hver behandlingsarm som følge av hjertesvikt.

Hud- og underhudssykdommer

Alopeci ble observert som fortsatt vedvarende hos 25 av 736 pasienter med alopeci, under oppfølging ved avslutningen av kjemoterapi.

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Amenoré ble observert som fortsatt vedvarende hos 140 av 251 pasienter med amenoré, under oppfølging ved avslutningen av kjemoterapi.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Perifert ødem ble observert som fortsatt vedvarende hos 18 av 112 pasienter med perifert ødem, under oppfølging ved avslutning av kjemoterapi i studien TAX 316, mens lymfødem ble observert som fortsatt vedvarende hos 4 av 5 pasienter med lymfødem ved avslutning av kjemoterapi, i studien GEICAM 9805.

Akutt leukemi / myelodysplastisk syndrom

Med en median oppfølgingsstid på 77 måneder forekom akutt leukemi hos 1 av 532 (0,2 %) pasienter som fikk docetaxel, doksrubicin og cyklofosamid, i GEICAM 9805-studien. Ingen tilfeller ble rapportert blant pasienter som fikk fluorouracil, doksrubicin og cyklofosamid. Ingen pasienter i noen av behandlingsgruppene var diagnostisert med myelodysplastisk syndrom.

Tabellen under viser at insidensen av grad 4 nøytropeni, febril nøytropeni og infeksjoner som følge av nøytropeni, ble redusert hos pasienter som fikk primær G-CSF-profylakse etter at den ble gjort obligatorisk i TAC-armen - GEICAM-studien.

Komplikasjoner som følge av nøytropeni hos pasienter som får TAC med eller uten primær G-CSF-profylakse

	(GEICAM 9805) Uten primære G-CSF profylakse (n = 111) n (%)	Med primære G-CSF profylakse (n = 421) n (%)
Nøytropeni (Grad 4)	104 (93,7)	135 (32,1)
Febril nøytropeni	28 (25,2)	23 (5,5)
Nøytrophen infeksjon	14 (12,6)	21 (5,0)

Nøytropen infeksjon
(grad 3-4)

2 (1,8)

5 (1,2)

Docefrez 75 mg/m² i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil ved adenokarsinom i ventrikkelen:

MedDRA system organklasser	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Nøytropen infeksjon; infeksjon (G3/4: 11,7 %)	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Anemi (G3/4: 20,9 %); nøytropeni (G3/4: 83,2 %); trombocytopeni (G3/4: 8,8 %); febril nøytropeni	
Forstyrrelser i immunsystemet	Hypersensitivitet (G3/4: 1,7 %)	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi (G3/4: 11,7 %)	
Nevrologiske sykdommer	Perifer sensorisk nevropati (G3/4: 8,7 %)	Svimmelhet (G3/4: 2,3 %); perifer motorisk nevropati (G3/4: 1,3 %)
Øyesykdommer		Økt tårevæskeutskillelse (G3/4: 0 %)
Sykdommer i øre og labyrint		Nedsatt hørsel (G3/4: 0 %)
Hjertesykdommer		Arytmi (G3/4: 1,0 %).
Gastrointestinale sykdommer	Diaré (G3/4: 19,7 %); kvalme (G3/4: 16 %); stomatitt (G3/4: 23,7 %); oppkast (G3/4: 14,3 %)	obstipasjon (G3/4: 1,0 %); gastrointestinale smerter (G3/4: 1,0 %); øsofagitt/dysfagi/smerter ved svelging (G3/4: 0,7 %)
Hud- og underhudssykdommer	Alopeci (G3/4: 4,0 %)	Kløende utslett (G3/4: 0,7 %); neglforandringer (G3/4: 0,7 %); hudavskalling (G3/4: 0 %)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Letargi (G3/4: 19,0 %); feber (G3/4: 2,3 %); væskeretensjon (alvorlig/livstruende: 1 %).	

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

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

Docefrez 75 mg/m² i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil mot kreft i hode og hals:

- Induksjonsterapi etterfulgt av radioterapi (TAX 323)

MedDRA system organklasser	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger	Mindre vanlige bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjon (G3/4: 6,3 %) Nøytropen infeksjon		
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)		Kreftsmerte (G3/4: 0,6 %)	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni (G3/4: 76,3 %); Anemi (G3/4: 9,2 %); Trombocytopeni (G3/4: 5,2 %)	Febril nøytropeni	
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet (ingen alvorlig)	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi (G3/4: 0,6 %)		
Nevrologiske sykdommer	Nedsatt smakssans/Parosmia Perifer sensorisk nevropati (G3/4: 0,6 %)	Svimmelhet	
Øyesykdommer		Økt tårevæskeutskillelse Konjunktivitt	
Sykdommer i øre og labyrint		Nedsatt hørsel	
Hjertesykdommer		Myokard iskemi (G3/4: 1,7 %)	Arytmi (G3/4: 0,6 %)
Karsykdommer		Venøs lidelse (G3/4: 0,6 %)	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme (G3/4: 0,6 %); Stomatitt (G3/4: 4,0 %); Diaré (G3/4: 2,9 %); Oppkast (G3/4: 0,6 %)	Obstipasjon; Øsofagitt/dysfagi/smerter ved svelging (G3/4: 0,6 %). Abdominale smerter Dyspepsi Gastrointestinal blødning (G3/4: 0,6 %)	
Hud- og	Alopesi (G3/4: 10,9 %)	Kløende utslett	

underhudssykdommer		Tørr hud Hudavskalling (G3/4: 0,6 %)	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Myalgi (G3/4: 0,6 %)	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Letargi (G3/4: 3,4 %) Feber (G3/4: 0,6 %); Væskeretensjon; Ødem		
Undersøkelser		Vektøkning	

- Induksjonsterapi etterfulgt av kjemoradioterapi (TAX 324)

MedDRA system organklasser	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger	Mindre vanlige bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjon (G3/4: 3,6 %)	Nøytropen infeksjon	
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)		Kreftsmerte (G3/4: 1,2 %)	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni (G3/4: 83,5 %); Anemi (G3/4: 12,4 %); Trombocytopeni (G3/4: 4,0 %) Febril nøytropeni		
Forstyrrelser i immunsystemet			Hypersensitivitet
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi (G3/4: 12,0 %)		
Nevrologiske sykdommer	Nedsatt smakssans/Parosmia (G3/4: 0,4 %) Perifer sensorisk nevropati (G3/4: 1,2 %)	Svimmelhet (G3/4: 2,0 %) Perifer motorisk nevropati (G3/4: 0,4 %)	
Øyesykdommer		Økt tårevæskeutskillelse	Konjunktivitt
Sykdommer i øre og labyrint	Nedsatt hørsel (G3/4: 1,2 %)		
Hjertesykdommer		Arytmi (G3/4: 2,0 %)	
Karsykdommer			Venøse lidelser
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme (G3/4: 13,9 %); Stomatitt (G3/4: 20,7 %); Oppkast (G3/4: 8,4 %) Diaré (G3/4: 6,8 %); Øsofagitt/dysfagi/smerter ved svelging (G3/4: 12,0 %). Obstipasjon; (G3/4: 0,4 %)	Dyspepsi (G3/4: 0,8 %) Abdominale smerter (G3/4: 1,2 %) Gastrointestinal blødning (G3/4: 0,4 %)	
Hud- og	Alopesi (G3/4: 4,0 %)	Tørr hud	

underhudssykdommer	Kløende utslett	Hudavskalling	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Myalgi (G3/4: 0,4 %)	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Letargi (G3/4: 4,0 %) Feber (G3/4: 3,6 %); Væskeretensjon; (G3/4: 1,2 %) Ødem(G3/4: 1,2 %)		
Undersøkelser	Vekttap		Vektøkning

Erfaring etter markedsføringstidspunkt:

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

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

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

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

Forstyrrelser i immunsystemet

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

Nevrologiske sykdommer

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

Øyesykdommer

Det er rapportert meget sjeldne tilfeller av forbigående synsforstyrrelser (flimring, lysglimt, synsfeltutfall) som typisk kan opptre i løpet av infusjonen med legemiddelet og i forbindelse med hypersensitivitetsreaksjoner. Reaksjonene var reversible etter avslutning av infusjonen.

Tilfeller av økt tårevæskeutskillelse, med eller uten konjunktivitt, er sjelden rapportert. Disse tilfellene er forårsaket av tårekanalobstruksjon som fører til rennende øyne.

Sykdommer i øre og labyrint

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

Hjertesykdommer

Sjeldne tilfeller av myokardinfarkt er rapportert.

Karsykdommer

Venøs tromboemboli er rapportert i sjeldne tilfeller.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Akutt respiratorisk distressyndrom, interstitiell pneumoni og lungefibrose er sjelden rapportert. Sjeldne tilfeller av strålingsindusert pneumonitt er blitt rapportert hos pasienter som samtidig mottar radioterapi.

Gastrointestinale sykdommer

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

Sykdommer i lever og galleveier

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

Hud- og underhudssykdommer

Meget sjeldne tilfeller av kutan lupus erythematosus og bulløse erupsjoner som erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse har vært rapportert med docetaxel. I noen tilfeller kan andre medvirkende faktorer ha bidratt til utviklingen av disse tilstandene.

Sklerodermallignende endringer, vanligvis innledet med perifert lymfødem, har vært rapportert med docetaxel.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Oppblussing av strålereaksjon, såkalt "radiation recall phenomenon", er rapportert i sjeldne tilfeller. Væskeretensjon har ikke vært ledsaget av akutte episoder med oliguri eller hypotensjon. Dehydrering og lungeødem er rapportert i sjeldne tilfeller.

4.9. Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Taxaner, ATC-kode: L01C D02

Prekliniske data

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

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

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

Kliniske data

Brystkreft

Docefrez i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosamid: adjuvant behandling

Pasienter med operabel lymfeknutepositiv brystkreft (TAX 316)

Data fra en multisenter, åpen, randomisert studie understøtter bruk av docetaxel som adjuvant behandling av pasienter med operabel lymfeknutepositiv brystkreft i aldersgruppen 18-70 år med Karnofsky funksjonstilstand ≥ 80 %. Etter stratifisering i henhold til antall lymfeknuter med spredning (1-3, 4+), ble 1491 pasienter randomisert til behandling med docetaxel 75 mg/m² gitt 1 time etter doksorubicin 50 mg/m² og cyklofosfamid 500 mg/m² (TAC), eller til doksorubicin 50 mg/m² etterfulgt av fluorouracil 500 mg/m² og cyklofosfamid 500 mg/m² (FAC). Begge regimer ble gitt hver tredje uke i 6 sykluser. Docetaxel ble administrert som en 1-times infusjon, mens alle andre preparater ble gitt som intravenøs bolus dag 1. G-CSF ble gitt som sekundærprofylakse til pasienter som opplevde komplisert nøyropeni (febril nøyropeni, langvarig nøyropeni eller infeksjoner). Pasienter i TAC-armen fikk antibiotikaprofylakse med ciprofloksacin 500 mg peroralt 2 ganger daglig i 10 dager med start dag 5 i hver syklus, eller tilsvarende regime. Etter siste kjemoterapikur fikk pasienter med positiv østrogen- og/eller progesteronreseptorstatus tamoksifen 20 mg daglig i inntil 5 år. Adjuvant stråleterapi ble forskrevet i henhold til den aktuelle institusjons retningslinjer, og ble gitt til 69 % av pasientene som fikk TAC og 72 % av pasientene som fikk FAC.

En interimanalyse ble foretatt etter en median oppfølgingstid på 55 måneder. Signifikant forlenget sykdomsfri overlevelse ble påvist i TAC-armen sammenlignet med FAC-armen. Insidensen av tilbakefall ved 5 år var redusert hos pasienter som fikk TAC sammenlignet med pasienter som fikk FAC (25 % henholdsvis 32 %), dvs. en absolutt risikoreduksjon på 7 % (p=0,001). Total overlevelse ved 5 år var også signifikant høyere med TAC sammenlignet med FAC (87 % hhv. 81 %), dvs. en absolutt reduksjon av risiko for død på 6 % (p=0,008). Subpopulasjoner av TAC-behandlede pasienter i henhold til prospektivt definerte viktige prognostiske faktorer ble analysert:

Subpopulasjon	Antall pasienter	Sykdomsfri overlevelse			Total overlevelse		
		“Hazard ratio”*	95 % KI (konfidensintervall)	p=	“Hazard ratio”*	95 % KI (konfidensintervall)	p=
Antall positive noder							
Overall	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

*et “hazard ratio” < 1 indikerer at TAC er forbundet med forlenget sykdomsfri overlevelse og total overlevelse sammenlignet med FAC

Det kunne ikke påvises noen sikker nytteeffekt av TAC hos pasienter med spredning til 4 eller flere lymfeknuter (37 % av populasjonen) da interimanalysen ble gjennomført. Effekten ser ut til å være mindre markert enn hos pasienter med spredning til 1-3 lymfeknuter. Nytte/risiko-forholdet for 4+ lymfeknuter var ikke fullstendig avklart på dette tidspunktet av analysen.

Pasienter med operabel lymfeknutenegativ brystkreft som kvalifiserer for kjemoterapi (GEICAM 9805)

Data fra en multisenter, åpen, randomisert studie understøtter bruk av docetaxel som adjuvant behandling for pasienter med operabel lymfeknutenegativ brystkreft som kvalifiserer for kjemoterapi. 1060 pasienter ble randomisert for å få enten docetaxel 75 mg/m² gitt 1 time etter doksorubicin 50 mg/m² og cyklofosfamid 500 mg/m² (539 pasienter i TAC-arm), eller doksorubicin 50 mg/m² etterfulgt av fluorouracil 500 mg/m² og cyklofosfamid 500 mg/m² (521 pasienter i FAC-arm) som adjuvant behandling for pasienter med operabel lymfeknutenegativ brystkreft med høy risiko for tilbakefall i henhold til 1998 St. Gallen-vilkår (tumorstørrelse > 2 cm og/eller negativ EF og PF og/eller høy histologisk/nukleær grad (grad 2 til 3) og/eller alder < 35 år). Begge regimer ble gitt hver tredje uke i 6 sykluser. Docetaxel ble administrert som en 1-times infusjon, mens alle andre preparater ble gitt intravenøst dag 1 hver tredje uke. Primærprofylakse G-CSF ble obligatorisk i TAC-armen etter at 230 pasienter ble randomisert. Insidensen av nøyropeni grad 4, febril nøyropeni og infeksjoner som følge av nøyropeni ble redusert blant pasienter som fikk primærprofylakse G-CSF (se punkt 4.8). I begge armene, etter siste kjemoterapikur fikk pasienter med ER+- og/eller PgR+-tumører, 20 mg tamoksifen én gang per dag i inntil 5 år. Adjuvant stråleterapi ble administrert i henhold til den

aktuelle institusjons retningslinjer, og ble gitt til 57,3 % av pasientene som fikk TAC og 51,2 % av pasientene som fikk FAC.

Median varighet for oppfølging var 77 måneder. Det ble påvist signifikant forlenget sykdomsfri overlevelse i TAC-armen sammenlignet med FAC-armen. TAC-behandlede pasienter hadde 32 % lavere risiko for tilbakefall sammenlignet med de som ble behandlet med FAC (hazard ratio = 0,68, 95 % CI (0,49--0,93), p=0,01). Totaloverlevelse (OS) var også lengre i TAC-armen med TAC-behandlede pasienter, med en 24 % redusert risiko for død sammenlignet med FAC (hazard ratio = 0,76, 95 % CI (0,46--1,26, p = 0,29). Distribusjonen av OS var imidlertid ikke signifikant forskjellig mellom de 2 gruppene.

Subpopulasjoner av TAC-behandlede pasienter i henhold til prospektivt definerte viktige prognostiske faktorer ble analysert (se tabellen under):

Subpopulasjonsanalyse-Studie av adjuvant behandling hos pasienter med lymfeknutenegativ brystkreft (Intent-to-Treat Analysis)

Subpopulasjon	Sykdomsfri overlevelse		
	Antall pasienter i TAC-gruppe	“Hazard ratio”**	95 % KI
Overall	<u>539</u>	<u>0.68</u>	<u>0.49-0.93</u>
Alderskategori 1			
<50 år	<u>260</u>	<u>0.67</u>	<u>0.43-1.05</u>
≥50 år	<u>279</u>	<u>0.67</u>	<u>0.43-1.05</u>
Alderskategori 2			
<35 år	<u>42</u>	<u>0.31</u>	<u>0.11-0.89</u>
≥35 år	<u>497</u>	<u>0.73</u>	<u>0.52-1.01</u>
Hormonell reseptor status			
Negativ	<u>195</u>	<u>0.7</u>	<u>0.45-1.1</u>
Positiv	<u>344</u>	<u>0.62</u>	<u>0.4-0.97</u>
Tumorstørrelse			
≤2 cm	<u>285</u>	<u>0.69</u>	<u>0.43-1.1</u>
>2 cm	<u>254</u>	<u>0.68</u>	<u>0.45-1.04</u>
Histologisk grad			
Grad 1 (inkludert grad som ikke er vurdert)	<u>64</u>	<u>0.79</u>	<u>0.24-2.6</u>
Grad 2	<u>216</u>	<u>0.77</u>	<u>0.46-1.3</u>
Grad 3	<u>259</u>	<u>0.59</u>	<u>0.39-0.9</u>
Menopausestatus			
Før menopause	<u>285</u>	<u>0.64</u>	<u>0.40-1</u>
Etter menopause	<u>254</u>	<u>0.72</u>	<u>0.47-1.12</u>

* en hazard ratio (TAC/FAC) som er under 1, indikerer at TAC er knyttet til en lengre sykdomsfri overlevelse sammenlignet med FAC.

Undersøkende subgruppeanalyser om sykdomsfri overlevelse for pasienter som oppfyller St. Gallen-vilkårene av 2009 om kjemoterapi - (ITT-populasjon) ble utført og presenteres under

	TAC (n=539)	FAC (n=521)	Hazard ratio (TAC/FAC) (95 % KI)	p-verdi
Oppfyller relativ indikasjon for kjemoterapia				
Nei	18/214	26/227	0.796	0.4593

	(8.4%)	(11.5%)	(0.434 - 1.459)	
Ja	48/325 (14.8%)	69/294 (23.5%)	0.606 (0.42 - 0.877)	0.0072

TAC = docetaxel, doksorubicin og cyclofosfamid

FAC = 5-fluorouracil, doksorubicin og cyclofosfamid

CI = konfidensintervall; ER = østrogenreseptor

PR = progesteronreseptor

^aER-/PR-negativ eller grad 3 eller tumorstørrelse >5 cm

Estimert hazard ratio ble beregnet med Cox proporsjonale hazard-modell med behandlingsgruppe som faktor.

Docefrez som monoterapi

To randomiserte, sammenlignende fase III-studier ved metastaserende brystkreft er utført på totalt 326 pasienter som hadde sviktet på behandling med alkyleringsmidler samt 392 pasienter som hadde sviktet på antracyklinbehandling. Docetaxel ble gitt i en dose av 100 mg/m² hver tredje uke.

Hos pasienter som hadde sviktet på alkyleringsmidler, ble docetaxel sammenlignet med doksorubicin 75 mg/m² hver 3. uke. Responsraten var signifikant høyere hos docetaxelbehandlede pasienter sammenlignet med gruppen som fikk doksorubicin (52 % mot 37 %, p=0,01) og tid til respons ble også forkortet (12 uker mot 23 uker, p=0,007). Total overlevelsestid var imidlertid ikke signifikant forskjellig i de to behandlingsgruppene (docetaxel 15 måneder mot doksorubicin 14 måneder, p=0,38), og heller ikke tid til progresjon (docetaxel 27 uker mot doksorubicin 23 uker, p=0,54). Tre pasienter (2 %) i docetaxelgruppen avbrøt behandlingen på grunn av væskeretensjon, mens 15 pasienter (9 %) i doksorubicingruppen avbrøt behandlingen på grunn av kardiotoxisitet (tre tilfeller av fatal hjertesvikt).

Hos pasienter som hadde sviktet på antracykliner, ble docetaxel sammenlignet med en kombinasjon av mitomycin C (12 mg/m² hver 6. uke) og vinblastin (6 mg/m² hver 3. uke). Docetaxel økte responsraten (33 % mot 12 %, p<0,0001), forlenget tid til progresjon (19 uker mot 11 uker, p=0,0004) og forlenget total overlevelse (11 måneder mot 9 måneder, p=0,01).

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

En åpen, multisenter, randomisert fase III-studie ble utført for å sammenligne docetaxel monoterapi mot paklitaxel i behandling av avansert brystkreft hos pasienter hvis tidligere behandling inkluderte et antracyklin. Totalt 449 pasienter ble randomisert for enten å motta docetaxel 100 mg/m² monoterapi som 1- times infusjon eller paklitaxel 175 mg/m² som 3-timers infusjon. Begge regimer ble administrert hver 3. uke. Uten å innvirke på primært endepunkt som var total responsrate (32 % mot 25 %, p=0,10), forlenget docetaxel mediantid til progresjon (24,6 uker mot 15,6 uker, p < 0,01) og median overlevelsestid (15,3 måneder mot 12,7 måneder, p=0,03). Flere grad 3-4 bivirkninger ble observert for docetaxel monoterapi (55,4 %) enn paklitaxel (23,0 %).

Docefrez i kombinasjon med doksorubicin

I en stor randomisert fase III-studie utført på 429 tidligere ubehandlede pasienter med metastatisk sykdom, ble doksorubicin 50 mg/m² i kombinasjon med docetaxel 75 mg/m² (AT) sammenlignet med doksorubicin 60 mg/m² i kombinasjon med cyclofosfamid 600 mg/m² (AC). Begge regimer ble administrert dag 1 hver 3. uke.

