

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml konsentrat inneholder 20 mg vannfri docetaxsel.

Ett hetteglass med 1 ml konsentrat inneholder 20 mg docetaxsel.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hvert hetteglass med konsentrat inneholder 0,5 ml vannfri etanol (395 mg).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Konsentratet er en klar, fargeløs til svakt gul oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Brystkreft

DOCETAXEL KABI i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosfamid er indisert ved adjuvant behandling av pasienter med:

- operabel lymfeknutepositiv brystkreft
- operabel lymfeknutenegativ brystkreft

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

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

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

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

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

Ikke-småcellet lungekreft

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

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

Prostatakreft

DOCETAXEL KABI i kombinasjon med prednison eller prednisolon er indisert for behandling av pasienter med hormonrefraktær metastaserende prostatakreft.

Adenokarsinom i ventrikkel

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

Kreft i hode og hals

DOCETAXEL KABI 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 begrenses til avdelinger som er spesialisert i administrering av cytostatika, og preparatet bør bare administreres under tilsyn av en lege med kompetanse i bruk av anticancer kjemoterapi (se pkt. 6.6).

Dosering

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

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

Profylaktisk G-CSF kan benyttes for å redusere risikoen for hematologisk toksisitet.

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-regimet) (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 førstelinje-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 den pivotale studien ble den første infusjonen av docetaxel gitt dagen etter første dose av trastuzumab. Påfølgende doser av docetaxel ble gitt umiddelbart etter fullført infusjon av trastuzumab, såfremt den foregående dosen av trastuzumab ble godt tolerert. For dose og administrering av trastuzumab, se trastuzumab preparatomtale.

I kombinasjon med kapecitabin, er anbefalt dose docetaxel 75 mg/m² hver tredje uke, kombinert med kapecitabin 1250 mg/m² to ganger daglig (innen 30 minutter etter et måltid) i 2 uker, etterfulgt av 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 på dag 1), etterfulgt av 5-fluorouracil 750 mg/m² gitt som en 24-timers kontinuerlig infusjon i 5 dager med oppstart etter avsluttet cisplatininfusjon. Behandlingen gjentas hver tredje uke. Pasientene må premedisineres med antiemetika og være tilstrekkelig hydrert ved administrering av cisplatin. Profylaktisk G-CSF bør gis for å redusere risikoen for hematologisk toksisitet (se også Dosejustering under behandling).

Kreft i hode og hals

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

- Induksjonsbehandling med kjemoterapi etterfulgt av radioterapi (TAX -323)
For induksjonsbehandling av inoperabel lokal 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 $\geq 1\ 500$ celler/mm³. Hos pasienter med enten febril nøytropeni, antall nøytrofile granulocytter < 500 celler/mm³ i mer enn en uke, alvorlige eller kumulative hudreaksjoner eller alvorlig perifer nevropati under docetaxelbehandling, bør dosen av

docetaxel reduseres fra 100 mg/m² til 75 mg/m² og/ eller fra 75 til 60 mg/m². Hvis pasienten fortsetter å vise disse reaksjonene ved 60 mg/m², bør behandlingen avbrytes.

Adjuvant behandling ved brystkreft

Primærprofylakse med G-CSF skal vurderes hos pasienter som får adjuvant behandling mot brystkreft med docetaxel, doksorubicin og cyklofosamid (TAC). Pasienter som får febril nøytropeni og/eller nøytrofen infeksjon skal få redusert docetakseldosen til 60 mg/m² i alle påfølgende sykluser (se pkt. 4.4 og 4.8). Pasienter som opplever grad 3 eller 4 stomatitt, skal få redusert dosen til 60 mg/m².

I kombinasjon med cisplatin

For pasienter som initialt har fått docetaxel 75 mg/m² i kombinasjon med cisplatin og hvor nadir for platetall under tidligere kurer er < 25 000 celler/mm³, eller hos pasienter som får febril nøytropeni 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 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 docetakseldosen reduseres fra 75 til 60 mg/m². Hvis påfølgende episoder med komplisert nøytropeni oppstår, skal docetakseldosen reduseres fra 60 til 45 mg/m². Ved trombocytopeni Grad 4 skal docetakseldosen 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 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 docetakseldosen med 20 %. |
| Diaré grad 4 | Første episode: reduser docetakseldosen og 5-FU-dosen med 20 %. Andre episode: avbryt behandlingen. |
| Stomatitt/mukositt grad 3 | Første episode: reduser 5-FU-dosen med 20 %. Andre episode: behandling med 5-FU stoppes ved alle påfølgende sykluser. Tredje episode: reduser docetakseldosen med 20 %. |
| Stomatitt/mukositt grad 4 | Første episode: behandling med 5-FU stoppes ved alle påfølgende sykluser. Andre episode: reduser docetakseldosen med 20 %. |

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

Hos pasienter i de pivotale SCCHN-studiene 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 serumbilirubin > ULN 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 bør ikke gis med mindre det er strengt indisert. Det foreligger ingen data for kombinasjonsregimer med docetaxel hos pasienter med nedsatt leverfunksjon for de andre indikasjonene.

Pediatrik populasjon:

Sikkerhet og effekt av DOCETAXEL KABI ved nasofaryngealt karsinom hos barn fra 1 måned til under 18 år er ennå ikke klarlagt. Det er ikke klinisk relevant med pediatrik bruk av DOCETAXEL KABI for indikasjonene brystkreft, ikke-småcellet lungekreft, prostatakreft, magekarsinom og hode og halskreft, ikke inkludert type II og III lavt differensiert nasofaryngealt karsinom.

Eldre:

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

Administrasjonsmåte

For instruksjoner vedrørende tilberedning og administrering av dette legemidlet, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

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

Pasienter med baseline nøytrofile granulocytter < 1500 celler/ mm³.

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

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ved brystkreft og ikke-småcellet lungekreft kan premedisinering bestående av perorale kortikosteroider (dersom ikke kontraindisert), for eksempel deksametason 16 mg daglig (f.eks. 8 mg 2 ganger daglig) i 3 dager med start én dag før administrering av docetaxel, redusere insidens og alvorlighetsgrad av væskeretensjon og alvorlighetsgrad av hypersensitivitetsreaksjoner. Premedisinering ved prostatakreft er deksametason 8 mg peroralt gitt 12 timer, 3 timer og 1 time før infusjon av docetaxel (se pkt. 4.2).

Hematologi

Nøytropeni er den hyppigst forekommende bivirkningen av docetaxel. Nadir for antall nøytrofiler inntreffer etter en mediantid på 7 dager, men dette intervallet kan være kortere hos pasienter som tidligere har fått tung behandling. Hyppige kontroller av hematologisk blodstatus (blodceller) bør

utføres for alle pasienter som får docetakselbehandling. Ny behandlingskur kan gis når antall nøytrofiler igjen er ≥ 1500 celler /mm³ (se pkt. 4.2).

Ved uttalt nøytropeni under docetakselbehandling (< 500 celler/mm³) 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 docetaksel i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil (TCF), oppstod febril nøytropeni og nøytrophen infeksjon 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 nøytrophen infeksjoner). Pasienter som gis TCF skal overvåkes nøye (se pkt. 4.2 og 4.8).

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

Gastrointestinale reaksjoner

Forsiktighet bør utvises hos pasienter med nøytropeni, spesielt ved risiko for utvikling av gastrointestinale komplikasjoner. Selv om flertallet av tilfeller oppsto under den første eller andre behandlingssyklusen med docetaksel, kunne enterokolitt oppstå når som helst og medføre død så tidlig som på den første dagen tilstanden inntrådte. Pasienter bør overvåkes nøye for tidlige tegn på alvorlig gastrointestinal toksisitet (se pkt. 4.2, 4.4 Hematologi og 4.8).

Hypersensitivitetsreaksjoner

Pasientene bør overvåkes nøye, spesielt under første og andre infusjon av docetaksel, 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 docetakselbehandlingen, samt igangsetting av adekvate behandlingstiltak. Pasienter som har utviklet alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner, må ikke gis nye behandlingssykluser med docetaksel. Pasienter som tidligere har fått alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner etter paklitaksel kan stå i fare for å utvikle hypersensitivitetsreaksjoner mot docetaksel, også mer alvorlig hypersensitivitetsreaksjon. Disse pasientene må følges opp nøye ved start av docetakselbehandling.

Hudreaksjoner

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

Væskeretensjon

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

Respiratoriske lidelser

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

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

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Pasienter behandlet med docetaxel 100 mg/m² som monoterapi, og som har serum transaminaser (ALAT og/eller ASAT) > 1,5 ganger ULN og samtidig serum alkalisk fosfatase > 2,5 ganger ULN, har økt risiko for å utvikle alvorlige bivirkninger. Dette innbefatter behandlingsrelatert død, herunder sepsis og potensielt fatale gastrointestinale blødninger, febril nøyttropeni, 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).

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 dersom det er strengt indisert.

Pasienter med ALAT og/eller ASAT > 1,5 × ULN assosiert med alkalisk fosfatase > 2,5 × ULN, og bilirubin > 1 × 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 behandling med docetaxel gitt i kombinasjonsregimer for de andre indikasjonene.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

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

Nervesystemet

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

Hjertetoksisitet

Hjertesvikt er observert hos pasienter som har fått docetaxel i kombinasjon med trastuzumab, særlig etter antracyklinholdig kjemoterapi (doksorubicin eller epirubicin). 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. Hjertefunksjonen må overvåkes videre under behandling (for eksempel hver tredje måned) for å identifisere pasienter som kan utvikle hjerteproblemer. For ytterligere detaljer, se egen preparatomtale for trastuzumab.

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

Det anbefales å utrede hjertefunksjonen før behandlingsstart.

Øyesykdommer

Cystoid makulaødem (CMO) er rapportert hos pasienter som har blitt behandlet med docetaxel. Pasienter med svekket syn bør raskt gjennomgå en fullstendig øyeundersøkelse. Dersom CMO påvises bør behandling med docetaxel avbrytes og hensiktsmessig behandling initieres (se pkt. 4.8).

Nye primære maligniteter

Nye primære maligniteter er blitt rapportert når docetaxel gis i kombinasjon med kreftbehandlinger som er kjent for å være forbundet med ny primær malignitet. Nye primære maligniteter (inkludert akutt myeloid leukemi, myelodysplastisk syndrom og non-Hodgkins lymfom) kan oppstå flere måneder eller år etter behandling med docetaxel. Pasienter bør monitoreres for nye primære maligniteter (se pkt. 4.8).

Annet

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

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

Ytterligere forsiktighetsregler ved adjuvant behandling av brystkreft

Komplisert nøytropeni

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

Gastrointestinale reaksjoner

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

Hjertesvikt med stuvning (CHF)

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

Pasienter med 4+ lymfeknuter

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

Eldre

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

Av 333 pasienter behandlet med docetaxel hver tredje uke i en studie av prostatakreft var 209 pasienter 65 år eller eldre og 68 pasienter eldre enn 75 år. Av pasienter behandlet med docetaxel hver tredje uke, var insidensen av behandlingsrelaterte neplebivirkninger $\geq 10\%$ 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 av studien) som ble behandlet med docetaxel i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil i ventrikkeltstudien, var 74 pasienter 65 år eller eldre og 4 pasienter var 75 år eller eldre. Forekomsten av alvorlige bivirkninger var høyere hos de eldre pasientene sammenlignet med de yngre. Forekomsten av følgende bivirkninger (alle alvorlighetsgrader): døsigheit, stomatitt, infeksjoner som følge av nøytropeni, var $\geq 10\%$ høyere hos pasientene som var 65 år eller eldre sammenlignet med de yngre pasientene. Eldre som gis TCF skal overvåkes nøye.

Hjelpestoffer

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

Skadelig for personer som har alkoholproblemer.

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

Mulig påvirkning på sentralnervesystemet bør tas i betraktning.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

In vitro studier har vist at metabolismen av docetaxel kan modifiseres ved samtidig administrasjon av legemidler som inducerer, hemmer eller metaboliseres via cytokrom P450-3A (og derved kan hemme enzymet konkurransmessig), som for eksempel cyklosporin, ketokonazol and erytromycin.

Forsiktighet skal derfor utvises ved samtidig behandling med docetaxel og disse legemidlene på grunn av risiko for betydelig interaksjon.

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

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

Docetaxel er sterkt proteinbundet (> 95 %). Selv om eventuelle *in vivo* interaksjoner mellom docetaxel og andre legemidler ikke er undersøkt, er imidlertid *in vitro* interaksjoner med sterkt proteinbundne legemidler som erytromycin, difenhydramin, propranolol, propafenon, 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 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 verdier tidligere rapportert for karboplatin gitt som monoterapi.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder/ prevensjon hos menn og kvinner

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

Graviditet

Ingen klinisk erfaring foreligger ved behandling av gravide kvinner. Docetaxsel er vist å være både embryotoksisk og føtotoksisk hos kaniner og rotter, samt å redusere fertiliteten hos rotter (se pkt. 5.3). Som for andre cytostatika, kan docetaxsel forårsake skade på fosteret hvis det gis til gravide kvinner. Av den grunn må docetaxsel ikke brukes under svangerskapet, hvis ikke strengt nødvendig.

Amming

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

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Mengden alkohol i dette legemidlet og bivirkningene av legemidlet kan påvirke pasientens evne til å kjøre bil og bruke maskiner (se pkt. 4.4 og 4.8). Pasienter bør derfor advares om den mulige betydningen mengden alkohol og bivirkningene av dette legemidlet kan ha på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner, og frarådes å kjøre bil eller bruke maskiner dersom de opplever disse bivirkningene under behandling.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen gjeldende for alle indikasjoner

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

- 1312 hhv. 121 pasienter som fikk 100 mg/m² hhv. 75 mg/m² docetaxsel som monoterapi.
- 258 pasienter som fikk docetaxsel i kombinasjon med doksorubicin.
- 406 pasienter som fikk docetaxsel i kombinasjon med cisplatin.
- 92 pasienter som fikk docetaxsel i kombinasjon med trastuzumab.
- 255 pasienter som fikk docetaxsel i kombinasjon med kapecitabin.
- 332 pasienter som fikk docetaxsel i kombinasjon med prednison eller prednisolon (klinisk signifikante behandlingsrelaterte bivirkninger er oppført).
- 1276 pasienter (744 og 532 i hhv. TAX 316 og GEICAM 9805) som fikk docetaxsel i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosfamid (klinisk viktige behandlingsrelaterte bivirkninger er oppført).
- 300 pasienter med adenokarsinom i ventrikkelen (221 pasienter i fase III av studien og 79 pasienter i fase II) som ble behandlet med docetaxsel 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 docetaxsel 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), COSTART- og MedDRA-termene. Frekvensene er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), 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.

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

Ved 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 docetaxel som monoterapi.

Ved 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 lette til moderate. De hyppigst rapporterte symptomene var rødme, utslett med eller uten kløe, tetthet i brystet, ryggsmerte, dyspné og feber eller frysninger. Alvorlige reaksjoner var karakterisert ved hypotensjon og/eller bronkospasme eller generalisert utslett/erytem (se pkt. 4.4.)

Nevrologiske sykdommer:

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

Hud- og underhudssykdommer:

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

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:

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

Liste i tabellform over bivirkninger for DOCETAXEL KABI 100 mg/m² som monoterapi ved brystkreft:

| MedDRA organklassesystem | 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 nøyтроpeni (G3/4: 4,6 %) | |

| MedDRA organklassesystem | Svært vanlige bivirkninger | Vanlige bivirkninger | Mindre vanlige bivirkninger |
|---|---|--|--|
| 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 %); 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 %) | |

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger for DOCETAXEL KABI 100 mg/m² som monoterapi ved brystkreft:

Sykdommer i blod eller lymfatiske organer:

Sjeldne: blødninger assosiert med grad 3/4 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 median tid til reversering av væskeretensjonen var 16,4 uker (0-42 uker). Moderat og alvorlig væskeretensjon intrådte 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.

Liste i tabellform over bivirkninger for DOCETAXEL KABI 75 mg/m² som monoterapi ved ikke-småcellet lungekreft:

| MedDRA 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 | Alopeci; Hudreaksjoner (G3/4: 0,8 %) | Neglförändringar (alvorlig 0,8 %) |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett | | Myalgi |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Asteni (alvorlig 12,4 %); væskeretensjon (alvorlig 0,8 %); Smerter | |
| Undersøkelser | | G3/4 Økt bilirubin i blod (< 2 %) |

Liste i tabellform over bivirkninger for DOCETAXEL KABI 75 mg/m² i kombinasjon med doksorubicin ved brystkreft:

| MedDRA organklasser | Svært vanlige bivirkninger | Vanlige bivirkninger | Mindre vanlige bivirkninger |
|---------------------|----------------------------|----------------------|-----------------------------|
| Infeksiøse og | Infeksjon (G3/4: 7,8 | | |

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

Liste i tabellform over bivirkninger for DOCETAXEL KABI 75 mg/m² i kombinasjon med cisplatin ved ikke-småcellet lungekreft:

| MedDRA organklassesystem | 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: | Febril nøytropeni | |

| MedDRA organklassesystem | Svært vanlige bivirkninger | Vanlige bivirkninger | Mindre vanlige bivirkninger |
|---|--|---|---|
| | 6,9 %); trombocytopeni (G4:0,5 %) | | |
| 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 %) |

Liste i tabellform over bivirkninger for DOCETAXEL KABI 100 mg/m² i kombinasjon med trastuzumab ved brystkreft:

| MedDRA organklassesystem | 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 nøytropen sepsis | |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer | Anoreksi | |
| Psykiatriske lidelser | Insomni | |
| Nevrologiske sykdommer | Parestesier; hodepine; smaksforstyrrelser; hypoestesier | |

| MedDRA organklassesystem | Svært vanlige bivirkninger | Vanlige bivirkninger |
|---|---|----------------------|
| Øyesykdommer | Økt tårevæskeutskillelse; konjunktivitt | |
| Hjertesykdommer | | Hjertesvikt |
| Karsykdommer | Lymfeødem | |
| 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 | 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; fatigue; betennelse i slimhinnene; smerter; influensalignende symptomer; brystsmerter; kuldegysninger | Letargi |
| Undersøkelser | Vektøkning | |

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger for DOCETAXEL KABI 100 mg/m² i kombinasjon med trastuzumab ved brystkreft.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer:

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

Hjertesykdommer:

Symptomgivende hjertesvikt ble 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 terapi, mot 55 % av pasientene som fikk docetaxel som monoterapi.

Liste i tabellform over bivirkninger for DOCETAXEL KABI 75 mg/m² i kombinasjon med kapecitabin ved brystkreft:

| MedDRA organklassesystem | Svært vanlige bivirkninger | Vanlige bivirkninger |
|--|---|---|
| Infeksiøse og parasittære sykdommer | | Oral candida (G3/4: < 1 %) |
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer | Nøyтроpeni (G3/4: 63 %); anemi (G3/4: 10 %) | Trombocytopeni (G3/4: 3 %) |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer | Anoreksi (G3/4: 1 %); reduert matlyst | Dehydrering (G3/4: 2 %); |
| Nevrologiske sykdommer | Smaksforstyrrelse (G3/4: < 1 %); parestesi (G3/4: < 1 %) | Svimmelhet; hodepine (G3/4: < 1 %); perifer nevropati |

| MedDRA organklassesystem | Svært vanlige bivirkninger | Vanlige bivirkninger |
|---|---|---|
| Øyesykdommer | Økt tårevæskeutskillelse | |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum | Smerter i svelg og strupe (G3/4: 2 %) | Dyspné (G3/4: 1 %); hoste (G3/4: < 1 %); neseblødning (G3/4: < 1 %) |
| Gastrointestinale sykdommer | Stomatitt (G3/4: 18 %); diaré (G3/4: 14 %); kvalme (G3/4: 6 %); oppkast (G3/4: 4 %); obstipasjon (G3/4: 1 %); abdominale smerter (G3/4: 2 %); dyspepsi | Smerter i øvre del av abdomen; munntørret |
| Hud og underhudssykdommer | Hånd-fot syndrom (G3/4: 24 %) alopesi (G3/4: 6 %); neglforandringer (G3/4: 2 %) | Dermatitt; erytematøst utslett (G3/4: < 1 %); misfarging av negl; løsning av negler (G3/4: 1 %) |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett | Myalgi (G3/4: 2 %); artralgi (G3/4: 1 %) | Smerter i ekstremitetene (G3/4: < 1 %); ryggsmerter (G3/4: 1 %) |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Asteni (G3/4: 3 %); feber (G3/4: 1 %); fatigue/svakhhet (G3/4: 5 %); perifert ødem (G3/4: 1 %) | Letargi; smerter |
| Undersøkelser | | Vektreduksjon; G3/4 økt bilirubin i blod (9 %) |

Liste i tabellform over bivirkninger for DOCETAXEL KABI 75 mg/m² i kombinasjon med prednison eller prednisolon ved prostatakreft

| MedDRA organklassesystem | Svært vanlige bivirkninger | Vanlige bivirkninger |
|--|---|---|
| Infeksiøse og 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 | |

| MedDRA organklasser | Svært vanlige bivirkninger | Vanlige bivirkninger |
|---|---|--|
| |); oppkast (G3/4: 1,2 %) | |
| Hud og underhudssykdommer | Alopesi; neglforandringer (ingen alvorlig) | Utslett med hudavflassing (G3/4: 0,3 %) |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett | | Artralgi (G3/4: 0,3 %); myalgi (G3/4: 0,3 %) |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Fatigue (G3/4: 3,9 %); væskeretensjon (alvorlig 0,6 %) | |

Liste i tabellform over bivirkninger for adjuvant behandling med DOCETAXEL KABI 75 mg/m² i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosamid hos pasienter med lymfeknutepositiv (TAX 316) og lymfeknutenegativ (GEICAM 9805) brystkreft - samlede data:

| MedDRA organklasser | Svært vanlige bivirkninger | Vanlige bivirkninger | Mindre vanlige bivirkninger |
|--|--|---|--|
| Infeksiøse og parasittære sykdommer | Infeksjon (G3/4: 2,4 %); nøytropen infeksjon (G3/4: 2,6 %) | | |
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer | Anemi (G3/4: 3 %); nøytropeni (G3/4: 59,2 %); trombocytopeni (G3/4: 1,6 %); febril nøytropeni (G3/4: ikke relevant) | | |
| Forstyrrelser i immunsystemet | | Hypersensitivitet (G3/4: 0,6 %) | |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer | Anoreksi (G3/4: 1,5 %) | | |
| Nevrologiske sykdommer | Smaksforstyrrelser (G3/4: 0,6 %); perifer sensorisk nevropati (G3/4: <0,1 %) | Perifer motorisk nevropati (G3/4: 0 %); | Synkope (G3/4: 0 %) Nevrotoksisitet (G3/4: 0 %); Somnolens (G3/4: 0 %) |
| Øyesykdommer | Konjunktivitt (G3/4: < 0,1 %) | Økt tårevæskeutskillelse (G3/4: < 0,1 %); | |
| Hjertesykdommer | | Arytmi (G3/4: 0,2 %) | |
| Karsykdommer | Hetetokter (G3/4: 0,5 %) | Hypotensjon (G3/4: 0 %) Flebitt (G3/4: 0 %); | Lymfeødem (G3/4: 0 %) |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum | | Hoste (G3/4: 0 %) | |
| Gastrointestinale sykdommer | Kvalme (G3/4: 5,0 %); stomatitt (G3/4: 6,0 %); oppkast (G3/4: 4,2 %); diaré (G3/4: 3,4 %); obstipasjon (G3/4: 0,5 %) | Abdominale smerter (G3/4: 0,4 %) | |
| Hud og underhudssykdommer | Alopesi (vedvarende: < 3%); | | |

| MedDRA organklassesystem | Svært vanlige bivirkninger | Vanlige bivirkninger | Mindre vanlige bivirkninger |
|---|---|--|--------------------------------|
| | hudreaksjoner (G3/4: 0,6 %); Neglforandringer (G3/4: 0,4 %) | | |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett | Myalgi (G3/4: 0,7 %); artralggi (G3/4: 0,2 %) | | |
| Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer | Amenoré (G3/4: ikke relevant) | | |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Asteni (G3/4: 10,0 %); feber (G3/4: ikke relevant); perifert ødem (G3/4: 0,2 %) | | |
| Undersøkelser | | Vektøkning (G3/4: 0 %); Vekttap (G3/4: 0,2 %) | |

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger ved adjuvant behandling med DOCETAXEL KABI 75 mg/m² i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosamid hos pasienter med lymfeknutepositiv (TAX 316) og lymfeknutenegativ (GEICAM 9805) brystkreft:

Nevrologiske sykdommer:

I TAX316-studien oppsto perifer sensorisk nevropati under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden hos 84 pasienter (11,3 %) i TAC-armen og 15 pasienter (2 %) i FAC-armen. Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølging i 8 år) vedvarte perifer sensorisk nevropati hos 10 pasienter (1,3 %) i TAC-armen og 2 pasienter (0,3 %) i FAC-armen.

I GEICAM 9805-studien oppsto perifer sensorisk nevropati under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden hos 10 pasienter (1,9 %) i TAC-armen og 4 pasienter (0,8 %) i FAC-armen. Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølging i 10 år og 5 måneder) vedvarte perifer sensorisk nevropati hos 3 pasienter (0,6 %) i TAC-armen og 1 pasient (0,2 %) i FAC-armen.

Hjertesykdommer:

Hjertesvikt med stuvning ble rapportert hos 26 pasienter (3,5 %) i TAC-armen og 17 pasienter (2,3 %) i FAC-armen i TAX316-studien. Hos alle, bortsett fra en pasient i hver arm, ble CHF diagnostisert over 30 dager etter behandlingsperioden. To pasienter i TAC-armen og 4 pasienter i FAC-armen døde på grunn av hjertesvikt.

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

Hud- og underhudssykdommer:

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

Ved slutten av oppfølgingsperioden (faktisk median oppfølgingstid på 8 år) hadde 29 TAC-pasienter (3,9 %) og 16 FAC-pasienter (2,2 %) fremdeles alopeci.

I GEICAM 9805-studien ble alopeci som oppsto under behandlingsperioden og vedvarte inn i oppfølgingsperioden observert som pågående hos 49 pasienter (9,2 %) i TAC-armen og 35 pasienter (6,7 %) i FAC-armen. Alopeci relatert til studielegemiddel startet eller ble forverret i løpet av oppfølgingsperioden hos 42 pasienter (7,9 %) i TAC-armen og 30 pasienter (5,8 %) i FAC-armen.

Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 10 år og 5 måneder) vedvarte alopeci hos 3 pasienter (0,6 %) i TAC-armen og 1 pasient (0,2 %) i FAC-armen.

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer:

I TAX316 ble amenoré som oppsto under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden etter avsluttet kjemoterapi observert hos 202 av 744 pasienter (27,2 %) i TAC-armen og 125 av 736 pasienter (17,0 %) i FAC-armen. Vedvarende amenoré ble observert i slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 8 år) hos 121 av 744 pasienter (16,3 %) i TAC-armen og 86 pasienter (11,7 %) i FAC-armen.

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

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:

I TAX316-studien ble perifert ødem som oppsto under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden etter avsluttet kjemoterapi observert hos 119 av 744 TAC-pasienter (16,0 %) og 23 av 736 FAC-pasienter (3,1 %). Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 8 år) var perifert ødem fortsatt vedvarende hos 19 TAC-pasienter (2,6 %) og 4 FAC-pasienter (0,5 %).

I TAX316-studien ble lymfødem som oppsto under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden etter avsluttet kjemoterapi observert hos 11 av 744 TAC-pasienter (1,5 %) og 1 av 736 FAC-pasienter (0,1 %). Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 8 år) ble vedvarende lymfødem observert hos 6 TAC-pasienter (0,8 %) og 1 FAC-pasient (0,1 %).

I TAX316-studien ble asteni som oppsto under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden etter avsluttet kjemoterapi observert hos 236 av 744 TAC-pasienter (31,7 %) og 180 av 736 FAC-pasienter (24,5 %). Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 8 år) ble vedvarende asteni observert hos 29 TAC-pasienter (3,9 %) og 16 FAC-pasienter (2,2 %).

I GEICAM 9805-studien ble perifert ødem som oppsto under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden observert hos 4 pasienter (0,8 %) i TAC-armen og 2 pasienter (0,4 %) i FAC-armen. Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 10 år og 5 måneder) hadde ingen pasienter (0 %) i TAC-armen perifert ødem, mens det ble observert hos 1 pasient (0,2 %) i FAC-armen.

Lymfødem som oppsto under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden ble rapportert hos 5 pasienter (0,9 %) i TAC-armen og 2 pasienter (0,4 %) i FAC-armen. Ved slutten av oppfølgingsperioden ble vedvarende lymfødem observert hos 4 pasienter (0,8 %) i TAC-armen og 1 pasient (0,2 %) i FAC-armen.

Asteni som oppsto under behandlingen og vedvarte inn i oppfølgingsperioden ble observert som pågående hos 12 pasienter (2,3 %) i TAC-armen og 4 pasienter (0,8 %) i FAC-armen. Ved slutten av oppfølgingsperioden ble vedvarende asteni observert hos 2 pasienter (0,4 %) i TAC-armen og 2 pasienter (0,4 %) i FAC-armen.