- Tid til progresjon (TTP) var signifikant lenger i AT-armen sammenlignet med AC-armen, p=0,0138. Median TTP var 37,3 uker (95 % KI: 33,4 – 42,1) i AT-armen og 31,9 uker (95 % KI: 27,4 – 36,0) i AC-armen.

- Total responsrate (ORR) var signifikant høyere i AT-armen sammenlignet med AC-armen, $p=0,009$. ORR var 59,3 % (95 % KI: 52,8 – 65,9) i AT-armen mot 46,5 % (95 % KI: 39,8 – 53,2) i AC-armen.

I foreliggende studie hadde AT-armen høyere forekomst av alvorlig nøytropeni (90 % mot 68,6 %), febril nøytropeni (33,3 % mot 10 %), infeksjon (8 % mot 2,4 %), diaré (7,5 % mot 1,4 %), asteni (8,5 % mot 2,4 %), og smerte (2,8 % mot 0 %) sammenlignet med AC-armen. På den annen side hadde AC-armen høyere forekomst av alvorlig anemi (15,8 % mot 8,5 %) enn AT-armen, og dessuten høyere forekomst av alvorlig hjertetoksisitet: hjertesvikt (3,8 % mot 2,8 %), absolutt reduksjon i LVEF ≥ 20 % (13,1 % mot 6,1 %), samt absolutt reduksjon i LVEF ≥ 30 % (6,2 % mot 1,1 %).

Behandlingsrelatert død forekom hos én pasient i AT-armen (hjertesvikt) og hos 4 pasienter i AC-armen (1 septisk sjokk og 3 hjertesvikt).

Livskvaliteten, målt via EORTCs spørreskjema, var på sammenlignbart nivå i begge armer, og var stabil gjennom behandlings- og oppfølgingsperioden.

Docetaxel i kombinasjon med trastuzumab

docetaxel i kombinasjon med trastuzumab ble studert hos pasienter med metastaserende brystkreft der tumorcellene viste økt forekomst av HER2. Pasientene hadde ikke tidligere mottatt kjemoterapi for metastatisk sykdom. 186 pasienter ble randomisert til behandling med docetaxel (100 mg/m²) med eller uten trastuzumab; 60 % av disse hadde tidligere mottatt antracyklinholdig adjuvant kjemoterapi. docetaxel i kombinasjon med trastuzumab var effektivt uavhengig av om tidligere adjuvant behandling med antracykliner var gitt. Hovedtestmetoden for påvisning av positiv HER2-status i denne pivotale studien var immunhistokjemi (IHC). Et mindretall av pasientene ble testet ved hjelp av "fluorescence *in-situ*hybridisering" (FISH). I studien hadde 87 % av pasientene sykdom klassifisert som IHC 3+, og 95 % hadde sykdom klassifisert som IHC 3+ og/eller FISH-positiv. Effekteresultatene er sammenfattet i følgende tabell:

Parameter	Docetaxel pluss trastuzumab ¹ n=92	Docetaxel ¹ n=94
Responsrate (95 % KI)	61 % (50-71)	34 % (25-45)
Median responsvarighet (måneder) (95 % KI)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
Median TTP (måneder) (95 % KI)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Median overlevelse (måneder) (95 % KI)	30,5 (26,8-ne)	22,1 (17,6-28,9)

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

¹Fullstendig analyse ("intent-to-treat")

²Estimert median overlevelse

Docetaxel i kombinasjon med kapecitabin

Data fra en multisenter, randomisert, kontrollert fase III klinisk studie underbygger bruk av kapecitabin i kombinasjon med docetaxel ved behandling av pasienter med lokalavansert eller metastatisk brystkreft etter svikt av annen cytotoksisk kjemoterapi, inkludert et antracyklin. I denne studien ble 255 pasienter randomisert til behandling med docetaxel (75 mg/m² gitt som 1 times intravenøs infusjon hver 3. uke) og kapecitabin (1250 mg/m² to ganger daglig i to uker fulgt av 1 uke hvileperiode. 256 pasienter ble randomisert til behandling med docetaxel monoterapi (100 mg/m² gitt som 1 time intravenøs infusjon hver 3. uke). Overlevelse var høyere i docetaxel + kapecitabin gruppen ($p=0,0126$). Median overlevelse var 442 dager (docetaxel + kapecitabin) vs. 352 dager (docetaxel

alene). Total objektiv responsrate for alle randomiserte pasienter (utprøvers vurdering) var 41,6 % (docetaxel + kapecitabin) vs. 29,7 % (docetaxel monoterapi); $p=0,0058$. Tid til progresjon var lenger i docetaxel + kapecitabin kombinasjonsgruppen ($p < 0,0001$). Median tid til progresjon var 186 dager (docetaxel + kapecitabin) vs. 128 dager (docetaxel monoterapi).

Ikke-småcellet lungekreft

Pasienter som har mottatt tidligere kjemoterapi med eller uten strålebehandling

I en fase III-studie utført på tidligere behandlede pasienter, var tid til progresjon (TTP) og total overlevelse signifikant lenger for docetaxel ved 75 mg/m² sammenlignet med beste palliative behandling (TTP 12,3 uker vs. 7 uker). Ett års overlevelse var også signifikant lengre i docetaxelgruppen sammenlignet med beste palliative behandling (40 % vs. 16 %). Det var mindre behov for smertestillende medikamenter i form av morfin ($p<0,01$), andre analgetika ($p<0,01$), annen sykdomsrelatert medikasjon ($p=0,06$) og strålebehandling ($p<0,01$) hos pasienter behandlet med 75 mg/m² docetaxel sammenlignet med pasienter som fikk beste palliative behandling.

Total responsrate var 6,8 % hos evaluerbare pasienter, og median varighet av respons var 26,1 uker.

Docefrez i kombinasjon med platinaforbindelser hos pasienter som ikke tidligere har fått kjemoterapi

1218 pasienter med inoperabel ikke-småcellet lungekreft stadium IIIB eller IV med Karnofsky funksjonsnivå på 70 % eller større og som ikke tidligere hadde fått kjemoterapi for denne tilstanden, ble i en fase III-studie randomisert til enten docetaxel (T) 75mg/m² gitt som 1 times infusjon umiddelbart fulgt av cisplatin (Cis) 75mg/m² gitt i løpet av 30-60 minutter hver 3. uke (TCis), docetaxel 75mg/m² som en 1 times infusjon i kombinasjon med karboplatin (AUC 6 mg/ml x min) gitt i løpet av 30-60 minutter hver 3.uke, eller vinorelbin (V) 25mg/m² gitt i løpet av 6-10 minutter på dagene 1, 8, 15, 22 fulgt av cisplatin 100mg/m² gitt på dag 1 av sykluser gjentatt hver 4. uke.

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

	TCis n=408	VCis n=404	Statistisk analyse
Total overlevelse (Primært endepunkt)			
Median overlevelse (måned)	11,3	10,1	Hazard Ratio [†] : 1,122
Median overlevelse (måned)	11,3	10,1	“Hazard Ratio [†] ”: 1,122 [97,2 % KI: 0,937; 1,342]*
1-års overlevelse (%)	46	41	Differanse: 5,4 % [95 % KI: -1,1; 12,0]
2-års overlevelse (%)	21	14	Differanse: 6,2 % [95 % KI: 0,2; 12,3]
Median tid til progresjon (uker)	22,0	23,0	“Hazard Ratio [†] ”: 1,032 [95 % KI: 0,876; 1,216]
Responsrate (%)	31,6	24,5	Differanse: 7,1 % [95 % KI: 0,7; 13,5]

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

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

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

Prostatakreft

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

- docetaxel 75 mg/m² gitt hver tredje uke over 10 kurer.
- docetaxel 30 mg/m² gitt ukentlig de første 5 uker i en 6-ukers syklus, gjentatt i 5 behandlingssykluser.
- Mitoksantron 12 mg/m² gitt hver tredje uke over 10 kurer.

Alle tre behandlingsregimer ble gitt i kombinasjon med prednison eller prednisolon 5 mg gitt sammenhengende to ganger daglig.

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

Endepunkt	docetaxel hver 3. uke	docetaxel ukentlig	Mitoksantron hver 3. uke
Antall pasienter	335	334	337
Median overlevelse (måned)	18,9	17,4	16,5
95 % KI	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
«Hazard ratio»	0,761	0,912	--
95 % KI	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
p-verdi†*	0,0094	0,3624	--
Antall pasienter	291	282	300
PSA** responsrate (%)	45,4	47,9	31,7
95 % KI	(39,5-51,3)	(41,9-53,9)	(26,4-37,3)
p-verdi*	0,0005	<0,0001	--
Antall pasienter	153	154	157

Smerte responsrate (%)	34,6	31,2	21,7
95 % KI	(27,1-42,7)	(24,0-39,1)	(15,5-28,9)
p-verdi*	0,0107	0,0798	--
Antall pasienter	141	134	137
Tumor responsrate (%)	12,1	8,2	6,6
95 % KI	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
p-verdi*	0,1112	0,5853	--

†Stratifisert logrank-test

*Terskel for statistisk signifikans=0,0175

**PSA: Prostataspesifikt antigen

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

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

Adenokarsinom i ventrikkel

En åpen, randomisert multiserierstudie ble utført for å vurdere sikkerhet og effekt av docetaxel i behandling av metastatisk adenokarsinom i ventrikkel, inklusiv adenokarsinom i den gastroøsofageale overgang. Pasientene hadde ikke tidligere fått kjemoterapi for metastatisk sykdom. Totalt 445 pasienter med Karnofsky funksjonsnivå (KPS) > 70 ble behandlet med enten docetaxel (T) (75 mg/m² dag 1) i kombinasjon med cisplatin (C) (75 mg/m² dag 1) og 5-fluorouracil (F) (750 mg/m² daglig i 5 dager) eller cisplatin (100 mg/m² dag 1) og 5-fluorouracil (1000 mg/m² daglig i 5 dager). En behandlingssyklus varte 3 uker for TCF-armen og 4 uker for CF-armen. Median antall sykluser per pasient var 6 (med et spenn på 1-16) for TCF-armen og 4 (med et spenn på 1-12) for CF-armen. Tid til progresjon (TTP) var det primære endepunkt. I TCF-armen var risiko for progresjon redusert med 32,1 % og TTP signifikant lenger (p=0,0004). Total overlevelse var også lenger (p=0,0201) i TCF-armen, med en risikoreduksjon for dødt på 22,7 %. Resultatene på effekt er oppsummert i tabellen:

Effekt av docetaxel i behandling av pasienter med adenokarsinom i ventrikkel

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

beste totalrespons (%)		
------------------------	--	--

*Ikke-stratifisert logrank-test

Subgruppe-analyser på tvers av alder, kjønn og etnisitet favoriserte konsekvent TCF-armen over CF-armen.

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

Totalt sett kom TCF-armen bedre ut når det gjaldt livskvalitet og kliniske fordeler. Tiden frem til 5 % forverring av livskvalitet (målt ved QLQ-C30-spørreskjemaet, $p=0.0121$), og tiden frem til tydelig forverring av Karnofsky funksjonsnivå ($p=0,0088$), var lenger for pasienter behandlet med TCF sammenlignet med de som ble behandlet med CF.

Kreft i hode og hals

- Induksjonskjemoterapi etterfulgt av radioterapi (TAX323)

Sikkerheten og effekten til docetaxel for induksjonsbehandling av pasienter med plateepitelkarsinom i hode og hals (SCCHN) ble evaluert i en fase III, multisenter, åpen, randomisert studie (TAX323). I denne studien ble 358 pasienter med inoperabel lokalt avansert SCCHN, og WHO funksjonsstatus 0 eller 1, randomisert til en av to behandlingsarmer. Pasientene i docetaxel-armen fikk docetaxel (T) 75 mg/m² etterfulgt av cisplatin (P) 75 mg/m² etterfulgt av 5-fluorouracil (F) 750 mg/m² daglig som en kontinuerlig infusjon i 5 dager. Dette regime ble gitt hver tredje uke i 4 sykluser til pasienter hvor det ble sett mild respons eller bedre (≥ 25 % reduksjon i bidimensjonal målt tumorstørrelse) etter 2 sykluser. Ved avsluttet kjemoterapi, med et minimumsintervall på 4 uker og et maksimumsintervall på 7 uker, fikk pasienter med sykdom som ikke progredierte radioterapi (RT) i henhold til institusjonelle retningslinjer i 7 uker (TPF/RT). Pasientene i sammenligningsarmen fikk cisplatin (P) 100 mg/m² etterfulgt av 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m² daglig i 5 dager. Dette regimet ble administrert hver tredje uke i fire sykluser, hos pasienter hvor det etter 2 sykluser ble observert en mild respons eller bedre (≥ 25 % reduksjon i bidimensjonalt målt tumorstørrelse). Ved slutten av kjemoterapi, med et minimumsintervall på 4 uker og et maksimumsintervall på 7 uker, fikk pasienter med sykdom som ikke progredierte radioterapi (RT) i henhold til institusjonelle retningslinjer i 7 uker (PF/RT). Lokal regional terapi med stråling ble gitt enten med en konvensjonell fraksjon (1,8 Gy-2,0 Gy en gang daglig, 5 dager i uken for en total dose på 66 til 70 Gy) eller aksellererte/hyperfraksjonerte stråleterapiregimer (to ganger daglig, med minimum interfraksjonsintervall på 6 timer, 5 dager i uken). Totalt 70 Gy ble anbefalt for aksellererte regimer og 74 Gy for hyperfraksjonerte skjema. Kirurgisk reseksjon var tillatt etter kjemoterapi, før eller etter radioterapi. Pasienter i TPF-armen fikk antibiotikaproylaks med ciprofloksacin 500 mg oralt to ganger daglig i 10 dager, med start på dag 5 i hver syklus, eller ekvivalent. Det primære endepunktet i denne studien, progresjonfri overlevelse (PFS), var signifikant lenger i TPF-armen sammenlignet med PF-armen, $p=0,0042$ (median PFS: 11,4 vs. 8,3 måneder respektivt) med en samlet median oppfølgingstid på 33,7 måneder. Median samlet overlevelse var også signifikant lenger i favør av TPF-armen sammenlignet med PF-armen (median samlet overlevelse: 18,6 vs. 14,5 måneder respektivt) med 28 % risiko reduksjon for død, $p=0,0128$. Resultater for effekt er presentert i tabellen under:

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

ENDEPUNKT	Docetaxel+ Cis+5-FU n=177	Cis+5-FU n=181
Median progresjonsfri overlevelse (måneder) (95 % KI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Justert hazard ratio	0,70	

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

Et "Hazard ratio" på < 1 indikerer fordel av docetaxel+cisplatin+5-FU

* Cox-modell (justert for primær tumorlokalisering, T- og N-status samt WHO's funksjonstilstand)

** Logrank-test

*** Chi-square-test

Livskvalitetsparametere

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

Klinisk fordel parametere

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

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

- Induksjonskjemoterapi etterfulgt av kjemoradioterapi (TAX324)

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

Pasientene i docetaxel-armen fikk docetaxel (T) 75 mg/m² som 1 times intravenøs infusjon første dag, etterfulgt av cisplatin (P) 100 mg/m² gitt som intravenøs infusjon i løpet av 30 minutter til 3 timer, etterfulgt av 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m² daglig som en kontinuerlig intravenøs infusjon fra dag 1 til dag 4. Dette regimet ble administrert hver tredje uke i 3 sykluser. Pasienter med ikke-progredierende sykdom fikk kjemoradioterapi (CRT) i henhold til protokoll (TPF/CRT). Pasientene i

sammenligningsarmen fikk cisplatin (P) 100 mg/m² som en 30 minutter til 3 timers intravenøs infusjon på dag 1 etterfulgt av en kontinuerlig intravenøs infusjon med 5-fluorouracil (F)1000 mg/m² fra dag 1 til dag 5. Dette regime ble administrert hver tredje uke i tre sykluser. Alle pasienter med ikke-progredierende sykdom fikk CRT i henhold til protokoll (PF/CRT).

Pasienter i begge behandlingsarmene skulle få 7 uker med CRT etter kjemoterapien med et minimumsintervall på 3 uker, men ikke lengre enn 8 uker etter start av siste syklus (dag 22 til dag 56 av siste syklus). Under radioterapien, ble karboplatin (AUC 1,5) gitt ukentlig som en 1-times intravenøs infusjon med et maksimum på 7 doser. Stråling ble gitt med høyspenningsutstyr ved å bruke 1 daglig fraksjon (2 Gy per dag, 5 dager per uke i 7 uker, med en totaldose på 70-72 Gy). Kirurgi av primærsvulsten eller i nakken kunne vurderes på alle tidspunkter etter avsluttet CRT. Alle pasientene i docetaxel-armen fikk antibiotikaproylaksje. Primærendepunktet for effekt i denne studien; totaloverlevelse (OS) var signifikant lengre ("log rank test", p=0.0058) i docetaxelgruppen sammenlignet med PF (median OS henholdsvis 70,6 versus 30,1 måneder), med en 30 % risiko reduksjon i mortalitet sammenlignet med PF ("hazard ratio" (HR) = 0,70, 95 % konfidensintervall (KI) = 0,54-0,90) med en total median oppfølgingstid på 41,9 måneder. Sekundært endepunkt, PFS, viste en 29 % risikoreduksjon for progresjon eller død og 22 måneders bedring i median PFS (35,5 måneder for TPF og 13,1 for PF). Dette var også statistisk signifikant med HR lik 0,71; 95 % KI 0,56-0,90; "log rank test" p=0,004.

Effektresultater er presentert i tabellen under:

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

ENDEPUNKT	Docetaxel+ Cis+5-FU n=255	Cis+5-FU n=246
Median progresjonsfri overlevelse (måneder) (95 % KI)	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
Hazard ratio (95 % KI) *p-value	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Median PFS (måneder) (95 % KI)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6-20,2)
Hazard ratio (95 % KI) **p-value	0,71 (0,56-0,90) 0,004	
Best samlet respons på kjemoterapi (CR + PR) (%) (95 % KI)	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
***p-value	0,070	
Best samlet respons (CR + PR) på studiebehandling (kjemoterapi +/- kjemoradioterapi) (%) (95 % KI)	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
***p-value	0,209	

Et "hazard ratio" på < 1 indikerer fordel av docetaxel+Cisplatin+5-FU

* Ikke justert Logrank-test

** Ikke justert Logrank-test, ikke justert for multiple sammenligninger

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

NA Ikke relevant

5.2. Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetiske egenskaper av docetaxel er undersøkt i fase I-studier hos kreftpasienter i doseområdet 20-115 mg/m². Den farmakokinetiske profilen er doseuavhengig og forenlig med en tre-kompartmentsmodell, med halveringstider for α , β og γ -fasen på henholdsvis 4 minutter, 36 minutter og 11,1 time. Den lange halveringstiden i γ -fasen er delvis relatert til en relativt langsam redistribusjon av docetaxel fra perifere kompartments. Etter administrasjon av 100 mg/m² gitt som 1 times infusjon oppnås en maksimal plasmakonsentrasjon på 3,7 $\mu\text{g/ml}$ og en AUC på 4,6 timer $\mu\text{g/ml}$. Totalclearance er gjennomsnittlig 21 l/time/m², og distribusjonsvolumet er ca. 113 l. Interindividuell variasjon i totalclearance var ca. 50 %. Proteinbindingsgrad > 95 %.

En studie med ¹⁴C-merket docetaxel er utført hos tre kreftpasienter. Docetaxel ble eliminert via urin og avføring etter cytokrom P450-mediert oksydativ metabolisme av tert-butyl-ester-gruppen. I løpet av de første 7 dager ble det i urin og avføring utskilt henholdsvis ca. 6 % og 75 % av den radioaktivt administrerte dosen. Ca. 80 % av radioaktiviteten gjenfunnet i avføring var utskilt i løpet av de første

48 timer som én hovedmetabolitt, tre øvrige metabolitter, og små mengder uendret legemiddel. Metabolittene er inaktive.

Analyse av populasjonsfarmakokinetikk er utført for 577 pasienter behandlet med docetaxel. De farmakokinetiske parametrene estimert ved hjelp av denne modellen ligger meget nær de verdier som er beregnet ut i fra fase I-studiene. Docetaxels farmakokinetikk påvirkes ikke av alder eller kjønn. Hos et lite antall pasienter (n=23) med laboratorieverdier som samsvarer med lett til moderat nedsatt leverfunksjon (ASAT, ALAT \geq 1,5 ganger øvre referanseverdi og samtidig alkaliske fosfater \geq 2,5 ganger øvre referanseverdi) var totalclearance redusert med gjennomsnittlig 27 % (se pkt. 4.2). Docetaxels clearance var ikke endret hos pasienter med mild til moderat væskeretensjon. Data for pasienter med alvorlig væskeretensjon er ikke tilgjengelig.

Når docetaxel brukes i kombinasjon med doksorubicin, influerer docetaxel ikke på clearance av doksorubicin eller plasmanivå av doksorubicinol (metabolitt av doksorubicin). Docetaxel, doksorubicin og cyklofosamid påvirker ikke hverandres farmakokinetikk ved samtidig administrering.

Fase I studier som evaluerte effekten av kapecitabin på docetaxels farmakokinetikk og vice versa viste ingen effekt av kapecitabin på docetaxels farmakokinetikk (Cmax og AUC) og ingen effekt av docetaxel på farmakokinetikken til en relevant metabolitt av kapecitabin, 5'-DFURs.

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

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

Effekten av prednison på farmakokinetikken av docetaxel gitt sammen med standard premedikasjonsregime med deksametason er undersøkt hos 42 pasienter. Ingen effekt av prednison på docetaxels farmakokinetikk ble observert.

5.3. Prekliniske sikkerhetsdata

Karsinogentesting av docetaxel er ikke utført.

Docetaxel har vist mutagen effekt i *in vitro* mikronukleus og kromosomaberrasjonstest i CHO-K1 celler og i *in vivo* mikronukleus test i mus. Ames test eller CHO/HGPRT genmutasjonstest viste derimot ikke mutagen effekt. Disse resultater er konsistente med den farmakologiske aktivitet av docetaxel.

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1. Fortegnelse over hjelpestoffer

Oppløsningsvæske:

Etanol, vannfri

Polysorbat 80

6.2. Uforlikeligheter

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

Ikke bruk noe utstyr eller instrument av PVC. Docefrez er uforlikelig med utstyr eller instrumenter av PVC.

6.3. Holdbarhet

Hetteglass

24 måneder

Rekonstituert oppløsning

Den rekonstituerte oppløsningen inneholder 24 mg/ml docetaxel og bør brukes umiddelbart etter tilberedning.

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet for den rekonstituerte oppløsningen har blitt demonstrert i 8 timer ved lagring enten mellom -2 °C og 8 °C eller under -25 °C, og for den ferdige infusjonsvæsken i 4 timer under 25 °C.

Av mikrobiologiske hensyn bør den rekonstituerte oppløsningen brukes umiddelbart. Hvis den ikke brukes umiddelbart, har brukeren ansvar for lagringsvarighet og -vilkår før bruk, og disse skal normalt ikke overskride 24 timer ved -2 til 8 °C, hvis ikke rekonstituering og videre fortynning har skjedd under kontrollerte og validerte aseptiske betingelser.

6.4. Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Må ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser for rekonstituert og fortynnet legemiddel, se pkt. 6.3.

6.5. Emballasje (type og innhold)

Docefrez 20 mg pulver og væske til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Hetteglass med pulver:

5 ml fargeløs type 1-hetteglass med grå propp i brombutylgummi med mørkegrønt "flip-off"-hette.

Hetteglas med oppløsningsvæske:

1 ml fargeløs type 1-hetteglass med grå propp i brombutylgummi med mørkeblått "flip-off"-hette.

Hver kartong inneholder:

- Ett endose hetteglass med pulver med 20 mg docetaxel (pluss 22 % overfyll: 24,4 mg), og
- Ett endose hetteglass med 1 ml oppløsningsvæske for Docefrez

Overoppfyllingen er tatt med for å sikre at det, etter fortynning med hele volumet av det medfølgende hetteglasset med oppløsningsvæske, kan trekkes ut et minste uttrekkbart volum av rekonstituert konsentrat med henholdsvis 20 mg og 80 mg docetaxel fra hetteglasset.

6.6. Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Docetaxel er et cytostatikum og krever, i likhet med andre potensielt cytotoksiske forbindelser, at det utvises forsiktighet ved tilberedning av docetaxel-oppløsninger. Det bør brukes en formålstjenlig aseptisk teknikk for alle trinn.

Hvis docetaxel-pulver, rekonstituert konsentrat eller infusjonsvæske skulle komme i kontakt med huden, vask umiddelbart og grundig med såpe og vann. Hvis docetaxel-pulver, rekonstituert konsentrat eller infusjonsvæske skulle komme i kontakt med slimhinner, vask umiddelbart og grundig med såpe og vann.

Både det rekonstituerte konsentratet og infusjonsvæsken skal undersøkes visuelt før bruk. Enhver løsning som inneholder utfelling, skal forkastes.

Ikke bruk noe utstyr eller instrument av PVC. Docefrez er uforlikelig med utstyr eller instrumenter av PVC.

Docefrez pulver og væske til konsentrat til infusjonsvæske er kun for engangsbruk.

Instruksjoner for rekonstitusjon

Det kan bli nødvendig med mer enn ett hetteglass for å oppnå den nødvendige dosen for pasienten. En dose på 140 mg docetaxel vil for eksempel kreve én pakning på 80 mg og tre pakninger på 20 mg. Det påkrevde antallet hetteglass med Docefrez pulver må få anledning til å nå romtemperatur (mellom 15 og 25 °C) i 5 minutter.

Ved hjelp av en sprøyte med kanyle skal hele innholdet i aktuelt hetteglass med oppløsningsvæske for Docefrez, trekkes opp og injiseres i de respektive hetteglass med Docefrez pulver.

Vend godt opp og ned slik at pulveret løses helt opp (det tar mindre enn 90 sekunder å løse opp pulveret).

Den rekonstituerte oppløsningen inneholder omtrent 24 mg/ml docetaxel og skal brukes umiddelbart etter tilberedning.

Tilberedning av infusjonsvæsken

Etter rekonstitusjon inneholder hvert hetteglass et uttrekkbart volum av omtrent 0,84 ml konsentrat, tilsvarende omtrent 20 mg docetaxel. Volumet av konsentrat (24,4 mg/ml docetaxel) som tilsvarer den ønskede dosen (mg) for pasienten, skal trekkes ut (fra det aktuelle antallet hetteglass) med gradinddelte sprøyter utstyrt med kanyle.

Dette volumet av konsentrat skal injiseres i en 250 ml infusjonspose eller -flaske som enten inneholder glukoseløsning 50 mg/ml (5 %) eller natriumkloridløsning 9 mg/ml (0,9 %) til infusjon.

Hvis det trengs en dose som er større enn 200 mg docetaxel, skal det brukes et større volum av fortynningsvæsken, slik at konsentrasjonen på 0,74 mg/ml docetaxel ikke overskrides i den ferdige infusjonsvæsken.

Væsken i infusjonsposen eller -flasken skal få anledning til å blandes manuelt med en vuggende bevegelse.

Administrasjonsmetode

Infusjonsvæsken med docetaxel skal brukes innen 4 timer og skal administreres aseptisk som en 1-times infusjon under romtemperatur og ved normale lysforhold.

Avhending

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Nederland

tel: +31-23-5685501

faks: +31-23-5685505

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/630/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 10 mai 2010

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette produktet er tilgjengelig på nettsiden til European Medicines Agency (EMA), <http://www.ema.europa.eu>

1. LEGEMIDLETS NAVN

Docefrez 80 mg pulver og væske til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert endose hetteglas med pulver inneholder 80 mg docetaxel.
Etter rekonstituering inneholder 1 ml av konsentratet 24 mg docetaxel.

Hjelpestoffer: oppløsningsvæsken inneholder 35,4 % (w/w) etanol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Hvitt frysetørket pulver.
Oppløsningsvæsken er en viskøs, klar og fargeløs væske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1. Indikasjoner

Brystkreft

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

- operabel lymfeknutepositiv brystkreft
- operabel lymfeknute negativ brystkreft

For pasienter med operabel lymfeknutenegativ brystkreft skal adjuvant behandling begrenses til pasienter som kvalifiserer for å få kjemoterapi i henhold til internasjonalt etablerte vilkår for primærbehandling av tidlig brystkreft (se punkt 5.1).

Docefrez i kombinasjon med doksorubicin er indisert for behandling av pasienter med lokalavansert eller metastaserende brystkreft, som ikke tidligere har fått kjemoterapi.

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

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

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

Ikke-småcellet lungekreft

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

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

Prostatakreft

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

Adenokarsinom i ventrikkel

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

Kreft i hode og hals

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

4.2. Dosering og administrasjonsmåte

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

Anbefalt dose:

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

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

Docetaxel gis som 1 times infusjon hver tredje uke.

Brystkreft

Ved adjuvant behandling av operabel lymfeknutepositiv og lymfeknutenegativ brystkreft, er anbefalt dose docetaxel 75 mg/m² gitt én time etter doksorubicin 50 mg/m² og cyklofosamid 500 mg/m² hver tredje uke i 6 sykluser (TAC-regime) (se også Dosejustering under behandling).

Ved behandling av pasienter med lokalavansert eller metastaserende brystkreft, er anbefalt dose docetaxel 100 mg/m² gitt som monoterapi. Ved førstelinjes behandling gis docetaxel 75 mg/m² i kombinasjon med doksorubicin (50 mg/m²).

I kombinasjon med trastuzumab er anbefalt dose docetaxel 100 mg/m² gitt hver tredje uke, mens trastuzumab gis ukentlig. I en pivotal studie ble den første infusjonen av docetaxel gitt dagen etter første dose av trastuzumab. Påfølgende doser av docetaxel ble gitt umiddelbart etter fullført infusjon av trastuzumab, såfremt den foregående dosen av trastuzumab ble godt tolerert. For dosering og administrering av trastuzumab, se trastuzumab preparatomtale.

I kombinasjon med kapecitabin, er anbefalt dose docetaxel 75 mg/m² hver tredje uke, kombinert med kapecitabin 1250 mg/m² to ganger daglig (innen 30 minutter etter et måltid) i 2 uker, etterfulgt av en 1-ukes hvileperiode. Se preparatomtalen til kapecitabin for utregning av kapecitabin-dosen etter arealet av kroppsoverflaten.

Ikke-småcellet lungekreft

Hos pasienter som ikke tidligere har fått kjemoterapi for ikke-småcellet lungekreft er anbefalt doseregime docetaxel 75 mg/m² umiddelbart fulgt av cisplatin 75 mg/m² gitt i løpet av 30-60 minutter. Når tidligere platina-basert kjemoterapi har sviktet er anbefalt dose 75 mg/m² gitt som monoterapi.

Prostatakreft

Anbefalt dose docetaxel er 75 mg/m². Prednison eller prednisolon 5 mg peroralt gis kontinuerlig 2 ganger daglig (se pkt. 5.1).

Adenokarsinom i ventrikkel

Anbefalt dose docetaxel er 75 mg/m² gitt som 1 times infusjon, etterfulgt av cisplatin 75 mg/m² gitt som 1 til 3 timers infusjon (begge gis kun ved dag 1), etterfulgt av 5-fluorouracil 750 mg/m² gitt som en 24-timers kontinuerlig infusjon hver dag i 5 påfølgende dager med oppstart etter avsluttet cisplatininfusjon. Behandlingen gjentas hver tredje uke. Pasientene må premedisineres med antiemetika og tilstrekkelig hydrering ved administrering av cisplatin. Profylaktisk G-CSF bør gis for å redusere risikoen for hematologisk toksisitet (se også Dosejustering under behandling).

Kreft i hode og hals

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

- Induksjonsbehandling med kjemoterapi etterfulgt av radioterapi (TAX 323) For induksjonsbehandling av inoperabel lokalt avansert plateepitelkarsinom i hode og hals (SCCHN), er anbefalt dose docetaxel 75 mg/m² gitt som 1 times infusjon, etterfulgt av cisplatin 75 mg/m² gitt i løpet av 1 time, på dag 1, etterfulgt av 5-fluorouracil som en kontinuerlig infusjon med 750 mg/m² daglig i fem dager. Dette regimet administreres hver tredje uke i fire sykluser. Etter kjemoterapi bør pasientene få radioterapi
- Induksjonsbehandling med kjemoterapi etterfulgt av kjemoradioterapi (TAX 324) For induksjonsbehandling av pasienter med lokalavansert (teknisk inoperabel, lav sannsynlighet for kirurgisk helbredelse, og med målsetting om organbevaring) plateepitelkarsinom i hode og hals (SCCHN), er anbefalt dose docetaxel 75 mg/m² gitt som 1 times intravenøs infusjon første dag, etterfulgt av cisplatin 100 mg/m²-infusjon gitt i løpet av 30 minutter til 3 timer, etterfulgt av 5-fluorouracil som en kontinuerlig infusjon med 1000 mg/m²/dag fra dag 1 til dag 4. Dette regimet administreres hver tredje uke i 3 sykluser. Etter kjemoterapi bør pasientene få kjemoradioterapi

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

Dosejustering under behandling :

Generelt

Docetaxel bør gis ved antall nøytrofile granulocytter $\geq 1,5 \times 10^9/l$. Hos pasienter med enten febril nøytropeni, antall nøytrofile granulocytter $< 0,5 \times 10^9/l$ i mer enn en uke, alvorlige eller kumulative hudreaksjoner eller alvorlig perifer neuropati under docetaxelbehandling, reduseres dosen fra 100 mg/m² til 75 mg/m² eller fra 75 til 60 mg/m². Hvis pasienten fortsetter å vise disse reaksjoner ved 60 mg/m², bør behandlingen avbrytes.

Adjuvant behandling ved brystkreft

Primær G-CSF-profylakse skal vurderes hos pasienter som mottok docetaxel-, doksorubicin- og cyclofosamid (TAC) adjuvant behandling for brystkreft. Pasienter som opplever febril nøytropeni og/eller infeksjoner som følge av nøytropeni, skal få docetaxel-dosen redusert til 60 mg/m² i alle etterfølgende sykluser (se punkt 4.4 og 4.8). For pasienter som opplever grad 3 eller 4 stomatitt, bør det foretas en dosereduksjon til 60 mg/m².

I kombinasjon med cisplatin

For pasienter som initialt har fått docetaxel 75 mg/m² i kombinasjon med cisplatin og hvor nadir for trombocytter under tidligere kurer var $< 25 \times 10^9/l$ eller hos pasienter som fikk febrile nøytropenier eller

alvorlige toksiske reaksjoner av ikke-hematologisk årsak, skal dosen av docetaxel i påfølgende behandlingssykluser reduseres til 65 mg/m². For dosejustering av cisplatin, se den aktuelle korresponderende preparatomtale.

I kombinasjon med kapecitabin

- Se preparatomtalen til kapecitabin for endring av kapecitabin-dosen.
- Ved første forekomst av toksisitet Grad 2 som vedvarer til tidspunkt for neste docetaxel/kapecitabin-behandling, skal behandlingen utsettes til toksisiteten er diagnostisert som Grad 0-1, for så å starte opp igjen med 100 % av den opprinnelige dosen.
- Ved andre forekomst av toksisitet Grad 2, eller første forekomst av toksisitet Grad 3, ved hvilket som helst tidspunkt av behandlingen, skal behandlingen utsettes til toksisiteten er diagnostisert som Grad 0-1, og startes opp igjen med docetaxel 55 mg/m².
- Ved ytterligere forekomst av toksisitet, eller toksisitet Grad 4, skal doseringen med docetaxel avsluttes.

For dosejustering av trastuzumab, se egen preparatomtale.

I kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil:

Hvis en episode med febril nøyttropeni, langvarig nøyttropeni eller infeksjoner som følge av nøyttropeni oppstår til tross for at G-CSF gis, skal docetaxeldosen reduseres fra 75 til 60 mg/m². Hvis påfølgende episoder med komplisert nøyttropeni oppstår skal docetaxeldosen reduseres fra 60 til 45 mg/m². Ved trombocytopeni Grad 4 skal docetaxeldosen reduseres fra 75 til 60 mg/m². Nye sykluser med docetaxel bør ikke gis før antall nøyttrofile er økt til > 1500 celler/mm³ og antall blodplater er økt til > 100 000 celler/mm³. Behandlingen skal avsluttes hvis slike toksiske effekter vedvarer (se pkt. 4.4).

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

Bivirkning	Dosejusteringer
Diaré grad 3	Første episode: reduser 5-FU-dosen med 20 %. Andre episode: reduser docetaxel-dosen med 20 %.
Diaré grad 4	Første episode: reduser docetaxel-dosen og 5-FU-dosen med 20 %. Andre episode: avbryt behandlingen.
Stomatitt/mukositt grad 3	Første episode reduser 5-FU-dosen med 20 %. Andre episode: 5-FU gis ikke under noen av de påfølgende sykluser. Tredje episode: reduser docetaxel-dosen med 20 %.
Stomatitt/mukositt grad 4	Første episode: 5-FU gis ikke under noen av de påfølgende sykluser. Andre episode: reduser docetaxel-dosen med 20 %.

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

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

Spesielle pasientgrupper:

Pasienter med nedsatt leverfunksjon:

Basert på farmakokinetiske data for docetaxel 100 mg/m² som monoterapi hos pasienter med forhøyede transaminaser (ALAT og/eller ASAT) > 1,5 ganger øvre referanseverdi (ULN) og samtidig forhøyet alkalisk fosfatase > 2,5 ganger øvre referanseverdi, er anbefalt dose docetaxel 75 mg/m² (se pkt. 4.4 og 5.2). Hos pasienter med forhøyet serumbilirubin og/eller ASAT og ALAT > 3,5 ganger øvre referanseverdi og samtidig ALP > 6 ganger øvre referanseverdi, kan dosereduksjon ikke anbefales, og docetaxel bør ikke gis unntatt på streng indikasjon. Pasienter med ALAT og/eller ASAT > 1,5 × ULN assosiert med alkalisk fosfatase > 2,5 × ULN, og bilirubin > 1 × ULN ble ekskludert i pivotalstudien for kombinasjonsbehandling med cisplatin og 5-fluorouracil ved adenokarsinom i ventrikkel. For disse pasientene kan ingen dosereduksjoner anbefales, og docetaxel skal ikke gis med mindre det er strengt indisert. Det foreligger ingen data for kombinasjonsregimer med docetaxel hos pasienter med nedsatt leverfunksjon for de andre indikasjonene.

Barn:

Sikkerheten og effektiviteten for docetaxel ved nasopharyngeal karsinom hos barn fra 1 år til under 18 år, har enda ikke blitt undersøkt.

Det er ingen relevant bruk av docetaxel for barn for indikasjonene brystkreft, ikke-småcellet lungekreft, prostatakreft, gastrisk karsinom og kreft i hode og hals, bortsett fra mindre differensiert nasopharyngeal karsinom type II og III.

Eldre:

Basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse, foreligger det ingen spesielle doseringsanbefalinger hos eldre.

Ved kombinasjonsbehandling med kapecitabin hos personer som er 60 år eller eldre, er det anbefalt at startdosen kapecitabin reduseres til 75 % (se preparatomtalen til kapecitabin).

4.3. Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene.

Docetaxel skal ikke brukes hos pasienter med nøytrofile granulocytter lavere enn $1,5 \times 10^9/l$.

Docetaxel skal ikke brukes hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon da ingen data foreligger (se pkt. 4.2 og 4.4).

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

4.4. Advarsler og forsiktighetsregler

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

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

Hematologi

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

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

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

Hos pasienter som behandles med docetaxel i kombinasjon med doksrubicin og cyklofosamid (TAC), forekom febril nøytropeni og infeksjoner som følge av nøytropeni, sjeldnere hos de som fikk profylaktisk G-CSF. Primærprofylakse G-CSF skal vurderes for pasienter som får adjuvant behandling med TAC for brystkreft, for å redusere risikoen for komplisert nøytropeni (febril nøytropeni, langvarig nøytropeni og infeksjoner som følge av nøytropeni). Pasienter som gis TAC skal overvåkes nøye (se pkt. 4.2 og 4.8).

Hypersensitivitetsreaksjoner

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

Hudreaksjoner

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

Væskeretensjon

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

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

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

Pasienter med ALAT og/eller ASAT $> 1,5 \times \text{ULN}$ assosiert med alkalisk fosfatase $> 2,5 \times \text{ULN}$, og bilirubin $> 1 \times \text{ULN}$ ble ekskludert i pivotal studien for kombinasjonsbehandling med cisplatin og 5-fluorouracil ved adenokarsinom i ventrikkel. For disse pasientene kan ingen dosereduksjoner anbefales, og docetaxel skal ikke gis med mindre det er strengt indisert.

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

Pasienter behandlet med docetaxel 100 mg/m^2 som monoterapi, og som har serum transaminaser (ALAT og/eller ASAT) $> 1,5$ ganger øvre normalverdi og samtidig serum alkalisk fosfatase $> 2,5$

ganger øvre normalverdi, har økt risiko for å utvikle alvorlige bivirkninger. Dette innbefatter behandlingsrelatert død, herunder sepsis og potensielt fatale gastrointestinale blødninger, videre febril nøytropeni, infeksjoner, trombocytopeni, stomatitt og asteni. Anbefalt dose docetaxel er derfor 75 mg/m² hos pasienter med forhøyede leververdier. Leververdier bør måles før oppstart av behandling samt før hver behandlingssyklus (se pkt. 4.2).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

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

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

Hjertetoksisitet

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

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

Annet

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

Ytterligere forsiktighetsregler ved adjuvant behandling av brystkreft

Komplisert nøytropeni

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

Gastrointestinale reaksjoner

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

Hjertesvikt

Pasienter må overvåkes med hensyn til symptomer på hjertesvikt mens behandling pågår og i oppfølgingsperioden etter behandling.

Leukemi

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

Pasienter med 4+ lymfeknuter

Nytte/risiko-forholdet for TAC hos pasienter med spredning til 4 eller flere lymfeknuter var ikke fullstendig avklart ved tidspunktet for interimanalysen (se pkt. 5.1).

Eldre pasienter

Det er begrenset tilgang på data for docetaxel i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosamid for pasienter >70 år.

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

og perifert ødem var $\geq 10\%$ høyere hos pasienter som var 75 år eller eldre sammenlignet med pasienter yngre enn 65 år.

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

Etanol

Dette produktet inneholder små mengder etanol (alkohol), mindre enn 100 mg per dose.

4.5. Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

Docetaxel er sterkt proteinbundet ($> 95\%$). Eventuelle *in vivo*interaksjoner mellom docetaxel og andre legemidler er ikke undersøkt. Imidlertid har *in vitro*interaksjoner med sterkt proteinbundne legemidler som erytromycin, difenhydramin, propranolol, propafenone, fenytoin, salicylat, sulfametoxazol og natriumvalproat, ikke vist å påvirke proteinbindingen av docetaxel. Deksametason er heller ikke vist å påvirke proteinbindingen av docetaxel. Docetaxel påvirker ikke bindingen av digitoksin.

Docetaxel, doksorubicin og cyklofosamid påvirker ikke hverandres farmakokinetikk ved samtidig administrering. Begrensede data fra en enkelt ukontrollert studie tyder på en interaksjon mellom docetaxel og karboplatin. Clearance av karboplatin var økt med om lag 50% i kombinasjon med docetaxel sammenlignet med karboplatin monoterapi.