Akutt leukemi/myelodysplastisk syndrom:

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

Nøytropene komplikasjoner:

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

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

| | Uten primær | Med primær |
|--|-------------|------------|
|--|-------------|------------|

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

Liste i tabellform over bivirkninger for DOCETAXEL KABI 75 mg/m² i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil ved adenokarsinom i ventrikkelen:

| MedDRA 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 | Alopesi (G3/4: 4,0 %) | Kløende utslett (G3/4: 0,7 %); neglforandringer (G3/4: 0,7 %); hudavskalling (G3/4: 0 %) |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Letargi (G3/4: 19,0 %); feber (G3/4: 2,3 %); væskeretensjon (alvorlig/livstruende: 1 %). | |

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger for DOCETAXEL KABI 75 mg/m² i kombinasjon med cisplatin og 5- fluorouracil ved adenokarsinom i ventrikkelen:

Sykdommer i blod og lymfatiske organer:

Febril nøytropeni og infeksjon som følge av nøytropeni oppstod i henholdsvis 17,2 % og 13,5 % av pasientene, uavhengig av 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).

Liste over bivirkninger i tabellform for DOCETAXEL KABI 75 mg/m² i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil ved hode- og halskreft :

- Induksjonskjemoterapi etterfulgt av radioterapi (TAX 323)

| MedDRA organklassesystem | Svært vanlige bivirkninger | Vanlige bivirkninger | Mindre vanlige bivirkninger |
|---|--|--|--|
| Infeksiøse og parasittære sykdommer | Infeksjon (G3/4: 6,3 %) 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 | Smaksforstyrrelser/ 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 | Letargi (G3/4: 3,4 %) Feber (G3/4: 0,6 %); | | |

| MedDRA organklassesystem | Svært vanlige bivirkninger | Vanlige bivirkninger | Mindre vanlige bivirkninger |
|-----------------------------|-------------------------------|----------------------|--------------------------------|
| administrasjonsstedet | Væskeretensjon; Ødem | | |
| Undersøkelser | | Vektøkning | |

- Induksjonskjemoterapi etterfulgt av kjemoradioterapi (TAX 324)

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

Erfaring etter markedsføringstidspunkt:

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

Nye primære maligniteter (frekvens ikke kjent), inkludert non-Hodgkins lymfom, er blitt rapportert i sammenheng med docetaxel gitt i kombinasjon med andre kreftbehandlinger som er kjent for å være forbundet med ny primær malignitet. Akutt myeloid leukemi og myelodysplastisk syndrom er blitt rapportert (frekvens mindre vanlige) i pivotale kliniske studier på brystkreft med TAC-regimet.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer:

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

Forstyrrelser i immunsystemet:

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

Hypersensitivitetsreaksjoner (frekvens ikke kjent) har blitt rapportert med docetaxel hos pasienter som tidligere har fått hypersensitivitetsreaksjoner mot paklitaxel.

Nevrologiske sykdommer:

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

Øyesykdommer:

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

Sykdommer i øre og labyrint:

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

Hjertesykdommer:

Sjeldne tilfeller av myokardinfarkt er rapportert.

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

Karsykdommer:

Venøs tromboemboli er rapportert i sjeldne tilfeller.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:

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

Gastrointestinale sykdommer:

Sjeldne tilfeller av enterokolitt, inkludert kolitt, iskemisk kolitt og nøytrophen enterokolitt, er rapportert med potensielt fatalt utfall (frekvens er ikke kjent).

Sjeldne tilfeller av dehydrering er rapportert som følge av gastrointestinale bivirkninger, inkludert enterokolitt og gastrointestinal perforasjon. 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. Sklerodermalignende endringer, vanligvis innledet med perifert lymfeødem, har vært rapportert med docetaxel. Tilfeller av permanent alopeci (frekvens ikke kjent) har blitt rapportert.

Sykdommer i nyre og urinveier:

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

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:

Oppblussing av strålereaksjon, såkalt ”radiation recall phenomenon”, er rapportert i sjeldne tilfeller. Oppblussing av reaksjoner på tidligere injeksjonssteder er observert der ekstravasasjon har oppstått tidligere (tilbakekomst av hudreaksjoner på et tidligere benyttet injeksjonssted etter ekstravasal administrering av docetaxel), (frekvens ikke kjent). Væskeretensjon har ikke vært ledsaget av akutte episoder med oliguri eller hypotensjon. Dehydrering og lungeødem er rapportert i sjeldne tilfeller.

Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer:

Det har vært rapportert tilfeller av elektrolyttforstyrrelser. Det har vært rapportert tilfeller av hyponatremi, i hovedsak assosiert med dehydrering, oppkast og pneumoni. Hypokalemi, hypomagnesemi og hypokalsemi ble observert, vanligvis i forbindelse med gastrointestinale sykdommer og spesielt ved diaré.

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

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

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

Farmakodynamiske effekter

Docetaxel har *in vitro* vist 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.

Klinisk effekt og sikkerhet

Brystkreft

DOCETAXEL KABI 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 cyklofosamid 500 mg/m² (TAC), eller til doksorubicin 50 mg/m² etterfulgt av fluorouracil 500 mg/m² og cyklofosamid 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 i begge armer. Adjuvant stråleterapi ble forskrevet i henhold til den aktuelle institusjons retningslinjer, og ble gitt til 69 % av pasientene som fikk TAC og 72 % av pasientene som fikk FAC. To interimanalyser og en avsluttende analyse ble utført. Den første interimanalysen var planlagt foretatt 3 år etter den datoen da halve inklusjonen i studien var ferdig. Den andre interimanalysen ble foretatt etter at totalt 400 DFS-tilfeller var rapportert, noe som førte til en median oppfølgingstid på 55 måneder. Den avsluttende analysen ble foretatt da alle pasientene hadde vært på 10-års oppfølgingsbesøk hos legen (hvis de ikke hadde en DFS-hendelse eller var tapt for oppfølging tidligere). Sykdomsfri overlevelse (DFS) var det primære effektendepunktet og total overlevelse (OS) var det sekundære effektendepunktet.

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

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

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

| Subpopulasjon | Antall pasienter | Sykdomsfri overlevelse | | | Overlevelse | | |
|---|------------------|------------------------|------------------------------|--------|-----------------|-----------|--------|
| | | “Hazard ratio”* | 95 % KI (konfidensintervall) | p= | “Hazard ratio”* | 95 % KI | p= |
| Antall lymfeknuter med spredning | | | | | | | |
| Totalt | 745 | 0,80 | 0,68-0,93 | 0,0043 | 0,74 | 0,61-0,90 | 0,0020 |
| 1-3 | 467 | 0,72 | 0,58-0,91 | 0,0047 | 0,62 | 0,46-0,82 | 0,0008 |
| 4+ | 278 | 0,87 | 0,70-1,09 | 0,2290 | 0,87 | 0,67-1,12 | 0,2746 |

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

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

Data fra en multisenter, ikke-blindet, randomisert studie støtter bruken av DOCETAXEL KABI som adjuvant behandling av pasienter med operabel lymfeknutenegativ brystkreft berettiget til kjemoterapi. 1060 pasienter ble randomisert til enten DOCETAXEL KABI 75 mg/m² gitt 1 time etter doksorubicin 50 mg/m² og cyklofosamid 500 mg/m² (539 pasienter i TAC-armen), eller doksorubicin 50 mg/m² etterfulgt av fluorouracil 500 mg/m² og cyklofosamid 500 mg/m² (521 pasienter i FAC-armen), som adjuvant behandling av pasienter med operabel lymfeknutenegativ brystkreft med høy risiko for tilbakefall iht. 1998 St.Gallen-kriteriene (tumorstørrelse > 2 cm og/eller negativ ER og PR og/eller høy histologisk/kjerne grad (grad 2 til 3) og/eller alder < 35 år). Begge regimer ble gitt en gang hver 3. uke i 6 sykluser. DOCETAXEL KABI ble administrert som 1-times infusjon, alle andre legemidler ble gitt intravenøst på dag 1 hver tredje uke. Primærprofylakse med G-CSF var obligatorisk i TAC-armen etter at 230 pasienter var randomisert. Forekomsten av nøytropeni grad 4, febril nøytropeni og nøytrofen infeksjon ble redusert hos pasienter som fikk primærprofylakse med G-CSF (se pkt. 4.8). I begge armer, etter den siste syklusen med kjemoterapi, fikk pasienter med ER+ og/eller PgR+ tumorer tamoksifen 20 mg en gang daglig i inntil 5 år. Adjuvant stråling ble gitt i henhold til retningslinjer på det aktuelle sykehus, og ble gitt til 57,3 % av pasientene som fikk TAC og 51,2 % av pasientene som fikk FAC.

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

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

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

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

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

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

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

| Undergruppering av pasienter | Antall pasienter i TAC-gruppen | Sykdomsfri overlevelse | |
|--|--------------------------------|------------------------|-----------|
| | | Hazardratio* | 95% KI |
| Total | 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 |
| Hormonreseptor status | | | |
| Negativ | 195 | 0,7 | 0,45-1,1 |
| Positiv | 344 | 0,62 | 0,4-0,97 |
| Tumorstørrelse | | | |
| ≤ 2cm | 285 | 0,69 | 0,43-1,1 |
| > 2cm | 254 | 0,68 | 0,45-1,04 |
| Histologisk grad | | | |
| Grad1 (inkluderer ikke-vurderte grader) | 64 | 0,79 | 0,24-2,6 |
| Grad 2 | 216 | 0,77 | 0,46-1,3 |
| Grad 3 | 259 | 0,59 | 0,39-0,9 |
| Menopausestatus | | | |
| Pre-menopausal | 285 | 0,64 | 0,40-1 |
| Post-menopausal | 254 | 0,72 | 0,47-1,12 |

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

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

| | TAC | FAC | Hazardratio (TAC/FAC) | |
|---|--------------------|--------------------|-----------------------|---------|
| Undergrupper | (n=539) | (n=521) | (95% KI) | p-verdi |
| Oppfyller krav 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, doksorubicin og cyklofosfamid
 FAC = 5-fluorouracil, doksorubicin og cyklofosfamid
 KI = konfidensintervall; ER = østrogenreseptor
 PR = progesteronreseptor
^a ER/PR-negativ eller grad 3 eller tumorstørrelse > 5 cm

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

DOCETAXEL KABI som monoterapi

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

Hos pasienter som hadde mislyktes med 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 kardiotoksisitet (tre tilfeller av fatal hjertesvikt).

Hos pasienter som hadde mislyktes med 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 I-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 median tid til progresjon (24,6 uker mot 15,6 uker, p < 0,01) og median overlevelsestid (15,3 måneder mot 12,7 måneder, p=0,03).

Flere grad 3-4 bivirkninger ble observert for docetaxel monoterapi (55,4 %) sammenlignet med paklitaxel (23,0 %).

DOCETAXEL KABI i kombinasjon med doksorubicin

En stor randomisert fase III-studie med 429 tidligere ubehandlede pasienter med metastatisk sykdom, ble utført med doksorubicin (50 mg/m²) i kombinasjon med docetaxel (75 mg/m²) (AT-arm) sammenlignet med doksorubicin (60 mg/m²) i kombinasjon med cyklofosamid (600 mg/m²) (AC-arm). 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 denne studien 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 pga septisk sjokk og 3 pga hjertesvikt).

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

DOCETAXEL KABI i kombinasjon med trastuzumab

Docetaksel 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 docetaksel (100 mg/m²) med eller uten trastuzumab; 60 % av disse hadde tidligere mottatt antracyklinholdig adjuvant kjemoterapi. Docetaksel 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 | Docetaksel pluss trastuzumab¹ n=92 | Docetaksel¹ n=94 |
|--|--|--|
| Responstrate (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) | 30,52 (26,8-ne) | 22,12 (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")

² Estimert median overlevelse

DOCETAXEL KABI i kombinasjon med kapecitabin

Data fra en multisenter, randomisert, kontrollert, klinisk fase III-studie underbygger bruk av docetaksel i kombinasjon med kapecitabin 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 docetaksel (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 ukes hvileperiode). 256 pasienter ble randomisert til behandling med docetaksel monoterapi (100 mg/m² gitt om 1 time intravenøs infusjon hver 3. uke). Overlevelse var høyere i docetaksel + kapecitabin-gruppen (p=0,0126). Median overlevelse var 442 dager (docetaksel + kapecitabin) vs. 352 dager (docetaksel alene). Total objektiv responsrate for alle randomiserte pasienter (utprøvers vurdering) var 41,6 % (docetaksel + kapecitabin) vs. 29,7 % (docetaksel monoterapi); p=0,0058. Tid til progresjon var lenger i docetaksel + kapecitabin-kombinasjonsgruppen (p < 0,0001). Median tid til progresjon var 186 dager (docetaksel + kapecitabin) vs. 128 dager (docetaksel monoterapi).

Ikke-småcellet lungekreft

Pasienter som tidligere har mottatt 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 docetaksel ved 75 mg/m² sammenlignet med beste palliative behandling (TTP 12,3 uker vs. 7 uker). Ett års overlevelse var også signifikant lengre i docetakselgruppen sammenlignet med beste palliative behandling (40 % vs. 16 %). Det var mindre

behov for smertestillende medikamenter i form av morfin ($p < 0,01$), andre analgetika ($p < 0,01$), annen sykdomsrelatert medikasjon ($p=0,06$) og strålebehandling ($p < 0,01$) hos pasienter behandlet med 75 mg/m^2 docetaxel sammenlignet med pasienter som fikk beste palliative behandling. Total responsrate var 6,8 % hos evaluerbare pasienter, og median varighet av respons var 26,1 uker.

DOCETAXEL KABI 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) 75 mg/m^2 gitt som 1 times infusjon umiddelbart fulgt av cisplatin (Cis) 75 mg/m^2 gitt i løpet av 30-60 minutter hver 3. uke (TCis), docetaxel 75 mg/m^2 som en 1 times infusjon i kombinasjon med karboplatin (AUC $6 \text{ mg/ml} \times \text{min}$) gitt i løpet av 30-60 minutter hver 3. uke, eller vinorelbin (V) 25 mg/m^2 gitt i løpet av 6-10 minutter på dagene 1, 8, 15, 22 fulgt av cisplatin 100 mg/m^2 gitt på dag 1 av sykluser gjentatt hver 4. uke (VCis).

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

| | TCis n=408 | VCis n=404 | Statistisk analyse |
|--|---------------|---------------|--|
| Total overlevelse (Primært endepunkt) | | | |
| Median overlevelse (måned) | 11,3 | 10,1 | “Hazardratio”: 1,122 [97,2 % KI: 0,937; 1,342]* |
| 1-års overlevelse (%) | 46 | 41 | Differanse: 5,4 % [95 % KI: -1,1; 12,0] |
| 2-års overlevelse (%) | 21 | 14 | Differanse: 6,2 % [95 % KI: 0,2; 12,3] |
| Median tid til progresjon (uker) | 22,0 | 23,0 | “Hazardratio”: 1,032 [95 % KI: 0,876; 1,216] |
| 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 IIIstudie. Totalt 1006 pasienter med Karnofsky funksjonstilstand ≥ 60 ble randomisert til ett av følgende behandlingsregimer:

- docetaxel 75 mg/m^2 gitt hver tredje uke over 10 kurer.
- docetaxel 30 mg/m^2 gitt ukentlig de første 5 uker i en 6-ukers syklus, gjentatt i 5 behandlingssykluser
- mitoksantron 12 mg/m^2 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 docetaxsel hver tredje uke viste signifikant lengre total overlevelse enn pasienter behandlet med mitoksantron. Levetidsforlengelsen som ble sett i gruppen behandlet med ukentlig docetaxsel var ikke statistisk signifikant sammenlignet med mitoksantron kontrollgruppen. Effektpunkter for docetaxselgruppen sammenlignet med kontrollgruppen er oppsummert i tabellen nedenfor:

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

[†]Stratifisert log-rank test

*Terskel for statistisk signifikans=0,0175

**PSA: Prostataspesifikt antigen

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

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

Adenokarsinom i ventrikkel

En åpen, randomisert multisenterstudie ble utført for å vurdere sikkerhet og effekt av docetaxsel 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 docetaxsel (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 sammenlignet med 4 (med et spenn på 1-12) for F-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 redusert risiko for død på 22,7 %. Resultatene på effekt er oppsummert i tabellen:

Effekt av docetaxsel i behandling av pasienter med adenokarsinom i ventrikkel

| Endepunkt | TCF n=221 | CF n=224 |
|--------------------|----------------------|---------------------|
| Median TTP (måned) | 5,6 | 3,7 |

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

*Ikke-stratifisert log-rank test

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

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

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

Kreft i hode og hals

- Induksjonskjemoterapi etterfulgt av radioterapi (TAX323)
Sikkerhet og effekt av docetaxsel for induksjonsbehandling av pasienter med plateepitelkarsinom i hode og hals (SCCHN) ble evaluert i en fase III, multisenter, åpen, randomisert studie (TAX323). I denne studien ble 358 pasienter med inoperabel lokalavansert SCCHN-, og WHO funksjonsstatus 0 eller 1, randomisert til en av to behandlingsarmer. Pasientene i docetaxselarmen fikk docetaxsel (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 bidimensjonalt 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 retningslinjer på det aktuelle sykehus 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 retningslinjer på det aktuelle sykehus 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 med en total dose på 66 til 70 Gy) eller akselererte/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, progresjonsfri overlevelse (PFS), var signifikant lenger i TPF-armen sammenlignet med PF-armen, $p=0,0042$ (median PFS: 11,4 vs. 8,3 måneder henholdsvis) med en samlet median oppfølgingsstid 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 henholdsvis) med 28 % redusert risiko for død, p=0,0128. Resultater for effekt er presentert i tabellen under:

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

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

En "hazardratio" på < 1 indikerer fordel av docetaxsel+cisplatin+5-FU

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

**Log-rank test

*** Chi-square test

Livskvalitetsparametere

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

Kliniske fordelsparametere

Underskalaer av 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 docetaxsel ved 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 og 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 og endepunktet organbevaring ble ikke vurdert.

Pasientene i docetakselarmen 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 intravenøs infusjon i løpet av 30 minutter til 3 timer 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 induksjonskjemoterapien med et minimumsintervall på 3 uker, og ikke lengre enn 8 uker etter start av siste syklus (dag 22 til dag 56 av siste syklus). I løpet av radioterapien, ble karboplatin (AUC 1,5) gitt ukentlig som en 1-times intravenøs infusjon med et maksimum på 7 doser. Stråling ble gitt med høyspenningsutstyr ved å bruke 1 daglig fraksjon (2 Gy per dag, 5 dager per uke i 7 uker, med en totaldose på 70-72 Gy). Kirurgi av primærsvulsten og/eller i nakken kunne vurderes til enhver tid etter fullført CRT. Alle pasientene i docetakselarmen fikk antibiotikaproylaks. Primærendepunktet for effekt i denne studien; total overlevelse (OS), var signifikant lengre ("log rank-test", p=0,0058) i docetaxelgruppen sammenlignet med PF (median OS henholdsvis 70,6 versus 30,1 måneder), med en 30 % reduksjon av risiko for mortalitet sammenlignet med PF ("hazardratio" (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. Effekteresultater 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 total overlevelse (måneder) (95 % KI) | 70,6 (49,0-NA) | 30,1 (20,9-51,5) |
| Justert hazardratio (95 % KI) *p-value | 0,70 (0,54-0,90) 0,0058 | |
| Median PFS (måneder) (95 % KI) | 35,5 (19,3-NA) | 13,1 (10,6-20,2) |
| Hazardratio (95 % KI) **p-value | 0,71 (0,56-0,90) 0,004 | |
| Best samlet respons på kjemoterapi (CR + PR) % (95 % KI) ***p-value | 71,8 (65,8-77,2) | 64,2 (57,9-70,2) |
| | 0,070 | |
| Best samlet respons (CR + PR) på studiebehandling [kjemoterapi +/- radioterapi] (%) (95 % KI) ***p-value | 76,5 (70,8-81,5) | 71,5 (65,5-77,1) |
| | 0,209 | |

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

* Ikke justert log-rank test

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

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

NA Ikke relevant

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Farmakokinetiske egenskaper av docetaxel er undersøkt i fase I-studier med kreftpasienter i doseområdet 20-115 mg/m². Den farmakokinetiske profilen er doseuavhengig og forenlig med en farmakokinetisk trekammermodell, 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 kammer.

Distribusjon

Etter administrasjon av en dose på 100 mg/m² gitt som infusjon i løpet av 1 time oppnås en gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon på 3,7 mikrog/ml og en samsvarende AUC på 4,6 timer mikrog/ml. Totalclearance er gjennomsnittlig 21 l/time/m², og distribusjonsvolumet ved steady state er 113 l. Interindividuell variasjon i totalclearance var ca. 50 %. Proteinbindingsgrad i plasma er > 95 %.

Eliminasjon

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

Spesielle pasientgrupper

Alder og kjønn

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Væskeretensjon

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

Kombinasjonsterapi

Doksorubicin

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

Kapecitabin

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

Cisplatin

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

Cisplatin og 5-fluorouracil

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

Prednison og deksametason

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

Prednison

Ingen effekt av prednison på farmakokinetikken til docetaxel ble observert.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Karsinogentesting av docetaxel er ikke utført.

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

Det ble vist at docetaxel var embryotoksisk og føtotoksisk hos rotter og kaniner. Uønskede effekter på testis sett i toksisitetsstudier med gnagere indikerer at docetaxel kan redusere mannlig fertilitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Polysorbat 80
Vannfri etanol
Vannfri sitronsyre (til pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

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

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

2 år

Etter åpning av hetteglasset

Hvert hetteglass er til engangsbruk og bør brukes umiddelbart etter åpning. Dersom det ikke brukes umiddelbart er lagringstid og -betingelser under bruk brukerens ansvar.

Etter tilsetning til infusjonsløsningen

Fra et mikrobiologisk synspunkt må rekonstituering/ fortynning utføres under kontrollerte og aseptiske betingelser, og legemidlet bør brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart er lagringstid og -betingelser under bruk brukerens ansvar.

Etter tilsetning til infusjonsposen som anbefalt, er infusjonsløsningen med docetaxel stabil i 6 timer dersom den lagres under 25 °C. Den bør brukes innen 6 timer (inkludert 1 times intravenøs infusjonstid).

I tillegg er fysisk og kjemisk stabilitet av infusjonsløsningen under bruk, etter tilberedning som anbefalt, vist i poser som ikke er laget av PVC i opptil 48 timer ved 2 °C - 8 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal ikke oppbevares over 25 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser av fortynnet legemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

6 ml klart, fargeløst type I hetteglass, med en flurotec gummipropp og en grønn flip-off aluminiumsforsegling. Inneholder 1 ml konsentrat.

Hver eske inneholder ett hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

DOCETAXEL KABI er et cytostatikum og skal som andre potensielt toksiske substanser behandles med forsiktighet ved håndtering og tilberedning av løsninger. Bruk av hansker anbefales.

Hvis DOCETAXEL KABI konsentrat eller infusjonsoppløsning kommer i kontakt med hud, vask umiddelbart grundig med såpe og vann. Hvis DOCETAXEL KABI konsentrat, premiksløsning eller infusjonsoppløsning kommer i kontakt med slimhinner, skyll da umiddelbart med rikelige mengder vann.

Forberedelser til den intravenøse administrasjonen

Tilberedning av infusjonsoppløsning

Andre legemidler med docetaxel som består av 2 hetteglass (konsentrat og oppløsningsmiddel) MÅ IKKE benyttes sammen med dette legemidlet (DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning som inneholder kun 1 hetteglass).

DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning skal IKKE fortynnes med oppløsningsmiddel og er klart til tilsetning til infusjonsoppløsningen.

Hvert hetteglass er til engangsbruk og skal brukes umiddelbart.

Hvis hetteglassene oppbevares kjølig, la det nødvendige antall esker av DOCETAXEL KABI konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning oppbevares under 25 °C i 5 minutter før bruk. Det kan være behov for mer enn ett glass av DOCETAXEL KABI for å oppnå nødvendig dose til pasienten. Den nødvendige dosen av DOCETAXEL KABI konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning trekkes aseptisk opp med en gradert sprøyte.

I DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml hetteglass er konsentrasjonen av docetaxel 20 mg/ml.

Riktig volum DOCETAXEL KABI må injiseres ved en enkelt injeksjon (ett kanylestikk) inn i en 250 ml infusjonspose eller -flaske som inneholder enten 5 % glukoseoppløsning eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning til infusjon.

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

Infusjonsoppløsningen blandes godt ved at infusjonsposen eller -flasken vendes for hånd.

Ferdig infusjonsoppløsning med DOCETAXEL KABI bør brukes aseptisk innen 6 timer ved en temperatur under 25 °C inkludert den 1 times lange infusjonen til pasienten.

Som for alle parenterale produkter, bør DOCETAXEL KABI infusjonsoppløsning inspiseres visuelt før bruk. Ved utfelling bør løsningen kastes.

Infusjonsoppløsning med docetaxel er overmettet og kan derfor krystallisere over tid. Dersom den krystalliserer, må oppløsningen ikke brukes og skal kasseres.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/770/005

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22.mai 2012

Dato for siste fornyelse: 23.februar 2016

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml konsentrat inneholder 20 mg vannfri docetaxsel.

Ett hetteglass med 4 ml konsentrat inneholder 80 mg docetaxsel.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hvert hetteglass med konsentrat inneholder 2 ml vannfri etanol (1,58 g).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Konsentratet er en klar, fargeløs til svakt gul oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Brystkreft

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

- operabel lymfeknutepositiv brystkreft
- operabel lymfeknutenegativ brystkreft

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

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

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

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

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

Ikke-småcellet lungekreft

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

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

Prostatakraft

DOCETAXEL KABI i kombinasjon med prednison eller prednisolon er indisert for behandling av pasienter med hormonrefraktær metastaserende prostatakraft.

Adenokarsinom i ventrikkel

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

Kreft i hode og hals

DOCETAXEL KABI 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 begrenses til avdelinger som er spesialisert i administrering av cytostatika, og preparatet bør bare administreres under tilsyn av en lege med kompetanse i bruk av anticancer kjemoterapi (se pkt. 6.6).

Dosering

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

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

Profylaktisk G-CSF kan benyttes for å redusere risikoen for hematologisk toksisitet.

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-regimet) (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 førstelinje-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 den pivotale studien ble den første infusjonen av docetaxel gitt dagen etter første dose av trastuzumab. Påfølgende doser av docetaxel ble gitt umiddelbart etter fullført infusjon av trastuzumab, såfremt den foregående dosen av trastuzumab ble godt tolerert. For dose og administrering av trastuzumab, se trastuzumab preparatomtale.

I kombinasjon med kapecitabin, er anbefalt dose docetaxsel 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 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 docetaxsel 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 docetaxsel er 75 mg/m². Prednison eller prednisolon 5 mg peroralt gis kontinuerlig 2 ganger daglig (se pkt. 5.1).

Adenokarsinom i ventrikkel

Anbefalt dose docetaxsel 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 på dag 1), etterfulgt av 5-fluorouracil 750 mg/m² gitt som en 24-timers kontinuerlig infusjon i 5 dager med oppstart etter avsluttet cisplatininfusjon. Behandlingen gjentas hver tredje uke. Pasientene må premediseres med antiemetika og være tilstrekkelig hydrert ved administrering av cisplatin. Profylaktisk G-CSF bør gis for å redusere risikoen for hematologisk toksisitet (se også Dosejustering under behandling).

Kreft i hode og hals

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

- Induksjonsbehandling med kjemoterapi etterfulgt av radioterapi (TAX -323)
For induksjonsbehandling av inoperabel lokal avansert plateepitelkarsinom i hode og hals (SCCHN), er anbefalt dose docetaxsel 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 docetaxsel 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

Docetaxsel bør gis ved antall nøytrofile granulocytter $\geq 1\,500$ celler/mm³. Hos pasienter med enten febril nøytropeni, antall nøytrofile granulocytter < 500 celler/mm³ i mer enn en uke, alvorlige eller kumulative hudreaksjoner eller alvorlig perifer nevropati under docetaxselbehandling, bør dosen av

docetaxel reduseres fra 100 mg/m² til 75 mg/m² og/ eller fra 75 til 60 mg/m². Hvis pasienten fortsetter å vise disse reaksjonene ved 60 mg/m², bør behandlingen avbrytes.

Adjuvant behandling ved brystkreft

Primærprofylakse med G-CSF skal vurderes hos pasienter som får adjuvant behandling mot brystkreft med docetaxel, doksorubicin og cyklofosamid (TAC). Pasienter som får febril nøytropeni og/eller nøytrofen infeksjon skal få redusert docetakseldosen til 60 mg/m² i alle påfølgende sykluser (se pkt. 4.4 og 4.8). Pasienter som opplever grad 3 eller 4 stomatitt, skal få redusert dosen til 60 mg/m².