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

Docetaxel bør administreres med forsiktighet til pasienter som samtidig får potente CYP3A4-hemmere (f.eks. proteasehemmere som ritonavir, azolfungicider som ketokonazol eller itrakonazol). En interaksjonsstudie utført på pasienter som får ketokonazol og docetaxel viste at clearance av docetaxel ble redusert til halvparten av ketokonazol, sannsynligvis fordi metabolismen av docetaxel bruker CYP3A4 som hovedomsetningsvei (den eneste). Redusert toleranse av docetaxel kan forekomme selv ved lave doser.

4.6. Graviditet og amming

Ingen klinisk erfaring foreligger ved behandling av gravide kvinner. Docetaxel er vist å være både embryotoksisk og føtotoksisk hos kaniner og rotter samt å redusere fertiliteten hos rotter. Som for andre cytostatika, kan docetaxel forårsake skade på fosteret hvis det gis til gravide kvinner. Av den grunn må docetaxel ikke brukes under svangerskapet med mindre det klart indikeres.

Kvinner i fertil alder/prevensjon:

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

En effektiv prevensjon bør brukes under behandlingen.

I ikke-kliniske studier har docetaxel genotoksiske virkninger og kan endre mannens fertilitet (se pkt. 5.3). Derfor rådes menn som behandles med docetaxel til ikke å prøve å bli far i løpet av behandlingen og opptil 6 måneder etter behandlingen og til å søke råd om spermoppbevaring før behandlingen.

Amming

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

4.7. Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8. Bivirkninger

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

- 1312 hhv. 121 pasienter som fikk 100 mg/m² hhv. 75 mg/m² docetaxel som monoterapi,
- 258 pasienter som fikk docetaxel i kombinasjon med doksorubicin,
- 406 pasienter som fikk docetaxel i kombinasjon med cisplatin,
- 92 pasienter som fikk docetaxel i kombinasjon med trastuzumab,
- 255 pasienter som fikk docetaxel i kombinasjon med kapecitabin,
- 332 pasienter som fikk docetaxel i kombinasjon med prednison eller prednisolon (klinisk signifikante behandlingsrelaterte bivirkninger er oppført),
- 1276 pasienter (744 og 532 i henholdsvis TAX 316 og GEICAM 9805) som fikk docetaxel i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosfamid (klinisk signifikante behandlingsrelaterte bivirkninger er oppført).
- 300 pasienter med adenokarsinom i ventrikkelen (221 pasienter i fase III og 79 pasienter i fase II) som ble behandlet med docetaxel i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil (klinisk viktige bivirkninger som er relatert til behandlingen er beskrevet).
- 174 og 251 hode-hals kreft pasienter som ble behandlet med docetaxel i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil (klinisk viktige bivirkninger som er relatert til behandlingen er beskrevet).

Disse bivirkningene er beskrevet ved bruk av NCI Common Toxicity Criteria (grad 3 = G3; grad 3-4 = G3/4; grad 4 = G4) og ved COSTART-termene og MedDRA-termene. Frekvensene er definert som: svært vanlige (> 1/10),

vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

De vanligst rapporterte bivirkningene av Docefrez gitt alene er: nøyotropeni (reversibel og ikke kumulativ; nadir inntraff etter en mediantid på 7 dager, mens median varighet av alvorlig nøyotropeni (< 500 celler/mm³) var 7 dager), anemi, alopeci, kvalme, brekninger, stomatitt, diaré og asteni.

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

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

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

Følgende bivirkninger observeres ofte ved bruk av docetaxel:

Forstyrrelser i immunsystemet

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

Nevrologiske sykdommer

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

Hud- og underhudssykdommer

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

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Lokale reaksjoner på infusjonsstedet var vesentlig av mild natur, og omfattet hyperpigmentering, inflammasjon, rødhet eller tørrhet i huden, flebitter, ekstravasering og oppsvelling av venen.

Væskeretensjon inkluderer hendelser som perifert ødem og mer sjelden pleural effusjon, pericardial effusjon, ascites og vektøkning. Det perifere ødemet begynner vanligvis i nedre ekstremiteter og kan bli generalisert med en vektøkning på 3 kg eller mer. Væskeretensjon er kumulativ i insidens og alvorlighetsgrad (se pkt. 4.4.).

Docefrez 100 mg/m² som monoterapi:

MedDRA system Organklasser	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger	Mindre vanlige bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjoner (G3/4: 5,7 %; inkludert sepsis og pneumoni, fatalt hos 1,7 %)	Infeksjon assosiert med G4 nøytropeni (G3/4: 4,6 %)	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni (G4: 76,4 %); anemi (G3/4: 8,9 %); febril nøytropeni	Trombocytopeni (G4: 0,2 %)	
Forstyrrelser i immunsystemet	Hypersensitivitet (G3/4: 5,3 %)		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi		
Nevrologiske sykdommer	Perifer sensorisk nevropati (G3: 4,1 %); perifer motorisk nevropati (G3/4: 4 %); smaksforstyrrelser (alvorlig 0,07 %)		
Hjertesykdommer		Arytmier (G3/4: 0,7 %)	Hjertesvikt
Karsykdommer		Hypotensjon; hypertensjon; blødninger	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné (alvorlig 2,7 %)		
Gastrointestinale sykdommer	Stomatitt (G3/4: 5,3 %); diaré (G3/4: 4 %); kvalme (G3/4: 4 %); oppkast (G3/4: 3 %)	Obstipasjon (alvorlig 0,2 %); abdominale smerter (alvorlig 1 %); gastrointestinal blødning (alvorlig 0,3 %)	Øsofagitt (alvorlig: 0,4 %)
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi; hudreaksjoner (G3/4: 5,9 %); neglforandringer (alvorlig 2,6 %)		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi (alvorlig 1,4 %)	Artralgi	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Væskeretensjon (alvorlig: 6,5 %); asteni (alvorlig 11,2 %)	Reaksjoner på infusjonsstedet; brystsmerter uten	

	%) smerter	relasjon til hjerte (alvorlig 0,4 %)	
Undersøkelser		G3/4 Økt bilirubin i blod (< 5 %); G3/4 økt alkalisk fosfatase i blod (< 4 %); G3/4 økt ASAT (< 3 %); G3/4 økt ALAT (< 2 %)	

Sykdommer i blod eller lymfatiske organer

Sjeldne: blødninger assosiert med G3/4 trombocytopeni.

Nevrologiske sykdommer

Data fra pasienter behandlet med docetaxel 100 mg/m² som monoterapi viser at nevrotoksiske symptomer var reversible hos 35,3 % av pasientene. Reaksjonene reverserte spontant innen 3 måneder.

Hud -og underhudssykdommer

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

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Median kumulativ dose ved avbrutt behandling var mer enn 1000 mg/m² og mediantid til reversering av væskeretensjonen var 16,4 uker (0-42 uker). Moderat og alvorlig væskeretensjon inntrådte senere hos pasienter som fikk premedikasjon (median kumulativ dose: 818,9 mg/m²) sammenlignet med pasienter som ikke fikk premedikasjon (median kumulativ dose: 489,7 mg/m²). Tidlig inntreden av væskeretensjon er imidlertid rapportert hos enkelte pasienter.

Docefrez 75 mg/m² som monoterapi:

MedDRA system organklasser	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjoner (G3/4: 5 %)	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni (G4: 54,2 %); anemi (G3/4: 10,8 %); trombocytopeni (G4: 1,7 %)	Febril nøytropeni
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet (ingen alvorlig)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi	
Nevrologiske sykdommer	Perifer sensorisk nevropati (G3/4: 0,8 %)	Perifer motorisk nevropati (G3/4: 2,5 %)
Hjertesykdommer		Arytmier (ingen alvorlig);
Karsykdommer		Hypotensjon
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme (G3/4: 3,3 %);	Obstipasjon

	stomatitt (G3/4: 1,7 %); oppkast (G3/4: 0,8 %); diaré (G3/4: 1,7 %)	
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi; Hudreaksjoner (G3/4: 0,8 %)	Neglforandringer (alvorlig 0,8 %)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Myalgi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni (alvorlig 12,4 %); væskeretensjon (alvorlig 0,8 %); Smerter	
Undersøkelser		G3/4 Økt bilirubin i blod (< 2 %)

Docefrez 75 mg/m² i kombinasjon med doksorubicin:

MedDRA system organklasser	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger	Mindre vanlige bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjon (G3/4: 7,8 %)		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni (G4: 91,7 %); anemi (G3/4: 9,4 %); febril nøytropeni; trombocytopeni (G4: 0,8 %)		
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet (G3/4: 1,2 %)	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Anoreksi	
Nevrologiske sykdommer	Perifer sensorisk nevropati (G3: 0,4 %)	Perifer motorisk nevropati (G3/4: 0,4 %)	
Hjertesykdommer		Hjertesvikt; arytmi (ingen alvorlig)	
Karsykdommer			Hypotensjon
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme (G3/4: 5 %); stomatitt (G3/4: 7,8 %); diaré (G3/4: 6,2 %); oppkast (G3/4: 5 %); obstipasjon		
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi; neglforandringer (alvorlig 0,4 %); Hudreaksjoner (ingen alvorlig)		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Myalgi	

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni (alvorlig 8,1 %); væskeretensjon (alvorlig 1,2 %); smerter	Reaksjoner på infusjonsstedet	
Undersøkelser		G3/4 Økt bilirubin i blod (< 2,5 %); G3/4 økt alkalisk fosfatase i blod (< 2,5 %)	G3/4 Økt ASAT (< 1 %); G3/4 økt ALAT (< 1 %)

Docefrez 75 mg/m² i kombinasjon med cisplatin:

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

	(alvorlig 0,7 %); feber (G3/4: 1,2 %)		
Undersøkelser		G3/4 Økt bilirubin i blod (2,1 %); G3/4 økt ALAT (1,3 %)	G3/4 Økt ASAT (0,5 %); G3/4 økt alkalisk fosfatase i blod (0,3 %)

Docefrez 100 mg/m² i kombinasjon med trastuzumab:

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

Docefrez 100 mg/m² i kombinasjon med trastuzumab:

MedDRA system organklasser	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger
	≥ 10% av pasientene	≥ 1 til < 10% av pasientene
Undersøkelser	Vektøkning	
Hjertesykdommer		Hjertesvikt
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni (G3/4: 32 %); febril nøytropeni (inkluderer nøytropeni assosiert med feber og bruk av antibiotika) eller neutropen sepsis	
Nevrologiske sykdommer	Parestesier; hodepine; smaksforstyrrelser; hypoestesier	
Øyesykdommer	Økt tårevæskeutskillelse; konjunktivitt	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Neseblødning; smerter i svelg og strupe; nasofaryngitt; dyspné; Hoste; rennende nese	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme; diaré; oppkast; obstipasjon; stomatitt; dyspepsi; abdominale smerter	
Hud -og underhudssykdommer	Alopesi; erytem; utslett; neglforandringer	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi; artralgi; smerter i ekstremitetene; skjelettsmerter; ryggsmerter	
Stoffskifte –og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi	
Karsykdommer	Lymfødem	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni; perifert ødem; feber; tretthet; betennelse i slimhinnene; smerter; influensalignende symptomer; brystsmerter; kuldegysninger	Letargi
Psykiatriske lidelser	Insomni	

Hjertesykdommer

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

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Svært vanlige: Pasienter som fikk både trastuzumab og docetaxel hadde økt hematologisk toksisitet sammenlignet med pasienter som kun fikk docetaxel (grad 3/4 nøytropeni 32 % henholdsvis 22 % ifølge NCICTC kriteriene). Dette er trolig et underestimat siden 100 mg/m² docetaxel som monoterapi er kjent å gi nøytropeni hos 97 % av pasientene, 76 % grad 4, basert på blodverdier etter nadir. Insidensen av febril nøytropeni/neutropen sepsis var også økt hos pasienter med trastuzumab pluss docetaxel (23 % vs. 17 % hos pasienter behandlet med docetaxel alene).

Docefrez 75 mg/m² i kombinasjon med kapecitabin:

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

Docefrez 75 mg/m² i kombinasjon med prednison eller prednisolon:

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

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi (G3/4: 0,6 %)	
Nevrologiske sykdommer	Perifer sensorisk nevropati (G3/4: 1,2 %); smaksforstyrrelser (G3/4: 0 %)	Perifer motorisk nevropati (G3/4: 0 %)
Øyesykdommer		Økt tårevæskeutskillelse (G3/4: 0,6 %)
Hjertesykdommer		Nedsatt venstre ventrikkelfunksjon (G3/4: 0,3 %)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Neseblødning (G3/4: 0 %); dyspné (G3/4: 0,6 %); hoste (G3/4: 0 %)
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme (G3/4: 2,4 %); diaré (G3/4: 1,2 %); stomatitt/faryngitt (G3/4: 0,9 %); oppkast (G3/4: 1,2 %)	
Hud- og underhudssykdommer	Alopeci; neglforandringer (ingen alvorlig)	Utslett med hudavflassing (G3/4: 0,3 %)
Sykdommer i muskler og bindevev		Artralgi (G3/4: 0,3 %); myalgi (G3/4: 0,3 %)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Tretthet (G3/4: 3,9 %); væskeretensjon (alvorlig 0,6 %)	

Adjuvant behandling med Docefrez 75 mg/m² i kombinasjon med doksrubicin og cyklofosamid hos pasienter med lymfeknutepositiv (TAX 316) og lymfeknutenegativ (GEICAM 9805) brystkreft - oppsamlede data

MedDRA system organklasser	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger	Mindre vanlige bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjon (G3/4: 2,4 %); nøyttropen infeksjon. (G3/4 2.7%).		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Anemi (G3/4: 3 %); nøyttropeni (G3/4: 59,2 %); trombocytopeni (G3/4: 1,6 %); febril nøyttropeni (G3/4: NA)		
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet (G3/4: 0,6 %)	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi (G3/4: 1,5 %)		
Nevrologiske sykdommer	Smaksforstyrrelser (G3/4: 0,6 %);	Perifer motorisk nevropati	Synkope (G3/4: 0 %) nevrotoksiske

	perifer sensorisk nevropati (G3/4: 0,1 %)	(G3/4: 0 %);	symptomer (G3/4: 0 %); Søvnighet (G3/4: 0%)
Øyesykdommer	Konjunktivitt (G3/4: <0,1 %)	Økt tårevæskeutskillelse (G3/4: 0,1 %);	
Hjertesykdommer		Arytmi (G3/4: 0,2 %)	
Karsykdommer	Blodutredning (G3/4: 0,5 %)	Hypotensjon (G3/4: 0 %) Flebitt (G3/4: 0 %)	Lymfødem (G3/4: 0 %)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Hoste (G3/4: 0 %)	
Gastrointestinale sykdommer	Hoste (G3/4: 5,0 %); stomatitt (G3/4: 6,0 %); oppkast (G3/4: 4,2 %); diaré (G3/4: 3,4 %); obstipasjon (G3/4: 0,5 %)	Abdominale smerter (G3/4: 0,4 %)	
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi (G3/4: <0,1 %); hudsykdom (G3/4: 0,6 %); neglforandringer (G3/4: 0,4 %)		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi (G3/4: 0,7 %); artralgi (G3/4: 0,2 %)		
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Amenoré (G3/4: NA)		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni (G3/4: 10,0 %); feber (G3/4: NA); perifert ødem (G3/4: 0,42 %)		
Undersøkelser	Reduksjon eller økning i kroppsvekt (G3/4: 0,3 %)	Økning i kroppsvekt (G3/4: 0 %); Reduksjon i kroppsvekt (G3/4: 0,2 %)	

Nevrologiske sykdommer

Nevrosensoriske reaksjoner ble observert som vedvarende hos 12 av 83 pasienter av de 73 pasientene som hadde perifer sensorisk nevropati, under oppfølging ved avslutning av kjemoterapi.

Hjertesykdommer

Hjertesvikt har blitt rapportert hos 18 av 1276 pasienter i oppfølgingsperioden. I den lymfeknutepositive studien (TAX316) døde én pasient i hver behandlingsarm som følge av hjertesvikt.

Hud- og underhudssykdommer

Alopesi ble observert som fortsatt vedvarende hos 25 av 736 pasienter med alopesi, under oppfølging ved avslutningen av kjemoterapi.

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Amenoré ble observert som fortsatt vedvarende hos 140 av 251 pasienter med amenoré, under oppfølging ved avslutningen av kjemoterapi.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Perifert ødem ble observert som fortsatt vedvarende hos 18 av 112 pasienter med perifert ødem, under oppfølging ved avslutning av kjemoterapi i studien TAX 316, mens lymfødem ble observert som fortsatt vedvarende hos 4 av 5 pasienter med lymfødem ved avslutning av kjemoterapi, i studien GEICAM 9805.

Akutt leukemi / myelodysplastisk syndrom

Med en median oppfølgingstid på 77 måneder forekom akutt leukemi hos 1 av 532 (0,2 %) pasienter som fikk docetaxel, doksrubicin og cyklofosamid, i GEICAM 9805-studien. Ingen tilfeller ble rapportert blant pasienter som fikk fluorouracil, doksrubicin og cyklofosamid. Ingen pasienter i noen av behandlingsgruppene var diagnostisert med myelodysplastisk syndrom.

Tabellen under viser at insidensen av grad 4 nøytropeni, febril nøytropeni og infeksjoner som følge av nøytropeni, ble redusert hos pasienter som fikk primær G-CSF-profylakse etter at den ble gjort obligatorisk i TAC-armen - GEICAM-studien.

Komplikasjoner som følge av nøytropeni hos pasienter som får TAC med eller uten primær G-CSF-profylakse

	<u>(GEICAM 9805)</u>	
	Uten primære G-CSF profylakse (n = 111) n (%)	Med primære G-CSF profylakse (n = 421) n (%)
Nøytropeni (Grad 4)	104 (93,7)	135 (32,1)
Febril nøytropeni	28 (25,2)	23 (5,5)
Nøytrophen infeksjon	14 (12,6)	21 (5,0)
Nøytrophen infeksjon (grad 3-4)	2 (1,8)	5 (1,2)

Docefrez 75 mg/m² i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil ved adenokarsinom i ventrikkelen:

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

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

Sykdommer i blod og lymfatiske organer:

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

Docefrez 75 mg/m² i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil mot kreft i hode og hals:

- Induksjonskjemoterapi etterfulgt av radioterapi (TAX 323)

MedDRA system organklasser	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger	Mindre vanlige bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjon (G3/4: 6,3 %) Nøytropen infeksjon		
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)		Kreftsmerte (G3/4: 0,6 %)	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni (G3/4: 76,3 %); Anemi (G3/4: 9,2 %); Trombocytopeni (G3/4: 5,2 %)		
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet (ingen alvorlig)	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi (G3/4: 0,6 %)		
Nevrologiske sykdommer	Nedsatt smakssans/Parosmia Perifer sensorisk nevropati (G3/4: 0,6 %)	Svimmelhet	
Øyesykdommer		Økt tårevæskeutskillelse Konjunktivitt	
Sykdommer i øre og labyrint		Nedsatt hørsel	
Hjertesykdommer		Myokard iskemi (G3/4: 1,7 %)	Arytmi (G3/4: 0,6 %)
Karsykdommer		Venøs lidelse (G3/4: 0,6 %)	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme (G3/4: 0,6 %); Stomatitt (G3/4: 4,0 %); Diaré (G3/4: 2,9 %); Oppkast (G3/4: 0,6 %)	Obstipasjon; Øsofagitt/dysfagi/smerter ved svelging (G3/4: 0,6 %). Abdominale smerter Dyspepsi Gastrointestinal blødning (G3/4: 0,6 %)	

Hud- og underhudssykdommer	Alopesi (G3/4: 10,9 %)	Kløende utslett Tørr hud Hudavskalling (G3/4: 0,6 %)	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Myalgi (G3/4: 0,6 %)	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Letargi (G3/4: 3,4 %) Feber (G3/4: 0,6 %); Væskeretensjon; Ødem		
Undersøkelser		Vektøkning	

- Induksjonsterapi etterfulgt av kjemoradioterapi (TAX 324)

MedDRA system organklasser	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger	Mindre vanlige bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjon (G3/4: 3,6 %)	Nøytropen infeksjon	
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)		Kreftsmerte (G3/4: 1,2 %)	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni (G3/4: 83,5 %); Anemi (G3/4: 12,4 %); Trombocytopeni (G3/4: 4,0 %) Febril nøytropeni	Febril nøytropeni	
Forstyrrelser i immunsystemet			Hypersensitivitet
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi (G3/4: 12,0 %)		
Nevrologiske sykdommer	Nedsatt smakssans/Parosmia (G3/4: 0,4 %) Perifer sensorisk nevropati (G3/4: 1,2 %)	Svimmelhet (G3/4: 2,0 %) Perifer motorisk nevropati (G3/4: 0,4 %)	
Øyesykdommer		Økt tårevæskeutskillelse	Konjunktivitt
Sykdommer i øre og labyrint	Nedsatt hørsel (G3/4: 1,2 %)		
Hjertesykdommer		Arytmi (G3/4: 2,0 %)	

Karsykdommer			Venøse lidelser
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme (G3/4: 13,9 %); Stomatitt (G3/4: 20,7 %); Oppkast (G3/4: 8,4 %) Diaré (G3/4: 6,8 %); Øsofagitt/dysfagi/smerter ved svelging (G3/4: 12,0 %). Obstipasjon; (G3/4: 0,4 %)	Dyspepsi (G3/4: 0,8 %) Abdominale smerter (G3/4: 1,2 %) Gastrointestinal blødning (G3/4: 0,4 %)	
Hud- og underhudssykdommer	Alopeci (G3/4: 4,0 %) Kløende utslett	Tørr hud Hudavskalling	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Myalgi (G3/4: 0,4 %)	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Letargi (G3/4: 4,0 %) Feber (G3/4: 3,6 %); Væskeretensjon; (G3/4: 1,2 %) Ødem(G3/4: 1,2 %)		
Undersøkelser	Vekttap		Vektøkning

Erfaring etter markedsføringstidspunkt:

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

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

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

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

Forstyrrelser i immunsystemet

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

Nevrologiske sykdommer

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

Øyesykdommer

Det er rapportert meget sjeldne tilfeller av forbigående synsforstyrrelser (flimring, lysglimt, synsfeltutfall) som typisk kan opptre i løpet av infusjonen med legemiddelet og i forbindelse med hypersensitivitetsreaksjoner. Reaksjonene var reversible etter avslutning av infusjonen.

Tilfeller av økt tårevæskeutskillelse, med eller uten konjunktivitt, er sjelden rapportert. Disse tilfellene er forårsaket av tårekanalobstruksjon som fører til rennende øyne.

Sykdommer i øre og labyrint

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

Hjertesykdommer

Sjeldne tilfeller av myokardinfarkt er rapportert.

Karsykdommer

Venøs tromboemboli er rapportert i sjeldne tilfeller.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Akutt respiratorisk distressyndrom, interstitiell pneumoni og lungefibrose er sjelden rapportert. Sjeldne tilfeller av strålingsindusert pneumonitt er blitt rapportert hos pasienter som samtidig mottar radioterapi.

Gastrointestinale sykdommer

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

Sykdommer i lever og galleveier

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

Hud- og underhudssykdommer

Meget sjeldne tilfeller av kutan lupus erythematosus og bulløse erupsjoner som erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse har vært rapportert med docetaxel. I noen tilfeller kan andre medvirkende faktorer ha bidratt til utviklingen av disse tilstandene.

Sklerodermallignende endringer, vanligvis innledet med perifert lymfødem, har vært rapportert med docetaxel.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Oppblussing av strålereaksjon, såkalt "radiation recall phenomenon", er rapportert i sjeldne tilfeller.

Væskeretensjon har ikke vært ledsaget av akutte episoder med oliguri eller hypotensjon. Dehydrering og lungeødem er rapportert i sjeldne tilfeller.

4.9. Overdosering

Det foreligger noen få rapporter vedrørende overdosering. Det er ingen kjent motgift ved overdosering av docetaxel.

Ved overdosering skal pasienten overvåkes på spesialavdeling og vitale funksjoner følges nøye. Ved overdosering kan en forverring av bivirkningene forventes. Sannsynlige komplikasjoner ved overdosering er benmargssupresjon, perifer neurotoksisitet samt mukositt. Pasientene bør behandles med G-CSF så snart som mulig etter at overdoseringen er oppdaget. Andre adekvate symptomlindrende tiltak bør iverksettes om nødvendig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Taxaner, ATC-kode: L01C D02

Prekliniske data

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

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

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

Kliniske data

Brystkreft

Docetaxel i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosfamid: adjuvant behandling

Pasienter med operabel lymfeknutepositiv brystkreft (TAX 316)

Data fra en multisenter, åpen, randomisert studie understøtter bruk av docetaxel som adjuvant behandling av pasienter med operabel lymfeknutepositiv brystkreft i aldersgruppen 18-70 år med Karnofsky funksjonstilstand ≥ 80 %. Etter stratifisering i henhold til antall lymfeknuter med spredning (1-3, 4+), ble 1491 pasienter randomisert til behandling med docetaxel 75 mg/m² gitt 1 time etter doksorubicin 50 mg/m² og cyklofosfamid 500 mg/m² (TAC), eller til doksorubicin 50 mg/m² etterfulgt av fluorouracil 500 mg/m² og cyklofosfamid 500 mg/m² (FAC). Begge regimer ble gitt hver tredje uke i 6 sykluser. Docetaxel ble administrert som en 1-times infusjon, mens alle andre preparater ble gitt som intravenøs bolus dag 1. G-CSF ble gitt som sekundærprofylakse til pasienter som opplevde komplisert nøytropeni (febril nøytropeni, langvarig nøytropeni eller infeksjoner). Pasienter i TAC-armen fikk antibiotikaprofylakse med ciprofloksacin 500 mg peroralt 2 ganger daglig i 10 dager med start dag 5 i hver syklus, eller tilsvarende regime. Etter siste kjemoterapikur fikk pasienter med positiv østrogen- og/eller progesteronreseptorstatus tamoksifen 20 mg daglig i inntil 5 år. Adjuvant stråleterapi ble forskrevet i henhold til den aktuelle institusjons retningslinjer, og ble gitt til 69 % av pasientene som fikk TAC og 72 % av pasientene som fikk FAC.

En interimanalyse ble foretatt etter en median oppfølgingstid på 55 måneder. Signifikant forlenget sykdomsfri overlevelse ble påvist i TAC-armen sammenlignet med FAC-armen. Insidensen av tilbakefall ved 5 år var redusert hos pasienter som fikk TAC sammenlignet med pasienter som fikk FAC (25 % henholdsvis 32 %), dvs. en absolutt risikoreduksjon på 7 % (p=0,001). Total overlevelse ved 5 år var også signifikant høyere med TAC sammenlignet med FAC (87 % hhv. 81 %), dvs. en absolutt reduksjon av risiko for død på 6 % (p=0,008). Subpopulasjoner av TAC-behandlede pasienter i henhold til prospektivt definerte viktige prognostiske faktorer ble analysert:

Subpopulasjon	Antall pasienter	Sykdomsfri overlevelse			Total overlevelse		
		“Hazard ratio”**	95% KI (konfidensintervall)	p=	“Hazard ratio”**	95% KI (konfidensintervall)	p=
Antall positive noder							
Overall	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

*et “hazard ratio” <1 indikerer at TAC er forbundet med forlenget sykdomsfri overlevelse og total overlevelse sammenlignet med FAC

Det kunne ikke påvises noen sikker nytteeffekt av TAC hos pasienter med spredning til 4 eller flere lymfeknuter (37 % av populasjonen) da interimanalysen ble gjennomført. Effekten ser ut til å være

mindre markert enn hos pasienter med spredning til 1-3 lymfeknuter. Nytte/risiko-forholdet for 4+ lymfeknuter var ikke fullstendig avklart på dette tidspunktet av analysen.

Pasienter med operabel lymfeknutenegativ brystkreft som kvalifiserer for kjemoterapi (GEICAM 9805)

Data fra en multisenter, åpen, randomisert studie understøtter bruk av docetaxel som adjuvant behandling for pasienter med operabel lymfeknutenegativ brystkreft som kvalifiserer for kjemoterapi. 1060 pasienter ble randomisert for å få enten docetaxel 75 mg/m² gitt 1 time etter doksrubicin 50 mg/m² og cyklofosamid 500 mg/m² (539 pasienter i TAC-arm), eller doksrubicin 50 mg/m² etterfulgt av fluorouracil 500 mg/m² og cyklofosamid 500 mg/m² (521 pasienter i FAC-arm) som adjuvant behandling for pasienter med operabel lymfeknutenegativ brystkreft med høy risiko for tilbakefall i henhold til 1998 St. Gallen-vilkår (tumorstørrelse > 2 cm og/eller negativ EF og PF og/eller høy histologisk/nukleær grad (grad 2 til 3) og/eller alder < 35 år). Begge regimer ble gitt hver tredje uke i 6 sykluser. Docetaxel ble administrert som en 1-times infusjon, mens alle andre preparater ble gitt intravenøst dag 1 hver tredje uke. Primærprofylakse G-CSF ble obligatorisk i TAC-armen etter at 230 pasienter ble randomisert. Insidensen av nøytropeni grad 4, febril nøytropeni og infeksjoner som følge av nøytropeni ble redusert blant pasienter som fikk primærprofylakse G-CSF (se punkt 4.8). I begge armene, etter siste kjemoterapikur fikk pasienter med ER+- og/eller PgR+-tumører, 20 mg tamoksifen én gang per dag i inntil 5 år. Adjuvant stråleterapi ble administrert i henhold til den aktuelle institusjons retningslinjer, og ble gitt til 57,3 % av pasientene som fikk TAC og 51,2 % av pasientene som fikk FAC.

Median varighet for oppfølging var 77 måneder. Det ble påvist signifikant forlenget sykdomsfri overlevelse i TAC-armen sammenlignet med FAC-armen. TAC-behandlede pasienter hadde 32 % lavere risiko for tilbakefall sammenlignet med de som ble behandlet med FAC (hazard ratio = 0,68, 95 % CI (0,49--0,93), p=0,01). Totaloverlevelse (OS) var også lengre i TAC-armen med TAC-behandlede pasienter, med en 24 % redusert risiko for død sammenlignet med FAC (hazard ratio = 0,76, 95 % CI (0,46--1,26, p = 0,29). Distribusjonen av OS var imidlertid ikke signifikant forskjellig mellom de 2 gruppene.

Subpopulasjoner av TAC-behandlede pasienter i henhold til prospektivt definerte viktige prognostiske faktorer ble analysert (se tabellen under):

Subpopulasjonsanalyse-Studie av adjuvant behandling hos pasienter med lymfeknutenegativ brystkreft (Intent-to-Treat Analysis)

Subpopulasjon	Antall pasienter i TAC-gruppe	Sykdomsfri overlevelse	
		“Hazard ratio”**	95 % KI
Overall	539	0.68	0.49-0.93
Alderskategori 1			
<50 år	260	0.67	0.43-1.05
≥50 år	279	0.67	0.43-1.05
Alderskategori 2			
<35 år	42	0.31	0.11-0.89
≥35 år	497	0.73	0.52-1.01
Hormonell reseptor status			
Negativ	195	0.7	0.45-1.1
Positiv	344	0.62	0.4-0.97
Tumorstørrelse			
≤2 cm	285	0.69	0.43-1.1
>2 cm	254	0.68	0.45-1.04
Histologisk grad			
Grad 1 (inkludert grad som ikke er vurdert)	64	0.79	0.24-2.6

Grad 2	216	0.77	0.46-1.3
Grad 3	259	0.59	0.39-0.9
Menopausestatus			
Før menopause	285	0.64	0.40-1
Etter menopause	254	0.72	0.47-1.12

* en hazard ratio (TAC/FAC) som er under 1, indikerer at TAC er knyttet til en lengre sykdomsfri overlevelse sammenlignet med FAC.

Undersøkende subgruppeanalyser om sykdomsfri overlevelse for pasienter som oppfyller St. Gallen-vilkårene av 2009 om kjemoterapi - (ITT-populasjon) ble utført og presenteres under

	<i>TAC</i>	<i>FAC</i>	Hazard ratio (TAC/FAC)	
Subgrupper	(n=539)	(n=521)	(95 % KI)	p-verdi
Oppfyller relativ indikasjon for kjemoterapi ^a				
Nei	18/214 (8.4%)	26/227 (11.5%)	0.796 (0.434 - 1.459)	0.4593
Ja	48/325 (14.8%)	69/294 (23.5%)	0.606 (0.42 - 0.877)	0.0072

TAC = docetaxel, doksrubicin og cyclofosfamid

FAC = 5-fluorouracil, doksorubicin og cyclofosfamid

CI = konfidensintervall; ER = østrogenreseptor

PR = progesteronreseptor

aER-/PR-negative eller grad 3 eller tumorstørrelse >5 cm

Estimert hazard ratio ble beregnet med Cox proporsjonale hazard-modell med behandlingsgruppe som faktor.

Docefrez som monoterapi

To randomiserte, sammenlignende fase III-studier ved metastaserende brystkreft er utført på totalt 326 pasienter som hadde sviktet på behandling med alkyleringsmidler samt 392 pasienter som hadde sviktet på antracyklinbehandling. Docetaxel ble gitt i en dose av 100 mg/m² hver tredje uke.

Hos pasienter som hadde sviktet på alkyleringsmidler, ble docetaxel sammenlignet med doksorubicin 75 mg/m² hver 3. uke. Responsraten var signifikant høyere hos docetaxelbehandlede pasienter sammenlignet med gruppen som fikk doksorubicin (52 % mot 37 %, p=0,01) og tid til respons ble også forkortet (12 uker mot 23 uker, p=0,007). Total overlevelsestid var imidlertid ikke signifikant forskjellig i de to behandlingsgruppene (docetaxel 15 måneder mot doksorubicin 14 måneder, p=0,38), og heller ikke tid til progresjon (docetaxel 27 uker mot doksorubicin 23 uker, p=0,54). Tre pasienter (2%) i docetaxelgruppen avbrøt behandlingen på grunn av væskeretensjon, mens 15 pasienter (9%) i doksorubicin-gruppen avbrøt behandlingen på grunn av kardiotoksisitet (tre tilfeller av fatal hjertesvikt).

Hos pasienter som hadde sviktet på antracykliner, ble docetaxel sammenlignet med en kombinasjon av mitomycin C (12 mg/m² hver 6. uke) og vinblastin (6 mg/m² hver 3. uke). Docetaxel økte responsraten (33 % mot 12 %, p<0,0001), forlenget tid til progresjon (19 uker mot 11 uker, p=0,0004) og forlenget total overlevelse (11 måneder mot 9 måneder, p=0,01).

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

En åpen, multisenter, randomisert fase III-studie ble utført for å sammenligne docetaxel monoterapi mot paklitaxel i behandling av avansert brystkreft hos pasienter hvis tidligere behandling inkluderte et antracyklin. Totalt 449 pasienter ble randomisert for enten å mottadocetaxel 100 mg/m² monoterapi som 1-times infusjon eller paklitaxel 175 mg/m² som 3-timers infusjon. Begge regimer ble administrert hver 3. uke. Uten å innvirke på primært endepunkt som var total responsrate (32 % mot 25 %, p=0,10), forlenget docetaxel mediantid til progresjon (24,6 uker mot 15,6 uker, p < 0,01) og median overlevelsestid (15,3 måneder mot 12,7 måneder, p=0,03). Flere grad 3-4 bivirkninger ble observert for docetaxel monoterapi (55,4 %) enn paklitaxel (23,0 %).

Docefrez i kombinasjon med doksorubicin

I en stor randomisert fase III-studie utført på 429 tidligere ubehandlede pasienter med metastatisk sykdom, ble doksorubicin 50 mg/m² i kombinasjon med docetaxel 75 mg/m² (AT) sammenlignet med doksorubicin 60 mg/m² i kombinasjon med cyklofosamid 600 mg/m² (AC). Begge regimer ble administrert dag 1 hver 3. uke.

- Tid til progresjon (TTP) var signifikant lenger i AT-armen sammenlignet med AC-armen, p=0,0138. Median TTP var 37,3 uker (95 % KI: 33,4 – 42,1) i AT-armen og 31,9 uker (95 % KI: 27,4 – 36,0) i AC-armen.
- Total responsrate (ORR) var signifikant høyere i AT-armen sammenlignet med AC-armen, p=0,009. ORR var 59,3 % (95 % KI : 52,8 – 65,9) i AT-armen mot 46,5 % (95 % KI: 39,8 – 53,2) i AC-armen. I foreliggende studie hadde AT-armen høyere forekomst av alvorlig nøytropeni (90 % mot 68,6 %), febril nøytropeni (33,3 % mot 10 %), infeksjon (8 % mot 2,4 %), diaré (7,5 % mot 1,4 %), asteni (8,5 % mot 2,4 %), og smerte (2,8 % mot 0 %) sammenlignet med AC-armen. På den annen side hadde AC-armen høyere forekomst av alvorlig anemi (15,8 % mot 8,5 %) enn AT-armen, og dessuten høyere forekomst av alvorlig hjertetoksisitet: hjertesvikt (3,8 % mot 2,8 %), absolutt reduksjon i LVEF \geq 20 % (13,1 % mot 6,1 %), samt absolutt reduksjon i LVEF \geq 30 % (6,2 % mot 1,1 %). Behandlingsrelatert død forekom hos én pasient i AT-armen (hjertesvikt) og hos 4 pasienter i AC-armen (1 septisk sjokk og 3 hjertesvikt). Livskvaliteten, målt via EORTC's spørreskjema, var på sammenlignbart nivå i begge armer, og var stabil gjennom behandlings- og oppfølgingsperioden.

Docefrez i kombinasjon med trastuzumab

docetaxel i kombinasjon med trastuzumab ble studert hos pasienter med metastaserende brystkreft der tumorcellene viste økt forekomst av HER2. Pasientene hadde ikke tidligere mottatt kjemoterapi for metastatisk sykdom. 186 pasienter ble randomisert til behandling med docetaxel (100 mg/m²) med eller uten trastuzumab; 60 % av disse hadde tidligere mottatt antracyklinholdig adjuvant kjemoterapi. docetaxel i kombinasjon med trastuzumab var effektivt uavhengig av om tidligere adjuvant behandling med antracykliner var gitt. Hovedtestmetoden for påvisning av positiv HER2-status i denne pivotale studien var immunhistokjemi (IHC). Et mindretall av pasientene ble testet ved hjelp av "fluorescence *in-situ*hybridisering" (FISH). I studien hadde 87 % av pasientene sykdom klassifisert som IHC 3+, og 95 % hadde sykdom klassifisert som IHC 3+ og/eller FISH-positiv. Effekteresultatene er sammenfattet i følgende tabell:

Parameter	Docetaxel plusstrastuzumab ¹	Docetaxel ¹
	n=92	n=94
Responsrate	61 %	34 %
(95 % KI)	(50-71)	(25-45)
Median responsvarighet (måneder)	11,4	5,1
	(9,2-15,0)	(4,4-6,2)

(95 % KI)		
Median TTP (måned)	10,6	5,7
(95 % KI)	(7,6-12,9)	(5,0-6,5)
Median overlevelse (måned)	30,5 ²	22,1 ²
(95 % KI)	(26,8-ne)	(17,6-28,9)

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

¹Fullstendig analyse (“intent-to-treat”)

²Estimert median overlevelse

Docefrez i kombinasjon med kapecitabin

Data fra en multisenter, randomisert, kontrollert fase III klinisk studie underbygger bruk av kapecitabin i kombinasjon med docetaxel ved behandling av pasienter med lokalavansert eller metastatisk brystkreft etter svikt av annen cytotoksisk kjemoterapi, inkludert et antracyklin. I denne studien ble 255 pasienter randomisert til behandling med docetaxel (75 mg/m² gitt som 1 times intravenøs infusjon hver 3. uke) og kapecitabin (1250 mg/m² to ganger daglig i to uker fulgt av 1 uke hvileperiode. 256 pasienter ble randomisert til behandling med docetaxel monoterapi (100 mg/m² gitt som 1 time intravenøs infusjon hver 3. uke). Overlevelse var høyere i docetaxel + kapecitabin gruppen (p=0,0126). Median overlevelse var 442 dager (docetaxel + kapecitabin) vs. 352 dager (docetaxel alene). Total objektiv responsrate for alle randomiserte pasienter (utprøvers vurdering) var 41,6 % (docetaxel + kapecitabin) vs. 29,7 % (docetaxel monoterapi); p=0,0058. Tid til progresjon var lenger i docetaxel + kapecitabin kombinasjonsgruppen (p < 0,0001). Mediantid til progresjon var 186 dager (docetaxel + kapecitabin) vs. 128 dager (docetaxel monoterapi).

Ikke-småcellet lungekreft

Pasienter som har mottatt tidligere kjemoterapi med eller uten strålebehandling

I en fase III-studie utført på tidligere behandlede pasienter, var tid til progresjon (TTP) og total overlevelse signifikant lenger for docetaxel ved 75 mg/m² sammenlignet med beste palliative behandling (TTP 12,3 uker vs. 7 uker). Ett års overlevelse var også signifikant lengre i docetaxelgruppen sammenlignet med beste palliative behandling (40 % vs. 16 %). Det var mindre behov for smertestillende medikamenter i form av morfin (p < 0,01), andre analgetika (p < 0,01), annen sykdomsrelatert medikasjon (p=0,06) og strålebehandling (p < 0,01) hos pasienter behandlet med 75 mg/m² docetaxel sammenlignet med pasienter som fikk beste palliative behandling.

Total responsrate var 6,8 % hos evaluerbare pasienter, og median varighet av respons var 26,1 uker.

Docefrez i kombinasjon med platinaforbindelser hos pasienter som ikke tidligere har fått kjemoterapi

1218 pasienter med inoperabel ikke-småcellet lungekreft stadium IIIB eller IV med Karnofsky funksjonsnivå på 70 % eller større og som ikke tidligere hadde fått kjemoterapi for denne tilstanden, ble i en fase IIIstudie randomisert til enten docetaxel (T) 75 mg/m² gitt som 1 times infusjon umiddelbart fulgt av cisplatin (Cis) 75 mg/m² gitt i løpet av 30-60 minutter hver 3. uke (TCis), docetaxel 75 mg/m² som en 1 times infusjon i kombinasjon med karboplatin (AUC 6 mg/ml x min) gitt i løpet av 30-60 minutter hver 3. uke, eller vinorelbin (V) 25 mg/m² gitt i løpet av 6-10 minutter på dagene 1, 8, 15, 22 fulgt av cisplatin 100 mg/m² gitt på dag 1 av sykluser gjentatt hver 4. uke.