I kombinasjon med cisplatin

For pasienter som initialt har fått docetaxel 75 mg/m² i kombinasjon med cisplatin og hvor nadir for platetall under tidligere kurer er < 25 000 celler/mm³, eller hos pasienter som får febril nøytropeni 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 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 docetakseldosen reduseres fra 75 til 60 mg/m². Hvis påfølgende episoder med komplisert nøytropeni oppstår, skal docetakseldosen reduseres fra 60 til 45 mg/m². Ved trombocytopeni Grad 4 skal docetakseldosen 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 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 docetakseldosen med 20 %. |
| Diaré grad 4 | Første episode: reduser docetakseldosen og 5-FU-dosen med 20 %. Andre episode: avbryt behandlingen. |
| Stomatitt/mukositt grad 3 | Første episode: reduser 5-FU-dosen med 20 %. Andre episode: behandling med 5-FU stoppes ved alle påfølgende sykluser. Tredje episode: reduser docetakseldosen med 20 %. |
| Stomatitt/mukositt grad 4 | Første episode: behandling med 5-FU stoppes ved alle påfølgende sykluser. Andre episode: reduser docetakseldosen med 20 %. |

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

Hos pasienter i de pivotale SCCHN-studiene 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 serumbilirubin > ULN 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 bør ikke gis med mindre det er strengt indisert. Det foreligger ingen data for kombinasjonsregimer med docetaxel hos pasienter med nedsatt leverfunksjon for de andre indikasjonene.

Pediatrik populasjon:

Sikkerhet og effekt av DOCETAXEL KABI ved nasofaryngealt karsinom hos barn fra 1 måned til under 18 år er ennå ikke klarlagt. Det er ikke klinisk relevant med pediatrik bruk av DOCETAXEL KABI for indikasjonene brystkreft, ikke-småcellet lungekreft, prostatakreft, magekarsinom og hode og halskreft, ikke inkludert type II og III lavt differensiert nasofaryngealt karsinom.

Eldre:

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

Administrasjonsmåte

For instruksjoner vedrørende tilberedning og administrering av dette legemidlet, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

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

Pasienter med baseline nøytrofile granulocytter < 1500 celler/ mm³.

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

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ved brystkreft og ikke-småcellet lungekreft kan premedisinering bestående av perorale kortikosteroider (dersom ikke kontraindisert), for eksempel deksametason 16 mg daglig (f.eks. 8 mg 2 ganger daglig) i 3 dager med start én dag før administrering av docetaxel, redusere insidens og alvorlighetsgrad av væskeretensjon og alvorlighetsgrad av hypersensitivitetsreaksjoner. Premedisinering ved prostatakreft er deksametason 8 mg peroralt gitt 12 timer, 3 timer og 1 time før infusjon av docetaxel (se pkt. 4.2).

Hematologi

Nøytropeni er den hyppigst forekommende bivirkningen av docetaxel. Nadir for antall nøytrofiler inntreffer etter en mediantid på 7 dager, men dette intervallet kan være kortere hos pasienter som tidligere har fått tung behandling. Hyppige kontroller av hematologisk blodstatus (blodceller) bør

utføres for alle pasienter som får docetakselbehandling. Ny behandlingskur kan gis når antall nøytrofiler igjen er ≥ 1500 celler /mm³ (se pkt. 4.2).

Ved uttalt nøytropeni under docetakselbehandling (< 500 celler/mm³) 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 docetaksel i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil (TCF), oppstod febril nøytropeni og nøytrophen infeksjon 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 nøytrophen infeksjoner). Pasienter som gis TCF skal overvåkes nøye (se pkt. 4.2 og 4.8).

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

Gastrointestinale reaksjoner

Forsiktighet bør utvises hos pasienter med nøytropeni, spesielt ved risiko for utvikling av gastrointestinale komplikasjoner. Selv om flertallet av tilfeller oppsto under den første eller andre behandlingssyklus med docetaksel, kunne enterokolitt oppstå når som helst og medføre død så tidlig som på den første dagen tilstanden inntrådte. Pasienter bør overvåkes nøye for tidlige tegn på alvorlig gastrointestinal toksisitet (se pkt. 4.2, 4.4 Hematologi og 4.8).

Hypersensitivitetsreaksjoner

Pasientene bør overvåkes nøye, spesielt under første og andre infusjon av docetaksel, 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 docetakselbehandlingen, samt igangsetting av adekvate behandlingstiltak. Pasienter som har utviklet alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner, må ikke gis nye behandlingssykluser med docetaksel. Pasienter som tidligere har fått alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner etter paklitaksel kan stå i fare for å utvikle hypersensitivitetsreaksjoner mot docetaksel, også mer alvorlig hypersensitivitetsreaksjon. Disse pasientene må følges opp nøye ved start av docetakselbehandling.

Hudreaksjoner

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

Væskeretensjon

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

Respiratoriske lidelser

Akutt respiratorisk distress-syndrom, interstitiell pneumoni/pneumonitt, interstitiell lungesykdom, lungefibrose og respirasjonssvikt har blitt rapportert og kan ha fatalt utfall. Tilfeller av strålingspneumonitt har blitt rapportert hos pasienter som samtidig får strålebehandling. Dersom nye lungesyntomer utvikles eller forverres, bør pasienten overvåkes nøye, undersøkelser iverksettes straks og relevant behandling startes. Avbrytelse av behandling med docetaxel er anbefalt inntil diagnose er stilt. Tidlig start av støttebehandling kan føre til bedring av tilstanden. Fordelen ved å starte docetaxel behandling på nytt må vurderes nøye.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Pasienter behandlet med docetaxel 100 mg/m² som monoterapi, og som har serum transaminaser (ALAT og/eller ASAT) > 1,5 ganger ULN og samtidig serum alkalisk fosfatase > 2,5 ganger ULN, har økt risiko for å utvikle alvorlige bivirkninger. Dette innbefatter behandlingsrelatert død, herunder sepsis og potensielt fatale gastrointestinale blødninger, febril nøyttropeni, 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).

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 dersom det er strengt indisert.

Pasienter med ALAT og/eller ASAT > 1,5 × ULN assosiert med alkalisk fosfatase > 2,5 × ULN, og bilirubin > 1 × 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 behandling med docetaxel gitt i kombinasjonsregimer for de andre indikasjonene.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

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

Nervesystemet

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

Hjertetoksisitet

Hjertesvikt er observert hos pasienter som har fått docetaxel i kombinasjon med trastuzumab, særlig etter antracyklinholdig kjemoterapi (doksorubicin eller epirubicin). 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. Hjertefunksjonen må overvåkes videre under behandling (for eksempel hver tredje måned) for å identifisere pasienter som kan utvikle hjerteproblemer. For ytterligere detaljer, se egen preparatomtale for trastuzumab.

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

Det anbefales å utrede hjertefunksjonen før behandlingsstart.

Øyesykdommer

Cystoid makulaødem (CMO) er rapportert hos pasienter som har blitt behandlet med docetaxel. Pasienter med svekket syn bør raskt gjennomgå en fullstendig øyeundersøkelse. Dersom CMO påvises bør behandling med docetaxel avbrytes og hensiktsmessig behandling initieres (se pkt 4.8).

Nye primære maligniteter

Nye primære maligniteter er blitt rapportert når docetaxsel gis i kombinasjon med kreftbehandlinger som er kjent for å være forbundet med ny primær malignitet. Nye primære maligniteter (inkludert akutt myeloid leukemi, myelodysplastisk syndrom og non-Hodgkins lymfom) kan oppstå flere måneder eller år etter behandling med docetaxsel. Pasienter bør monitoreres for nye primære maligniteter (se pkt. 4.8).

Annet

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

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

Ytterligere forsiktighetsregler ved adjuvant behandling av brystkreft

Komplisert nøytropeni

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

Gastrointestinale reaksjoner

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

Hjertesvikt med stuvning (CHF)

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

Pasienter med 4+ lymfeknuter

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

Eldre

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

Av 333 pasienter behandlet med docetaxsel hver tredje uke i en studie av prostatakreft var 209 pasienter 65 år eller eldre og 68 pasienter eldre enn 75 år. Av pasienter behandlet med docetaxsel 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 av studien) som ble behandlet med docetaxsel i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil i ventrikkeltkreftstudien, var 74 pasienter 65 år eller eldre og 4 pasienter var 75 år eller eldre. Forekomsten av alvorlige bivirkninger var høyere hos de eldre pasientene sammenlignet med de yngre. Forekomsten av følgende bivirkninger (alle alvorlighetsgrader): døsigheit, stomatitt, infeksjoner som følge av nøytropeni, var $\geq 10\%$ høyere hos pasientene som var 65 år eller eldre sammenlignet med de yngre pasientene. Eldre som gis TCF skal overvåkes nøye.

Hjelpestoffer

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

Skadelig for personer som har alkoholproblemer.

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

Mulig påvirkning på sentralnervesystemet bør tas i betraktning.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

In vitro studier har vist at metabolismen av docetaxsel kan modifiseres ved samtidig administrasjon av legemidler som inducerer, hemmer eller metaboliseres via cytokrom P450-3A (og derved kan hemme enzymet konkurransmessig), som for eksempel cyklosporin, ketokonazol og erytromycin.

Forsiktighet skal derfor utvises ved samtidig behandling med docetaxsel og disse legemidlene på grunn av risiko for betydelig interaksjon.

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

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

Docetaxsel er sterkt proteinbundet (> 95 %). Selv om eventuelle *in vivo* interaksjoner mellom docetaxsel og andre legemidler ikke er undersøkt, er imidlertid *in vitro* interaksjoner med sterkt proteinbundne legemidler som erytromycin, difenhydramin, propranolol, propafenon, fenytoin, salicylat, sulfametoxazol og natriumvalproat, ikke vist å påvirke proteinbindingen av docetaxsel. Deksametason er heller ikke vist å påvirke proteinbindingen av docetaxsel. Docetaxsel påvirker ikke bindingen av digitoksin.

Docetaxsel, doksorubicin og cyklofosfamid påvirket ikke hverandres farmakokinetikk ved samtidig administrering. Begrensede data fra en enkelt ukontrollert studie tyder på en interaksjon mellom docetaxsel og karboplatin. Clearance av karboplatin var økt med om lag 50 % i kombinasjon med docetaxsel sammenlignet med verdier tidligere rapportert for karboplatin gitt som monoterapi.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder/ prevensjon hos menn og kvinner

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

Graviditet

Ingen klinisk erfaring foreligger ved behandling av gravide kvinner. Docetaxsel er vist å være både embryotoksisk og føtotoksisk hos kaniner og rotter, samt å redusere fertiliteten hos rotter (se pkt. 5.3). Som for andre cytostatika, kan docetaxsel forårsake skade på fosteret hvis det gis til gravide kvinner. Av den grunn må docetaxsel ikke brukes under svangerskapet, hvis ikke strengt nødvendig.

Amming

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

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Mengden alkohol i dette legemidlet og bivirkningene av legemidlet kan påvirke pasientens evne til å kjøre bil og bruke maskiner (se pkt. 4.4 og 4.8). Pasienter bør derfor advares om den mulige betydningen mengden alkohol og bivirkningene av dette legemidlet kan ha på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner, og frarådes å kjøre bil eller bruke maskiner dersom de opplever disse bivirkningene under behandling.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen gjeldende for alle indikasjoner

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

- 1312 hhv. 121 pasienter som fikk 100 mg/m² hhv. 75 mg/m² docetaxsel som monoterapi.
- 258 pasienter som fikk docetaxsel i kombinasjon med doksorubicin.
- 406 pasienter som fikk docetaxsel i kombinasjon med cisplatin.
- 92 pasienter som fikk docetaxsel i kombinasjon med trastuzumab.
- 255 pasienter som fikk docetaxsel i kombinasjon med kapecitabin.
- 332 pasienter som fikk docetaxsel i kombinasjon med prednison eller prednisolon (klinisk signifikante behandlingsrelaterte bivirkninger er oppført).
- 1276 pasienter (744 og 532 i hhv. TAX 316 og GEICAM 9805) som fikk docetaxsel i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosamid (klinisk viktige behandlingsrelaterte bivirkninger er oppført).
- 300 pasienter med adenokarsinom i ventrikkelen (221 pasienter i fase III av studien og 79 pasienter i fase II) som ble behandlet med docetaxsel 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 docetaxsel 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), COSTART- og MedDRA-termene. Frekvensene er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), 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.

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

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

Ved kombinasjon med kapecitabin, se nedenfor for de mest hyppige behandlingsrelaterede 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 lette til moderate. De hyppigst rapporterte symptomene var rødme, utslett med eller uten kløe, tetthet i brystet, ryggsmerte, dyspné og feber eller frysninger. Alvorlige reaksjoner var karakterisert ved hypotensjon og/eller bronkospasme eller generalisert utslett/erytem (se pkt. 4.4).

Nevrologiske sykdommer:

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

Hud- og underhudssykdommer:

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

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:

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

Liste i tabellform over bivirkninger for DOCETAXEL KABI 100 mg/m² som monoterapi ved brystkreft:

| MedDRA organklassesystem | 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 nøyтроpeni (G3/4: 4,6 %) | |

| MedDRA organklassesystem | Svært vanlige bivirkninger | Vanlige bivirkninger | Mindre vanlige bivirkninger |
|---|---|--|--|
| 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 %); 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 %) | |

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger for DOCETAXEL KABI 100 mg/m² som monoterapi ved brystkreft:

Sykdommer i blod eller lymfatiske organer:

Sjeldne: blødninger assosiert med grad 3/4 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 median tid til reversering av væskeretensjonen var 16,4 uker (0-42 uker). Moderat og alvorlig væskeretensjon inntreder 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.

Liste i tabellform over bivirkninger for DOCETAXEL KABI 75 mg/m² som monoterapi ved ikke-småcellet lungekreft:

| MedDRA 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 | Alopeci; Hudreaksjoner (G3/4: 0,8 %) | Neglforandringer (alvorlig 0,8 %) |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett | | Myalgi |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Asteni (alvorlig 12,4 %); væskeretensjon (alvorlig 0,8 %); Smerter | |
| Undersøkelser | | G3/4 Økt bilirubin i blod (< 2 %) |

Liste i tabellform over bivirkninger for DOCETAXEL KABI 75 mg/m² i kombinasjon med doksorubicin ved brystkreft:

| MedDRA organklasser | Svært vanlige bivirkninger | Vanlige bivirkninger | Mindre vanlige bivirkninger |
|---------------------|----------------------------|----------------------|-----------------------------|
| Infeksiøse og | Infeksjon (G3/4: 7,8 | | |

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

Liste i tabellform over bivirkninger for DOCETAXEL KABI 75 mg/m² i kombinasjon med cisplatin ved ikke-småcellet lungekreft:

| MedDRA organklassesystem | 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: | Febril nøytropeni | |

| MedDRA organklassesystem | Svært vanlige bivirkninger | Vanlige bivirkninger | Mindre vanlige bivirkninger |
|---|--|---|---|
| | 6,9 %); trombocytopeni (G4:0,5 %) | | |
| 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 %) |

Liste i tabellform over bivirkninger for DOCETAXEL KABI 100 mg/m² i kombinasjon med trastuzumab ved brystkreft:

| MedDRA organklassesystem | 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 nøytropen sepsis | |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer | Anoreksi | |
| Psykiatriske lidelser | Insomni | |
| Nevrologiske sykdommer | Parestesier; hodepine; smaksforstyrrelser; hypoestesier | |

| MedDRA organklassesystem | Svært vanlige bivirkninger | Vanlige bivirkninger |
|---|---|-----------------------------|
| Øyesykdommer | Økt tårevæskeutskillelse; konjunktivitt | |
| Hjertesykdommer | | Hjertesvikt |
| Karsykdommer | Lymfeødem | |
| 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 | 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; fatigue; betennelse i slimhinnene; smerter; influensalignende symptomer; brystsmerter; kuldegysninger | Letargi |
| Undersøkelser | Vektøkning | |

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger for DOCETAXEL KABI 100 mg/m² i kombinasjon med trastuzumab ved brystkreft.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer:

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

Hjertesykdommer:

Symptomgivende hjertesvikt ble 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 terapi, mot 55 % av pasientene som fikk docetaxel som monoterapi.

Liste i tabellform over bivirkninger for DOCETAXEL KABI 75 mg/m² i kombinasjon med kapecitabin ved brystkreft:

| MedDRA organklassesystem | Svært vanlige bivirkninger | Vanlige bivirkninger |
|--|---|---|
| Infeksiøse og parasittære sykdommer | | Oral candida (G3/4: < 1 %) |
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer | Nøyropeni (G3/4: 63 %); anemi (G3/4: 10 %) | Trombocytopeni (G3/4: 3 %) |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer | Anoreksi (G3/4: 1 %); reduert matlyst | Dehydrering (G3/4: 2 %); |
| Nevrologiske sykdommer | Smaksforstyrrelse (G3/4: < 1 %); parestesi (G3/4: < 1 %) | Svimmelhet; hodepine (G3/4: < 1 %); perifer nevropati |

| MedDRA organklassesystem | Svært vanlige bivirkninger | Vanlige bivirkninger |
|--|---|---|
| Øyesykdommer | Økt tårevæskeutskillelse | |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum | Smerter i svelg og strupe (G3/4: 2 %) | Dyspné (G3/4: 1 %); hoste (G3/4: < 1 %); neseblødning (G3/4: < 1 %) |
| Gastrointestinale sykdommer | Stomatitt (G3/4: 18 %); diaré (G3/4: 14 %); kvalme (G3/4: 6 %); oppkast (G3/4: 4 %); obstipasjon (G3/4: 1 %); abdominale smerter (G3/4: 2 %); dyspepsi | Smerter i øvre del av abdomen; munntørret |
| Hud og underhudssykdommer | Hånd-fot syndrom (G3/4: 24 %) alopesi (G3/4: 6 %); neglforandringer (G3/4: 2 %) | Dermatitt; erytematøst utslett (G3/4: < 1 %); misfarging av negl; løsning av negler (G3/4: 1 %) |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett | Myalgi (G3/4: 2 %); artralgi (G3/4: 1 %) | Smerter i ekstremitetene (G3/4: < 1 %); ryggsmerter (G3/4: 1 %) |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Asteni (G3/4: 3 %); feber (G3/4: 1 %); fatigue/svakhhet (G3/4: 5 %); perifert ødem (G3/4: 1 %) | Letargi; smerter |
| Undersøkelser | | Vektreduksjon; G3/4 økt bilirubin i blod (9 %) |

Liste i tabellform over bivirkninger for DOCETAXEL KABI 75 mg/m² i kombinasjon med prednison eller prednisolon ved prostatakreft

| MedDRA organklassesystem | Svært vanlige bivirkninger | Vanlige bivirkninger |
|--|---|---|
| Infeksiøse og 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 | |

| MedDRA organklassesystem | Svært vanlige bivirkninger | Vanlige bivirkninger |
|---|---|--|
| |); oppkast (G3/4: 1,2 %) | |
| Hud og underhudssykdommer | Alopesi; neglforandringer (ingen alvorlig) | Utslett med hudavflassing (G3/4: 0,3 %) |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett | | Artralgi (G3/4: 0,3 %); myalgi (G3/4: 0,3 %) |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Fatigue (G3/4: 3,9 %); væskeretensjon (alvorlig 0,6 %) | |

Liste i tabellform over bivirkninger for adjuvant behandling med DOCETAXEL KABI 75 mg/m² i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosamid hos pasienter med lymfeknutepositiv (TAX 316) og lymfeknutenegativ (GEICAM 9805) brystkreft - samlede data:

| MedDRA organklassesystem | Svært vanlige bivirkninger | Vanlige bivirkninger | Mindre vanlige bivirkninger |
|--|--|---|--|
| Infeksiøse og parasittære sykdommer | Infeksjon (G3/4: 2,4 %); nøytropen infeksjon (G3/4: 2,6 %) | | |
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer | Anemi (G3/4: 3 %); nøytropeni (G3/4: 59,2 %); trombocytopeni (G3/4: 1,6 %); febril nøytropeni (G3/4: ikke relevant) | | |
| Forstyrrelser i immunsystemet | | Hypersensitivitet (G3/4: 0,6 %) | |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer | Anoreksi (G3/4: 1,5 %) | | |
| Nevrologiske sykdommer | Smaksforstyrrelser (G3/4: 0,6 %); perifer sensorisk nevropati (G3/4: <0,1 %) | Perifer motorisk nevropati (G3/4: 0 %); | Synkope (G3/4: 0 %) Nevrotoksisitet (G3/4: 0 %); Somnolens (G3/4: 0 %) |
| Øyesykdommer | Konjunktivitt (G3/4: < 0,1 %) | Økt tårevæskeutskillelse (G3/4: < 0,1 %); | |
| Hjertesykdommer | | Arytmi (G3/4: 0,2 %) | |
| Karsykdommer | Hetetokter (G3/4: 0,5 %) | Hypotensjon (G3/4: 0 %) Flebitt (G3/4: 0 %); | Lymfeødem (G3/4: 0 %) |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum | | Hoste (G3/4: 0 %) | |
| Gastrointestinale sykdommer | Kvalme (G3/4: 5,0 %); stomatitt (G3/4: 6,0 %); oppkast (G3/4: 4,2 %); diaré (G3/4: 3,4 %); obstipasjon (G3/4: 0,5 %) | Abdominale smerter (G3/4: 0,4 %) | |
| Hud og underhudssykdommer | Alopesi (vedvarende: < 3 %); | | |

| MedDRA organklassesystem | Svært vanlige bivirkninger | Vanlige bivirkninger | Mindre vanlige bivirkninger |
|---|---|--|--------------------------------|
| | hudreaksjoner (G3/4: 0,6 %); Neglforandringer (G3/4: 0,4 %) | | |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett | Myalgi (G3/4: 0,7 %); artralggi (G3/4: 0,2 %) | | |
| Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer | Amenoré (G3/4: ikke relevant) | | |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Asteni (G3/4: 10,0 %); feber (G3/4: ikke relevant); perifert ødem (G3/4: 0,2 %) | | |
| Undersøkelser | | Vektøkning (G3/4: 0 %); Vekttap (G3/4: 0,2 %) | |

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger ved adjuvant behandling med DOCETAXEL KABI 75 mg/m² i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosamid hos pasienter med lymfeknutepositiv (TAX 316) og lymfeknutenegativ (GEICAM 9805) brystkreft:

Nevrologiske sykdommer:

I TAX316-studien oppsto perifer sensorisk nevropati under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden hos 84 pasienter (11,3 %) i TAC-armen og 15 pasienter (2 %) i FAC-armen. Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølging i 8 år) vedvarte perifer sensorisk nevropati hos 10 pasienter (1,3 %) i TAC-armen og 2 pasienter (0,3 %) i FAC-armen.

I GEICAM 9805-studien oppsto perifer sensorisk nevropati under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden hos 10 pasienter (1,9 %) i TAC-armen og 4 pasienter (0,8 %) i FAC-armen. Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølging i 10 år og 5 måneder) vedvarte perifer sensorisk nevropati hos 3 pasienter (0,6 %) i TAC-armen og 1 pasient (0,2 %) i FAC-armen.

Hjertesykdommer:

Hjertesvikt med stuvning ble rapportert hos 26 pasienter (3,5 %) i TAC-armen og 17 pasienter (2,3 %) i FAC-armen i TAX316-studien. Hos alle, bortsett fra en pasient i hver arm, ble CHF diagnostisert over 30 dager etter behandlingsperioden. To pasienter i TAC-armen og 4 pasienter i FAC-armen døde på grunn av hjertesvikt.

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

Hud- og underhudssykdommer:

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

Ved slutten av oppfølgingsperioden (faktisk median oppfølgingstid på 8 år) hadde 29 TAC-pasienter (3,9 %) og 16 FAC-pasienter (2,2 %) fremdeles alopeci.

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

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer:

I TAX316 ble amenoré som oppsto under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden etter avsluttet kjemoterapi observert hos 202 av 744 pasienter (27,2 %) i TAC-armen og 125 av 736 pasienter (17,0 %) i FAC-armen. Vedvarende amenoré ble observert i slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 8 år) hos 121 av 744 pasienter (16,3 %) i TAC-armen og 86 pasienter (11,7 %) i FAC-armen.

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

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:

I TAX316-studien ble perifert ødem som oppsto under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden etter avsluttet kjemoterapi observert hos 119 av 744 TAC-pasienter (16,0 %) og 23 av 736 FAC-pasienter (3,1 %). Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 8 år) var perifert ødem fortsatt vedvarende hos 19 TAC-pasienter (2,6 %) og 4 FAC-pasienter (0,5 %).

I TAX316-studien ble lymfødem som oppsto under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden etter avsluttet kjemoterapi observert hos 11 av 744 TAC-pasienter (1,5 %) og 1 av 736 FAC-pasienter (0,1 %). Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 8 år) ble vedvarende lymfødem observert hos 6 TAC-pasienter (0,8 %) og 1 FAC-pasient (0,1 %).

I TAX316-studien ble asteni som oppsto under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden etter avsluttet kjemoterapi observert hos 236 av 744 TAC-pasienter (31,7 %) og 180 av 736 FAC-pasienter (24,5 %). Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 8 år) ble vedvarende asteni observert hos 29 TAC-pasienter (3,9%) og 16 FAC-pasienter (2,2 %).

I GEICAM 9805-studien ble perifert ødem som oppsto under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden observert hos 4 pasienter (0,8 %) i TAC-armen og 2 pasienter (0,4 %) i FAC-armen. Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 10 år og 5 måneder) hadde ingen pasienter (0 %) i TAC-armen perifert ødem mens det ble observert hos 1 pasient (0,2 %) i FAC-armen.

Lymfødem som oppsto under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden ble rapportert hos 5 pasienter (0,9 %) i TAC-armen og 2 pasienter (0,4 %) i FAC-armen. Ved slutten av oppfølgingsperioden ble vedvarende lymfødem observert hos 4 pasienter (0,8 %) i TAC-armen og 1 pasient (0,2 %) i FAC-armen.

Asteni som oppsto under behandlingen og vedvarte inn i oppfølgingsperioden ble observert som pågående hos 12 pasienter (2,3 %) i TAC-armen og 4 pasienter (0,8 %) i FAC-armen. Ved slutten av oppfølgingsperioden ble vedvarende asteni observert hos 2 pasienter (0,4 %) i TAC-armen og 2 pasienter (0,4 %) i FAC-armen.

Akutt leukemi/myelodysplastisk syndrom:

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

Nøytropene komplikasjoner:

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

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

| | Uten primær G-CSF-profylakse (n = 111) | Med primær G-CSF-profylakse (n = 421) |
|--|---|--|
| | | |

| | n (%) | n (%) |
|--------------------------------|------------|------------|
| Nøytropeni (grad 4) | 104 (93,7) | 135 (32,1) |
| Febril nøytropeni | 28 (25,2) | 23 (5,5) |
| Nøytropen infeksjon | 14 (12,6) | 21 (5,0) |
| Nøytropen infeksjon (grad 3-4) | 2 (1,8) | 5 (1,2) |

Liste i tabellform over bivirkninger for DOCETAXEL KABI 75 mg/m² i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil ved adenokarsinom i ventrikkelen:

| MedDRA organklassesystem | 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 | Alopesi (G3/4: 4,0 %) | Kløende utslett (G3/4: 0,7 %); neglforandringer (G3/4: 0,7 %); hudavskalling (G3/4: 0 %) |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Letargi (G3/4: 19,0 %); feber (G3/4: 2,3 %); væskeretensjon (alvorlig/livstruende: 1 %). | |

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger for DOCETAXEL KABI 75 mg/m² i kombinasjon med cisplatin og 5- fluorouracil ved adenokarsinom i ventrikkelen:

Sykdommer i blod og lymfatiske organer:

Febril nøytropeni og infeksjon som følge av nøytropeni oppstod i henholdsvis 17,2 % og 13,5 % av pasientene, uavhengig av 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).

Liste over bivirkninger i tabellform for DOCETAXEL KABI 75 mg/m² i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil ved hode- og halskreft :

- Induksjonsskemoterapi etterfulgt av radioterapi (TAX 323)

| MedDRA organklassesystem | 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 | Smaksforstyrrelser/ 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; | | |

| MedDRA organklassesystem | Svært vanlige bivirkninger | Vanlige bivirkninger | Mindre vanlige bivirkninger |
|-----------------------------|-------------------------------|----------------------|--------------------------------|
| | Ødem | | |
| Undersøkelser | | Vektøkning | |

- Induksjonskjemoterapi etterfulgt av kjemoradioterapi (TAX 324)

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

Erfaring etter markedsføringstidspunkt:

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

Nye primære maligniteter (frekvens ikke kjent), inkludert non-Hodgkins lymfom, er blitt rapportert i sammenheng med docetaxel gitt i kombinasjon med andre kreftbehandlinger som er kjent for å være forbundet med ny primær malignitet. Akutt myeloid leukemi og myelodysplastisk syndrom er blitt rapportert (frekvens mindre vanlige) i pivotale kliniske studier på brystkreft med TAC-regimet.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer:

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

Forstyrrelser i immunsystemet:

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

Hypersensitivitetsreaksjoner (frekvens ikke kjent) har blitt rapportert med docetaxel hos pasienter som tidligere har fått hypersensitivitetsreaksjoner mot paklitaxel.

Nevrologiske sykdommer:

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

Øyesykdommer:

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

Tilfeller av økt tårevæskeutskillelse, med eller uten konjunktivitt, er sjelden rapportert. Disse tilfellene er forårsaket av tårekanalobstruksjon som fører til rennende øyne. Det er rapportert tilfeller av cystoid makulaødem (CMO) hos pasienter som er behandlet med docetaxel.