Overlevelsesdata, mediantid til progresjon og responsrater for to behandlingsgrupper er illustrert i følgende tabell:

	TCis n=408	VCis n=404	Statistisk analyse
--	------------	------------	--------------------

Total overlevelse (Primært endepunkt)			
Median overlevelse (måned)	11,3	10,1	Hazard Ratio [†] : 1,122
Median overlevelse (måned)	11,3	10,1	“Hazard Ratio [†] ”: 1,122 [97,2 % KI: 0,937; 1,342]*
1-års overlevelse (%)	46	41	Differanse: 5,4 % [95 % KI: -1,1; 12,0]
2-års overlevelse (%)	21	14	Differanse: 6,2 % [95 % KI: 0,2; 12,3]
Median tid til progresjon (uker)	22,0	23,0	“Hazard Ratio [†] ”: 1,032 [95 % KI: 0,876; 1,216]
Responstrate (%)	31,6	24,5	Differanse: 7,1 % [95 % KI: 0,7; 13,5]

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

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

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

Prostatakreft

Sikkerhet og effekt av docetaxel i kombinasjon med prednison eller prednisolon hos pasienter med hormonrefraktær metastaserende prostatakreft ble undersøkt i en randomisert multisenter fase III-studie. Totalt

1006 pasienter med Karnofsky funksjonstilstand ≥ 60 ble randomisert til ett av følgende behandlingsregimer:

- docetaxel 75 mg/m² gitt hver tredje uke over 10 kurer.
- docetaxel 30 mg/m² gitt ukentlig de første 5 uker i en 6-ukers syklus, gjentatt i 5 behandlingssykluser.
- Mitoksantron 12 mg/m² gitt hver tredje uke over 10 kurer.
- Alle tre behandlingsregimer ble gitt i kombinasjon med prednison eller prednisolon 5 mg gitt sammenhengende to ganger daglig.

Pasienter som ble behandlet med docetaxel hver tredje uke viste signifikant lengre total overlevelse enn pasienter behandlet med mitoksantron. Levetidsforlengelsen som ble sett i gruppen behandlet med

ukentlig docetaxel var ikke statistisk signifikant sammenlignet med mitoksantron-gruppen. Effektendepunkter for docetaxel-gruppen sammenlignet med kontrollgruppen er oppsummert i tabellen nedenfor:

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

†Stratifisert logrank-test

*Terskel for statistisk signifikans=0,0175

**PSA: Prostataspesifikt antigen

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

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

Adenokarsinom i ventrikkel

En åpen, randomisert multisenterstudie ble utført for å vurdere sikkerhet og effekt av docetaxel i behandling av metastatisk adenokarsinom i ventrikkel, inklusiv adenokarsinom i den gastroøsofageale overgang. Pasientene hadde ikke tidligere fått kjemoterapi for metastatisk sykdom. Totalt 445 pasienter med Karnofsky funksjonsnivå (KPS) > 70 ble behandlet med enten docetaxel (T) (75 mg/m²

dag 1) i kombinasjon men cisplatin (C) (75 mg/m² dag 1) og 5-fluorouracil (F) (750 mg/m² daglig i 5 dager) eller cisplatin (100 mg/m² dag 1) og 5-fluorouracil (1000 mg/m² daglig i 5 dager). En behandlingssyklus varte 3 uker for TCF-armen og 4 uker for CF-armen. Median antall sykluser per pasient var 6 (med et spenn på 1-16) for TCF-armen og 4 (med et spenn på 1-12) for CF-armen. Tid til progresjon (TTP) var det primære endepunkt. I TCF-armen var risiko for progresjon redusert med 32,1 % og TTP signifikant lenger (p=0,0004). Total overlevelse var også lenger (p=0,0201) i TCF-armen, med en risikoreduksjon for dødt på 22,7 %.

Resultatene på effekt er oppsummert i tabellen:

Effekt av docetaxel i behandling av pasienter med adenokarsinom i ventrikkel

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

*Ikke-stratifisert logrank test

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

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

Totalt sett kom TCF-armen bedre ut når det gjaldt livskvalitet og kliniske fordeler. Tiden frem til 5% forverring av livskvalitet (målt ved QLQ-C30-spørreskjemaet, p=0,0121) og tiden frem til tydelig forverring av

Karnofsky funksjonsnivå (p=0,0088) var lenger for pasienter behandlet med TCF sammenlignet med de som ble behandlet med CF.

Kreft i hode og hals

Induksjonskemoterapi etterfulgt av radioterapi (TAX323)

Sikkerheten og effekten til docetaxel for induksjonsbehandling av pasienter med plateepitelkarsinom i hode og hals (SCCHN) ble evaluert i en fase III, multisenter, åpen, randomisert studie (TAX323). I denne studien ble 358 pasienter med inoperabel lokal avansert SCCHN, og WHO funksjonsstatus 0 eller 1, randomisert til en av to behandlingsarmer. Pasientene i docetaxel-armen fikk docetaxel 75 mg/m² etterfulgt av cisplatin (P) 75 mg/m² etterfulgt av 5-fluorouracil (F) 750 mg/m² daglig som en kontinuerlig infusjon i 5 dager. Dette regime ble gitt hver tredje uke i 4 sykluser til pasienter hvor det ble sett mild respons eller bedre (25 % reduksjon i bidimensjonal målt tumorstørrelse) etter 2 sykluser. Ved avsluttet kjemoterapi, med et minimumsintervall på 4 uker og et maksimumsintervall på 7 uker,

fikk pasienter med sykdom som ikke progredierte radioterapi (RT) i henhold til institusjonelle retningslinjer i 7 uker (TPF/RT). Pasientene i sammenlignings-armen fikk cisplatin (P) 100 mg/m² etterfulgt av 5-fluorouracil (F)1000 mg/m² daglig i 5 dager. Dette regime ble administrert hver tredje uke i fire sykluser, hos pasienter hvor det etter 2 sykluser ble observert en mild respons eller bedre ($\geq 25\%$ reduksjon i bidimensjonalt målt tumorstørrelse). Ved slutten av kjemoterapi, med et minimumsintervall på 4 uker og et maksimumsintervall på 7 uker, fikk pasienter med sykdom som ikke progredierte radioterapi i henhold til institusjonelle retningslinjer i 7 uker (PF/RT). Lokal regional terapi med stråling ble gitt enten med en konvensjonell fraksjon (1,8 Gy-2,0 Gy en gang daglig, 5 dager i uken for en total dose på 66 til 70 Gy) eller aksellererte/hyperfraksjonerte stråleterapiregimer (to ganger daglig, med minimum interfraksjonsintervall på 6 timer, 5 dager i uken). Totalt 70 Gy ble anbefalt for akselererte regimer og 74 Gy for hyperfraksjonerte skjema. Kirurgisk reseksjon var tillatt etter kjemoterapi, før eller etter radioterapi. Pasienter i TPF-armen fikk antibiotikaproylaks med ciprofloksacin 500 mg oralt to ganger daglig i 10 dager, med start på dag 5 i hver syklus, eller ekvivalent. Det primære endepunktet i denne studien, progresjonfri overlevelse (PFS), var signifikant lenger i TPF-armen sammenlignet med PF-armen, $p=0,0042$ (median PFS: 11,4 vs. 8,3 måneder respektivt) med en samlet median oppfølgingstid på 33,7 måneder. Median samlet overlevelse var også signifikant lenger i favør av TPF-armen sammenlignet med PF-armen (median samlet overlevelse: 18,6 vs. 14,5 måneder respektivt) med 28 % risiko reduksjon for død, $p=0,0128$. Resultater for effekt er presentert i tabellen under:

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

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

Et "Hazard ratio" på < 1 indikerer fordel av docetaxel+cisplatin+5-FU

*Cox-modell (justert for primær tumorlokalisering, T- og N-status samt WHO's funksjonstilstand)

**Logrank test

*** Chi-square test

Livskvalitetsparametere

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

Klinisk fordel parametere

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

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

- Induksjonskjemoterapi etterfulgt av kjemoradioterapi (TAX324)

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

Pasientene i docetaxel-armen fikk docetaxel (T) 75 mg/m² som 1 times intravenøs infusjon første dag, etterfulgt av cisplatin (P) 100 mg/m² gitt som intravenøs infusjon i løpet av 30 minutter til 3 timer, etterfulgt av 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m² daglig som en kontinuerlig intravenøs infusjon fra dag 1 til dag 4. Dette regimet ble administrert hver tredje uke i 3 sykluser. Pasienter med ikke-progredierende sykdom fikk kjemoradioterapi (CRT) i henhold til protokoll (TPF/CRT). Pasientene i sammenlignings-armen fikk cisplatin (P) 100 mg/m² som en 30 minutter til 3 timers intravenøs infusjon på dag 1 etterfulgt av en kontinuerlig intravenøs infusjon med 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m² fra dag 1 til dag 5. Dette regime ble administrert hver tredje uke i tre sykluser. Alle pasienter med ikke-progredierende sykdom fikk CRT i henhold til protokoll (PF/CRT).

Pasienter i begge behandlingsarmene skulle få 7 uker med CRT etter kjemoterapien med et minimumsintervall på 3 uker, men ikke lengre enn 8 uker etter start av siste syklus (dag 22 til dag 56 av siste syklus). Under radioterapien, ble karboplatin (AUC 1,5) gitt ukentlig som en 1-times intravenøs infusjon med et maksimum på 7 doser. Stråling ble gitt med høyspenningsutstyr ved å bruke en daglig fraksjon (2 Gy per dag, 5 dager per uke i 7 uker, med en totaldose på 70-72 Gy). Kirurgi av primærsvulsten eller i nakken kunne vurderes på alle tidspunkter etter avsluttet av CRT. Alle pasientene i docetaxelarmen fikk antibiotikaproylaks. Primærendepunktet for effekt i denne studien; totaloverlevelse (OS) var signifikant lengre ("log rank test", p=0.0058) i docetaxelgruppen sammenlignet med PF (median OS henholdsvis 70,6 versus 30,1 måneder), med en 30% risiko reduksjon i mortalitet sammenlignet med PF ("hazard ratio" (HR) = 0,70, 95% konfidens intervall (KI) = 0,54-0,90) med en total median oppfølgingstid på 41,9 måneder. Sekundært endepunkt, PFS, viste en 29% risikoreduksjon for progresjon eller død og 22 måneders bedring i median PFS (35,5 måneder for TPF og 13,1 for PF). Dette var også statistisk signifikant med HR lik 0,71; 95% KI 0,56-0,90; "log rank test" p=0,004. Effekterresultater er presentert i tabellen under:

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

ENDEPUNKT	Docetaxel+	Cis+5-FU
	Cis+5-FU	
	n=255	n=246

Median progresjonsfri overlevelse (måneder) (95% KI)	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
Hazard ratio (95% KI) *p-value	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Median PFS (måneder) (95% KI)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6-20,2)
Hazard ratio (95% KI) **p-value	0,71 (0,56-0,90) 0,004	
Best samlet respons på kjemoterapi (CR + PR) (%) (95% KI)	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
***p-value	0,070	
Best samlet respons (CR + PR) på studiebehandling (kjemoterapi +/- kjemoradioterapi) (%) (95% KI)	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
***p-value	0,209	

Et "hazard ratio" på < 1 indikerer fordel av docetaxel+Cisplatin+5-FU

* Ikke justert Log-rank test

** Ikke justert Log-rank test, ikke justert for multiple sammenligninger

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

NA Ikke relevant

5.2. Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetiske egenskaper av docetaxel er undersøkt i fase I-studier hos kreftpasienter i doseområdet 20-115 mg/m². Den farmakokinetiske profilen er doseuavhengig og forenlig med en tre-kompartmentsmodell, med halveringstider for α , β og γ -fasen på henholdsvis 4 minutter, 36 minutter og 11,1 time. Den lange halveringstiden i γ -fasen er delvis relatert til en relativt langsom redistribusjon av docetaxel fra perifere kompartments. Etter administrasjon av 100 mg/m² gitt som 1 times infusjon oppnås en maksimal plasmakonsentrasjon på 3,7 μ g/ml og en AUC på 4,6 timer μ g/ml. Totalclearance er gjennomsnittlig 21 l/time/m², og distribusjonsvolumet er ca. 113 l. Interindividuell variasjon i totalclearance var ca. 50 %. Proteinbindingsgrad > 95 %.

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

Analyse av populasjonsfarmakokinetikk er utført for 577 pasienter behandlet med docetaxel. De farmakokinetiske parametrene estimert ved hjelp av denne modellen ligger meget nær de verdier som er beregnet ut i fra fase I-studiene. Docetaxels farmakokinetikk påvirkes ikke av alder eller kjønn. Hos et lite antall pasienter (n=23) med laboratorieverdier som samsvarer med lett til moderat nedsatt leverfunksjon (ASAT, ALAT \geq 1,5 ganger øvre referanseverdi og samtidig alkaliske fosfataser \geq 2,5 ganger øvre referanseverdi) var totalclearance redusert med gjennomsnittlig 27 % (se pkt. 4.2).

Docetaxels clearance var ikke endret hos pasienter med mild til moderat væskeretensjon. Data for pasienter med alvorlig væskeretensjon er ikke tilgjengelig.

Når docetaxel brukes i kombinasjon med doksorubicin, influerer docetaxel ikke på clearance av doksorubicin eller plasmanivå av doksorubicinol (metabolitt av doksorubicin). Docetaxel, doksorubicin og cyklofosamid påvirker ikke hverandres farmakokinetikk ved samtidig administrering.

Fase I studier som evaluerte effekten av kapecitabin på docetaxels farmakokinetikk og vice versa viste ingen effekt av kapecitabin på docetaxels farmakokinetikk (C_{max} og AUC) og ingen effekt av docetaxel på farmakokinetikken til en relevant metabolitt av kapecitabin, 5'-DFURs.

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

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

Effekten av prednison på farmakokinetikken av docetaxel gitt sammen med standard premedikasjonsregime med deksametason er undersøkt hos 42 pasienter. Ingen effekt av prednison på docetaxels farmakokinetikk ble observert.

5.3. Prekliniske sikkerhetsdata

Karsinogentesting av docetaxel er ikke utført.

Docetaxel har vist mutagen effekt i *in vitro* mikronukleus og kromosomaberrasjonstest i CHO-K1 celler og i *in vivo* mikronukleus test i mus. Ames test eller CHO/HGPRT genmutasjonstest viste derimot ikke mutagen effekt. Disse resultater er konsistente med den farmakologiske aktivitet av docetaxel.

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1. Fortegnelse over hjelpestoffer

Oppløsningsvæske:

Etanol, vannfri

Polysorbat 80

6.2. Uforlikeligheter

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

Ikke bruk noe utstyr eller instrument av PVC. Docefrez er uforlikelig med utstyr eller instrumenter av PVC.

6.3. Holdbarhet

Hetteglass

24 måneder

Rekonstituert oppløsning

Den rekonstituerte oppløsningen inneholder 24 mg/ml docetaxel og bør brukes umiddelbart etter tilberedning.

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet for den rekonstituerte oppløsningen væsken har blitt demonstrert i 8 timer ved lagring enten mellom -2 °C og 8 °C eller under -25 °C, og for den ferdige infusjonsvæsken i 4 timer under 25 °C.

Av mikrobiologiske hensyn bør den rekonstituerte oppløsningen brukes umiddelbart. Hvis den ikke brukes umiddelbart, har brukeren ansvar for lagringsvarighet og -vilkår før bruk, og disse skal normalt ikke overskride 24 timer ved -2 til 8 °C, hvis ikke rekonstituering og videre fortynning har skjedd under kontrollerte og validerte aseptiske betingelser.

6.4. Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Må ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser for rekonstituert og fortynnet legemiddel, se pkt. 6.3.

6.5. Emballasje (type og innhold)

Docefrez 80 mg pulver og væske til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Hetteglass med pulver:

15 ml fargeløs type 1-hetteglass med grå propp i bromobutylgummi og blodrød "flip-off"-hette.

Hetteglas med oppløsningsvæske:

5 ml fargeløs type 1-hetteglass med grå propp i bromobutylgummi med brun "flip-off"-hette.

Hver kartong inneholder:

- Ett endose hetteglass med pulver med 80 mg docetaxel (pluss 18 % overfyll: 94,4 mg) og
- Ett endose hetteglass med 4 ml oppløsningsvæske for Docefrez (35,4 % (w/w) etanol i polysorbat 80).

Overoppfyllingen er tatt med for å sikre at det, etter fortynning med hele volumet av det medfølgende hetteglasset med oppløsningsvæske, kan trekkes ut et minste uttrekkbart volum av rekonstituert konsentrat med henholdsvis 20 mg og 80 mg docetaxel fra hetteglasset.

6.6. Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Docetaxel er et cytostatikum og krever, i likhet med andre potensielt cytotoksiske forbindelser, at det utvises forsiktighet ved tilberedning av docetaxel-oppløsninger. Det bør brukes en formålstjenlig aseptisk teknikk for alle trinn.

Hvis docetaxel-pulver, rekonstituert konsentrat eller infusjonsvæske skulle komme i kontakt med huden, vask umiddelbart og grundig med såpe og vann. Hvis docetaxel-pulver, rekonstituert konsentrat eller infusjonsvæske skulle komme i kontakt med slimhinner, vask umiddelbart og grundig med såpe og vann.

Både det rekonstituerte konsentratet og infusjonsvæsken skal undersøkes visuelt før bruk. Enhver løsning som inneholder utfelling, skal forkastes.

Ikke bruk noe utstyr eller instrument av PVC. Docefrez er uforlikelig med utstyr eller instrumenter av PVC.

Docefrez pulver og væske til konsentrat til infusjonsvæske er kun for engangsbruk.

Instruksjoner for rekonstitusjon

Det kan bli nødvendig med mer enn ett hetteglass for å oppnå den nødvendige dosen for pasienten. En dose på 140 mg docetaxel vil for eksempel kreve én pakning på 80 mg og tre pakninger på 20 mg. Det påkrevde antallet hetteglass med Docefrez pulver må få anledning til å nå romtemperatur (mellom 15 og 25 °C) i 5 minutter.

Ved hjelp av en sprøyte med kanyle skal hele innholdet i aktuelt hetteglass med oppløsningsvæske for Docefrez, trekkes opp og injiseres i de respektive hetteglass med Docefrez pulver.

Vend godt opp og ned slik at pulverket løses helt opp (det tar mindre enn 90 sekunder å løse opp pulverket).

Den rekonstituerte oppløsningen inneholder omtrent 24 mg/ml docetaxel og skal brukes umiddelbart etter tilberedning.

Tilberedning av infusjonsvæsken

Etter rekonstituering inneholder hvert hetteglass et uttrekkbart volum av omtrent 3,36 ml konsentrat, tilsvarende omtrent 80 mg docetaxel. Volumet av konsentrat (24,4 mg/ml docetaxel) som tilsvarer den ønskede dosen (mg) for pasienten, skal trekkes ut (fra det aktuelle antallet hetteglass) med gradinddelte sprøyter utstyrt med kanyle.

Dette volumet av konsentrat skal injiseres i en 250 ml infusjonspose eller -flaske som enten inneholder glukoseløsning 50 mg/ml (5 %) eller natriumkloridløsning 9 mg/ml (0,9 %) til infusjon.

Hvis det trengs en dose som er større enn 200 mg docetaxel, skal det brukes et større volum av fortynningsvæsken, slik at konsentrasjonen på 0,74 mg/ml docetaxel ikke overskrides i den ferdige infusjonsvæsken.

Væsken i infusjonsposen eller -flasken skal få anledning til å blandes manuelt med en vuggende bevegelse.

Administrasjonsmetode

Infusjonsvæsken med docetaxel skal brukes innen 4 timer og skal administreres aseptisk som en 1-times infusjon under romtemperatur og ved normale lysforhold.

Avhending

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Nederland

tel: +31-23-5685501

faks: +31-23-5685505

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/630/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 10 mai 2010

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette produktet er tilgjengelig på nettsiden til European Medicines Agency (EMA), <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. INNEHAVER(E) AV TILVIRKERTILLATELSE
ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. INNEHAVER(E) AV TILVIRKERTILLATELSE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

SUN Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polaris Avenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland

B. VILKÅR FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK SOM ER PÅLAGT INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

- **VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKERHET OG EFFEKT AV LEGEMIDLET**

Ikke relevant.

- **ANDRE VILKÅR**

Legemiddelovervåkningssystem

Innehaver av markedsføringstillatelsen må sørge for at et legemiddelovervåkningssystem, som beskrevet i versjon 6 datert januar 2010 presentert i Modul 1.8.1 i søknaden om markedsføringstillatelse, er på plass og fungerer før legemidlet bringes på markedet og deretter så lenge som legemidlet er på markedet.

Risikostyringsplan

Gjelder ikke. Bruken er basert på et referanselegemiddel som det ikke har blitt identifisert noen sikkerhetsbekymringer for som ville kreve ekstra aktiviteter for risikominimering.

PSUR-er

PSUR-innsendingsplanen bør følge PSUR-planen for referanseproduktet.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJEN

Kartong 20 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Docefrez 20 mg pulver og væske til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Docetaxel

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass med pulver inneholder 20 mg docetaxel (anhydrat). Etter rekonstituering inneholder 1 ml av konsentratet 24 mg docetaxel.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Oppløsningsvæske:
Polysorbat 80 og etanol, vannfri

Se pakningsvedlegget for nærmere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass med pulver
1 hetteglass med oppløsningsvæske

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Fortynnes før bruk. **Kun for engangsbruk.**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Intravenøs bruk, etter rekonstitusjon og fortynning.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

CYTOTOKSISK.
Spesielle forholdsregler for håndtering.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap
Må ikke fryses
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/630/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Etikett på hetteglass med pulver 20 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Docefrez 20 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Docetaxel

Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Fortynnes før bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

20 mg docetaxel (anhydrat)

Etter rekonstituering inneholder 1 ml av konsentratet 24 mg docetaxel (anhydrat). Samlet volum er 1 ml.