Sykdommer i øre og labyrint:

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

Hjertesykdommer:

Sjeldne tilfeller av myokardinfarkt er rapportert.

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

Karsykdommer:

Venøs tromboemboli er rapportert i sjeldne tilfeller.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:

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

Gastrointestinale sykdommer:

Sjeldne tilfeller av enterokolitt, inkludert kolitt, iskemisk kolitt og nøyotropen enterokolitt, er rapportert med potensielt fatalt utfall (frekvens er ikke kjent).

Sjeldne tilfeller av dehydrering er rapportert som følge av gastrointestinale bivirkninger, inkludert enterokolitt og gastrointestinal perforasjon.

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. Sklerodermalignende endringer, vanligvis innledet med perifert lymfeødem, har vært rapportert med docetaxel. Tilfeller av permanent alopeci (frekvens ikke kjent) har blitt rapportert.

Sykdommer i nyre og urinveier:

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

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:

Oppblussing av strålereaksjon, såkalt ”radiation recall phenomenon”, er rapportert i sjeldne tilfeller. Oppblussing av reaksjoner på tidligere injeksjonssteder er observert der ekstravasasjon har oppstått tidligere (tilbakekomst av hudreaksjoner på et tidligere benyttet injeksjonssted etter ekstravasal administrering av docetaxel), (frekvens ikke kjent).

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

Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer:

Det har vært rapportert tilfeller av elektrolyttforstyrrelser. Det har vært rapportert tilfeller av hyponatremi, i hovedsak assosiert med dehydrering, oppkast og pneumoni. Hypokalemi, hypomagnesemi og hypokalsemi ble observert, vanligvis i forbindelse med gastrointestinale sykdommer og spesielt ved diaré.

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

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

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

Farmakodynamiske effekter

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

Klinisk effekt og sikkerhet

Brystkreft

DOCETAXEL KABI 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 i begge armer. Adjuvant stråleterapi ble forskrevet i henhold til den aktuelle institusjons retningslinjer, og ble gitt til 69 % av pasientene som fikk TAC og 72 % av pasientene som fikk FAC. To interimanalyser og en avsluttende analyse ble utført. Den første interimanalysen var planlagt foretatt 3 år etter den datoen da halve inklusjonen i studien var ferdig. Den andre interimanalysen ble foretatt etter at totalt 400 DFS-tilfeller var rapportert, noe som førte til en median oppfølgingstid på 55 måneder. Den avsluttende analysen ble foretatt da alle pasientene hadde vært på 10-års oppfølgingsbesøk hos legen (hvis de ikke hadde en DFS-hendelse eller var tapt for oppfølging tidligere). Sykdomsfri overlevelse (DFS) var det primære effektendepunktet og total overlevelse (OS) var det sekundære effektendepunktet.

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

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

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

| | Sykdomsfri overlevelse | Overlevelse |
|--|------------------------|-------------|
|--|------------------------|-------------|

| Subpopulasjon | Antall pasienter | “Hazard ratio”* | 95 % KI (konfidensintervall) | p= | “Hazard ratio”* | 95 % KI | p= |
|---|------------------|-----------------|------------------------------|--------|-----------------|-----------|--------|
| Antall lymfeknuter med spredning | | | | | | | |
| Totalt | 745 | 0,80 | 0,68-0,93 | 0,0043 | 0,74 | 0,61-0,90 | 0,0020 |
| 1-3 | 467 | 0,72 | 0,58-0,91 | 0,0047 | 0,62 | 0,46-0,82 | 0,0008 |
| 4+ | 278 | 0,87 | 0,70-1,09 | 0,2290 | 0,87 | 0,67-1,12 | 0,2746 |

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

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

Data fra en multisenter, ikke-blindet, randomisert studie støtter bruken av DOCETAXEL KABI som adjuvant behandling av pasienter med operabel lymfeknutenegativ brystkreft berettiget til kjemoterapi. 1060 pasienter ble randomisert til enten DOCETAXEL KABI 75 mg/m² gitt 1 time etter doksorubicin 50 mg/m² og cyklofosamid 500 mg/m² (539 pasienter i TAC-armen), eller doksorubicin 50 mg/m² etterfulgt av fluorouracil 500 mg/m² og cyklofosamid 500 mg/m² (521 pasienter i FAC-armen), som adjuvant behandling av pasienter med operabel lymfeknutenegativ brystkreft med høy risiko for tilbakefall iht. 1998 St.Gallen-kriteriene (tumorstørrelse > 2 cm og/eller negativ ER og PR og/eller høy histologisk/kjerne grad (grad 2 til 3) og/eller alder < 35 år). Begge regimer ble gitt en gang hver 3. uke i 6 sykluser. DOCETAXEL KABI ble administrert som 1-times infusjon, alle andre legemidler ble gitt intravenøst på dag 1 hver tredje uke. Primærprofylakse med G-CSF var obligatorisk i TAC-armen etter at 230 pasienter var randomisert. Forekomsten av nøyropeni grad 4, febril nøyropeni og nøyropen infeksjon ble redusert hos pasienter som fikk primærprofylakse med G-CSF (se pkt. 4.8). I begge armer, etter den siste syklusen med kjemoterapi, fikk pasienter med ER+ og/eller PgR+tumorer tamoksifen 20 mg en gang daglig i inntil 5 år. Adjuvant stråling ble gitt i henhold til retningslinjer på det aktuelle sykehus, og ble gitt til 57,3 % av pasientene som fikk TAC og 51,2 % av pasientene som fikk FAC.

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

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

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

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

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

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

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

| Undergruppering av pasienter | Antall pasienter i TAC-gruppen | Sykdomsfri overlevelse | |
|--|--------------------------------|------------------------|-----------|
| | | Hazardratio* | 95% KI |
| Total | 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 |
| Hormonreseptor status | | | |
| Negativ | 195 | 0,7 | 0,45-1,1 |
| Positiv | 344 | 0,62 | 0,4-0,97 |
| Tumorstørrelse | | | |
| ≤ 2cm | 285 | 0,69 | 0,43-1,1 |
| > 2cm | 254 | 0,68 | 0,45-1,04 |
| Histologisk grad | | | |
| Grad1 (inkluderer ikke-vurderte grader) | 64 | 0,79 | 0,24-2,6 |
| Grad 2 | 216 | 0,77 | 0,46-1,3 |
| Grad 3 | 259 | 0,59 | 0,39-0,9 |
| Menopausestatus | | | |
| Pre-menopausal | 285 | 0,64 | 0,40-1 |
| Post-menopausal | 254 | 0,72 | 0,47-1,12 |

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

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

| | TAC | FAC | Hazardratio (TAC/FAC) | |
|---|--------------------|--------------------|-----------------------|---------|
| Undergrupper | (n=539) | (n=521) | (95% KI) | p-verdi |
| Oppfyller krav 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, doksorubicin og cyklofosamid
 FAC = 5-fluorouracil, doksorubicin og cyklofosamid
 KI = konfidensintervall; ER = østrogenreseptor
 PR = progesteronreseptor
^a ER/PR-negativ eller grad 3 eller tumorstørrelse > 5 cm

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

DOCETAXEL KABI som monoterapi

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

Hos pasienter som hadde mislyktes med 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 kardiotoksisitet (tre tilfeller av fatal hjertesvikt).

Hos pasienter som hadde mislyktes med 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 I-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 median tid til progresjon (24,6 uker mot 15,6 uker, p < 0,01) og median overlevelsestid (15,3 måneder mot 12,7 måneder, p=0,03).

Flere grad 3-4 bivirkninger ble observert for docetaxel monoterapi (55,4 %) sammenlignet med paklitaxel (23,0 %).

DOCETAXEL KABI i kombinasjon med doksorubicin

En stor randomisert fase III-studie med 429 tidligere ubehandlede pasienter med metastatisk sykdom, ble utført med doksorubicin (50 mg/m²) i kombinasjon med docetaxel (75 mg/m²) (AT-arm) sammenlignet med doksorubicin (60 mg/m²) i kombinasjon med cyklofosamid (600 mg/m²) (AC-arm). 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 denne studien 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 hjerteksisitet: 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 pga septisk sjokk og 3 pga hjertesvikt).

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

DOCETAXEL KABI 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 trastuzumab¹ n=92 | Docetaxel¹ n=94 |
|--|---|---------------------------------------|
| Responstrate (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) | 30,52 (26,8-ne) | 22,12 (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")

² Estimert median overlevelse

DOCETAXEL KABI i kombinasjon med kapecitabin

Data fra en multisenter, randomisert, kontrollert, klinisk fase III-studie underbygger bruk av docetaxel i kombinasjon med kapecitabin 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 ukes hvileperiode). 256 pasienter ble randomisert til behandling med docetaxel monoterapi (100 mg/m² gitt om 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 tidligere har mottatt 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/m^2 docetaxel sammenlignet med pasienter som fikk beste palliative behandling. Total responsrate var 6,8 % hos evaluerbare pasienter, og median varighet av respons var 26,1 uker.

DOCETAXEL KABI 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) 75 mg/m^2 gitt som 1 times infusjon umiddelbart fulgt av cisplatin (Cis) 75 mg/m^2 gitt i løpet av 30-60 minutter hver 3. uke (TCis), docetaxel 75 mg/m^2 som en 1 times infusjon i kombinasjon med karboplatin (AUC $6 \text{ mg/ml} \times \text{min}$) gitt i løpet av 30-60 minutter hver 3. uke, eller vinorelbin (V) 25 mg/m^2 gitt i løpet av 6-10 minutter på dagene 1, 8, 15, 22 fulgt av cisplatin 100 mg/m^2 gitt på dag 1 av sykluser gjentatt hver 4. uke (VCis).

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

| | TCis n=408 | VCis n=404 | Statistisk analyse |
|--|---------------|---------------|--|
| Total overlevelse (Primært endepunkt) | | | |
| Median overlevelse (måned) | 11,3 | 10,1 | “Hazardratio”: 1,122 [97,2 % KI: 0,937; 1,342]* |
| 1-års overlevelse (%) | 46 | 41 | Differanse: 5,4 % [95 % KI: -1,1; 12,0] |
| 2-års overlevelse (%) | 21 | 14 | Differanse: 6,2 % [95 % KI: 0,2; 12,3] |
| Median tid til progresjon (uker) | 22,0 | 23,0 | “Hazardratio”: 1,032 [95 % KI: 0,876; 1,216] |
| 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 IIIstudie. Totalt 1006 pasienter med Karnofsky funksjonstilstand ≥ 60 ble randomisert til ett av følgende behandlingsregimer:

- docetaxel 75 mg/m^2 gitt hver tredje uke over 10 kurer.
- docetaxel 30 mg/m^2 gitt ukentlig de første 5 uker i en 6-ukers syklus, gjentatt i 5 behandlingssykluser
- mitoksantron 12 mg/m^2 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 docetaxsel hver tredje uke viste signifikant lengre total overlevelse enn pasienter behandlet med mitoksantron. Levetidsforlengelsen som ble sett i gruppen behandlet med ukentlig docetaxsel var ikke statistisk signifikant sammenlignet med mitoksantron kontrollgruppen. Effektpunkter for docetaxselgruppen sammenlignet med kontrollgruppen er oppsummert i tabellen nedenfor:

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

[†]Stratifisert log-rank test

*Terskel for statistisk signifikans=0,0175

**PSA: Prostataspesifikt antigen

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

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

Adenokarsinom i ventrikkel

En åpen, randomisert multisenterstudie ble utført for å vurdere sikkerhet og effekt av docetaxsel 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 docetaxsel (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 sammenlignet med 4 (med et spenn på 1-12) for F-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 redusert risiko for død på 22,7 %. Resultatene på effekt er oppsummert i tabellen:

Effekt av docetaxsel i behandling av pasienter med adenokarsinom i ventrikkel

| Endepunkt | TCF n=221 | CF n=224 |
|--------------------|----------------------|---------------------|
| Median TTP (måned) | 5,6 | 3,7 |

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

*Ikke-stratifisert log-rank test

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

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

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

Kreft i hode og hals

- Induksjonskjemoterapi etterfulgt av radioterapi (TAX323)
Sikkerhet og effekt av docetaxsel for induksjonsbehandling av pasienter med plateepitelkarsinom i hode og hals (SCCHN) ble evaluert i en fase III, multisenter, åpen, randomisert studie (TAX323). I denne studien ble 358 pasienter med inoperabel lokalavansert SCCHN-, og WHO funksjonsstatus 0 eller 1, randomisert til en av to behandlingsarmer. Pasientene i docetaxselarmen fikk docetaxsel (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 bidimensjonalt 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 retningslinjer på det aktuelle sykehus 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 retningslinjer på det aktuelle sykehus 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 med en total dose på 66 til 70 Gy) eller akselererte/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, progresjonsfri overlevelse (PFS), var signifikant lenger i TPF-armen sammenlignet med PF-armen, $p=0,0042$ (median PFS: 11,4 vs. 8,3 måneder henholdsvis) med en samlet median oppfølgingsstid 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 henholdsvis) med 28 % redusert risiko for død, p=0,0128. Resultater for effekt er presentert i tabellen under:

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

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

En "hazardratio" på < 1 indikerer fordel av docetaxsel+cisplatin+5-FU

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

**Log-rank test

*** Chi-square test

Livskvalitetsparametere

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

Kliniske fordelsparametere

Underskalaer av 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 docetaxsel ved 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 og 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 og endepunktet organbevaring ble ikke vurdert.

Pasientene i docetakselarmen 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 kjemoterapi (CRT) i henhold til protokoll (TPF/CRT). Pasientene i sammenligningsarmen fikk cisplatin (P) 100 mg/m² som en intravenøs infusjon i løpet av 30 minutter til 3 timer 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 induksjonskjemoterapien med et minimumsintervall på 3 uker, og ikke lengre enn 8 uker etter start av siste syklus (dag 22 til dag 56 av siste syklus). I løpet av radioterapien, ble karboplatin (AUC 1,5) gitt ukentlig som en 1-times intravenøs infusjon med et maksimum på 7 doser. Stråling ble gitt med høyspenningsutstyr ved å bruke 1 daglig fraksjon (2 Gy per dag, 5 dager per uke i 7 uker, med en totaldose på 70-72 Gy). Kirurgi av primærsvulsten og/eller i nakken kunne vurderes til enhver tid etter fullført CRT. Alle pasientene i docetakselarmen fikk antibiotikaproylaks. Primærendepunktet for effekt i denne studien; total overlevelse (OS), var signifikant lengre ("log rank-test", p=0,0058) i docetaxelgruppen sammenlignet med PF (median OS henholdsvis 70,6 versus 30,1 måneder), med en 30 % reduksjon av risiko for mortalitet sammenlignet med PF ("hazardratio" (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. Effektrresultater 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 total overlevelse (måneder) (95 % KI) | 70,6 (49,0-NA) | 30,1 (20,9-51,5) |
| Justert hazardratio (95 % KI) *p-value | 0,70 (0,54-0,90) 0,0058 | |
| Median PFS (måneder) (95 % KI) | 35,5 (19,3-NA) | 13,1 (10,6-20,2) |
| Hazardratio (95 % KI) **p-value | 0,71 (0,56-0,90) 0,004 | |
| Best samlet respons på kjemoterapi (CR + PR) % (95 % KI) ***p-value | 71,8 (65,8-77,2) | 64,2 (57,9-70,2) |
| | 0,070 | |
| Best samlet respons (CR + PR) på studiebehandling [kjemoterapi +/- radioterapi] (%) (95 % KI) ***p-value | 76,5 (70,8-81,5) | 71,5 (65,5-77,1) |
| | 0,209 | |

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

* Ikke justert log-rank test

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

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

NA Ikke relevant

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Farmakokinetiske egenskaper av docetaxel er undersøkt i fase I-studier med kreftpasienter i doseområdet 20-115 mg/m². Den farmakokinetiske profilen er doseuavhengig og forenlig med en farmakokinetisk trekammermodell, 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 kammer.

Distribusjon

Etter administrasjon av en dose på 100 mg/m² gitt som infusjon i løpet av 1 time oppnås en gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon på 3,7 mikrog/ml og en samsvarende AUC på 4,6 timer mikrog/ml. Totalclearance er gjennomsnittlig 21 l/time/m², og distribusjonsvolumet ved steady state er 113 l. Interindividuell variasjon i totalclearance var ca. 50 %. Proteinbindingsgrad i plasma er > 95 %.

Eliminasjon

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

Spesielle pasientgrupper

Alder og kjønn

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Væskeretensjon

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

Kombinasjonsterapi

Doksorubicin

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

Kapecitabin

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

Cisplatin

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

Cisplatin og 5-fluorouracil

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

Prednison og deksametason

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

Prednison

Ingen effekt av prednison på farmakokinetikken til docetaxel ble observert.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Karsinogentesting av docetaxel er ikke utført.

Docetaxel har vist mutagen effekt i *in vitro* mikronukleustest og kromosomavvikstest i CHO-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 aktiviteten til docetaxel.

Det ble vist at docetaxel var embryotoksisk og føtotoksisk hos rotter og kaniner. Uønskede effekter på testis sett i toksisitetsstudier med gnagere indikerer at docetaxel kan redusere mannlig fertilitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Polysorbat 80
Vannfri etanol
Vannfri sitronsyre (til pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

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

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

2 år

Etter åpning av hetteglasset

Hvert hetteglass er til engangsbruk og bør brukes umiddelbart etter åpning. Dersom det ikke brukes umiddelbart er lagringstid og -betingelser under bruk brukerens ansvar.

Etter tilsetning til infusjonsløsningen

Fra et mikrobiologisk synspunkt må rekonstituering/ fortynning utføres under kontrollerte og aseptiske betingelser, og legemidlet bør brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart er lagringstid og -betingelser under bruk brukerens ansvar.

Etter tilsetning til infusjonsposen som anbefalt, er infusjonsløsningen med docetaxel stabil i 6 timer dersom den lagres under 25 °C. Den bør brukes innen 6 timer (inkludert 1 times intravenøs infusjonstid).

I tillegg er fysisk og kjemisk stabilitet av infusjonsløsningen under bruk, etter tilberedning som anbefalt, vist i poser som ikke er laget av PVC i opptil 48 timer ved 2 °C - 8 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal ikke oppbevares over 25 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser av fortynnet legemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

6 ml klart, fargeløst type I hetteglass, med en flurotec gummipropp og en blå flip-off aluminiumsforsegling. Inneholder 4 ml konsentrat.

Hver eske inneholder ett hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

DOCETAXEL KABI er et cytostatikum og skal som andre potensielt toksiske substanser behandles med forsiktighet ved håndtering og tilberedning av løsninger. Bruk av hansker anbefales.

Hvis DOCETAXEL KABI konsentrat eller infusjonsløsning kommer i kontakt med hud, vask umiddelbart grundig med såpe og vann. Hvis DOCETAXEL KABI konsentrat, premiksløsning eller infusjonsløsning kommer i kontakt med slimhinner, skyll da umiddelbart med rikelige mengder vann.

Forberedelser til den intravenøse administrasjonen

Tilberedning av infusjonsoppløsning

Andre legemidler med docetaxel som består av 2 hetteglass (konsentrat og oppløsningsmiddel) MÅ IKKE benyttes sammen med dette legemidlet (DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning som inneholder kun 1 hetteglass).

DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning skal IKKE fortynnes med oppløsningsmiddel og er klart til tilsetning til infusjonsoppløsningen.

Hvert hetteglass er til engangsbruk og skal brukes umiddelbart.

Hvis hetteglassene oppbevares kjølig, la det nødvendige antall esker av DOCETAXEL KABI konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning oppbevares under 25 °C i 5 minutter før bruk. Det kan være behov for mer enn ett glass av DOCETAXEL KABI for å oppnå nødvendig dose til pasienten. Den nødvendige dosen av DOCETAXEL KABI konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning trekkes aseptisk opp med en gradert sprøyte.

I DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml hetteglass er konsentrasjonen av docetaxel 20 mg/ml. Riktig volum DOCETAXEL KABI må injiseres ved en enkelt injeksjon (ett kanylestikk) inn i en 250 ml infusjonspose eller -flaske som inneholder enten 5 % glukoseoppløsning eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning til infusjon.

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

Infusjonsoppløsningen blandes godt ved at infusjonsposen eller -flasken vendes for hånd.

Ferdig infusjonsoppløsning med DOCETAXEL KABI bør brukes aseptisk innen 6 timer ved en temperatur under 25 °C inkludert den 1 times lange infusjonen til pasienten.

Som for alle parenterale produkter, bør DOCETAXEL KABI infusjonsoppløsning inspiseres visuelt før bruk. Ved utfelling bør løsningen kastes.

Infusjonsoppløsning med docetaxel er overmettet og kan derfor krystallisere over tid. Dersom den krystalliserer, må oppløsningen ikke brukes og skal kasseres.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/770/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22.mai 2012

Dato for siste fornyelse: 23.februar 2017

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml konsentrat inneholder 20 mg vannfri docetaxsel.

Ett hetteglass med konsentrat inneholder 120 mg docetaxsel.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hvert hetteglass med konsentrat inneholder 3 ml vannfri etanol (2,37 g).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Konsentratet er en klar fargeløs til svakt gul oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Brystkreft

DOCETAXEL KABI i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosfamid er indisert ved adjuvant behandling av pasienter med:

- operabel lymfeknutepositiv brystkreft
- operabel lymfeknutenegativ brystkreft

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

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

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

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

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

Ikke-småcellet lungekreft

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

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

Prostatakreft

DOCETAXEL KABI i kombinasjon med prednison eller prednisolon er indisert for behandling av pasienter med hormonrefraktær metastaserende prostatakreft.

Adenokarsinom i ventrikkel

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

Kreft i hode og hals

DOCETAXEL KABI 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 begrenses til avdelinger som er spesialisert i administrering av cytostatika, og preparatet bør bare administreres under tilsyn av en lege med kompetanse i bruk av anticancer kjemoterapi (se pkt. 6.6).

Dosering

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

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

Profylaktisk G-CSF kan benyttes for å redusere risikoen for hematologisk toksisitet.

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-regimet) (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 førstelinje-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 den pivotale studien ble den første infusjonen av docetaxel gitt dagen etter første dose av trastuzumab. Påfølgende doser av docetaxel ble gitt umiddelbart etter fullført infusjon av trastuzumab, såfremt den foregående dosen av trastuzumab ble godt tolerert. For dose og administrering av trastuzumab, se trastuzumab preparatomtale.

I kombinasjon med kapecitabin, er anbefalt dose docetaxsel 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 1 uke hvileperiode. Se preparatomtalen til kapecitabin for utregning av kapecitabin-dosen etter arealet av kroppsoverflaten.

Ikke-småcellet lungekreft

Hos pasienter som ikke tidligere har fått kjemoterapi for ikke-småcellet lungekreft er anbefalt doseregime docetaxsel 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 docetaxsel er 75 mg/m². Prednison eller prednisolon 5 mg peroralt gis kontinuerlig 2 ganger daglig (se pkt. 5.1).

Adenokarsinom i ventrikkel

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

Kreft i hode og hals

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

- Induksjonsbehandling med kjemoterapi etterfulgt av radioterapi (TAX-323)
For induksjonsbehandling av inoperabel lokal-avansert plateepitelkarsinom i hode og hals (SCCHN), er anbefalt dose docetaxsel 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 docetaxsel 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

Docetaxsel bør gis ved antall nøytrofile granulocytter $\geq 1\,500$ celler/mm³. Hos pasienter med enten febril nøytropeni, antall nøytrofile granulocytter < 500 celler/mm³ i mer enn en uke, alvorlige eller kumulative hudreaksjoner eller alvorlig perifer nevropati under docetaxselbehandling, bør dosen av

docetaxel reduseres fra 100 mg/m² til 75 mg/m² og/ eller fra 75 til 60 mg/m². Hvis pasienten fortsetter å vise disse reaksjonene ved 60 mg/m², bør behandlingen avbrytes.

Adjuvant behandling ved brystkreft

Primærprofylakse med G-CSF skal vurderes hos pasienter som får adjuvant behandling mot brystkreft med docetaxel, dokсорubicin og cyklofosfamid (TAC). Pasienter som får febril nøytropeni og/eller nøytrofen infeksjon skal få redusert docetakseldosen til 60 mg/m² i alle påfølgende sykluser (se pkt. 4.4 og 4.8). Pasienter som opplever grad 3 eller 4 stomatitt, skal få redusert dosen til 60 mg/m².

I kombinasjon med cisplatin

For pasienter som initialt har fått docetaxel 75 mg/m² i kombinasjon med cisplatin og hvor nadir for platetall under tidligere kurer er < 25 000 celler/mm³, eller hos pasienter som får febril nøytropeni 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 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 docetakseldosen reduseres fra 75 til 60 mg/m². Hvis påfølgende episoder med komplisert nøytropeni oppstår, skal docetakseldosen reduseres fra 60 til 45 mg/m². Ved trombocytopeni Grad 4 skal docetakseldosen 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 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 docetakseldosen med 20 %. |
| Diaré grad 4 | Første episode: reduser docetakseldosen og 5-FU-dosen med 20 %. Andre episode: avbryt behandlingen. |
| Stomatitt/mukositt grad 3 | Første episode: reduser 5-FU-dosen med 20 %. Andre episode: behandling med 5-FU stoppes ved alle påfølgende sykluser. Tredje episode: reduser docetakseldosen med 20 %. |
| Stomatitt/mukositt grad 4 | Første episode: behandling med 5-FU stoppes ved alle påfølgende sykluser. Andre episode: reduser docetakseldosen med 20 %. |

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

Hos pasienter i de pivotale SCCHN-studiene 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 serumbilirubin > ULN 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 bør ikke gis med mindre det er strengt indisert. Det foreligger ingen data for kombinasjonsregimer med docetaxel hos pasienter med nedsatt leverfunksjon for de andre indikasjonene.

Pediatrik populasjon:

Sikkerhet og effekt av DOCETAXEL KABI ved nasofaryngeal karsinom hos barn fra 1 måned til under 18 år er ennå ikke klarlagt. Det er ikke klinisk relevant med pediatrik bruk av DOCETAXEL KABI for indikasjonene brystkreft, ikke-småcellet lungekreft, prostatakreft, magekarsinom og hode og halskreft, ikke inkludert type II og III lavt differensiert nasofaryngealt karsinom.

Eldre:

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

Administrasjonsmåte

For instruksjoner vedrørende tilberedning og administrering av dette legemidlet, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

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

Pasienter med baseline nøytrofile granulocytter < 1500 celler/ mm³.

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

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ved brystkreft og ikke-småcellet lungekreft kan premedisinering bestående av perorale kortikosteroider (dersom ikke kontraindisert), for eksempel deksametason 16 mg daglig (f.eks. 8 mg 2 ganger daglig) i 3 dager med start én dag før administrering av docetaxel, redusere insidens og alvorlighetsgrad av væskeretensjon og alvorlighetsgrad av hypersensitivitetsreaksjoner. Premedisinering ved prostatakreft er deksametason 8 mg peroralt gitt 12 timer, 3 timer og 1 time før infusjon av docetaxel (se pkt. 4.2).

Hematologi

Nøytropeni er den hyppigst forekommende bivirkningen av docetaxsel. Nadir for antall nøytrofiler inntreffer etter en mediantid på 7 dager, men dette intervallet kan være kortere hos pasienter som tidligere har fått tung behandling. Hyppige kontroller av hematologisk blodstatus (blodceller) bør utføres for alle pasienter som får docetaxselbehandling. Ny behandlingskur kan gis når antall nøytrofile igjen er ≥ 1500 celler /mm³ (se pkt. 4.2).

Ved uttalt nøytropeni under docetaxselbehandling (< 500 celler/mm³) 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 docetaxsel i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil (TCF), oppstod febril nøytropeni og nøytropen infeksjon sjeldnere hos de som fikk profylaktisk G-CSF. Pasienter som behandles med TCF bør få profylaktisk G-CSF for å redusere risikoen for komplisert nøytropeni (febril nøytropeni, langvarig nøytropeni og nøytropene infeksjoner). Pasienter som gis TCF skal overvåkes nøye (se pkt. 4.2 og 4.8).

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

Gastrointestinale reaksjoner

Forsiktighet bør utvises hos pasienter med nøytropeni, spesielt ved risiko for utvikling av gastrointestinale komplikasjoner. Selv om flertallet av tilfeller oppsto under den første eller andre behandlingssyklus med docetaxsel, kunne enterokolitt oppstå når som helst og medføre død så tidlig som på den første dagen tilstanden inntrådte. Pasienter bør overvåkes nøye for tidlige tegn på alvorlig gastrointestinal toksisitet (se pkt. 4.2, 4.4 Hematologi og 4.8).

Hypersensitivitetsreaksjoner

Pasientene bør overvåkes nøye, spesielt under første og andre infusjon av docetaxsel, 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 docetaxselbehandlingen, samt igangsetting av adekvate behandlingstiltak. Pasienter som har utviklet alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner, må ikke gis nye behandlingssykluser med docetaxsel. Pasienter som tidligere har fått alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner etter paklitaxsel kan stå i fare for å utvikle hypersensitivitetsreaksjoner mot docetaxsel, også mer alvorlig hypersensitivitetsreaksjon. Disse pasientene må følges opp nøye ved start av docetaxselbehandling.

Hudreaksjoner

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

Væskeretensjon

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

Respiratoriske lidelser

Akutt respiratorisk distress-syndrom, interstitiell pneumoni/pneumonitt, interstitiell lungesykdom, lungefibrose og respirasjonssvikt har blitt rapportert og kan ha fatalt utfall. Tilfeller av strålingspneumonitt har blitt rapportert hos pasienter som samtidig får strålebehandling. Dersom nye lungesympptomer utvikles eller forverres, bør pasienten overvåkes nøye, undersøkelser iverksettes straks og relevant behandling startes. Avbrytelse av behandling med docetaxel er anbefalt inntil diagnose er stilt. Tidlig start av støttebehandling kan føre til bedring av tilstanden. Fordelen ved å starte docetaxelbehandling på nytt må vurderes nøye.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Pasienter behandlet med docetaxel 100 mg/m² som monoterapi, og som har serum transaminaser (ALAT og/eller ASAT) > 1,5 ganger ULN og samtidig serum alkalisk fosfatase > 2,5 ganger ULN, har økt risiko for å utvikle alvorlige bivirkninger. Dette innbefatter behandlingsrelatert død, herunder sepsis og potensielt fatale gastrointestinale blødninger, 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).

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 dersom det er strengt indisert.

Pasienter med ALAT og/eller ASAT > 1,5 × ULN assosiert med alkalisk fosfatase > 2,5 × ULN, og bilirubin > 1 × 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 behandling med docetaxel gitt i kombinasjonsregimer for de andre indikasjonene.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

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

Nervesystemet

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

Hjertetoksisitet

Hjertesvikt er observert hos pasienter som har fått docetaxel i kombinasjon med trastuzumab, særlig etter antracyklinholdig kjemoterapi (doksorubicin eller epirubicin). 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. Hjertefunksjonen må overvåkes videre under behandling (for eksempel hver tredje måned) for å identifisere pasienter som kan utvikle hjerteproblemer. For ytterligere detaljer, se egen preparatomtale for trastuzumab.

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

Det anbefales å utrede hjertefunksjonen før behandlingsstart.

Øyesykdommer

Cystoid makulaødem (CMO) er rapportert hos pasienter som har blitt behandlet med docetaxsel. Pasienter med svekket syn bør raskt gjennomgå en fullstendig øyeundersøkelse. Dersom CMO påvises bør behandling med docetaxsel avbrytes og hensiktsmessig behandling initieres (se pkt 4.8).

Nye primære maligniteter

Nye primære maligniteter er blitt rapportert når docetaxsel gis i kombinasjon med kreftbehandlinger som er kjent for å være forbundet med ny primær malignitet. Nye primære maligniteter (inkludert akutt myeloid leukemi, myelodysplastisk syndrom og non-Hodgkins lymfom) kan oppstå flere måneder eller år etter behandling med docetaxsel. Pasienter bør monitoreres for nye primære maligniteter (se pkt. 4.8).

Annet

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

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

Ytterligere forsiktighetsregler ved adjuvant behandling av brystkreft

Komplisert nøytropeni

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

Gastrointestinale reaksjoner

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

Hjertesvikt med stuvning (CHF)

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

Pasienter med 4+ lymfeknuter

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

Eldre

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

Av 333 pasienter behandlet med docetaxsel hver tredje uke i en studie av prostatakreft, var 209 pasienter 65 år eller eldre og 68 pasienter eldre enn 75 år. Av pasienter behandlet med docetaxsel 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 av studien) som ble behandlet med docetaxsel i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil i ventrikkeltkreftstudien, var 74 pasienter 65 år eller eldre og 4 pasienter var 75 år eller eldre. Forekomsten av alvorlige bivirkninger

var høyere hos de eldre pasientene sammenlignet med de yngre. Forekomsten av følgende bivirkninger (alle alvorlighetsgrader): døsigheit, stomatitt, infeksjoner som følge av nøytropeni, var \geq 10 % høyere hos pasientene som var 65 år eller eldre sammenlignet med de yngre pasientene. Eldre som gis TCF skal overvåkes nøye.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder 50 vol % vannfri etanol (alkohol), dvs opptil 2,37 g vannfri etanol per hetteglass, tilsvarende 60 ml øl eller 24 ml vin.

Skadelig for personer som har alkoholproblemer.

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

Mulig påvirkning på sentralnervesystemet bør tas i betraktning.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

In vitro studier har vist at metabolismen av docetaxel kan modifiseres ved samtidig administrasjon av legemidler som inducerer, hemmer eller metaboliseres via cytokrom P450-3A (og derved kan hemme enzymet konkurransmessig), som for eksempel cyklosporin, ketokonazol og erytromycin.

Forsiktighet skal derfor utvises ved samtidig behandling med docetaxel og disse legemidlene på grunn av risiko for betydelig interaksjon.

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

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

Docetaxel er sterkt proteinbundet ($> 95\%$). Selv om eventuelle *in vivo* interaksjoner mellom docetaxel og andre legemidler ikke er undersøkt, er imidlertid *in vitro* interaksjoner med sterkt proteinbundne legemidler som erytromycin, difenhydramin, propranolol, propafenon, 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 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 verdier tidligere rapportert for karboplatin gitt som monoterapi.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder/ prevensjon hos menn og kvinner

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

Graviditet

Ingen klinisk erfaring foreligger ved behandling av gravide kvinner. Docetaxsel er vist å være både embryotoksisk og føtotoksisk hos kaniner og rotter, samt å redusere fertiliteten hos rotter (se pkt. 5.3). Som for andre cytostatika, kan docetaxsel forårsake skade på fosteret hvis det gis til gravide kvinner. Av den grunn må docetaxsel ikke brukes under svangerskapet, hvis ikke strengt nødvendig.

Amming

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

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Mengden alkohol i dette legemidlet og bivirkningene av legemidlet kan påvirke pasientens evne til å kjøre bil og bruke maskiner (se pkt 4.4 og 4.8). Pasienter bør derfor advares om den mulige betydningen mengden alkohol og bivirkningene av dette legemidlet kan ha på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner, og frarådes å kjøre bil eller bruke maskiner dersom de opplever disse bivirkningene under behandling.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen gjeldende for alle indikasjoner

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

- 1312 hhv. 121 pasienter som fikk 100 mg/m² hhv. 75 mg/m² docetaxsel som monoterapi.
- 258 pasienter som fikk docetaxsel i kombinasjon med doksorubicin.
- 406 pasienter som fikk docetaxsel i kombinasjon med cisplatin.
- 92 pasienter som fikk docetaxsel i kombinasjon med trastuzumab.
- 255 pasienter som fikk docetaxsel i kombinasjon med kapecitabin.
- 332 pasienter som fikk docetaxsel i kombinasjon med prednison eller prednisolon (klinisk signifikante behandlingsrelaterte bivirkninger er oppført).
- 1276 pasienter (744 og 532 i hhv. TAX 316 og GEICAM 9805) som fikk docetaxsel i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosamid (klinisk viktige behandlingsrelaterte bivirkninger er oppført).
- 300 pasienter med adenokarsinom i ventrikkelen (221 pasienter i fase III av studien og 79 pasienter i fase II) som ble behandlet med docetaxsel 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 docetaxsel 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), COSTART- og MedDRA-termene. Frekvensene er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), 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.

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

Ved 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 docetaxel som monoterapi.

Ved 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 lette til moderate. De hyppigst rapporterte symptomene var rødme, utslett med eller uten kløe, tetthet i brystet, ryggsmerte, dyspné og feber eller frysninger. Alvorlige reaksjoner var karakterisert ved hypotensjon og/eller bronkospasme eller generalisert utslett/erytem (se pkt. 4.4.)

Nevrologiske sykdommer:

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

Hud- og underhudssykdommer:

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

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:

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

Liste i tabellform over bivirkninger for DOCETAXEL KABI 100 mg/m² som monoterapi ved brystkreft:

| MedDRA organklassesystem | 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 nøyтроpeni (G3/4: 4,6 %) | |
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer | Nøyтроpeni (G4: 76,4 %); anemi (G3/4: 8,9 %); febril nøyтроpeni | 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 %); 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 %) | |

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger for DOCETAXEL KABI 100 mg/m² som monoterapi ved brystkreft:

Sykdommer i blod eller lymfatiske organer:

Sjeldne: blødninger assosiert med grad 3/4 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 median tid til reversering av væskeretensjonen var 16,4 uker (0-42 uker). Moderat og alvorlig væskeretensjon inntrådte senere hos pasienter som fikk premedikasjon (median kumulativ dose: 818,9 mg/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.

Liste i tabellform over bivirkninger for DOCETAXEL KABI 75 mg/m² som monoterapi ved ikke-småcellet lungekreft:

| MedDRA organklassesystem | 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 | Alopeci; Hudreaksjoner (G3/4: 0,8 %) | Neglforandringer (alvorlig 0,8 %) |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett | | Myalgi |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Asteni (alvorlig: 12,4 %); væskeretensjon (alvorlig: 0,8 %); Smerter | |
| Undersøkelser | | G3/4 Økt bilirubin i blod (< 2 %) |

Liste i tabellform over bivirkninger for DOCETAXEL KABI 75 mg/m² i kombinasjon med doksorubicin ved brystkreft:

| MedDRA organklassesystem | 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 %) |

Liste i tabellform over bivirkninger for DOCETAXEL KABI 75 mg/m² i kombinasjon med cisplatin ved ikke-småcellet lungekreft:

| MedDRA organklassesystem | Svært vanlige bivirkninger | Vanlige bivirkninger | Mindre vanlige bivirkninger |
|-------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|--|
| Infeksiøse og parasittære sykdommer | Infeksjon (G3/4: 5,7 %) | | |
| Sykdommer i blod og | Nøytropeni (G4: | Febril nøytropeni | |

| MedDRA organklassesystem | Svært vanlige bivirkninger | Vanlige bivirkninger | Mindre vanlige bivirkninger |
|---|---|--|---|
| lymfatiske organer | 51,5 %); anemi (G3/4: 6,9 %); trombocytopeni (G4:0,5 %) | | |
| 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 %) |

Liste i tabellform over bivirkninger for DOCETAXEL KABI 100 mg/m² i kombinasjon med trastuzumab ved brystkreft

| MedDRA organklassesystem | 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 nøytropen sepsis | |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer | Anoreksi | |
| Psykiatriske lidelser | Insomni | |
| Nevrologiske sykdommer | Parestesier; hodepine; | |

| MedDRA organklassesystem | Svært vanlige bivirkninger | Vanlige bivirkninger |
|---|---|----------------------|
| | smaksforstyrrelser; hypoestasier | |
| Øyesykdommer | Økt tårevæskeutskillelse; konjunktivitt | |
| Hjertesykdommer | | Hjertesvikt |
| Karsykdommer | Lymfeødem | |
| 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 | 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; fatigue; betennelse i slimhinnene; smerter; influensalignende symptomer; brystsmerter; kuldegysninger | Letargi |
| Undersøkelser | Vektøkning | |

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger for DOCETAXEL KABI 100 mg/m² i kombinasjon med trastuzumab ved brystkreft.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer:

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

Hjertesykdommer:

Symptomgivende hjertesvikt ble 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 terapi, mot 55 % av pasientene som fikk docetaxel som monoterapi.

Liste i tabellform over bivirkninger for DOCETAXEL KABI 75 mg/m² i kombinasjon med kapecitabin ved brystkreft:

| MedDRA organklassesystem | Svært vanlige bivirkninger | Vanlige bivirkninger |
|--|--|--|
| Infeksiøse og parasittære sykdommer | | Oral candida (G3/4: < 1 %) |
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer | Nøyтроpeni (G3/4: 63 %); anemi (G3/4: 10 %) | Trombocytopeni (G3/4: 3 %) |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer | Anoreksi (G3/4: 1 %); reduisert matlyst | Dehydrering (G3/4: 2 %); |
| Nevrologiske sykdommer | Smaksforstyrrelse (G3/4: < 1 %); | Svimmelhet; hodepine (G3/4: < 1 %); |

| MedDRA organklassesystem | Svært vanlige bivirkninger | Vanlige bivirkninger |
|--|---|---|
| | parestesi (G3/4: < 1 %) | perifer nevropati |
| Øyesykdommer | Økt tårevæskeutskillelse | |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum | Smerter i svelg og strupe (G3/4: 2 %) | Dyspné (G3/4: 1 %); hoste (G3/4: < 1 %); neseblødning (G3/4: < 1 %) |
| Gastrointestinale sykdommer | Stomatitt (G3/4: 18 %); diaré (G3/4: 14 %); kvalme (G3/4: 6 %); oppkast (G3/4: 4 %); obstipasjon (G3/4: 1 %); abdominale smerter (G3/4: 2 %); dyspepsi | Smerter i øvre del av abdomen; munntørret |
| Hud og underhudssykdommer | Hånd-fot syndrom (G3/4: 24 %) alopesi (G3/4: 6 %); neglforandringer (G3/4: 2 %) | Dermatitt; erytematøst utslett (G3/4: < 1 %); misfarging av negl; løsning av negler (G3/4: 1 %) |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett | Myalgi (G3/4: 2 %); artralgi (G3/4: 1 %) | Smerter i ekstremitetene (G3/4: < 1 %); rygg smerter (G3/4: 1 %) |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Asteni (G3/4: 3 %); feber (G3/4: 1 %); fatigue/svakhet (G3/4: 5 %); perifert ødem (G3/4: 1 %) | Letargi; smerter |
| Undersøkelser | | Vektreduksjon; G3/4 økt bilirubin i blod (9 %) |

Liste i tabellform over bivirkninger for DOCETAXEL KABI 75 mg/m² i kombinasjon med prednison eller prednisolon ved prostatakreft:

| MedDRA organklassesystem | Svært vanlige bivirkninger | Vanlige bivirkninger |
|--|---|---|
| Infeksiøse og 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 %); | |

| MedDRA organklassesystem | Svært vanlige bivirkninger | Vanlige bivirkninger |
|--|---|---|
| | stomatitt/faryngitt (G3/4: 0,9 %); oppkast (G3/4: 1,2 %) | |
| Hud og underhudssykdommer | Alopesi; neglforandringer (ingen alvorlig) | Utslett med hudavflassing (G3/4: 0,3 %) |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett | | Artralgi (G3/4: 0,3 %); myalgi (G3/4: 0,3 %) |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Fatigue (G3/4: 3,9 %); væskeretensjon (alvorlig 0,6 %) | |

Liste i tabellform over bivirkninger for adjuvant behandling med DOCETAXEL KABI 75 mg/m² i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosamid hos pasienter med lymfeknutepositiv (TAX 316) og lymfeknutenegativ (GEICAM 9805) brystkreft - samlede data:

| MedDRA organklassesystem | Svært vanlige bivirkninger | Vanlige bivirkninger | Mindre vanlige bivirkninger |
|--|--|---|---|
| Infeksiøse og parasittære sykdommer | Infeksjon (G3/4: 2,4 %); nøytropen infeksjon (G3/4: 2,6 %) | | |
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer | Anemi (G3/4: 3 %); nøytropeni (G3/4: 59,2 %); trombocytopeni (G3/4: 1,6 %); febril nøytropeni (G3/4: ikke relevant) | | |
| Forstyrrelser i immunsystemet | | Hypersensitivitet (G3/4: 0,6 %) | |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer | Anoreksi (G3/4: 1,5 %) | | |
| Nevrologiske sykdommer | Smaksforstyrrelser (G3/4: 0,6 %); perifer sensorisk nevropati (G3/4: <0,1 %) | Perifer motorisk nevropati (G3/4: 0 %); | Synkope (G3/4: 0 %) Nevrotoksisitet (G3/4: 0 %); Somnolens (G3/4:0 %) |
| Øyesykdommer | Konjunktivitt (G3/4: < 0,1 %) | Økt tårevæskeutskillelse (G3/4: < 0,1 %); | |
| Hjertesykdommer | | Arytmi (G3/4: 0,2 %) | |
| Karsykdommer | Hetetokter (G3/4: 0,5 %) | Hypotensjon (G3/4: 0 %) Flebitt (G3/4: 0 %); | Lymfeødem (G3/4: 0 %) |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum | | Hoste (G3/4: 0 %) | |
| Gastrointestinale sykdommer | Kvalme (G3/4: 5,0 %); stomatitt (G3/4: 6,0 %); oppkast (G3/4: 4,2 %); diaré (G3/4: 3,4 %); obstipasjon (G3/4: 0,5 %) | Abdominale smerter (G3/4: 0,4 %) | |
| Hud og | Alopesi (vedvarende: < | | |

| MedDRA organklassesystem | Svært vanlige bivirkninger | Vanlige bivirkninger | Mindre vanlige bivirkninger |
|---|---|--|--------------------------------|
| underhudssykdommer | 3 %); hudreaksjoner (G3/4: 0,6 %); Neglforandringer (G3/4: 0,4 %) | | |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett | Myalgi (G3/4: 0,7 %); artralgi (G3/4: 0,2 %) | | |
| Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer | Amenoré (G3/4: ikke relevant) | | |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Asteni (G3/4: 10,0 %); feber (G3/4: ikke relevant); perifert ødem (G3/4: 0,2 %) | | |
| Undersøkelser | | Vektøkning (G3/4: 0 %); Vekttap (G3/4: 0,2 %) | |

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger ved adjuvant behandling med DOCETAXEL KABI 75 mg/m² i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosamid hos pasienter med lymfeknutepositiv (TAX 316) og lymfeknutenegativ (GEICAM 9805) brystkreft:

Nevrologiske sykdommer:

I TAX316-studien oppsto perifer sensorisk nevropati under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden hos 84 pasienter (11,3 %) i TAC-armen og 15 pasienter (2 %) i FAC-armen. Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølging i 8 år) vedvarte perifer sensorisk nevropati hos 10 pasienter (1,3 %) i TAC-armen og 2 pasienter (0,3 %) i FAC-armen.

I GEICAM 9805-studien oppsto perifer sensorisk nevropati under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden hos 10 pasienter (1,9 %) i TAC-armen og 4 pasienter (0,8 %) i FAC-armen. Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølging i 10 år og 5 måneder), vedvarte perifer sensorisk nevropati hos 3 pasienter (0,6 %) i TAC-armen og 1 pasient (0,2 %) i FAC-armen.

Hjertesykdommer:

Hjertesvikt med stuvning ble rapportert hos 26 pasienter (3,5 %) i TAC-armen og 17 pasienter (2,3 %) i FAC-armen i TAX316-studien. Hos alle, bortsett fra en pasient i hver arm, ble CHF diagnostisert over 30 dager etter behandlingsperioden. To pasienter i TAC-armen og 4 pasienter i FAC-armen døde på grunn av hjertesvikt.

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

Hud- og underhudssykdommer:

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

Ved slutten av oppfølgingsperioden (faktisk median oppfølgingstid på 8 år) hadde 29 TAC-pasienter (3,9 %) og 16 FAC-pasienter (2,2 %) fremdeles alopeci.

I GEICAM 9805-studien ble alopeci som oppsto under behandlingsperioden og vedvarte inn i oppfølgingsperioden og ble observert som pågående hos 49 pasienter (9,2 %) i TAC-armen og 35 pasienter (6,7 %) i FAC-armen. Alopeci relatert til studielegemiddel startet eller ble forverret i løpet av oppfølgingsperioden hos 42 pasienter (7,9 %) i TAC-armen og 30 pasienter (5,8 %) i FAC-armen.

Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 10 år og 5 måneder) vedvarte alopeci hos 3 pasienter (0,6 %) i TAC-armen og 1 pasient (0,2 %) i FAC-armen.

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer:

I TAX316 ble amenoré som oppsto under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden etter avsluttet kjemoterapi observert hos 202 av 744 pasienter (27,2 %) i TAC-armen og 125 av 736 pasienter (17,0 %) i FAC-armen. Vedvarende amenoré ble observert i slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 8 år) hos 121 av 744 pasienter (16,3 %) i TAC-armen og 86 pasienter (11,7 %) i FAC-armen. I GEICAM 9805-studien ble amenoré som oppsto under behandlingsperioden og vedvarte inn i oppfølgingsperioden observert som pågående hos 18 pasienter (3,4 %) i TAC-armen og 5 pasienter (1,0 %) i FAC-armen. Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 10 år og 5 måneder) ble vedvarende amenoré observert hos 7 pasienter (1,3 %) i TAC-armen og 4 pasienter (0,8 %) i FAC-armen.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:

I TAX316-studien ble perifert ødem som oppsto under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden etter avsluttet kjemoterapi observert hos 119 av 744 TAC-pasienter (16,0 %) og 23 av 736 FAC-pasienter (3,1 %). Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 8 år) var perifert ødem fortsatt vedvarende hos 19 TAC-pasienter (2,6 %) og 4 FAC-pasienter (0,5 %). I TAX316-studien ble lymfødem som oppsto under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden etter avsluttet kjemoterapi observert hos 11 av 744 TAC-pasienter (1,5 %) og 1 av 736 FAC-pasienter (0,1 %). Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 8 år) ble vedvarende lymfødem observert hos 6 TAC-pasienter (0,8 %) og 1 FAC-pasient (0,1 %). I TAX316-studien ble asteni som oppsto under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden etter avsluttet kjemoterapi observert hos 236 av 744 TAC-pasienter (31,7 %) og 180 av 736 FAC-pasienter (24,5 %). Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 8 år) ble vedvarende asteni observert hos 29 TAC-pasienter (3,9 %) og 16 FAC-pasienter (2,2 %).

I GEICAM 9805-studien ble perifert ødem som oppsto under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden observert hos 4 pasienter (0,8 %) i TAC-armen og 2 pasienter (0,4 %) i FAC-armen. Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 10 år og 5 måneder) hadde ingen pasienter (0 %) i TAC-armen perifert ødem, mens det ble observert hos 1 pasient (0,2 %) i FAC-armen.

Lymfødem som oppsto under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden ble rapportert hos 5 pasienter (0,9 %) i TAC-armen og 2 pasienter (0,4 %) i FAC-armen. Ved slutten av oppfølgingsperioden ble vedvarende lymfødem observert hos 4 pasienter (0,8 %) i TAC-armen og 1 pasient (0,2 %) i FAC-armen.

Asteni som oppsto under behandlingen og vedvarte inn i oppfølgingsperioden ble observert som pågående hos 12 pasienter (2,3 %) i TAC-armen og 4 pasienter (0,8 %) i FAC-armen. Ved slutten av oppfølgingsperioden ble vedvarende asteni observert hos 2 pasienter (0,4 %) i TAC-armen og 2 pasienter (0,4 %) i FAC-armen.

Akutt leukemi/myelodysplastisk syndrom:

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

Nøytropene komplikasjoner:

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

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

| | Uten primær | Med primær |
|--|-------------|------------|
|--|-------------|------------|

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

Liste i tabellform over bivirkninger for DOCETAXEL KABI 75 mg/m² i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil ved adenokarsinom i ventrikkelen:

| MedDRA 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 | Alopesi (G3/4: 4,0 %) | Kløende utslett (G3/4: 0,7 %); neglforandringer (G3/4: 0,7 %); hudavskalling (G3/4: 0 %) |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Letargi (G3/4: 19,0 %); feber (G3/4: 2,3 %); væskeretensjon (alvorlig/livstruende: 1 %). | |

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger for DOCETAXEL KABI 75 mg/m² i kombinasjon med cisplatin og 5- fluorouracil ved adenokarsinom i ventrikkelen:

Sykdommer i blod og lymfatiske organer:

Febril nøytropeni og infeksjon som følge av nøytropeni oppstod i henholdsvis 17,2 % og 13,5 % av pasientene, uavhengig av 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).

Liste i tabellform over bivirkninger for DOCETAXEL KABI 75 mg/m² i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil ved hode- og halskreft :

- Induksjonskemoterapi etterfulgt av radioterapi (TAX 323)

| MedDRA 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 | Smaksforstyrrelser/ 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 %) | |

| MedDRA organklassesystem | Svært vanlige bivirkninger | Vanlige bivirkninger | Mindre vanlige bivirkninger |
|---|--|----------------------|-----------------------------|
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Letargi (G3/4: 3,4 %) Feber (G3/4: 0,6 %); Væskeretensjon; Ødem | | |
| Undersøkelser | | Vektøkning | |

- Induksjonskjemoterapi etterfulgt av kjemoradioterapi (TAX 324)

| MedDRA organklassesystem | Svært vanlige bivirkninger | Vanlige bivirkninger | Mindre vanlige bivirkninger |
|---|---|---|-----------------------------|
| Infeksiøse og parasittære sykdommer | Infeksjon (G3/4: 3,6 %) | Nøytropen infeksjon | |
| Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og 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 | Smaksforstyrrelser/Parosmia (G3/4: 0,4 %) Perifer sensorisk nevropati (G3/4: 1,2 %) | Svimmelhet (G3/4: 2,0 %) Perifer motorisk nevropati (G3/4: 0,4 %) | |
| Øyesykdommer | | Økt tårevæskeutskillelse | Konjunktivitt |
| Sykdommer i øre og labyrint | Nedsatt hørsel (G3/4: 1,2 %) | | |
| Hjertesykdommer | | Arytmi (G3/4: 2,0 %) | Myokard iskemi |
| Karsykdommer | | | Venøse lidelser |
| Gastrointestinale sykdommer | Kvalme (G3/4: 13,9 %); Stomatitt (G3/4: 20,7 %); Oppkast (G3/4: 8,4 %) Diaré (G3/4: 6,8 %); Øsofagitt/dysfagi/ smerter ved svelging (G3/4: 12,0 %). Obstipasjon; (G3/4: 0,4 %) | Dyspepsi (G3/4: 0,8 %) Abdominale smerter (G3/4: 1,2 %) Gastrointestinal blødning (G3/4: 0,4 %) | |
| Hud og underhudssykdommer | Alopesi (G3/4: 4,0 %) Kløende utslett | Tørr hud Hudavskalling | |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett | | Myalgi (G3/4: 0,4 %) | |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Letargi (G3/4: 4,0 %) Feber (G3/4: 3,6 %); Væskeretensjon; (G3/4: 1,2 %) | | |

| MedDRA organklassesystem | Svært vanlige bivirkninger | Vanlige bivirkninger | Mindre vanlige bivirkninger |
|-----------------------------|-------------------------------|----------------------|--------------------------------|
| | Ødem (G3/4: 1,2 %) | | |
| Undersøkelser | Vekttap | | Vektøkning |

Erfaring etter markedsføringstidspunkt:

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

Nye primære maligniteter (frekvens ikke kjent), inkludert non-Hodgkins lymfom, er blitt rapportert i sammenheng med docetaxel gitt i kombinasjon med andre kreftbehandlinger som er kjent for å være forbundet med ny primær malignitet. Akutt myeloid leukemi og myelodysplastisk syndrom er blitt rapportert (frekvens mindre vanlige) i pivotale kliniske studier på brystkreft med TAC-regimet.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer:

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

Forstyrrelser i immunsystemet:

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

Hypersensitivitetsreaksjoner (frekvens ikke kjent) har blitt rapportert med docetaxel hos pasienter som tidligere har fått hypersensitivitetsreaksjoner mot paklitaxel.

Nevrologiske sykdommer:

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

Øyesykdommer:

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

Sykdommer i øre og labyrint:

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

Hjertesykdommer:

Sjeldne tilfeller av myokardinfarkt er rapportert.

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

Karsykdommer:

Venøs tromboemboli er rapportert i sjeldne tilfeller.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:

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

Gastrointestinale sykdommer:

Sjeldne tilfeller av enterokolitt, inkludert kolitt, iskemisk kolitt og nøyotropen enterokolitt, er rapportert med potensielt fatalt utfall (frekvens er ikke kjent).

Sjeldne tilfeller av dehydrering er rapportert som følge av gastrointestinale bivirkninger, inkludert enterokolitt og gastrointestinal perforasjon. 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. Sklerodermalignende endringer, vanligvis innledet med perifert lymfeødem, har vært rapportert med docetaxel. Tilfeller av permanent alopeci (frekvens ikke kjent) har blitt rapportert.

Sykdommer i nyre og urinveier:

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

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:

Oppblussing av strålereaksjon, såkalt ”radiation recall phenomenon”, er rapportert i sjeldne tilfeller. Oppblussing av reaksjoner på tidligere injeksjonssteder er observert der ekstravasasjon har oppstått tidligere (tilbakekomst av hudreaksjoner på et tidligere benyttet injeksjonssted etter ekstravasal administrering av docetaxel), (frekvens ikke kjent). Væskeretensjon har ikke vært ledsaget av akutte episoder med oliguri eller hypotensjon. Dehydrering og lungeødem er rapportert i sjeldne tilfeller.

Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer:

Det har vært rapportert tilfeller av elektrolyttforstyrrelser. Det har vært rapportert tilfeller av hyponatremi, i hovedsak assosiert med dehydrering, oppkast og pneumoni. Hypokalemi, hypomagnesemi og hypokalsemi ble observert, vanligvis i forbindelse med gastrointestinale sykdommer og spesielt ved diaré.

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

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

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

Farmakodynamiske effekter

Docetaxel har *in vitro* vist 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.