6. ANNET

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

CYTOTOKSISK

Spesielle forholdsregler for håndtering

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Etikett på hetteglass med oppløsningsvæske for Docefrez 20 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Oppløsningsvæske for Docefrez 20 mg

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Intravenøs bruk

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch nr.:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 ml 35,4 % w/w etanol i polysorbat 80)

6. ANNET

Innehaver av markedsføringstillatelsen:
Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJEN OG DEN INDRE EMBALLASJEN

Kartong 80 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Docefrez 80 mg, pulver og væske til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Docetaxel

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass med pulver inneholder 80 mg docetaxel (anhydrat). Etter rekonstituering inneholder 1 ml av konsentratet 24 mg docetaxel.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Oppløsningsvæske:
Polysorbat 80 og etanol, vannfri

Se pakningsvedlegget for nærmere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass med pulver
1 hetteglass med oppløsningsvæske

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Fortynnes før bruk. **Kun for engangsbruk.**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Intravenøs bruk, etter rekonstitusjon og fortynning.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

CYTOTOKSISK
Spesielle forholdsregler for håndtering

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap
Må ikke fryses
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/630/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Etikett på hetteglass med pulver 80 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Docefrez 80 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Docetaxel

Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Fortynnes før bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

80 mg docetaxel (anhydrat)
Etter rekonstituering inneholder 1 ml av konsentratet 24 mg docetaxel (anhydrat).

6. ANNET

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

CYTOTOKSISK
Spesielle forholdsregler for håndtering

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

Etikett på hetteglass med oppløsningsvæske for Docefrez 80 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Oppløsningsvæske for Docefrez 80 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

4 ml (35,4 % w/w etanol i polysorbat 80)

6. ANNET

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

B. PAKNINGSVEDLEGG

PAKNINGSVEDLEGG: INFORMASJON TIL BRUKEREN
Docefrez 20 mg pulver og væske til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
docetaxel

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller sykehusfarmasøyt.
- Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Docefrez er, og hva det brukes mot
2. Hva du må ta hensyn til før du bruker Docefrez
3. Hvordan du bruker Docefrez
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Docefrez
6. Ytterligere informasjon

1. HVA DOCEFREZ ER, OG HVA DET BRUKES MOT

Docefrez inneholder den aktive substansen docetaxel. Docetaxel er et stoff som utvinnes fra nålene til barlind. Docetaxel tilhører gruppen av kreftmedisin som kalles taxaner.

Docefrez brukes, enten alene eller i kombinasjon med andre medisiner, til behandling av følgende typer kreft:

- fremskreden brystkreft, alene eller i kombinasjon med doksorubicin, trastuzumab eller kapecitabin
- tidlig brystkreft med eller uten spredning til lymfeknuter, i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosamid
- ikke-småcellet lungekreft, alene eller i kombinasjon med cisplatin
- prostatakreft, i kombinasjon med prednison eller prednisolon
- magekreft med spredning, i kombinasjon med cisplatin og 5 fluorouracil
- kreft i hode og hals, i kombinasjon med cisplatin og 5 fluorouracil

2. HVA DU MÅ TA HENSYN TIL FØR DU BRUKER DOCEFREZ

Bruk ikke Docefrez

- hvis du er allergisk (overfølsom) overfor docetaxel eller et av de andre innholdsstoffene i Docefrez
- dersom antall hvite blodceller er for lavt
- dersom du har en alvorlig leversykdom

Vis forsiktighet ved bruk av Docefrez

Fortell legen din dersom du har:

- hjerteproblemer
- leverproblemer
- nyreproblemer

Før hver Docefrez-dose vil det bli tatt en blodprøve av deg for å kontrollere at antall blodceller er tilstrekkelig og at leverfunksjonen er tilfredsstillende.

Du vil allikevel bli bedt om på forhånd å ta et legemiddel som består av kortikosteroid som tas via munnen, for eksempel deksametason, én dag før du får Docefrez. Du skal fortsette i én eller to dager etterpå for å redusere risikoen for bestemte bivirkninger som kan oppstå etter infusjon med Docefrez, spesielt allergiske reaksjoner og væskeretensjon (hovne hender eller ben eller vektøkning). Under behandlingen kan du få medikamenter for å opprettholde antallet blodceller.

Bruk av andre legemidler sammen med Docefrez

Rådfør deg med legen eller sykepleieren din dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Det er spesielt viktig at du forteller det til legen din dersom du tar medisiner som inneholder noen av de følgende virkestoffene:

- ritonavir eller andre proteasehemmere som brukes til å behandle HIV-infeksjon/AIDS
- ketokonazol og itrakonazol, som brukes til å behandle soppinfeksjoner
- ciklosporin, som brukes til å svekke immunsystemet (f.eks. etter transplantasjoner)
- erytromycin, et antibiotikum som brukes ved bakterieinfeksjoner

Graviditet

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

Du må ikke bli gravid under behandling med dette medikamentet og må bruke effektiv prevensjon under behandlingen siden Docefrez kan være skadelig for det ufødte barnet. Hvis du skulle bli gravid under behandlingen, må du straks informere legen din om dette.

Hvis du er mann og behandles med Docefrez, rådes du til ikke å prøve å bli far i løpet av behandlingen og opptil 6 måneder etter behandlingen og til å søke råd om spermoppbevaring før behandlingen siden docetaxel kan endre mannens fertilitet.

Amming

Du må ikke amme mens du behandles med Docefrez.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke undersøkt om Docefrez påvirker evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Men siden medikamentet kan føre til svimmelhet, tretthet og besvimelse, bør du ikke kjøre eller bruke maskiner hvis du opplever noen av disse bivirkningene.

Viktige opplysninger om noen av innholdsstoffene i Docefrez

Fortynningsvæsken inneholder små mengder etanol (alkohol), mindre enn 100 mg per dose.

3. HVORDAN DU BRUKER DOCEFREZ

Legen din vil beregne dosen ut fra din kroppsoverflate i m² (avhenger av vekt og høyde) og din allmenntilstand.

Du vil få Docefrez av helsepersonell på sykehuset. Medikamentet gis via et drypp inn i en åre (intravenøs infusjon) i omtrent én time. Du vil vanligvis få din Docefrez-infusjon hver tredje uke.

Legen din kan endre dosen og/eller administrasjonshyppigheten avhengig av resultatene av dine blodprøver, din allmenntilstand og eventuelle bivirkninger. Informer legen din eller sykepleieren din hvis du får feber, diaré, sår i munnen, følelse av nummenhet eller stikking/prikking.

Legen din kan forskrive andre medikamenter før eller under behandlingen med Docefrez:

- for å redusere risikoen for allergiske reaksjoner og væskeopphopning (forhåndsbehandling med et kortikoid som tas via munnen, som for eksempel deksametason),
- for å stimulere benmargen til å produsere flere blodceller (f.eks. filgrastim).

Spør legen eller sykepleieren din dersom du har ytterligere spørsmål om bruken av denne medisinen.

4. MULIGE BIVIRKNINGER

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

Bivirkninger kan oppstå med bestemt hyppighet, som er definert på følgende måte:

- svært vanlige: berører mer enn 1 av 10 brukere
- vanlige: berører 1 til 10 av 100 brukere
- mindre vanlige: berører 1 til 10 av 1000 brukere
- sjeldne: berører 1 til 10 av 10.000 brukere
- svært sjeldne: berører mindre enn 1 av 10.000 brukere
- ikke kjent: hyppighet kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data

De vanligste bivirkningene ved bruk av Docefrez, når Docefrez gis alene, er reduksjon i antallet røde blodceller eller hvite blodceller, håravfall, kvalme, oppkast, sår i munnen, diaré og tretthet (alt dette er svært vanlig).

Informér legen eller sykepleieren din straks dersom du merker noen av følgende symptomer på allergisk reaksjon (svært vanlig) like etter infusjon:

- hetetokter, hudreaksjoner, kløe
- tetthet i brystet, pustevansker
- feber eller kuldegysninger
- ryggmerter
- lavt blodtrykk

Andre svært vanlige bivirkninger:

- feber*: fortell det i så fall til legen eller sykepleieren din straks
- infeksjoner, deriblant lungebetennelse eller blodforgiftning
- redusert antall røde blodceller (blodmangel/anemi, med symptomer som blekhet, svakhet)
- redusert antall hvite blodceller (kan gjøre deg mer utsatt for infeksjoner)
- redusert antall blodplater (økt risiko for uventede blødninger)
- allergiske reaksjoner (se ovenfor)
- hodepine*, søvnløshet*
- følelse av nummenhet eller stikking/prikking, smaksforstyrrelser (på grunn av nerveskade)
- smerter i ledd eller muskler
- øyebetennelse eller økt tåreflod
- hevelser på grunn av at væske fra lymfeknutene sprer seg til uvanlige steder
- hevelser i hender, føtter, ben
- tungpustethet, hoste*
- dyppende eller rennende nese; betennelse i hals og nese*
- neseblødning
- sår i munnen
- kvalme, oppkast, fordøyelsesproblemer*, magesmerter*
- diaré, forstoppelse*
- hårtap
- rødhet og hevelse i håndflatene eller under fotsålene som kan føre til at huden flasser (dette kan også forekomme på armene, i ansiktet eller på kroppen)*

- endring i fargen på neglene*, som kan løsne
- muskelsmerter, ryggmerter eller skjelettsmerter*
- endring i eller fravær av menstruasjonsperioden*
- tretthet, smerter, influensalignende symptomer*
- manglende appetitt (anoreksi), vektøkning eller vekttap*

Vanlige bivirkninger:

- soppinfeksjon i munnen (oral candidiasis)
- dehydrering (uttørring)
- svimmelhet, svekket hørsel
- redusert blodtrykk (hypotensjon), hjertesvikt; ujevn hjerterytme (arytmi)
- tørr munn, vanskelig eller smertefullt å svelge, betennelse i spiserøret (øsofagitt)
- blødning
- økning i leverenzymer (sees ved blodprøve)

Mindre vanlige bivirkninger:

- besvimelse
- hudreaksjoner, betennelse i åren eller hevelse på injeksjonsstedet
- betennelse i tykktarmen, tynntarmen; tarmperforering
- blodpropp.

Hvis Docefrez gis i kombinasjon med andre kreftbekjempende medisiner, kan hyppigheten eller alvorlighetsgraden av enkelte bivirkninger øke. Bivirkningene som er merket med “*”, er rapportert når Docefrez ble gitt i kombinasjon med andre medikamenter.

Kontakt legen eller sykepleieren din dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

5. HVORDAN DU OPPBEVARER DOCEFREZ

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke Docefrez etter utløpsdatoen som er angitt på hetteglasset og esken etter Utløpsdato (EXP). Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Må ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Den rekonstituerte oppløsningen bør brukes straks etter preparering.

Den kjemiske og fysiske bruksstabiliteten av den rekonstituerte oppløsningen har vist seg å kunne bevares i 8 timer hvis oppløsningen oppbevares mellom 2 °C og 8 °C eller under 25 °C, og den endelige infusjonsvæsken holder seg i 4 timer ved romtemperatur.

Infusjonen skal utføres innen 4 timer hvis infusjonsvæsken oppbevares ved romtemperatur (under 25 °C).

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som ikke er nødvendig lenger, skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. YTTERLIGERE INFORMASJON

Sammensetning av Docefrez

- Virkestoffet er docetaxel.
Docefrez 20 mg pulver og væske til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning. Hvert hetteglass inneholder 20 mg docetaxel (anhydrat). Etter rekonstitusjon inneholder 1 ml av konsentratet 24 mg docetaxel. Oppløsningsvæsken inneholder 35,4 % w/w etanol i polysorbat 80.

Hvordan Docefrez ser ut og innholdet i pakningen

Docefrez 20 mg pulver og væske til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning:

Hetteglass med pulver: Docefrez er et hvitt, frysetørret pulver som leveres i et fargeløst hetteglass med en grå, lateksfri gummikork og en grønn aluminiumsforsegling.

Hetteglass med oppløsningsvæske: 1 ml klar, fargeløs oppløsning som leveres i et hetteglass med en grå, lateksfri gummikork og en blå aluminiumsforsegling.

Hver pakke inneholder: 1 hetteglass med pulver og 1 hetteglass med oppløsningsvæske.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker:

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

Hvis du trenger ytterligere informasjon om dette legemidlet, ta kontakt med den lokale innehaveren av markedsføringstillatelsen.

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

Norge

SUN Pharmaceuticals Germany GMBH
Kandelstrasse 7
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

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent

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

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

Følgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

VEILEDNING FOR TILBEREDNING OG BRUK AV DOCEFREZ 20 MG PULVER OG VÆSKE TIL KONSENTRAT TIL INFUSJONSVÆSKE, OPPLØSNING

Det er viktig at du leser hele innholdet i denne prosedyren før du begynner å tilberede Docefrez rekonstituert oppløsning eller Docefrez infusjonsvæske.

1. FORMULERING

- Docefrez 20 mg pulver er et hvitt til kremhvitt, lyofilisert pulver som inneholder 20 mg (pluss 22 % overfylling: 24,4 mg) docetaxel (anhydrat). Fortynningsvæsken for Docefrez er en 35,4 % w/w-oppløsning av etanol (vannfri) i polysorbat 80. Etter rekonstitusjon inneholder 1 ml konsentrat 24 mg docetaxel

2. EMBALLASJE (TYPE OG INNHOLD)

Docefrez leveres i éndose hetteglass.

Hver pakning med Docefrez 20 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, inneholder ett éndose hetteglass med docetaxel (anhydrat) (20 mg med tilsvarende fylling av 24,4 mg som lyofilisert pulver) og et tilsvarende éndose hetteglass med 1 ml oppløsningsvæske som består av 35,4 % (w/w) etanol (vannfri) i polysorbat 80.

Overfyllingen sikrer at det etter fortynning med hele det ekstraherbare volumet av den medfølgende oppløsningsvæsken for Docefrez, er en minimal ekstraherbar rekonstituert oppløsning på 0,84 ml som inneholder 20 mg docetaxel (anhydrat).

Hetteglassene med Docefrez skal oppbevares i kjøleskap. De må ikke fryses. Docefrez skal ikke brukes etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og hetteglassene.

2.1 Hetteglass med Docefrez 20 mg pulver

Docefrez 20 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

- Hetteglasset med Docefrez 20 mg inneholder et hvitt til kremhvitt lyofilisert pulver i et 5 ml rørformet, fargeløst hetteglass med 20 mm grå gummistopper og en mørkegrønn "flip-off"-hette.
- Hvert hetteglass med Docefrez 20 mg inneholder 20 mg docetaxel (anhydrat) (pluss 22 % overfylling: 24,4 mg docetaxel).

2.2 Hetteglass med Docefrez 20 mg oppløsningsvæske

Oppløsningsvæsken for Docefrez er 35,4 % w/w etanol i polysorbat 80.

Oppløsningsvæske for Docefrez 20 mg, pulver til infusjonsvæske, oppløsning

- Hetteglasset med oppløsningsvæske for Docefrez 20 mg er et 1 ml fargeløst, rørformet hetteglass av type 1, med en 20 mm grå stopper av brombutylgummi og en 20 mm mørkeblå "flip-off"-hette.
- Hvert hetteglass med oppløsningsvæske for Docefrez 20 mg inneholder 1 ml 35,4 % w/w etanol i polysorbat 80.

Overfyllingen sikrer at man etter oppløsning av hele volumet av oppløsningsvæsken i det medfølgende hetteglasset, kan trekke opp det minimale ekstraherbare volumet av rekonstituert konsentrat med 20 mg eller 80 mg docetaxel.

3. ANBEFALINGER FOR SIKKER HÅNTERING

Docefrez er et antineoplastisk middel, og som med andre potensielt giftige stoffer må det utvises forsiktighet ved håndtering og preparering av Docefrez-oppløsninger. Det anbefales å bruke hansker. Hvis Docefrez pulver, rekonstituert oppløsning eller infusjonsvæske skulle komme i kontakt med huden, vask straks grundig med såpe og vann. Hvis Docefrez pulver, rekonstituert oppløsning eller infusjonsvæske skulle komme i kontakt med slimhinner, vask straks grundig med vann.

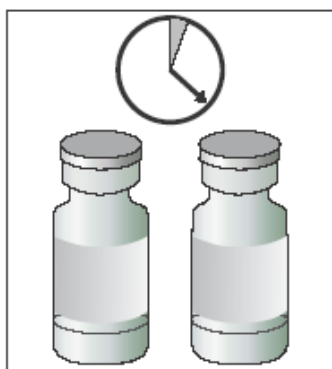
4. KLARGJØRE FOR INTRAVENØS ADMINISTRASJON

Ikke bruk noe utstyr eller instrumenter av PVC. Docefrez er uforlikelig med utstyr eller instrumenter av PVC.

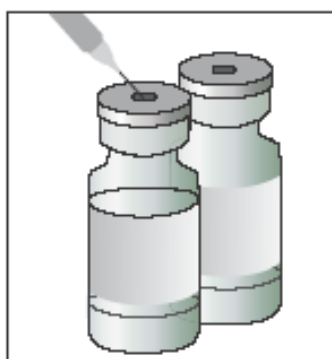
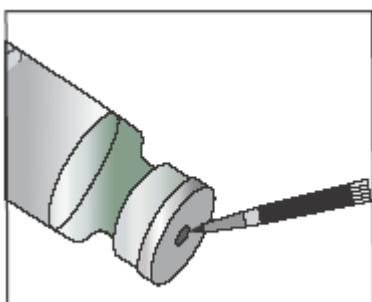
Docefrez pulver og væske til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, er kun til engangsbruk.

4.1 Rekonstituering av Docefrez pulver til infusjonsvæske, oppløsning

4.1.1 Ta ut nødvendig antall Docefrez-esker fra kjøleskapet, og la dem stå i romtemperatur (under 25 °C) i 5 minutter.

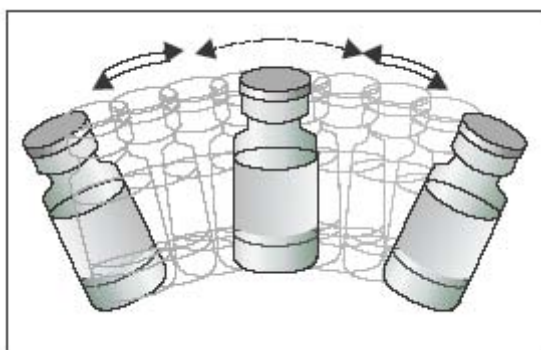


4.1.2 Bruk en sprøyte med kanyle, og trekk ut hele innholdet fra hetteglasset med oppløsningsvæske for Docefrez på en aseptisk måte, ved å snu litt på hetteglasset.



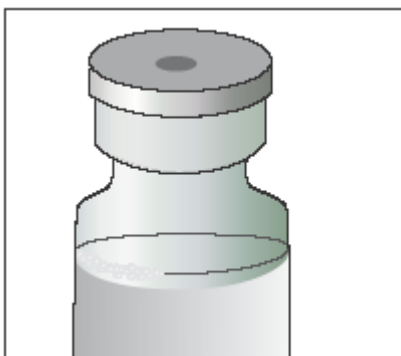
4.1.3 Injiser hele innholdet i sprøyten i det tilsvarende hetteglasset med Docefrez pulver.

4.1.4 Ta ut sprøyten og kanylen, og rist godt for å løse opp pulveret helt.



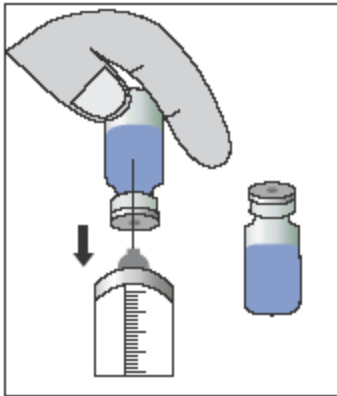
4.1.5 La det rekonstituerte hetteglasset stå i romtemperatur i 5 minutter (under 25 °C), og kontroller så at oppløsningen er homogen og klar.

Den rekonstituerte oppløsningen inneholder ca. 24 mg/ml docetaxel og bør brukes straks etter preparering. Det er imidlertid vist at den kjemiske og fysiske stabiliteten til den forhåndsblandede oppløsningen bevares i 8 timer hvis oppløsningen oppbevares mellom 2 °C og 8 °C eller ved romtemperatur (under 25 °C).



4.2 Tilberedning av infusjonsvæsken

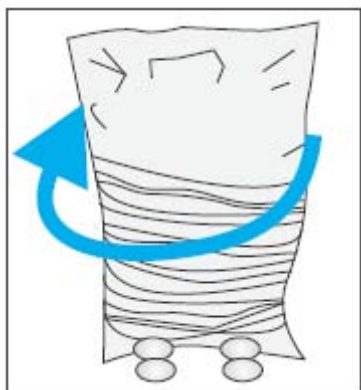
4.2.1 Det kan være påkrevd med mer enn ett hetteglass med rekonstituert oppløsning for å få riktig dose for pasienten. Basert på påkrevd dose for pasienten uttrykt i mg, bruk graderte sprøyter med kanyle og trekk ut aseptisk det tilsvarende volumet fra det relevante antallet med rekonstituerte oppløsninger. En dose på 140 mg docetaxel vil for eksempel kreve én pakning på 80 mg og tre pakninger på 20 mg. Den rekonstituerte oppløsningen inneholder ~ 24 mg/ml docetaxel, som tilsvarer et ekstraherbart volum på ca. 20 mg/0,84 ml og 80 mg/3,36 ml.



4.2.2 Injiser det påkrevde volumet med rekonstituert oppløsning i en 250 ml infusjonspose eller -flaske som inneholder enten en 5 % glukoseoppløsning eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning til infusjon. Hvis det trengs en høyere dose enn 200 mg docetaxel, bruk et større volum av fortynningsvæsken slik at en konsentrasjon på 0,74 mg/ml docetaxel ikke overskrides.



4.2.3 Bland innholdet i infusjonsposen eller -flasken manuelt ved å vippe den frem og tilbake.



4.2.4 Docefrez infusjonsvæske bør brukes i løpet av 4 timer og bør administreres aseptisk som en 1-timers infusjon i romtemperatur (under 25 °C) og normale lysforhold.