Klinisk effekt og sikkerhet

Brystkreft

DOCETAXEL KABI 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 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 i begge armer. Adjuvant stråleterapi ble foreskrevet i henhold til den aktuelle institusjons retningslinjer, og ble gitt til 69 % av pasientene som fikk TAC og 72 % av pasientene som fikk FAC. To interimanalyser og en avsluttende analyse ble utført. Den første interimanalysen var planlagt foretatt 3 år etter den datoen da halve inklusjonen i studien var ferdig. Den andre interimanalysen ble foretatt etter at totalt 400 DFS-tilfeller var rapportert, noe som førte til en median oppfølgingstid på 55 måneder. Den avsluttende analysen ble foretatt da alle pasientene hadde vært på 10-års oppfølgingsbesøk hos legen (hvis de ikke hadde en DFS-hendelse eller var tapt for oppfølging tidligere). Sykdomsfri overlevelse (DFS) var det primære effektendepunktet og total overlevelse (OS) var det sekundære effektendepunktet.

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

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

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

| Subpopulasjon | Antall pasienter | Sykdomsfri overlevelse | | | Total overlevelse | | |
|---|------------------|------------------------|------------------------------|--------|-------------------|-----------|--------|
| | | “Hazard ratio”* | 95 % KI (konfidensintervall) | p= | “Hazard ratio”* | 95 % KI | p= |
| Antall lymfeknuter med spredning | | | | | | | |
| Totalt | 745 | 0,80 | 0,68-0,93 | 0,0043 | 0,74 | 0,61-0,90 | 0,0020 |
| 1-3 | 467 | 0,72 | 0,58-0,91 | 0,0047 | 0,62 | 0,46-0,82 | 0,0008 |
| 4+ | 278 | 0,87 | 0,70-1,09 | 0,2290 | 0,87 | 0,67-1,12 | 0,2746 |

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

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

Data fra en multisenter, ikke-blindet, randomisert studie støtter bruken av DOCETAXEL KABI som adjuvant behandling av pasienter med operabel lymfeknutenegativ brystkreft berettiget til kjemoterapi. 1060 pasienter ble randomisert til enten DOCETAXEL KABI 75 mg/m² gitt 1 time etter doksorubicin 50 mg/m² og cyklofosamid 500 mg/m² (539 pasienter i TAC-armen), eller doksorubicin 50 mg/m² etterfulgt av fluorouracil 500 mg/m² og cyklofosamid 500 mg/m² (521 pasienter i FAC-armen), som adjuvant behandling av pasienter med operabel lymfeknutenegativ brystkreft med høy risiko for tilbakefall iht. 1998 St.Gallen-kriteriene (tumorstørrelse > 2 cm og/eller negativ ER og PR og/eller høy histologisk/kjerne grad (grad 2 til 3) og/eller alder < 35 år). Begge regimer ble gitt en gang hver 3. uke i 6 sykluser. DOCETAXEL KABI ble administrert som 1-times infusjon, alle andre legemidler ble gitt intravenøst på dag 1 hver tredje uke. Primærprofylakse med G-CSF var obligatorisk i TAC-armen etter at 230 pasienter var randomisert. Forekomsten av nøyropeni grad 4, febril nøyropeni og nøyropen infeksjon ble redusert hos pasienter som fikk primærprofylakse med G-CSF (se pkt. 4.8). I begge armer, etter den siste syklusen med kjemoterapi, fikk pasienter med ER+ og/eller PgR+ tumorer tamoksifen 20 mg en gang daglig i inntil 5 år. Adjuvant stråling ble gitt i henhold til retningslinjer på det aktuelle sykehus, og ble gitt til 57,3 % av pasientene som fikk TAC og 51,2 % av pasientene som fikk FAC.

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

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

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

Ved median oppfølgingstid på 10 år og 5 måneder hadde TAC-behandlede pasienter 9 % redusert

risiko for død sammenlignet med de som ble behandlet med FAC (hazardratio = 0,91, 95 % KI (0,63-1,32)). Overlevelsesraten var 93,7 % i TAC-armen og 91,4 % i FAC-armen etter 8 års oppfølging, og 91,3 % i TAC-armen og 89 % i FAC-armen etter 10 års oppfølging.

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

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

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

| Undergruppering av pasienter | Antall pasienter i TAC-gruppen | Sykdomsfri overlevelse | |
|---|--------------------------------|------------------------|-----------|
| | | Hazardratio* | 95% KI |
| Total | 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 |
| Hormonreseptor status | | | |
| Negativ | 195 | 0,7 | 0,45-1,1 |
| Positiv | 344 | 0,62 | 0,4-0,97 |
| Tumorstørrelse | | | |
| ≤2cm | 285 | 0,69 | 0,43-1,1 |
| >2cm | 254 | 0,68 | 0,45-1,04 |
| Histologisk grad | | | |
| Grad1(inkluderer ikke-vurderte grader) | 64 | 0,79 | 0,24-2,6 |
| Grad 2 | 216 | 0,77 | 0,46-1,3 |
| Grad 3 | 259 | 0,59 | 0,39-0,9 |
| Menopausestatus | | | |
| Pre-menopausal | 285 | 0,64 | 0,40-1 |
| Post-menopausal | 254 | 0,72 | 0,47-1,12 |

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

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

| Undergrupper | TAC | FAC | Hazardratio (TAC/FAC) | |
|---|--------------------|--------------------|-----------------------|---------|
| | (n=539) | (n=521) | (95% KI) | p-verdi |
| Oppfyller krav 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, doksorubicin og cyklofosamid

FAC = 5-fluorouracil, doksorubicin og cyklofosfamid
KI = konfidensintervall; ER = østrogenreseptor
PR = progesteronreseptor
^a ER/PR-negativ eller grad 3 eller tumorstørrelse > 5 cm

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

DOCETAXEL KABI som monoterapi

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

Hos pasienter som hadde mislyktes med 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 kardiotoksisitet (tre tilfeller av fatal hjertesvikt).

Hos pasienter som hadde mislyktes med 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 I 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 median tid til progresjon (24,6 uker mot 15,6 uker, p < 0,01) og median overlevelsestid (15,3 måneder mot 12,7 måneder, p=0,03).

Flere grad 3-4 bivirkninger ble observert for docetaxel monoterapi (55,4 %) sammenlignet med paklitaxel (23,0 %).

DOCETAXEL KABI i kombinasjon med doksorubicin

En stor randomisert fase III-studie med 429 tidligere ubehandlede pasienter med metastatisk sykdom, ble utført med doksorubicin (50 mg/m²) i kombinasjon med docetaxel (75 mg/m²) (AT-arm) sammenlignet med doksorubicin (60 mg/m²) i kombinasjon med cyklofosfamid (600 mg/m²) (AC-arm). 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 denne studien 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 hjertesvikt: 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 pga septisk sjokk og 3 pga hjertesvikt).

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

DOCETAXEL KABI 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 trastuzumab¹ n=92 | Docetaxel¹ n=94 |
|---|---|---------------------------------------|
| Responstrate (95 % KI) | 61 % (50-71) | 34 % (25-45) |
| Median responsvareighet (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) | 30,52 (26,8-ne) | 22,12 (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")

² Estimert median overlevelse

DOCETAXEL KABI i kombinasjon med kapecitabin

Data fra en multisenter, randomisert, kontrollert klinisk fase III-studie underbygger bruk av docetaxel i kombinasjon med kapecitabin ved behandling av pasienter med lokalavansert eller metastatisk brystkreft etter svikt av annen cytotoxisk kjemoterapi, inkludert et antracyklin. I denne studien ble 255 pasienter randomisert til behandling med docetaxel (75 mg/m² gitt som 1 times intravenøs infusjon hver 3. uke) og kapecitabin (1250 mg/m² to ganger daglig i to uker fulgt av 1 ukes hvileperiode). 256 pasienter ble randomisert til behandling med docetaxel monoterapi (100 mg/m² gitt om 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 responstrate 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 tidligere har mottatt 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.

DOCETAXEL KABI 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 (VCis).

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

| | TCis n=408 | VCis n=404 | Statistisk analyse |
|--|---------------|---------------|--|
| Total overlevelse (Primært endepunkt) | | | |
| Median overlevelse (måneder) | 11,3 | 10,1 | “Hazardratio”: 1,122 [97,2 % KI: 0,937; 1,342]* |
| 1-års overlevelse (%) | 46 | 41 | Differanse: 5,4 % [95 % KI: -1,1; 12,0] |
| 2-års overlevelse (%) | 21 | 14 | Differanse: 6,2 % [95 % KI: 0,2; 12,3] |
| Median tid til progresjon (uker) | 22,0 | 23,0 | “Hazardratio”: 1,032 [95 % KI: 0,876; 1,216] |
| 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 kroppsdel 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 IIIstudie. 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.

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

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

[†]Stratifisert log-rank test

*Terskel for statistisk signifikans=0,0175

**PSA: Prostataspesifikt antigen

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

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

Adenokarsinom i ventrikkelen

En åpen, randomisert multisenterstudie ble utført for å vurdere sikkerhet og effekt av docetaxsel i behandling av metastatisk adenokarsinom i ventrikkelen, 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 docetaxsel (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 sammenlignet med 4 (med et spenn på 1-12) for F-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 redusert risiko for død på 22,7 %. Resultatene på effekt er oppsummert i tabellen:

Effekt av docetaksel 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) |
| “Hazardratio” (95 % KI) | 1,473 (1,189-1,825) | |
| *p-verdi | 0,0004 | |
| Median overlevelse (måneder) (95 % KI) | 9,2 (8,38-10,58) | 8,6 (7,16-9,46) |
| 2-års estimat (%) | 18,4 | 8,8 |
| “Hazardratio” (95 % KI) | 1,293 (1,041-1,606) | |
| *p-verdi | 0,0201 | |
| Total responsrate (CR+PR) (%) | 36,7 | 25,4 |
| p-verdi | 0,0106 | |
| Progredierende sykdom som beste totalrespons (%) | 16,7 | 25,9 |

*Ikke-stratifisert log-rank test

Subgrubeanalyser på tvers av alder, kjønn og etnisitet favoriserte konsistent TCF-armen sammenlignet med CF-armen.

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

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

Kreft i hode og hals

- Induksjonskjemoterapi etterfulgt av radioterapi (TAX323)
Sikkerhet og effekt av docetaksel 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 lokalavansert SCCHN-, og WHO funksjonsstatus 0 eller 1, randomisert til en av to behandlingsarmer. Pasientene i docetakselarmen fikk docetaksel (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 bidimensjonalt 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 retningslinjer på det aktuelle sykehus 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 retningslinjer på det aktuelle sykehus 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 med en total dose på 66 til 70 Gy) eller akselererte/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, progresjonsfri overlevelse (PFS), var signifikant lenger i TPF-armen sammenlignet med PF-armen, $p=0,0042$ (median PFS: 11,4 vs. 8,3 måneder henholdsvis) 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 henholdsvis) med 28 % redusert risiko for død, $p=0,0128$.

Resultater for effekt er presentert i tabellen under:

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

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

En "hazardratio" på < 1 indikerer fordel av docetaksel+cisplatin+5-FU

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

**Log-rank test

*** Chi-square test

Livskvalitetsparametere

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

Kliniske fordelsparametere

Underskalaer av 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 docetaxsel ved 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 og 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 og endepunktet organbevaring ble ikke vurdert.

Pasientene i docetaxselarmen fikk docetaxsel (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 intravenøs infusjon i løpet av 30 minutter til 3 timer 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 induksjonskjemoterapien med et minimumsintervall på 3 uker, og ikke lengre enn 8 uker etter start av siste syklus (dag 22 til dag 56 av siste syklus). I løpet av radioterapien, ble karboplatin (AUC 1,5) gitt ukentlig som en 1-times intravenøs infusjon med et maksimum på 7 doser. Stråling ble gitt med høyspenningsutstyr ved å bruke 1 daglig fraksjon (2 Gy per dag, 5 dager per uke i 7 uker, med en totaldose på 70-72 Gy). Kirurgi av primærsvulsten og/eller i nakken kunne vurderes til enhver tid etter fullført CRT. Alle pasientene i docetaxselarmen fikk antibiotikaproylakse. Primærendepunktet for effekt i denne studien; total overlevelse (OS), var signifikant lengre ("log rank-test", p=0,0058) i docetaxselgruppen sammenlignet med PF (median OS henholdsvis 70,6 versus 30,1 måneder), med en 30 % reduksjon av risiko for mortalitet sammenlignet med PF ("hazardratio" (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. Effekresultater er presentert i tabellen under:

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

| Endepunkt | Docetaxsel+ Cis+5-FU n=255 | Cis+5-FU n=246 |
|---|---|---------------------------|
| Median total overlevelse (måneder) (95 % KI) | 70,6 (49,0-NA) | 30,1 (20,9-51,5) |
| Justert hazardratio (95 % KI) *p-value | 0,70 (0,54-0,90) 0,0058 | |
| Median PFS (måneder) (95 % KI) | 35,5 (19,3-NA) | 13,1 (10,6-20,2) |
| Hazardratio (95 % KI) **p-value | 0,71 (0,56-0,90) 0,004 | |
| Best samlet respons på kjemoterapi (CR + PR) % (95 % KI) ***p-value | 71,8 (65,8-77,2) | 64,2 (57,9-70,2) |
| | 0,070 | |
| Best samlet respons (CR + PR) på studiebehandling [kjemoterapi +/- radioterapi] (%) (95 % KI) ***p-value | 76,5 (70,8-81,5) | 71,5 (65,5-77,1) |
| | 0,209 | |

En "hazardratio" på < 1 indikerer fordel av docetaxsel+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

Absorpsjon

Farmakokinetiske egenskaper av docetaxel er undersøkt i fase I-studier med kreftpasienter i doseområdet 20-115 mg/m². Den farmakokinetiske profilen er doseuavhengig og forenlig med en farmakokinetisk trekammermodell, 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 kammer.

Distribusjon

Etter administrasjon av en dose på 100 mg/m² gitt som infusjon i løpet av 1 time oppnås en gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon på 3,7 mikrog/ml og en samsvarende AUC på 4,6 timer mikrog/ml. Totalclearance er gjennomsnittlig 21 l/time/m², og distribusjonsvolumet ved steady state er 113 l. Interindividuell variasjon i totalclearance var ca. 50 %. Proteinbindingsgrad i plasma er > 95 %.

Eliminasjon

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

Spesielle pasientgrupper

Alder og kjønn

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Væskeretensjon

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

Kombinasjonsterapi

Doksorubicin

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

Kapecitabin

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

Cisplatin

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

Cisplatin og 5-fluorouracil

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

Prednison og deksametason

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

Prednison

Ingen effekt av prednison på farmakokinetikken til docetaxsel ble observert.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Karsinogentesting av docetaxsel er ikke utført.

Docetaxsel har vist mutagen effekt i *in vitro* mikronukleustest og kromosomavvikstest 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 aktiviteten til docetaxsel.

Det ble vist at docetaxsel var embryotoksisk og føtotoksisk hos rotter og kaniner. Uønskede effekter på testis sett i toksisitetsstudier med gnagere indikerer at docetaxsel kan redusere mannlig fertilitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Polysorbat 80
Vannfri etanol
Vannfri sitronsyre (til pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

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

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

2 år

Etter åpning av hetteglasset

Hvert hetteglass er til engangsbruk og bør brukes umiddelbart etter åpning. Dersom det ikke brukes umiddelbart er lagringstid og -betingelser under bruk brukerens ansvar.

Etter tilsetning til infusjonsløsningen

Fra et mikrobiologisk synspunkt må rekonstituering/ fortynning utføres under kontrollerte og aseptiske betingelser, og legemidlet bør brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart er lagringstid og -betingelser under bruk brukerens ansvar.

Etter tilsetning til infusjonsposen som anbefalt er infusjonsløsningen med docetaxel stabil i 6 timer dersom den lagres under 25 °C. Den bør brukes innen 6 timer (inkludert 1 times intravenøs infusjonstid).

I tillegg er fysisk og kjemisk stabilitet av infusjonsløsningen under bruk, etter tilberedning som anbefalt, vist i poser som ikke er laget av PVC i opptil 48 timer ved 2 ° - 8 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal ikke oppbevares over 25 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser av fortynnet legemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

6 ml klart, fargeløst type I hetteglass, med en flurotec gummipropp og en rød flip-off aluminiumsførsegling. Inneholder 6 ml konsentrat.

Hver eske inneholder ett hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

DOCETAXEL KABI er et cytostatikum og skal som andre potensielt toksiske substanser behandles med forsiktighet ved håndtering og tilberedning av løsninger. Bruk av hansker anbefales.

Hvis DOCETAXEL KABI konsentrat eller infusjonsoppløsning kommer i kontakt med hud, vask umiddelbart grundig med såpe og vann.

Hvis DOCETAXEL KABI konsentrat, premiksløsning eller infusjonsoppløsning kommer i kontakt med slimhinner, skylld da umiddelbart med rikelige mengder vann.

Forberedelser til den intravenøse administrasjonen

Tilberedning av infusjonsoppløsning

Andre legemidler med docetaxel som består av 2 hetteglass (konsentrat og oppløsningsmiddel) MÅ IKKE benyttes sammen med dette legemidlet (DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning som inneholder kun 1 hetteglass).

DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning skal IKKE fortynnes med oppløsningsmiddel og er klart til tilsetning til infusjonsoppløsningen.

Hvert hetteglass er til engangsbruk og skal brukes umiddelbart.

Hvis hetteglassene oppbevares kjølig, la det nødvendige antall esker av DOCETAXEL KABI konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning oppbevares under 25 °C i 5 minutter før bruk. Det kan være behov for mer enn ett glass av DOCETAXEL KABI for å oppnå nødvendig dose til pasienten. Den nødvendige dosen av DOCETAXEL KABI konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning trekkes aseptisk opp med en gradert sprøyte.

I DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml hetteglass er konsentrasjonen av docetaxel 20 mg/ml.
Riktig volum DOCETAXEL KABI må injiseres ved en enkelt injeksjon (ett kanylestikk) inn i en 250 infusjonspose eller -flaske som inneholder enten 5 % glukoseoppløsning eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning til infusjon.

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

Infusjonsoppløsningen blandes godt ved at infusjonsposen eller -flasken vendes for hånd.

Ferdig infusjonsoppløsning med DOCETAXEL KABI bør brukes aseptisk innen 6 timer ved en temperatur under 25 °C inkludert den 1 times lange infusjonen til pasienten.

Som for alle parenterale produkter, bør DOCETAXEL KABI infusjonsoppløsning inspiseres visuelt før bruk. Ved utfelling bør løsningen kastes.

Infusjonsoppløsning med docetaxel er overmettet og kan derfor krystallisere over tid. Dersom den krystalliserer, må oppløsningen ikke brukes og skal kasseres.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/770/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22.mai 2012

Dato for siste fornyelse: 23.februar 2017

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml konsentrat inneholder 20 mg vannfri docetaxsel.

Ett hetteglass med 8 ml konsentrat inneholder 160 mg docetaxsel.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hvert hetteglass med konsentrat inneholder 4 ml vannfri etanol (3,16 g).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Konsentratet er en klar, fargeløs til svakt gul oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Brystkreft

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

- operabel lymfeknutepositiv brystkreft
- operabel lymfeknutenegativ brystkreft

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

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

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

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

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

Ikke-småcellet lungekreft

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

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

Prostatakreft

DOCETAXEL KABI i kombinasjon med prednison eller prednisolon er indisert for behandling av pasienter med hormonrefraktær metastaserende prostatakreft.

Adenokarsinom i ventrikkel

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

Kreft i hode og hals

DOCETAXEL KABI 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 begrenses til avdelinger som er spesialisert i administrering av cytostatika, og preparatet bør bare administreres under tilsyn av en lege med kompetanse i bruk av anticancer kjemoterapi (se pkt. 6.6).

Dosering

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

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

Profylaktisk G-CSF kan benyttes for å redusere risikoen for hematologisk toksisitet.

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-regimet) (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 førstelinje-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 den pivotale studien ble den første infusjonen av docetaxel gitt dagen etter første dose av trastuzumab. Påfølgende doser av docetaxel ble gitt umiddelbart etter fullført infusjon av trastuzumab, såfremt den foregående dosen av trastuzumab ble godt tolerert. For dose og administrering av trastuzumab, se trastuzumab preparatomtale.

I kombinasjon med kapecitabin, er anbefalt dose docetaxel 75 mg/m² hver tredje uke, kombinert med kapecitabin 1250 mg/m² to ganger daglig (innen 30 minutter etter et måltid) i 2 uker, etterfulgt av 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 på dag 1), etterfulgt av 5-fluorouracil 750 mg/m² gitt som en 24-timers kontinuerlig infusjon i 5 dager med oppstart etter avsluttet cisplatininfusjon. Behandlingen gjentas hver tredje uke. Pasientene må premedisineres med antiemetika og være tilstrekkelig hydrert ved administrering av cisplatin. Profylaktisk G-CSF bør gis for å redusere risikoen for hematologisk toksisitet (se også Dosejustering under behandling).

Kreft i hode og hals

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

- Induksjonsbehandling med kjemoterapi etterfulgt av radioterapi (TAX-323)
For induksjonsbehandling av inoperabel lokal 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 $\geq 1\ 500$ celler/mm³. Hos pasienter med enten febril nøytropeni, antall nøytrofile granulocytter < 500 celler/mm³ i mer enn en uke, alvorlige eller kumulative hudreaksjoner eller alvorlig perifer nevropati under docetaxelbehandling, bør dosen av

docetaxel reduseres fra 100 mg/m² til 75 mg/m² og/ eller fra 75 til 60 mg/m². Hvis pasienten fortsetter å vise disse reaksjonene ved 60 mg/m², bør behandlingen avbrytes.

Adjuvant behandling ved brystkreft

Primærprofylakse med G-CSF skal vurderes hos pasienter som får adjuvant behandling mot brystkreft med docetaxel, doksorubicin og cyklofosamid (TAC). Pasienter som får febril nøytropeni og/eller nøytrofen infeksjon skal få redusert docetakseldosen til 60 mg/m² i alle påfølgende sykluser (se pkt. 4.4 og 4.8). Pasienter som opplever grad 3 eller 4 stomatitt, skal få redusert dosen til 60 mg/m².

I kombinasjon med cisplatin

For pasienter som initialt har fått docetaxel 75 mg/m² i kombinasjon med cisplatin og hvor nadir for platetall under tidligere kurer er < 25 000 celler/mm³, eller hos pasienter som får febril nøytropeni 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 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 docetakseldosen reduseres fra 75 til 60 mg/m². Hvis påfølgende episoder med komplisert nøytropeni oppstår, skal docetakseldosen reduseres fra 60 til 45 mg/m². Ved trombocytopeni Grad 4 skal docetakseldosen 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 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 docetakseldosen med 20 %. |
| Diaré grad 4 | Første episode: reduser docetakseldosen og 5-FU-dosen med 20 %. Andre episode: avbryt behandlingen. |
| Stomatitt/mukositt grad 3 | Første episode: reduser 5-FU-dosen med 20 %. Andre episode: behandling med 5-FU stoppes ved alle påfølgende sykluser. Tredje episode: reduser docetakseldosen med 20 %. |
| Stomatitt/mukositt grad 4 | Første episode: behandling med 5-FU stoppes ved alle påfølgende sykluser. Andre episode: reduser docetakseldosen med 20 %. |

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

Hos pasienter i de pivotale SCCHN-studiene 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 serumbilirubin > ULN 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 bør ikke gis med mindre det er strengt indisert. Det foreligger ingen data for kombinasjonsregimer med docetaxel hos pasienter med nedsatt leverfunksjon for de andre indikasjonene.

Pediatrik populasjon:

Sikkerhet og effekt av DOCETAXEL KABI ved nasofaryngeal karsinom hos barn fra 1 måned til under 18 år er ennå ikke klarlagt. Det er ikke klinisk relevant med pediatrik bruk av DOCETAXEL KABI for indikasjonene brystkreft, ikke-småcellet lungekreft, prostatakreft, magekarsinom og hode og halskreft, ikke inkludert type II og III lavt differensiert nasofaryngealt karsinom.

Eldre:

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

Administrasjonsmåte

For instruksjoner vedrørende tilberedning og administrering av dette legemidlet, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

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

Pasienter med baseline nøytrofile granulocytter < 1500 celler/ mm³.

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

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ved brystkreft og ikke-småcellet lungekreft kan premedisinering bestående av perorale kortikosteroider (dersom ikke kontraindisert), for eksempel deksametason 16 mg daglig (f.eks. 8 mg 2 ganger daglig) i 3 dager med start én dag før administrering av docetaxel, redusere insidens og alvorlighetsgrad av væskeretensjon og alvorlighetsgrad av hypersensitivitetsreaksjoner. Premedisinering ved prostatakreft er deksametason 8 mg peroralt gitt 12 timer, 3 timer og 1 time før infusjon av docetaxel (se pkt. 4.2).

Hematologi

Nøytropeni er den hyppigst forekommende bivirkningen av docetaxel. Nadir for antall nøytrofiler inntreffer etter en mediantid på 7 dager, men dette intervallet kan være kortere hos pasienter som tidligere har fått tung behandling. Hyppige kontroller av hematologisk blodstatus (blodceller) bør

utføres for alle pasienter som får docetakselbehandling. Ny behandlingskur kan gis når antall nøytrofile igjen er ≥ 1500 celler/mm³ (se pkt. 4.2).

Ved uttalt nøytropeni under docetakselbehandling (< 500 celler/mm³) 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 docetaksel i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil (TCF), oppstod febril nøytropeni og nøytrophen infeksjon 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 nøytrophen infeksjoner). Pasienter som gis TCF skal overvåkes nøye (se pkt. 4.2 og 4.8).

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

Gastrointestinale reaksjoner

Forsiktighet bør utvises hos pasienter med nøytropeni, spesielt ved risiko for utvikling av gastrointestinale komplikasjoner. Selv om flertallet av tilfeller oppsto under den første eller andre behandlingssyklusen med docetaksel, kunne enterokolitt oppstå når som helst og medføre død så tidlig som på den første dagen tilstanden inntrådte. Pasienter bør overvåkes nøye for tidlige tegn på alvorlig gastrointestinal toksisitet (se pkt. 4.2, 4.4 Hematologi og 4.8).

Hypersensitivitetsreaksjoner

Pasientene bør overvåkes nøye, spesielt under første og andre infusjon av docetaksel, 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 docetakselbehandlingen, samt igangsetting av adekvate behandlingstiltak. Pasienter som har utviklet alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner, må ikke gis nye behandlingssykluser med docetaksel. Pasienter som tidligere har fått alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner etter paklitaksel kan stå i fare for å utvikle hypersensitivitetsreaksjoner mot docetaksel, også mer alvorlig hypersensitivitetsreaksjon. Disse pasientene må følges opp nøye ved start av docetakselbehandling.

Hudreaksjoner

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

Væskeretensjon

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

Respiratoriske lidelser

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

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

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Pasienter behandlet med docetaxsel 100 mg/m² som monoterapi, og som har serum transaminaser (ALAT og/eller ASAT) > 1,5 ganger ULN og samtidig serum alkalisk fosfatase > 2,5 ganger ULN, har økt risiko for å utvikle alvorlige bivirkninger. Dette innbefatter behandlingsrelatert død, herunder sepsis og potensielt fatale gastrointestinale blødninger, febril nøyttropeni, infeksjoner, trombocytopeni, stomatitt og asteni. Anbefalt dose docetaxsel 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).

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

Pasienter med ALAT og/eller ASAT > 1,5 × ULN assosiert med alkalisk fosfatase > 2,5 × ULN, og bilirubin > 1 × 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 docetaxsel skal ikke gis med mindre det er strengt indisert. Det foreligger ingen data for pasienter med nedsatt leverfunksjon ved behandling med docetaxsel gitt i kombinasjonsregimer for de andre indikasjonene.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

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

Nervesystemet

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

Hjertetoksisitet

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

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

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

Det anbefales å utrede hjertefunksjonen før behandlingsstart.

Øyesykdommer

Cystoid makulaødem (CMO) er rapportert hos pasienter som har blitt behandlet med docetaxsel. Pasienter med svekket syn bør raskt gjennomgå en fullstendig øyeundersøkelse. Dersom CMO påvises bør behandling med docetaxsel avbrytes og hensiktsmessig behandling initieres (se pkt. 4.8).

Nye primære maligniteter

Nye primære maligniteter er blitt rapportert når docetaxel gis i kombinasjon med kreftbehandlinger som er kjent for å være forbundet med ny primær malignitet. Nye primære maligniteter (inkludert akutt myeloid leukemi, myelodysplastisk syndrom og non-Hodgkins lymfom) kan oppstå flere måneder eller år etter behandling med docetaxel. Pasienter bør monitoreres for nye primære maligniteter (se pkt. 4.8).

Annet

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

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

Ytterligere forsiktighetsregler ved adjuvant behandling av brystkreft

Komplisert nøytropeni

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

Gastrointestinale reaksjoner

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

Hjertesvikt med stuvning (CHF)

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

Pasienter med 4+ lymfeknuter

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

Eldre

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

Av 333 pasienter behandlet med docetaxel hver tredje uke i en studie av prostatakreft var 209 pasienter 65 år eller eldre og 68 pasienter eldre enn 75 år. 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 av studien) som ble behandlet med docetaxel i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil i ventrikkeltkreftstudien, var 74 pasienter 65 år eller eldre og 4 pasienter var 75 år eller eldre. Forekomsten av alvorlige bivirkninger var høyere hos de eldre pasientene sammenlignet med de yngre. Forekomsten av følgende bivirkninger (alle alvorlighetsgrader): døsigheit, stomatitt, infeksjoner som følge av nøytropeni, var $\geq 10\%$ høyere hos pasientene som var 65 år eller eldre sammenlignet med de yngre pasientene. Eldre som gis TCF skal overvåkes nøye.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder 50 vol % vannfri etanol (alkohol), dvs opptil 3,16 g vannfri etanol per hetteglass, tilsvarende 80 ml øl eller 32 ml vin.

Skadelig for personer som har alkoholproblemer.

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

Mulig påvirkning på sentralnervesystemet bør tas i betraktning.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

In vitro studier har vist at metabolismen av docetaxsel kan modifiseres ved samtidig administrasjon av legemidler som inducerer, hemmer eller metaboliseres via cytokrom P450-3A (og derved kan hemme enzymet konkurransmessig), som for eksempel cyklosporin, ketokonazol og erytromycin.

Forsiktighet skal derfor utvises ved samtidig behandling med docetaxsel og disse legemidlene på grunn av risiko for betydelig interaksjon.

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

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

Docetaxsel er sterkt proteinbundet (> 95 %). Selv om eventuelle *in vivo* interaksjoner mellom docetaxsel og andre legemidler ikke er undersøkt, er imidlertid *in vitro* interaksjoner med sterkt proteinbundne legemidler som erytromycin, difenhydramin, propranolol, propafenon, fenytoin, salicylat, sulfametoxazol og natriumvalproat, ikke vist å påvirke proteinbindingen av docetaxsel. Deksametason er heller ikke vist å påvirke proteinbindingen av docetaxsel. Docetaxsel påvirker ikke bindingen av digitoksin.

Docetaxsel, doksorubicin og cyklofosfamid påvirket ikke hverandres farmakokinetikk ved samtidig administrering. Begrensede data fra en enkelt ukontrollert studie tyder på en interaksjon mellom docetaxsel og karboplatin. Clearance av karboplatin var økt med om lag 50 % i kombinasjon med docetaxsel sammenlignet med verdier tidligere rapportert for karboplatin gitt som monoterapi.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder/ prevensjon hos menn og kvinner

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

Graviditet

Ingen klinisk erfaring foreligger ved behandling av gravide kvinner. Docetaxsel er vist å være både embryotoksisk og føtotoksisk hos kaniner og rotter, samt å redusere fertiliteten hos rotter (se pkt. 5.3). Som for andre cytostatika, kan docetaxsel forårsake skade på fosteret hvis det gis til gravide kvinner. Av den grunn må docetaxsel ikke brukes under svangerskapet, hvis ikke strengt nødvendig.

Amming

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

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Mengden alkohol i dette legemidlet og bivirkningene av legemidlet kan påvirke pasientens evne til å kjøre bil og bruke maskiner (se pkt. 4.4 og 4.8). Pasienter bør derfor advares om den mulige betydningen mengden alkohol og bivirkningene av dette legemidlet kan ha på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner, og frarådes å kjøre bil eller bruke maskiner dersom de opplever disse bivirkningene under behandling.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen gjeldende for alle indikasjoner

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

- 1312 hhv. 121 pasienter som fikk 100 mg/m² hhv. 75 mg/m² docetaxsel som monoterapi.
- 258 pasienter som fikk docetaxsel i kombinasjon med doksorubicin.
- 406 pasienter som fikk docetaxsel i kombinasjon med cisplatin.
- 92 pasienter som fikk docetaxsel i kombinasjon med trastuzumab.
- 255 pasienter som fikk docetaxsel i kombinasjon med kapecitabin.
- 332 pasienter som fikk docetaxsel i kombinasjon med prednison eller prednisolon (klinisk signifikante behandlingsrelaterte bivirkninger er oppført).
- 1276 pasienter (744 og 532 i hhv. TAX 316 og GEICAM 9805) som fikk docetaxsel i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosamid (klinisk viktige behandlingsrelaterte bivirkninger er oppført).
- 300 pasienter med adenokarsinom i ventrikkelen (221 pasienter i fase III av studien og 79 pasienter i fase II) som ble behandlet med docetaxsel 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 docetaxsel 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), COSTART- og MedDRA-termene. Frekvensene er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), 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.

De vanligst rapporterte bivirkningene av docetaxel 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 docetaxel vil muligens øke når docetaxel gis i kombinasjon med andre kjemoterapeutiske legemidler.

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

Ved kombinasjon med kapecitabin, se nedenfor for de mest hyppige behandlingsrelaterede 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 lette til moderate. De hyppigst rapporterte symptomene var rødme, utslett med eller uten kløe, tetthet i brystet, ryggsmerte, dyspné og feber eller frysninger. Alvorlige reaksjoner var karakterisert ved hypotensjon og/eller bronkospasme eller generalisert utslett/erytem (se pkt. 4.4.)

Nevrologiske sykdommer:

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

Hud- og underhudssykdommer:

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

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:

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

Liste i tabellform over bivirkninger for DOCETAXEL KABI 100 mg/m² som monoterapi ved brystkreft:

| MedDRA organklassesystem | Svært vanlige bivirkninger | Vanlige bivirkninger | Mindre vanlige bivirkninger |
|-------------------------------------|--|---|-----------------------------|
| Infeksiøse og parasittære sykdommer | Infeksjoner (G3/4: 5,7 %; inkludert sepsis og pneumoni, fatalt hos | Infeksjon assosiert med G4 nøytropeni (G3/4: 4,6 %) | |

| MedDRA organklassesystem | Svært vanlige bivirkninger | Vanlige bivirkninger | Mindre vanlige bivirkninger |
|---|---|--|--------------------------------|
| | 1,7 % | | |
| 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 %); 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 %) | |

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger for DOCETAXEL KABI 100 mg/m² som monoterapi ved
brystkreft:

Sykdommer i blod eller lymfatiske organer:

Sjeldne: blødninger assosiert med grad 3/4 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 median tid til reversering av væskeretensjonen var 16,4 uker (0-42 uker). Moderat og alvorlig væskeretensjon inntreder 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.

Liste i tabellform over bivirkninger for DOCETAXEL KABI 75 mg/m² som monoterapi ved ikke-småcellet lungekreft:

| MedDRA 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 | Alopeci; Hudreaksjoner (G3/4: 0,8 %) | Neglforandringer (alvorlig 0,8 %) |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett | | Myalgi |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Asteni (alvorlig: 12,4 %); væskeretensjon (alvorlig: 0,8 %); Smerter | |
| Undersøkelser | | G3/4 Økt bilirubin i blod (< 2 %) |

Liste i tabellform over bivirkninger for DOCETAXEL KABI 75 mg/m² i kombinasjon med doksorubicin ved brystkreft

| MedDRA organklasser | Svært vanlige bivirkninger | Vanlige bivirkninger | Mindre vanlige bivirkninger |
|---------------------|----------------------------|----------------------|-----------------------------|
| Infeksiøse og | Infeksjon (G3/4: 7,8 | | |

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

Liste i tabellform over bivirkninger for DOCETAXEL KABI 75 mg/m² i kombinasjon med cisplatin ved ikke-småcellet lungekreft:

| MedDRA organklassesystem | 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: | Febril nøytropeni | |

| MedDRA organklassesystem | Svært vanlige bivirkninger | Vanlige bivirkninger | Mindre vanlige bivirkninger |
|---|--|---|---|
| | 6,9 %); trombocytopeni (G4:0,5 %) | | |
| 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 %) |

Liste i tabellform over bivirkninger for DOCETAXEL KABI 100 mg/m² i kombinasjon med trastuzumab ved brystkreft:

| MedDRA organklassesystem | 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 nøytropen sepsis | |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer | Anoreksi | |
| Psykiatriske lidelser | Insomni | |
| Nevrologiske sykdommer | Parestesier; hodepine; smaksforstyrrelser; hypoestesier | |

| MedDRA organklassesystem | Svært vanlige bivirkninger | Vanlige bivirkninger |
|---|---|-----------------------------|
| Øyesykdommer | Økt tårevæskeutskillelse; konjunktivitt | |
| Hjertesykdommer | | Hjertesvikt |
| Karsykdommer | Lymfeødem | |
| 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 | 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; fatigue; betennelse i slimhinnene; smerter; influensalignende symptomer; brystsmerter; kuldegysninger | Letargi |
| Undersøkelser | Vektøkning | |

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger for DOCETAXEL KABI 100 mg/m² i kombinasjon med trastuzumab ved brystkreft.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer:

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

Hjertesykdommer:

Symptomgivende hjertesvikt ble 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 terapi, mot 55 % av pasientene som fikk docetaxel som monoterapi.

Liste i tabellform over bivirkninger for DOCETAXEL KABI 75 mg/m² i kombinasjon med kapecitabin ved brystkreft:

| MedDRA organklassesystem | Svært vanlige bivirkninger | Vanlige bivirkninger |
|--|---|---|
| Infeksiøse og parasittære sykdommer | | Oral candida (G3/4: < 1 %) |
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer | Nøyropeni (G3/4: 63 %); anemi (G3/4: 10 %) | Trombocytopeni (G3/4: 3 %) |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer | Anoreksi (G3/4: 1 %); reduert matlyst | Dehydrering (G3/4: 2 %); |
| Nevrologiske sykdommer | Smaksforstyrrelse (G3/4: < 1 %); parestesi (G3/4: < 1 %) | Svimmelhet; hodepine (G3/4: < 1 %); perifer nevropati |

| MedDRA organklassesystem | Svært vanlige bivirkninger | Vanlige bivirkninger |
|--|---|---|
| Øyesykdommer | Økt tårevæskeutskillelse | |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum | Smerter i svelg og strupe (G3/4: 2 %) | Dyspné (G3/4: 1 %); hoste (G3/4: < 1 %); neseblødning (G3/4: < 1 %) |
| Gastrointestinale sykdommer | Stomatitt (G3/4: 18 %); diaré (G3/4: 14 %); kvalme (G3/4: 6 %); oppkast (G3/4: 4 %); obstipasjon (G3/4: 1 %); abdominale smerter (G3/4: 2 %); dyspepsi | Smerter i øvre del av abdomen; munntørret |
| Hud og underhudssykdommer | Hånd-fot syndrom (G3/4: 24 %) alopesi (G3/4: 6 %); neglforandringer (G3/4: 2 %) | Dermatitt; erytematøst utslett (G3/4: < 1 %); misfarging av negl; løsning av negler (G3/4: 1 %) |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett | Myalgi (G3/4: 2 %); artralgi (G3/4: 1 %) | Smerter i ekstremitetene (G3/4: < 1 %); ryggsmerter (G3/4: 1 %) |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Asteni (G3/4: 3 %); feber (G3/4: 1 %); fatigue/svakhhet (G3/4: 5 %); perifert ødem (G3/4: 1 %) | Letargi; smerter |
| Undersøkelser | | Vektreduksjon; G3/4 økt bilirubin i blod (9 %) |

Liste i tabellform over bivirkninger for DOCETAXEL KABI 75 mg/m² i kombinasjon med prednison eller prednisolon ved prostatakreft:

| MedDRA organklassesystem | Svært vanlige bivirkninger | Vanlige bivirkninger |
|--|---|---|
| Infeksiøse og 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 %); | |

| MedDRA organklassesystem | Svært vanlige bivirkninger | Vanlige bivirkninger |
|--|---|---|
| | 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, bindevev og skjelett | | Artralgi (G3/4: 0,3 %); myalgi (G3/4: 0,3 %) |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Fatigue (G3/4: 3,9 %); væskeretensjon (alvorlig 0,6 %) | |

Liste i tabellform over bivirkninger for adjuvant behandling med DOCETAXEL KABI 75 mg/m² i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosamid hos pasienter med lymfeknutepositiv (TAX 316) og lymfeknutenegativ (GEICAM 9805) brystkreft - samlede data:

| MedDRA organklassesystem | Svært vanlige bivirkninger | Vanlige bivirkninger | Mindre vanlige bivirkninger |
|--|--|---|---|
| Infeksiøse og parasittære sykdommer | Infeksjon (G3/4: 2,4 %); nøytropen infeksjon (G3/4: 2,6 %) | | |
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer | Anemi (G3/4: 3 %); nøytropeni (G3/4: 59,2 %); trombocytopeni (G3/4: 1,6 %); febril nøytropeni (G3/4: ikke relevant) | | |
| Forstyrrelser i immunsystemet | | Hypersensitivitet (G3/4: 0,6 %) | |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer | Anoreksi (G3/4: 1,5 %) | | |
| Nevrologiske sykdommer | Smaksforstyrrelser (G3/4: 0,6 %); perifer sensorisk nevropati (G3/4: <0,1 %) | Perifer motorisk nevropati (G3/4: 0 %); | Synkope (G3/4: 0 %) Nevrotoksisitet (G3/4: 0 %); Somnolens (G3/4:0 %) |
| Øyesykdommer | Konjunktivitt (G3/4: < 0,1 %) | Økt tårevæskeutskillelse (G3/4: < 0,1 %); | |
| Hjertesykdommer | | Arytmi (G3/4: 0,2 %) | |
| Karsykdommer | Hetetokter (G3/4: 0,5 %) | Hypotensjon (G3/4: 0 %) Flebitt (G3/4: 0 %); | Lymfeødem (G3/4: 0 %) |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum | | Hoste (G3/4: 0 %) | |
| Gastrointestinale sykdommer | Kvalme (G3/4: 5,0 %); stomatitt (G3/4: 6,0 %); oppkast (G3/4: 4,2 %); diaré (G3/4: 3,4 %); obstipasjon (G3/4: 0,5 %) | Abdominale smerter (G3/4: 0,4 %) | |
| Hud og | Alopeci (vedvarende: < | | |

| MedDRA organklassesystem | Svært vanlige bivirkninger | Vanlige bivirkninger | Mindre vanlige bivirkninger |
|---|---|--|--------------------------------|
| underhudssykdommer | 3 %); hudreaksjoner (G3/4: 0,6 %); Neglforandringer (G3/4: 0,4 %) | | |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett | Myalgi (G3/4: 0,7 %); artralgi (G3/4: 0,2 %) | | |
| Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer | Amenoré (G3/4: ikke relevant) | | |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Asteni (G3/4: 10,0 %); feber (G3/4: ikke relevant); perifert ødem (G3/4: 0,2 %) | | |
| Undersøkelser | | Vektøkning (G3/4: 0 %); Vekttap (G3/4: 0,2 %) | |

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger ved adjuvant behandling med docetaxel kabi 75 mg/m² i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosamid hos pasienter med lymfeknutepositiv (TAX 316) og lymfeknutenegativ (GEICAM 9805) brystkreft:

Nevrologiske sykdommer:

I TAX316-studien oppsto perifer sensorisk nevropati under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden hos 84 pasienter (11,3 %) i TAC-armen og 15 pasienter (2 %) i FAC-armen. I slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølging i 8 år) vedvarte perifer sensorisk nevropati hos 10 pasienter (1,3 %) i TAC-armen og 2 pasienter (0,3 %) i FAC-armen.

I GEICAM 9805-studien oppsto perifer sensorisk nevropati under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden hos 10 pasienter (1,9 %) i TAC-armen og 4 pasienter (0,8 %) i FAC-armen. Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølging i 10 år og 5 måneder) vedvarte perifer sensorisk nevropati hos 3 pasienter (0,6 %) i TAC-armen og 1 pasient (0,2 %) i FAC-armen.

Hjertesykdommer:

Hjertesvikt med stuvning ble rapportert hos 26 pasienter (3,5 %) i TAC-armen og 17 pasienter (2,3 %) i FAC-armen i TAX316-studien. Hos alle, bortsett fra en pasient i hver arm, ble CHF diagnostisert over 30 dager etter behandlingsperioden. To pasienter i TAC-armen og 4 pasienter i FAC-armen døde på grunn av hjertesvikt.

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

Hud- og underhudssykdommer:

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

Ved slutten av oppfølgingsperioden (faktisk median oppfølgingstid på 8 år) hadde 29 TAC-pasienter (3,9 %) og 16 FAC-pasienter (2,2 %) fremdeles alopeci.

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

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer:

I TAX316 ble amenoré som oppsto under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden etter avsluttet kjemoterapi observert hos 202 av 744 pasienter (27,2 %) i TAC-armen og 125 av 736 pasienter (17,0 %) i FAC-armen. Vedvarende amenoré ble observert i slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 8 år) hos 121 av 744 pasienter (16,3 %) i TAC-armen og 86 pasienter (11,7 %) i FAC-armen. I GEICAM 9805-studien ble amenoré som oppsto under behandlingsperioden og vedvarte inn i oppfølgingsperioden observert som pågående hos 18 pasienter (3,4 %) i TAC-armen og 5 pasienter (1,0 %) i FAC-armen. Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 10 år og 5 måneder) ble vedvarende amenoré observert hos 7 pasienter (1,3 %) i TAC-armen og 4 pasienter (0,8 %) i FAC-armen.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:

I TAX316-studien ble perifert ødem som oppsto under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden etter avsluttet kjemoterapi observert hos 119 av 744 TAC-pasienter (16,0 %) og 23 av 736 FAC-pasienter (3,1 %). Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 8 år) var perifert ødem fortsatt vedvarende hos 19 TAC-pasienter (2,6 %) og 4 FAC-pasienter (0,5 %).

I TAX316-studien, ble lymfødem som oppsto under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden etter avsluttet kjemoterapi observert hos 11 av 744 TAC-pasienter (1,5 %) og 1 av 736 FAC-pasienter (0,1 %). I slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 8 år) ble vedvarende lymfødem observert hos 6 TAC-pasienter (0,8 %) og 1 FAC-pasient (0,1 %).

I TAX316-studien ble asteni som oppsto under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden etter avsluttet kjemoterapi observert hos 236 av 744 TAC-pasienter (31,7 %) og 180 av 736 FAC-pasienter (24,5 %). Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 8 år) ble vedvarende asteni observert hos 29 TAC-pasienter (3,9 %) og 16 FAC-pasienter (2,2 %).

I GEICAM 9805-studien ble perifert ødem som oppsto under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden observert hos 4 pasienter (0,8 %) i TAC-armen og 2 pasienter (0,4 %) i FAC-armen. Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 10 år og 5 måneder) hadde ingen pasienter (0 %) i TAC-armen perifert ødem, mens det ble observert hos 1 pasient (0,2 %) i FAC-armen.

Lymfødem som oppsto under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden ble rapportert hos 5 pasienter (0,9 %) i TAC-armen og 2 pasienter (0,4 %) i FAC-armen. Ved slutten av oppfølgingsperioden ble vedvarende lymfødem observert hos 4 pasienter (0,8 %) i TAC-armen og 1 pasient (0,2 %) i FAC-armen.

Asteni som oppsto under behandlingen og vedvarte inn i oppfølgingsperioden ble observert som pågående hos 12 pasienter (2,3 %) i TAC-armen og 4 pasienter (0,8 %) i FAC-armen. Ved slutten av oppfølgingsperioden ble vedvarende asteni observert hos 2 pasienter (0,4 %) i TAC-armen og 2 pasienter (0,4 %) i FAC-armen.

Akutt leukemi/myelodysplastisk syndrom:

Ved oppfølging etter 10 år i TAX316-studien ble akutt leukemi rapportert hos 3 av 744 TAC-pasienter (0,4%) og hos 1 av 736 FAC-pasienter (0,1%). En TAC-pasient (0,1 %) og 1 FAC-pasient (0,1 %) døde på grunn av AML under oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 8 år). Myelodysplastisk syndrom ble rapportert hos 2 av 744 TAC-pasienter (0,3%) og 1 av 736 FAC-pasienter (0,1%).

Etter 10 års oppfølging i GEICAM 9805-studien forekom akutt leukemi hos 1 av 532 (0,2 %) pasienter i TAC-armen. Ingen tilfeller ble rapportert hos pasienter i FAC-armen. Ingen pasienter ble diagnostisert med myelodysplastisk syndrom i noen av behandlingsgruppene.

Nøytropene komplikasjoner:

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

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

| | Uten primær G-CSF-profylakse (n = 111) | Med primær G-CSF-profylakse (n = 421) |
|--|---|--|
|--|---|--|

| | n (%) | n (%) |
|--------------------------------|------------|------------|
| Nøytropeni (grad 4) | 104 (93,7) | 135 (32,1) |
| Febril nøytropeni | 28 (25,2) | 23 (5,5) |
| Nøytropen infeksjon | 14 (12,6) | 21 (5,0) |
| Nøytropen infeksjon (grad 3-4) | 2 (1,8) | 5 (1,2) |

Liste i tabellform over bivirkninger for DOCETAXEL KABI 75 mg/m² i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil ved adenokarsinom i ventrikkelen:

| MedDRA 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 | Alopesi (G3/4: 4,0 %) | Kløende utslett (G3/4: 0,7 %); neglforandringer (G3/4: 0,7 %); hudavskalling (G3/4: 0 %) |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Letargi (G3/4: 19,0 %); feber (G3/4: 2,3 %); væskeretensjon (alvorlig/livstruende: 1 %). | |

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger for DOCETAXEL KABI 75 mg/m² i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil ved adenokarsinom i ventrikkelen:

Sykdommer i blod og lymfatiske organer:

Febril nøytropeni og infeksjon som følge av nøytropeni oppstod i henholdsvis 17,2 % og 13,5 % av pasientene, uavhengig av 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).

Liste i tabellform over bivirkninger for DOCETAXEL KABI 75 mg/m² i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil ved hode- og halskreft :

- Induksjonsskjematoterapi etterfulgt av radioterapi (TAX 323)

| MedDRA organklassesystem | 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 | Smaksforstyrrelser/ 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; | | |

| MedDRA organklassesystem | Svært vanlige bivirkninger | Vanlige bivirkninger | Mindre vanlige bivirkninger |
|-----------------------------|-------------------------------|----------------------|--------------------------------|
| | Ødem | | |
| Undersøkelser | | Vektøkning | |

- Induksjonskjemoterapi etterfulgt av kjemoradioterapi (TAX 324)

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

Erfaring etter markedsføringstidspunkt:

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

Nye primære maligniteter (frekvens ikke kjent), inkludert non-Hodgkins lymfom, er blitt rapportert i sammenheng med docetaxel gitt i kombinasjon med andre kreftbehandlinger som er kjent for å være forbundet med ny primær malignitet. Akutt myeloid leukemi og myelodysplastisk syndrom er blitt rapportert (frekvens mindre vanlige) i pivotale kliniske studier på brystkreft med TAC-regimet.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer:

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

Forstyrrelser i immunsystemet:

Noen tilfeller av anafylaktiske sjokk, av og til fatale, har blitt rapportert. Hypersensitivitetsreaksjoner (frekvens ikke kjent) har blitt rapportert med docetaxel hos pasienter som tidligere har fått hypersensitivitetsreaksjoner mot paklitaxel.

Nevrologiske sykdommer:

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

Øyesykdommer:

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

Sykdommer i øre og labyrint:

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

Hjertesykdommer:

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

Karsykdommer:

Venøs tromboemboli er rapportert i sjeldne tilfeller.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:

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

Gastrointestinale sykdommer:

Sjeldne tilfeller av enterokolitt, inkludert kolitt, iskemisk kolitt og nøyotropen enterokolitt, er rapportert med potensielt fatalt utfall (frekvens er ikke kjent). Sjeldne tilfeller av dehydrering er rapportert som følge av gastrointestinale bivirkninger, inkludert enterokolitt og gastrointestinal perforasjon. 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. Sklerodermalignende endringer, vanligvis innledet med perifert lymfeødem, har vært rapportert med docetaxel. Tilfeller av permanent alopeci (frekvens ikke kjent) har blitt rapportert.

Sykdommer i nyre og urinveier:

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

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:

Oppblussing av strålereaksjon, såkalt "radiation recall phenomenon", er rapportert i sjeldne tilfeller. Oppblussing av reaksjoner på tidligere injeksjonssteder er observert der ekstravasasjon har oppstått tidligere (tilbakekomst av hudreaksjoner på et tidligere benyttet injeksjonssted etter ekstravasal administrering av docetaxel), (frekvens ikke kjent).

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

Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer:

Det har vært rapportert tilfeller av elektrolyttforstyrrelser. Det har vært rapportert tilfeller av hyponatremi, i hovedsak assosiert med dehydrering, oppkast og pneumoni. Hypokalemi, hypomagnesemi og hypokalsemi ble observert, vanligvis i forbindelse med gastrointestinale sykdommer og spesielt ved diaré.

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastiske midler, plantealkaloider og andre naturprodukter, taksaner, AT-kode: L01C D02

Virkningsmekanisme

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

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

Farmakodynamiske effekter

Docetaxel har *in vitro* vist cytotoxisk effekt mot ulike murine og humane tumorceller 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 overekspressjon av p-glykoprotein, som kodes av genet for multiresistens. *In vivo* har docetaxel vist seg å virke uavhengig av infusjonsregime, samt utviser et bredt spekter av antitumoraktivitet i eksperimentelle tumormodeller av murin og human opprinnelse.

Klinisk effekt og sikkerhet

Brystkreft

DOCETAXEL KABI 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 cyklofosamid 500 mg/m² (TAC), eller til doksorubicin 50 mg/m² etterfulgt av fluorouracil 500 mg/m² og cyklofosamid 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 i begge armer. Adjuvant stråleterapi ble foreskrevet i henhold til den aktuelle institusjons retningslinjer, og ble gitt til 69 % av pasientene som fikk TAC og 72 % av pasientene som fikk FAC. To interimanalyser og en avsluttende analyse ble utført. Den første interimanalysen var planlagt foretatt 3 år etter den datoen da halve inklusjonen i studien var ferdig. Den andre interimanalysen ble foretatt etter at totalt 400 DFS-tilfeller var rapportert, noe som førte til en median oppfølgingstid på 55 måneder. Den avsluttende analysen ble foretatt da alle pasientene hadde vært på 10-års oppfølgingsbesøk hos legen (hvis de ikke hadde en DFS-hendelse eller var tapt for oppfølging tidligere). Sykdomsfri overlevelse (DFS) var det primære effektendepunktet og total overlevelse (OS) var det sekundære effektendepunktet.

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

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

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

| Subpopulasjon | Antall pasienter | Sykdomsfri overlevelse | | | Total overlevelse | | |
|---|------------------|------------------------|------------------------------|--------|-------------------|------------|--------|
| | | “Hazard ratio”* | 95 % KI (konfidensintervall) | p= | “Hazard ratio”* | 95 % KI | p= |
| Antall lymfeknuter med spredning | | | | | | | |
| Totalt | 745 | 0,80 | 0,68-0,93 | 0,0043 | 0,74 | 0,61-0,90 | 0,0020 |
| 1-3 | 467 | 0,72 | 0,58-0,91 | 0,0047 | 0,62 | 0,46-0,82 | 0,0008 |
| 4+ | 278 | 0,87 | 0,70-1,09 | 0,2290 | 0,87 | 0,67-1,112 | 0,2746 |

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

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

Data fra en multisenter, ikke-blindet, randomisert studie støtter bruken av DOCETAXEL KABI som adjuvant behandling av pasienter med operabel lymfeknutenegativ brystkreft berettiget til kjemoterapi. 1060 pasienter ble randomisert til enten DOCETAXEL KABI 75 mg/m² gitt 1 time etter doksorubicin 50 mg/m² og cyklofosamid 500 mg/m² (539 pasienter i TAC-armen), eller doksorubicin 50 mg/m² etterfulgt av fluorouracil 500 mg/m² og cyklofosamid 500 mg/m² (521 pasienter i FAC-armen), som adjuvant behandling av pasienter med operabel lymfeknutenegativ brystkreft med høy risiko for tilbakefall iht. 1998 St.Gallen-kriteriene (tumorstørrelse > 2 cm og/eller negativ ER og PR og/eller høy histologisk/kjerne grad (grad 2 til 3) og/eller alder < 35 år). Begge regimer ble gitt en gang hver 3. uke i 6 sykluser. DOCETAXEL KABI ble administrert som 1-times infusjon, alle andre legemidler ble gitt intravenøst på dag 1 hver tredje uke. Primærprofylakse med G-CSF var obligatorisk i TAC-armen etter at 230 pasienter var randomisert. Forekomsten av nøytropeni grad 4, febril nøytropeni og nøytropen infeksjon ble redusert hos pasienter som fikk primærprofylakse med G-CSF (se pkt. 4.8). I begge armer, etter den siste syklusen med kjemoterapi, fikk pasienter med ER+ og/eller PgR+ tumorer tamoksifen 20 mg en gang daglig i inntil 5 år. Adjuvant stråling ble gitt i henhold til retningslinjer på det aktuelle sykehus, og ble gitt til 57,3 % av pasientene som fikk TAC og 51,2 % av pasientene som fikk FAC.

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

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

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

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

91,3 % i TAC-armen og 89 % i FAC-armen etter 10 års oppfølging.