4.2.5 Som med alle parenterale produkter bør rekonstituert Docefrez-oppløsning og infusjonsvæske, oppløsning, inspiseres visuelt før bruk, og oppløsninger med utfellinger skal kastes.



5. AVHENDING

Alt materiale som er brukt til fortynning og administrasjon, samt eventuelt ikke anvendt legemiddel, bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav

PAKNINGSVEDLEGG: INFORMASJON TIL BRUKEREN
Docefrez 80 mg pulver og væske til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning docetaxel

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller sykehusfarmasøyt.
- Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Docefrez er, og hva det brukes mot
2. Hva du må ta hensyn til før du bruker Docefrez
3. Hvordan du bruker Docefrez
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Docefrez
6. Ytterligere informasjon

1. HVA DOCEFREZ ER, OG HVA DET BRUKES MOT

Docefrez inneholder den aktive substansen docetaxel. Docetaxel er et stoff som utvinnes fra nålene til barlind. Docetaxel tilhører gruppen av kreftmedisin som kalles taxaner.

Docefrez brukes, enten alene eller i kombinasjon med andre medisiner, til behandling av følgende typer kreft:

- fremskreden brystkreft, alene eller i kombinasjon med doksorubicin, trastuzumab eller kapecitabin
- tidlig brystkreft med eller uten spredning til lymfeknuter, i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosamid
- ikke-småcellet lungekreft, alene eller i kombinasjon med cisplatin
- prostatakreft, i kombinasjon med prednison eller prednisolon
- magekreft med spredning, i kombinasjon med cisplatin og 5 fluorouracil
- kreft i hode og hals, i kombinasjon med cisplatin og 5 fluorouracil

2. HVA DU MÅ TA HENSYN TIL FØR DU BRUKER DOCEFREZ

Bruk ikke Docefrez

- hvis du er allergisk (overfølsom) overfor docetaxel eller et av de andre innholdsstoffene i Docefrez
- dersom antall hvite blodceller er for lavt
- dersom du har en alvorlig leversykdom

Vis forsiktighet ved bruk av Docefrez

Fortell legen din dersom du har:

- hjerteproblemer
- leverproblemer
- nyreproblemer

Før hver Docefrez-dose vil det bli tatt en blodprøve av deg for å kontrollere at antall blodceller er tilstrekkelig og at leverfunksjonen er tilfredsstillende.

Du vil allikevel bli bedt om på forhånd å ta et legemiddel som består av kortikosteroid som tas via munnen. for eksempel deksametason, én dag før du får Docefrez. Du skal fortsette i én eller to dager etterpå for å redusere risikoen for bestemte bivirkninger som kan oppstå etter infusjon med Docefrez, spesielt allergiske reaksjoner og væskeretensjon (hovne hender eller ben eller vektøkning). Under behandlingen kan du få medikamenter for å opprettholde antallet blodceller.

Bruk av andre legemidler sammen med Docefrez

Rådfør deg med legen eller sykepleieren din dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Det er spesielt viktig at du forteller det til legen din dersom du tar medisiner som inneholder noen av de følgende virkestoffene:

- ritonavir eller andre proteasehemmere som brukes til å behandle HIV-infeksjon/AIDS
- ketokonazol og itrakonazol, som brukes til å behandle soppinfeksjoner
- ciklosporin, som brukes til å svekke immunsystemet (f.eks. etter transplantasjoner)
- erytromycin, et antibiotikum som brukes ved bakterieinfeksjoner

Graviditet

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisin. Du må ikke bli gravid under behandling med dette medikamentet og må bruke effektiv prevensjon under behandlingen siden Docefrez kan være skadelig for det ufødte barnet. Hvis du skulle bli gravid under behandlingen, må du straks informere legen din om dette.

Hvis du er mann og behandles med Docefrez, rådes du til ikke å prøve å bli far i løpet av behandlingen og opptil 6 måneder etter behandlingen og til å søke råd om spermoppbevaring før behandlingen siden docetaxel kan endre mannens fertilitet.

Amming

Du må ikke amme mens du behandles med Docefrez.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke undersøkt om Docefrez påvirker evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Men siden medikamentet kan føre til svimmelhet, tretthet og besvimelse, bør du ikke kjøre eller bruke maskiner hvis du opplever noen av disse bivirkningene.

Viktige opplysninger om noen av innholdsstoffene i Docefrez

Fortynningsvæsken inneholder små mengder etanol (alkohol), mindre enn 100 mg per dose.

3. HVORDAN DU BRUKER DOCEFREZ

Legen din vil beregne dosen ut fra din kroppsoverflateareal i m² (avhenger av vekt og høyde) og din allmenntilstand.

Du vil få Docefrez av helsepersonell på sykehuset. Medikamentet gis via et drypp inn i en åre (intravenøs infusjon) i omtrent én time. Du vil vanligvis få din Docefrez-infusjon hver tredje uke.

Legen din kan endre dosen og/eller administrasjonshyppigheten avhengig av resultatene av dine blodprøver, din allmenntilstand og eventuelle bivirkninger. Informer legen din eller sykepleieren din hvis du får feber, diaré, sår i munnen, følelse av nummenhet eller stikking/prikking.

Legen din kan forskrive andre medikamenter før eller under behandlingen med Docefrez:

- for å redusere risikoen for allergiske reaksjoner og væskeopphopning (forhåndsbehandling med et kortikoid, som tas via munnen, som for eksempel deksametason),
- for å stimulere benmargen til å produsere flere blodceller (f.eks. filgrastim).

Spør legen eller sykepleieren din dersom du har ytterligere spørsmål om bruken av denne medisinen.

4. MULIGE BIVIRKNINGER

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

Bivirkninger kan oppstå med bestemt hyppighet, som er definert på følgende måte:

- svært vanlige: berører mer enn 1 av 10 brukere
- vanlige: berører 1 til 10 av 100 brukere
- mindre vanlige: berører 1 til 10 av 1000 brukere
- sjeldne: berører 1 til 10 av 10.000 brukere
- svært sjeldne: berører mindre enn 1 av 10.000 brukere
- ikke kjent: hyppighet kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data

De vanligste bivirkningene ved bruk av Docefrez, når Docefrez gis alene, er reduksjon i antallet røde blodceller eller hvite blodceller, håravfalla, kvalme, oppkast, sår i munnen, diaré og tretthet (alt dette er svært vanlig).

Informér legen eller sykepleieren din straks dersom du merker noen av følgende symptomer på allergisk reaksjon (svært vanlig) like etter infusjon:

- hetetokter, hudreaksjoner, kløe
- tetthet i brystet, pustevansker
- feber eller kuldegysninger
- ryggmerter
- lavt blodtrykk

Andre svært vanlige bivirkninger:

- feber*: fortell det i så fall til legen eller sykepleieren din straks
- infeksjoner, deriblant lungebetennelse eller blodforgiftning
- redusert antall røde blodceller (blodmangel/anemi, med symptomer som blekhet, svakhet)
- redusert antall hvite blodceller (kan gjøre deg mer utsatt for infeksjoner)
- redusert antall blodplater (økt risiko for uventede blødninger)
- allergiske reaksjoner (se ovenfor)
- hodepine*, søvnløshet*
- følelse av nummenhet eller stikking/prikking, smaksforstyrrelser (på grunn av nerveskade)
- smerter i ledd eller muskler
- øyebetennelse eller økt tåreflod
- hevelser på grunn av at væske fra lymfeknutene sprer seg til uvanlige steder
- hevelser i hender, føtter, ben
- tungpustethet, hoste*
- dyppende eller rennende nese; betennelse i hals og nese*
- neseblødning
- sår i munnen
- kvalme, oppkast, fordøyelsesproblemer*, magesmerter*
- diaré, forstoppelse*
- hårtap
- rødhet og hevelse i håndflatene eller under fotsålene som kan føre til at huden flasser (dette kan også forekomme på armene, i ansiktet eller på kroppen)*

- endring i fargen på neglene*, som kan løsne
- muskelsmerter, ryggmerter eller skjelettsmerter*
- endring i eller fravær av menstruasjonsperioden*
- tretthet, smerter, influensalignende symptomer*
- manglende appetitt (anoreksi), vektøkning eller vekttap*

Vanlige bivirkninger:

- soppinfeksjon i munnen (oral candidiasis)
- dehydrering (uttørring)
- svimmelhet, svekket hørsel
- redusert blodtrykk (hypotensjon), hjertesvikt; ujevn hjerterytme (arytmi)
- tørr munn, vanskelig eller smertefullt å svelge, betennelse i spiserøret (øsofagitt)
- blødning
- økning i leverenzymmer (sees ved blodprøve)

Mindre vanlige bivirkninger:

- besvimelse
- hudreaksjoner, betennelse i åren eller hevelse på injeksjonsstedet
- betennelse i tykktarmen, tynntarmen; tarmperforering
- blodpropp.

Hvis Docefrez gis i kombinasjon med andre kreftbekjempende medisiner, kan hyppigheten eller alvorlighetsgraden av enkelte bivirkninger øke. Bivirkningene som er merket med “*”, er rapportert når Docefrez ble gitt i kombinasjon med andre medikamenter.

Kontakt legen eller sykepleieren din dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

5. HVORDAN DU OPPBEVARER DOCEFREZ

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke Docefrez etter utløpsdatoen som er angitt på hetteglasset og esken etter Utløpsdato (EXP). Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Må ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Den rekonstituerte oppløsningen bør brukes straks etter preparering.

Den kjemiske og fysiske bruksstabiliteten av den rekonstituerte oppløsningen har vist seg å kunne bevares i 8 timer hvis oppløsningen oppbevares mellom 2 °C og 8 °C eller under 25 °C, og den endelige infusjonsvæsken holder seg i 4 timer ved romtemperatur.

Infusjonen skal utføres innen 4 timer hvis infusjonsvæsken oppbevares ved romtemperatur (under 25 °C).

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som ikke er nødvendig lenger, skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. YTTERLIGERE INFORMASJON

Sammensetning av Docefrez

- Virkestoffet er docetaxel.
Docefrez 80 mg pulver og fvæske til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning. Hvert hetteglass inneholder 80 mg docetaxel (anhydrat). Etter rekonstitusjon inneholder 1 ml konsentratet 24 mg docetaxel. Oppløsningsvæsken inneholder 35,4 % w/w etanol i polysorbat 80.

Hvordan Docefrez ser ut og innholdet i pakningen

Docefrez 80 mg pulver og væske til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning:

Hetteglass med pulver: Docefrez er et hvitt, frysetørret pulver som leveres i et fargeløst hetteglass med en grå, lateksfri gummikork og en rød aluminiumsforsegling.

Hetteglass med oppløsningsvæske: 4 ml klar, fargeløs oppløsning som leveres i et hetteglass med en grå, lateksfri gummikork og en brun aluminiumsforsegling.

Hver pakke inneholder: 1 hetteglass med pulver og 1 hetteglass med oppløsningsvæske.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker:

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

Hvis du trenger ytterligere informasjon om dette legemidlet, ta kontakt med den lokale innehaveren av markedsføringstillatelsen.

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

Norge

SUN Pharmaceuticals Germany GMBH
Kandelstrasse 7
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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent

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

Følgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

VEILEDNING FOR TILBEREDNING OG BRUK AV DOCEFREZ 80 MG, PULVER OG VÆSKE TIL KONSENTRAT TIL INFUSJONSVÆSKE, OPPLØSNING

Det er viktig at du leser hele innholdet i denne prosedyren før du begynner å tilberede Docefrez rekonstituert oppløsning eller Docefrez infusjonsvæske.

1. FORMULERING

- Docefrez 80 mg pulver er et hvitt til kremhvitt lyofilisert pulver som inneholder 80 mg (pluss 18 % overfylling: 94,4 mg) docetaxel (anhydrat). Fortynningsvæsken for Docefrez er en oppløsning av 35,4 % w/w etanol (vannfri) i polysorbat 80. Etter rekonstitusjon inneholder 1 ml konsentrat 24 mg docetaxel

2. EMBALLASJE (TYPE OG INNHOLD)

Docefrez leveres i éndose hetteglass.

Hver pakning med Docefrez 80 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder ett éndose hetteglass med docetaxel (anhydrat) (80 mg med tilsvarende fylling av 94,4 mg som lyofilisert pulver) og et tilsvarende éndose hetteglass med 4,0 ml oppløsningsvæske som består av 35,4 % (w/w) etanol (vannfri) i polysorbat 80.

Overfyllingen sikrer at det etter fortynning med hele det ekstraherbare volumet av den medfølgende oppløsningsvæsken for Docefrez, er en minimal ekstraherbar rekonstituert oppløsning på 3,36 ml som inneholder 80 mg docetaxel (anhydrat).

Hetteglassene med Docefrez skal oppbevares i kjøleskap. De må ikke fryses. Docefrez skal ikke brukes etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og hetteglassene.

2.1 Hetteglass med Docefrez 80 mg pulver

Docefrez 80 mg, pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

- Hetteglasset med Docefrez 80 mg inneholder et hvitt til kremhvitt lyofilisert pulver i et 15 ml rørformet, fargeløst hetteglass med 20 mm grå gummistopper og en rød "flip-off"-hette.
- Hvert hetteglass med Docefrez 80 mg inneholder 80 mg docetaxel (anhydrat) (pluss 18 % overfylling: 94,4 mg docetaxel).

2.2 Hetteglass med Docefrez 80 mg oppløsningsvæske

Oppløsningsvæsken for Docefrez er 35,4 % w/w etanol i polysorbat 80.

Oppløsningsvæske for Docefrez 80 mg, pulver til infusjonsvæske, oppløsning

- Hetteglasset med oppløsningsvæske for Docefrez 80 mg er et 5 ml fargeløst, rørformet hetteglass av type 1, med en 20 mm grå stopper av brombutylgummi og en 20 mm brun "flip-off"-hette.
- Hvert hetteglass med oppløsningsvæske for Docefrez 80 mg inneholder 4 ml 35,4 % w/w etanol i polysorbat 80

Overfyllingen sikrer at man etter oppløsning av hele volumet av oppløsningsvæsken i det medfølgende hetteglasset, kan trekke opp det minimale ekstraherbare volumet av rekonstituert konsentrat med 20 mg eller 80 mg docetaxel.

3. ANBEFALINGER FOR SIKKER HÅNTERING

Docefrez er et antineoplastisk middel, og som med andre potensielt giftige stoffer må det utvises forsiktighet ved håndtering og preparering av Docefrez-oppløsninger. Det anbefales å bruke hansker. Hvis Docefrez-pulver, rekonstituert oppløsning eller infusjonsvæske skulle komme i kontakt med huden, vask straks grundig med såpe og vann. Hvis Docefrez-pulver, rekonstituert oppløsning eller infusjonsvæske skulle komme i kontakt med slimhinner, vask straks grundig med vann.

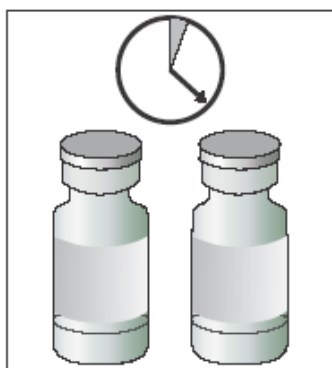
4. KLARGJØRE FOR INTRAVENØS ADMINISTRASJON

Ikke bruk noe utstyr eller instrumenter av PVC. Docefrez er uforlikelig med utstyr eller instrumenter av PVC.

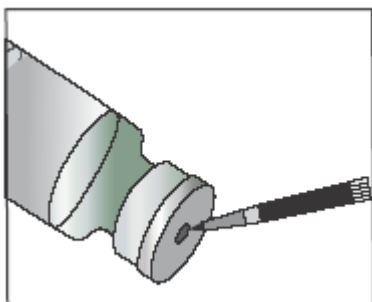
Docefrez-pulver og væske til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning er kun til engangsbruk.

4.1 Rekonstituering av Docefrez-pulver til infusjonsvæske, oppløsning

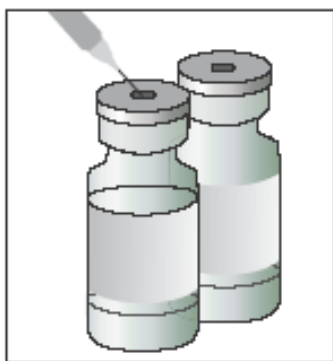
4.1.1 Ta ut nødvendig antall Docefrez-esker fra kjøleskapet og la dem stå i romtemperatur (under 25 °C) i 5 minutter.



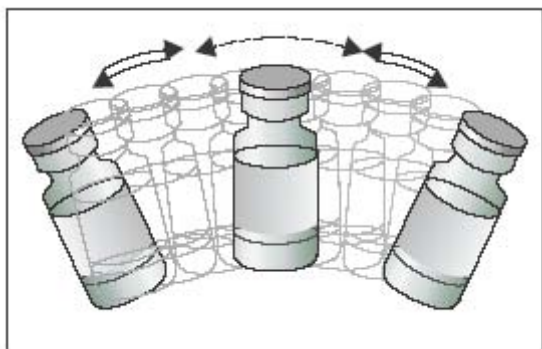
4.1.2 Bruk en sprøyte med kanyle, og trekk ut hele innholdet fra hetteglasset med oppløsningsvæske for Docefrez på en aseptisk måte, ved å snu litt på hetteglasset.



4.1.3 Injiser hele innholdet i sprøyten i det tilsvarende hetteglasset med Docefrez pulver.

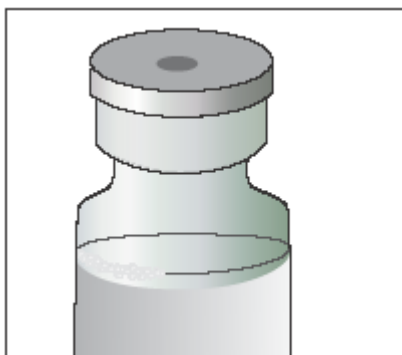


4.1.4 Ta ut sprøyten og kanylen, og rist godt for å løse opp pulveret helt.



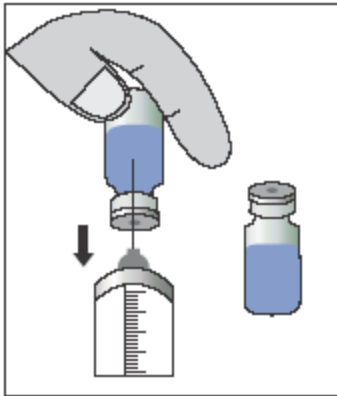
4.1.5 La det rekonstituerte hetteglasset stå i romtemperatur i 5 minutter (under 25 °C), og kontroller så at oppløsningen er homogen og klar.

Den rekonstituerte oppløsningen inneholder ca. 24 mg/ml docetaxel og bør brukes straks etter preparering. Det er imidlertid vist at den kjemiske og fysiske stabiliteten til den forhåndsblandede oppløsningen bevares i 8 timer hvis oppløsningen oppbevares mellom 2 °C og 8 °C eller ved romtemperatur (under 25 °C).

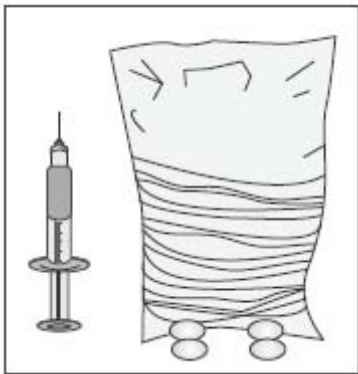


4.2 Tilberedning av infusjonsvæsken

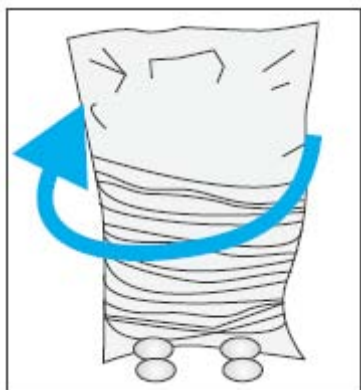
4.2.1 Det kan være påkrevd med mer enn ett hetteglass med rekonstituert oppløsning for å få riktig dose for pasienten. Basert på påkrevd dose for pasienten uttrykt i mg, bruk graderte sprøyter med kanyle og trekk ut aseptisk det tilsvarende volumet fra det relevante antallet med rekonstituerte oppløsninger. En dose på 140 mg docetaxel vil for eksempel kreve én pakning på 80 mg og tre pakninger på 20 mg. Den rekonstituerte oppløsningen inneholder ~ 24 mg/ml docetaxel, som tilsvarer et ekstraherbart volum på ca. 20 mg/0,84 ml og 80 mg/3,36 ml.



4.2.2 Injiser det påkrevde volumet med rekonstituert oppløsning i en 250 ml infusjonspose eller -flaske som inneholder enten en 5 % glukoseoppløsning eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning til infusjon. Hvis det trengs en høyere dose enn 200 mg docetaxel, bruk et større volum av fortynningsvæsken slik at en konsentrasjon på 0,74 mg/ml docetaxel ikke overskrides.



4.2.3 Bland innholdet i infusjonsposen eller -flasken manuelt ved å vippe den frem og tilbake.



4.2.4 Docefrez infusjonsvæsken bør brukes i løpet av 4 timer og bør administreres aseptisk som en 1-times infusjon i romtemperatur (under 25 °C) og normale lysforhold.

4.2.5 Som med alle parenterale produkter bør rekonstituert Docefrez-oppløsning og infusjonsvæske, oppløsning, inspiseres visuelt før bruk, og oppløsninger med utfellinger skal kastes.



5. AVHENDING

Alt materiale som er brukt til fortynning og administrasjon, sam eventuelt ikke anvendt legemiddel bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.