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

Undergrupper av TAC-behandlede pasienter iht. prospektivt definerte viktigste prognostiske faktorer ble analysert (median oppfølgingstid på 77 måneder) (se tabell under):

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

| Undergruppering av pasienter | Antall pasienter i TAC-gruppen | Sykdomsfri overlevelse | |
|---|--------------------------------|------------------------|-----------|
| | | Hazardratio* | 95% KI |
| Total | 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 |
| Hormonreseptor status | | | |
| Negativ | 195 | 0,7 | 0,45-1,1 |
| Positiv | 344 | 0,62 | 0,4-0,97 |
| Tumorstørrelse | | | |
| ≤2cm | 285 | 0,69 | 0,43-1,1 |
| >2cm | 254 | 0,68 | 0,45-1,04 |
| Histologisk grad | | | |
| Grad1(inkluderer ikke-vurderte grader) | 64 | 0,79 | 0,24-2,6 |
| Grad 2 | 216 | 0,77 | 0,46-1,3 |
| Grad 3 | 259 | 0,59 | 0,39-0,9 |
| Menopausestatus | | | |
| Pre-menopausal | 285 | 0,64 | 0,40-1 |
| Post-menopausal | 254 | 0,72 | 0,47-1,12 |

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

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

| | TAC | FAC | Hazardratio (TAC/FAC) | |
|---|--------------------|--------------------|-----------------------|---------|
| Undergrupper | (n=539) | (n=521) | (95% KI) | p-verdi |
| Oppfyller krav 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, doksorubicin og cyklofosfamid
FAC = 5-fluorouracil, doksorubicin og cyklofosfamid

KI = konfidensintervall; ER = østrogenreseptor
PR = progesteronreseptor
^a ER/PR-negativ eller grad 3 eller tumorstørrelse > 5 cm

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

DOCETAXEL KABI som monoterapi

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

Hos pasienter som hadde mislyktes med 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 kardiotoksisitet (tre tilfeller av fatal hjertesvikt).

Hos pasienter som hadde mislyktes med 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 I 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 median tid til progresjon (24,6 uker mot 15,6 uker, p < 0,01) og median overlevelsestid (15,3 måneder mot 12,7 måneder, p=0,03).

Flere grad 3-4 bivirkninger ble observert for docetaxel monoterapi (55,4 %) sammenlignet med paklitaxel (23,0 %).

DOCETAXEL KABI i kombinasjon med doksorubicin

En stor randomisert fase III-studie med 429 tidligere ubehandlede pasienter med metastatisk sykdom, ble utført med doksorubicin (50 mg/m²) i kombinasjon med docetaxel (75 mg/m²) (AT-arm) sammenlignet med doksorubicin (60 mg/m²) i kombinasjon med cyklofosfamid (600 mg/m²) (AC-arm). 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 denne studien 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 hjertesvikt: 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 pga septisk sjokk og 3 pga hjertesvikt).

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

DOCETAXEL KABI 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 trastuzumab¹ n=92 | Docetaxel¹ n=94 |
|---|---|---------------------------------------|
| Responstrate (95 % KI) | 61 % (50-71) | 34 % (25-45) |
| Median responsvareighet (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) | 30,52 (26,8-ne) | 22,12 (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")

² Estimert median overlevelse

DOCETAXEL KABI i kombinasjon med kapecitabin

Data fra en multisenter, randomisert, kontrollert, klinisk fase III-studie underbygger bruk av docetaxel i kombinasjon med kapecitabin ved behandling av pasienter med lokalavansert eller metastatisk brystkreft etter svikt av annen cytotoxisk kjemoterapi, inkludert et antracyklin. I denne studien ble 255 pasienter randomisert til behandling med docetaxel (75 mg/m² gitt som 1 times intravenøs infusjon hver 3. uke) og kapecitabin (1250 mg/m² to ganger daglig i to uker fulgt av 1 ukes hvileperiode). 256 pasienter ble randomisert til behandling med docetaxel monoterapi (100 mg/m² gitt om 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 responstrate 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 tidligere har mottatt 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.

DOCETAXEL KABI 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 (VCis).

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

| | TCis n=408 | VCis n=404 | Statistisk analyse |
|--|---------------|---------------|--|
| Total overlevelse (Primært endepunkt) | | | |
| Median overlevelse (måneder) | 11,3 | 10,1 | “Hazardratio”: 1,122 [97,2 % KI: 0,937; 1,342]* |
| 1-års overlevelse (%) | 46 | 41 | Differanse: 5,4 % [95 % KI: -1,1; 12,0] |
| 2-års overlevelse (%) | 21 | 14 | Differanse: 6,2 % [95 % KI: 0,2; 12,3] |
| Median tid til progresjon (uker) | 22,0 | 23,0 | “Hazardratio”: 1,032 [95 % KI: 0,876; 1,216] |
| 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 kroppsdel som behandles), basert på evaluerbar pasientpopulasjon.

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

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

Prostatakreft

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

- docetaxel 75 mg/m² gitt hver tredje uke over 10 kurer.

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

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

[†]Stratifisert log-rank test

*Terskel for statistisk signifikans=0,0175

**PSA: Prostataspesifikt antigen

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

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

Adenokarsinom i ventrikkel

En åpen, randomisert multisenterstudie ble utført for å vurdere sikkerhet og effekt av docetaxsel 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 docetaxsel (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 sammenlignet med 4 (med et spenn på 1-12) for F-armen. Tid til progresjon (TTP) var det primære endepunkt. I TCF-armen var risiko for progresjon redusert med 32,1 % og TTP var signifikant lenger (p=0,0004). Total overlevelse var også lenger (p=0,0201) i TCF-armen, med en redusert risiko for død på 22,7 %. Resultatene på effekt er oppsummert i tabellen:

Effekt av docetaksel 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) |
| “Hazardratio” (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 (%) “Hazardratio” (95 % KI) *p-verdi | 18,4 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 log-rank test

Subgrupperanalyser på tvers av alder, kjønn og etnisitet favoriserte konsistent TCF-armen sammenlignet med CF-armen.

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

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

Kreft i hode og hals

- Induksjonskjemoterapi etterfulgt av radioterapi (TAX323)
Sikkerhet og effekt av docetaksel 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 lokalavansert SCCHN-, og WHO funksjonsstatus 0 eller 1, randomisert til en av to behandlingsarmer. Pasientene i docetakselarmen fikk docetaksel (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 bidimensjonalt 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 retningslinjer på det aktuelle sykehus 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 retningslinjer på det aktuelle sykehus 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 med en total dose på 66 til 70 Gy) eller akselererte/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, progresjonsfri overlevelse (PFS), var signifikant lenger i TPF-armen sammenlignet med PF-armen, $p=0,0042$ (median PFS: 11,4 vs. 8,3 måneder henholdsvis) 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 henholdsvis) med 28 % redusert risiko for død, $p=0,0128$.

Resultater for effekt er presentert i tabellen under:

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

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

En "hazardratio" på < 1 indikerer fordel av docetaksel+cisplatin+5-FU

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

**Log-rank test

*** Chi-square test

Livskvalitetsparametere

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

Kliniske fordelsparametere

Underskalaer av 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 docetaxsel ved 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 og 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 og endepunktet organbevaring ble ikke vurdert.

Pasientene i docetaxselarmen fikk docetaxsel (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 intravenøs infusjon i løpet av 30 minutter til 3 timer 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 induksjonskjemoterapien med et minimumsintervall på 3 uker, og ikke lengre enn 8 uker etter start av siste syklus (dag 22 til dag 56 av siste syklus). I løpet av radioterapien, ble karboplatin (AUC 1,5) gitt ukentlig som en 1-times intravenøs infusjon med et maksimum på 7 doser. Stråling ble gitt med høyspenningsutstyr ved å bruke 1 daglig fraksjon (2 Gy per dag, 5 dager per uke i 7 uker, med en totaldose på 70-72 Gy). Kirurgi av primærsvulsten og/eller i nakken kunne vurderes til enhver tid etter fullført CRT. Alle pasientene i docetaxselarmen fikk antibiotikaproylakse. Primærendepunktet for effekt i denne studien; total overlevelse (OS), var signifikant lengre ("log rank-test", p=0,0058) i docetaxselgruppen sammenlignet med PF (median OS henholdsvis 70,6 versus 30,1 måneder), med en 30 % reduksjon av risiko for mortalitet sammenlignet med PF ("hazardratio" (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. Effekterresultater er presentert i tabellen under:

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

| Endepunkt | Docetaxsel+ Cis+5-FU n=255 | Cis+5-FU n=246 |
|---|---|---------------------------|
| Median total overlevelse (måneder) (95 % KI) | 70,6 (49,0-NA) | 30,1 (20,9-51,5) |
| Justerthazard 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) |
| Hazardratio (95 % KI) **p-value | 0,71 (0,56-0,90) 0,004 | |
| Best samlet respons på kjemoterapi (CR + PR) % (95 % KI) ***p-value | 71,8 (65,8-77,2) | 64,2 (57,9-70,2) |
| | 0,070 | |
| Best samlet respons (CR + PR) på studiebehandling [kjemoterapi +/- radioterapi] (%) (95 % KI) ***p-value | 76,5 (70,8-81,5) | 71,5 (65,5-77,1) |
| | 0,209 | |

En "hazardratio" på < 1 indikerer fordel av docetaxsel+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

Absorpsjon

Farmakokinetiske egenskaper av docetaxsel er undersøkt i fase I-studier med kreftpasienter i doseområdet 20-115 mg/m². Den farmakokinetiske profilen er doseuavhengig og forenlig med en farmakokinetisk trekammermodell, 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 docetaxsel fra perifere kammer.

Distribusjon

Etter administrasjon av en dose på 100 mg/m² gitt som infusjon i løpet av 1 time oppnås en gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon på 3,7 mikrog/ml og en samsvarende AUC på 4,6 timer mikrog/ml. Totalclearance er gjennomsnittlig 21 l/time/m², og distribusjonsvolumet ved steady state er 113 l. Interindividuell variasjon i totalclearance var ca. 50 %. Proteinbindingsgrad i plasma er > 95 %.

Eliminasjon

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

Spesielle pasientgrupper

Alder og kjønn

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

Nedsatt levefunksjon

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

Væskeretensjon

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

Kombinasjonsterapi

Doxorubicin

Når docetaxsel brukes i kombinasjon med doxorubicin, influerer docetaxsel ikke clearance av doxorubicin eller plasmanivå av doxorubicinol (metabolitt av doxorubicin). Docetaxsel, doxorubicin og cyklofosamid påvirket ikke hverandres farmakokinetikk ved samtidig administrering.

Kapicitabin

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

Cisplatin

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

Cisplatin og 5-fluorouracil

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

Prednison og deksametason

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

Prednison

Ingen effekt av prednison på farmakokinetikken til docetaxsel ble observert.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Karsinogentesting av docetaxsel er ikke utført.

Docetaxsel har vist mutagen effekt i *in vitro* mikronukleustest og kromosomavvikstest 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 aktiviteten til docetaxsel.

Det ble vist at docetaxsel var embryotoksisk og føtotoksisk hos rotter og kaniner. Uønskede effekter på testis sett i toksisitetsstudier med gnagere indikerer at docetaxsel kan redusere mannlig fertilitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Polysorbat 80
Vannfri etanol
Vannfri sitronsyre (til pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

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

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

2 år

Etter åpning av hetteglasset

Hvert hetteglass er til engangsbruk og bør brukes umiddelbart etter åpning. Dersom det ikke brukes umiddelbart er lagringstid og -betingelser under bruk brukerens ansvar.

Etter tilsetning til infusjonsløsningen

Fra et mikrobiologisk synspunkt må rekonstituering/ fortynning utføres under kontrollerte og aseptiske betingelser, og legemidlet bør brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart er lagringstid og -betingelser under bruk brukerens ansvar.

Etter tilsetning til infusjonsposen som anbefalt er infusjonsløsningen med docetaxel stabil i 6 timer dersom den lagres under 25 °C. Den bør brukes innen 6 timer (inkludert 1 times intravenøs infusjonstid).

I tillegg er fysisk og kjemisk stabilitet av infusjonsløsningen under bruk, etter tilberedning som anbefalt, vist i poser som ikke er laget av PVC i opptil 48 timer ved 2 °C - 8 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal ikke oppbevares over 25 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser av fortynnet legemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

10 ml klart, fargeløst type I hetteglass, med en flurotec gummipropp og en gul flip-off aluminiumsforsegling. Inneholder 8 ml konsentrat.

Hver eske inneholder ett hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

DOCETAXEL KABI er et cytostatikum og skal som andre potensielt toksiske substanser behandles med forsiktighet ved håndtering og tilberedning av løsninger. Bruk av hansker anbefales.

Hvis DOCETAXEL KABI konsentrat eller infusjonsoppløsning kommer i kontakt med hud, vask umiddelbart grundig med såpe og vann.

Hvis DOCETAXEL KABI konsentrat, premiksløsning eller infusjonsoppløsning kommer i kontakt med slimhinner, skyll da umiddelbart med rikelige mengder vann.

Forberedelser til den intravenøse administrasjonen

Tilberedning av infusjonsoppløsning

Andre legemidler med docetaxel som består av 2 hetteglass (konsentrat og oppløsningsmiddel) MÅ IKKE benyttes sammen med dette legemidlet (DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning som inneholder kun 1 hetteglass).

DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning skal IKKE fortynnes med oppløsningsmiddel og er klart til tilsetning til infusjonsoppløsningen.

Hvert hetteglass er til engangsbruk og skal brukes umiddelbart.

Hvis hetteglassene oppbevares kjølig, la det nødvendige antall esker av DOCETAXEL KABI konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning oppbevares under 25 °C i 5 minutter før bruk. Det kan være behov for mer enn ett glass av DOCETAXEL KABI for å oppnå nødvendig dose til pasienten. Den nødvendige dosen av DOCETAXEL KABI konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning trekkes aseptisk opp med en gradert sprøyte.

I DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml hetteglass er konsentrasjonen av docetaxel 20 mg/ml.

Riktig volum **DOCETAXEL KABI** må injiseres ved en enkelt injeksjon (ett kanylestikk) inn i en 250 infusjonspose eller -flaske som inneholder enten 5 % glukoseoppløsning eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning til infusjon.

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

Infusjonsoppløsningen blandes godt ved at infusjonsposen eller -flasken vendes for hånd.

Ferdig infusjonsoppløsning med DOCETAXEL KABI bør brukes aseptisk innen 6 timer ved en temperatur under 25 °C inkludert den 1 times lange infusjonen til pasienten.

Som for alle parenterale produkter, skal DOCETAXEL KABI infusjonsoppløsning inspiseres visuelt før bruk. Ved utfelling bør løsningen kastes.

Infusjonsoppløsning med docetaxel er overmettet og kan derfor krystallisere over tid. Dersom den krystalliserer, må oppløsningen ikke brukes og skal kasseres.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/770/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22.mai 2012

Dato for siste fornyelse: 23.februar 2017

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml konsentrat inneholder 20 mg vannfri docetaxsel .

Ett hetteglass med 9 ml konsentrat inneholder 180 mg docetaxsel.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hvert hetteglass med konsentrat inneholder 4,5 ml vannfri etanol (3,55 g).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Konsentratet er en klar, fargeløs til svakt gul oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Brystkreft

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

- operabel lymfeknutepositiv brystkreft
- operabel lymfeknutenegativ brystkreft

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

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

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

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

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

Ikke-småcellet lungekreft

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

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

Prostatakreft

DOCETAXEL KABI i kombinasjon med prednison eller prednisolon er indisert for behandling av pasienter med hormonrefraktær metastaserende prostatakreft.

Adenokarsinom i ventrikkel

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

Kreft i hode og hals

DOCETAXEL KABI 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 begrenses til avdelinger som er spesialisert i administrering av cytostatika, og preparatet bør bare administreres under tilsyn av en lege med kompetanse i bruk av anticancer kjemoterapi (se pkt. 6.6).

Dosering

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

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

Profylaktisk G-CSF kan benyttes for å redusere risikoen for hematologisk toksisitet.

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-regimet) (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 førstelinje-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 den pivotale studien ble den første infusjonen av docetaxel gitt dagen etter første dose av trastuzumab. Påfølgende doser av docetaxel ble gitt umiddelbart etter fullført infusjon av trastuzumab, såfremt den foregående dosen av trastuzumab ble godt tolerert. For dose og administrering av trastuzumab, se trastuzumab preparatomtale.

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

Ikke-småcellet lungekreft

Hos pasienter som ikke tidligere har fått kjemoterapi for ikke-småcellet lungekreft er anbefalt doseregime docetaxel 75 mg/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 på dag 1), etterfulgt av 5-fluorouracil 750 mg/m² gitt som en 24-timers kontinuerlig infusjon i 5 dager med oppstart etter avsluttet cisplatininfusjon. Behandlingen gjentas hver tredje uke. Pasientene må premedisineres med antiemetika og være tilstrekkelig hydrert ved administrering av cisplatin. Profylaktisk G-CSF bør gis for å redusere risikoen for hematologisk toksisitet (se også Dosejustering under behandling).

Kreft i hode og hals

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

- Induksjonsbehandling med kjemoterapi etterfulgt av radioterapi (TAX-323)
For induksjonsbehandling av inoperabel lokal 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 $\geq 1\ 500$ celler/mm³. Hos pasienter med enten febril nøytropeni, antall nøytrofile granulocytter < 500 celler/mm³ i mer enn en uke, alvorlige eller kumulative hudreaksjoner eller alvorlig perifer nevropati under docetaxelbehandling, bør dosen av

docetaxel reduseres fra 100 mg/m² til 75 mg/m² og/ eller fra 75 til 60 mg/m². Hvis pasienten fortsetter å vise disse reaksjonene ved 60 mg/m², bør behandlingen avbrytes.

Adjuvant behandling ved brystkreft

Primærprofylakse med G-CSF skal vurderes hos pasienter som får adjuvant behandling mot brystkreft med docetaxel, doksorubicin og cyklofosamid (TAC). Pasienter som får febril nøytropeni og/eller nøytrofen infeksjon skal få redusert docetakseldosen til 60 mg/m² i alle påfølgende sykluser (se pkt. 4.4 og 4.8). Pasienter som opplever grad 3 eller 4 stomatitt, skal få redusert dosen til 60 mg/m².

I kombinasjon med cisplatin

For pasienter som initialt har fått docetaxel 75 mg/m² i kombinasjon med cisplatin og hvor nadir for platetall under tidligere kurer er < 25 000 celler/mm³, eller hos pasienter som får febril nøytropeni 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 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 docetakseldosen reduseres fra 75 til 60 mg/m². Hvis påfølgende episoder med komplisert nøytropeni oppstår, skal docetakseldosen reduseres fra 60 til 45 mg/m². Ved trombocytopeni Grad 4 skal docetakseldosen 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 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 docetakseldosen med 20 %. |
| Diaré grad 4 | Første episode: reduser docetakseldosen og 5-FU-dosen med 20 %. Andre episode: avbryt behandlingen. |
| Stomatitt/mukositt grad 3 | Første episode: reduser 5-FU-dosen med 20 %. Andre episode: behandling med 5-FU stoppes ved alle påfølgende sykluser. Tredje episode: reduser docetakseldosen med 20 %. |
| Stomatitt/mukositt grad 4 | Første episode: behandling med 5-FU stoppes ved alle påfølgende sykluser. Andre episode: reduser docetakseldosen med 20 %. |

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

Hos pasienter i de pivotale SCCHN-studiene 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 serumbilirubin > ULN 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 bør ikke gis med mindre det er strengt indisert. Det foreligger ingen data for kombinasjonsregimer med docetaxel hos pasienter med nedsatt leverfunksjon for de andre indikasjonene.

Pediatrik populasjon:

Sikkerhet og effekt av DOCETAXEL KABI ved nasofaryngeal karsinom hos barn fra 1 måned til under 18 år er ennå ikke klarlagt. Det er ikke klinisk relevant med pediatrik bruk av DOCETAXEL KABI for indikasjonene brystkreft, ikke-småcellet lungekreft, prostatakreft, magekarsinom og hode og halskreft, ikke inkludert type II og III lavt differensiert nasofaryngealt karsinom.

Eldre:

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

Administrasjonsmåte

For instruksjoner vedrørende tilberedning og administrering av dette legemidlet, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

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

Pasienter med baseline nøytrofile granulocytter < 1500 celler/ mm³.

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

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ved brystkreft og ikke-småcellet lungekreft kan premedisinering bestående av perorale kortikosteroider (dersom ikke kontraindisert), for eksempel deksametason 16 mg daglig (f.eks. 8 mg 2 ganger daglig) i 3 dager med start én dag før administrering av docetaxel, redusere insidens og alvorlighetsgrad av væskeretensjon og alvorlighetsgrad av hypersensitivitetsreaksjoner. Premedisinering ved prostatakreft er deksametason 8 mg peroralt gitt 12 timer, 3 timer og 1 time før infusjon av docetaxel (se pkt. 4.2).

Hematologi

Nøytropeni er den hyppigst forekommende bivirkningen av docetaxsel. Nadir for antall nøytrofiler inntreffer etter en mediantid på 7 dager, men dette intervallet kan være kortere hos pasienter som tidligere har fått tung behandling. Hyppige kontroller av hematologisk blodstatus (blodceller) bør utføres for alle pasienter som får docetaxselbehandling. Ny behandlingskur kan gis når antall nøytrofiler igjen er ≥ 1500 celler /mm³ (se pkt. 4.2).

Ved uttalt nøytropeni under docetaxselbehandling (< 500 celler/mm³) 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 docetaxsel i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil (TCF), oppstod febril nøytropeni og nøytropen infeksjon sjeldnere hos de som fikk profylaktisk G-CSF. Pasienter som behandles med TCF bør få profylaktisk G-CSF for å redusere risikoen for komplisert nøytropeni (febril nøytropeni, langvarig nøytropeni og nøytropene infeksjoner). Pasienter som gis TCF skal overvåkes nøye (se pkt. 4.2 og 4.8).

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

Gastrointestinale reaksjoner

Forsiktighet bør utvises hos pasienter med nøytropeni, spesielt ved risiko for utvikling av gastrointestinale komplikasjoner. Selv om flertallet av tilfeller oppsto under den første eller andre behandlingssyklus med docetaxsel, kunne enterokolitt oppstå når som helst og medføre død så tidlig som på den første dagen tilstanden inntrådte. Pasienter bør overvåkes nøye for tidlige tegn på alvorlig gastrointestinal toksisitet (se pkt. 4.2, 4.4 Hematologi og 4.8).

Hypersensitivitetsreaksjoner

Pasientene bør overvåkes nøye, spesielt under første og andre infusjon av docetaxsel, 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 docetaxselbehandlingen, samt igangsetting av adekvate behandlingstiltak. Pasienter som har utviklet alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner, må ikke gis nye behandlingssykluser med docetaxsel. Pasienter som tidligere har fått alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner etter paklitaxsel kan stå i fare for å utvikle hypersensitivitetsreaksjoner mot docetaxsel, også mer alvorlig hypersensitivitetsreaksjon. Disse pasientene må følges opp nøye ved start av docetaxselbehandling.

Hudreaksjoner

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

Væskeretensjon

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

Respiratoriske lidelser

Akutt respiratorisk distress-syndrom, interstitiell pneumoni/pneumonitt, interstitiell lungesykdom, lungefibrose og respirasjonssvikt har blitt rapportert og kan ha fatalt utfall. Tilfeller av strålingspneumonitt har blitt rapportert hos pasienter som samtidig får strålebehandling. Dersom nye lungesympptomer utvikles eller forverres, bør pasienten overvåkes nøye, undersøkelser iverksettes straks og relevant behandling startes. Avbrytelse av behandling med docetaxel er anbefalt inntil diagnose er stilt. Tidlig start av støttebehandling kan føre til bedring av tilstanden. Fordelen ved å starte docetaxelbehandling på nytt må vurderes nøye.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Pasienter behandlet med docetaxel 100 mg/m² som monoterapi, og som har serum transaminaser (ALAT og/eller ASAT) > 1,5 ganger ULN og samtidig serum alkalisk fosfatase > 2,5 ganger ULN, har økt risiko for å utvikle alvorlige bivirkninger. Dette innbefatter behandlingsrelatert død, herunder sepsis og potensielt fatale gastrointestinale blødninger, 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).

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 dersom det er strengt indisert.

Pasienter med ALAT og/eller ASAT > 1,5 × ULN assosiert med alkalisk fosfatase > 2,5 × ULN, og bilirubin > 1 × 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 behandling med docetaxel gitt i kombinasjonsregimer for de andre indikasjonene.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

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

Nervesystemet

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

Hjertetoksisitet

Hjertesvikt er observert hos pasienter som har fått docetaxel i kombinasjon med trastuzumab, særlig etter antracyklinholdig kjemoterapi (doksorubicin eller epirubicin). 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. Hjertefunksjonen må overvåkes videre under behandling (for eksempel hver tredje måned) for å identifisere pasienter som kan utvikle hjerteproblemer. For ytterligere detaljer, se egen preparatomtale for trastuzumab.

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

Det anbefales å utrede hjertefunksjonen før behandlingsstart.

Øyesykdommer

Cystoid makulaødem (CMO) er rapportert hos pasienter som har blitt behandlet med docetaxel. Pasienter med svekket syn bør raskt gjennomgå en fullstendig øyeundersøkelse. Dersom CMO påvises bør behandling med docetaxel avbrytes og hensiktsmessig behandling initieres (se pkt. 4.8).

Nye primære maligniteter

Nye primære maligniteter er blitt rapportert når docetaxel gis i kombinasjon med kreftbehandlinger som er kjent for å være forbundet med ny primær malignitet. Nye primære maligniteter (inkludert akutt myeloid leukemi, myelodysplastisk syndrom og non-Hodgkins lymfom) kan oppstå flere måneder eller år etter behandling med docetaxel. Pasienter bør monitoreres for nye primære maligniteter (se pkt. 4.8).

Annet

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

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

Ytterligere forsiktighetsregler ved adjuvant behandling av brystkreft

Komplisert nøytropeni

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

Gastrointestinale reaksjoner

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

Hjertesvikt med stuvning (CHF)

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

Pasienter med 4+ lymfeknuter

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

Eldre

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

Av 333 pasienter behandlet med docetaxel hver tredje uke i en studie av prostatakreft, var 209 pasienter 65 år eller eldre og 68 pasienter eldre enn 75 år. 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 av studien) som ble behandlet med docetaxel i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil i ventrikkeltkreftstudien, var 74 pasienter 65 år eller eldre og 4 pasienter var 75 år eller eldre. Forekomsten av alvorlige bivirkninger var høyere hos de eldre pasientene sammenlignet med de yngre. Forekomsten av følgende

bivirkninger (alle alvorlighetsgrader): døsigheit, stomatitt, infeksjoner som følge av nøyotropeni, var \geq 10 % høyere hos pasientene som var 65 år eller eldre sammenlignet med de yngre pasientene. Eldre som gis TCF skal overvåkes nøye.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder 50 vol % vannfri etanol (alkohol), dvs. opp til 3,55 g vannfri etanol per hetteglass, tilsvarende 90 ml øl eller 36 ml vin.

Skadelig for personer som har alkoholproblemer.

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

Mulig påvirkning på sentralnervesystemet bør tas i betraktning.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

In vitro studier har vist at metabolismen av docetaxel kan modifiseres ved samtidig administrasjon av legemidler som inducerer, hemmer eller metaboliseres via cytokrom P450-3A (og derved kan hemme enzymet konkurransemessig), som for eksempel cyklosporin, ketokonazol og erytromycin.

Forsiktighet skal derfor utvises ved samtidig behandling med docetaxel og disse legemidlene på grunn av risiko for betydelig interaksjon.

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

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

Docetaxel er sterkt proteinbundet (> 95 %). Selv om eventuelle *in vivo* interaksjoner mellom docetaxel og andre legemidler ikke er undersøkt, er imidlertid *in vitro* interaksjoner med sterkt proteinbundne legemidler som erytromycin, difenhydramin, propranolol, propafenon, 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 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 verdier tidligere rapportert for karboplatin gitt som monoterapi.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder/ prevensjon hos menn og kvinner

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

Graviditet

Ingen klinisk erfaring foreligger ved behandling av gravide kvinner. Docetaksel er vist å være både embryotoksisk og føtotoksisk hos kaniner og rotter, samt å redusere fertiliteten hos rotter (se pkt. 5.3). Som for andre cytostatika, kan docetaksel forårsake skade på fosteret hvis det gis til gravide kvinner. Av den grunn må docetaksel ikke brukes under svangerskapet, hvis ikke strengt nødvendig.

Amming

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

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Mengden alkohol i dette legemidlet og bivirkningene av legemidlet kan påvirke pasientens evne til å kjøre bil og bruke maskiner (se pkt. 4.4 og 4.8). Pasienter bør derfor advares om den mulige betydningen mengden alkohol og bivirkningene av dette legemidlet kan ha på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner, og frarådes å kjøre bil eller bruke maskiner dersom de opplever disse bivirkningene under behandling.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen gjeldende for alle indikasjoner

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

- 1312 hhv. 121 pasienter som fikk 100 mg/m² hhv. 75 mg/m² docetaksel som monoterapi.
- 258 pasienter som fikk docetaksel i kombinasjon med doksorubicin.
- 406 pasienter som fikk docetaksel i kombinasjon med cisplatin.
- 92 pasienter som fikk docetaksel i kombinasjon med trastuzumab.
- 255 pasienter som fikk docetaksel i kombinasjon med kapecitabin.
- 332 pasienter som fikk docetaksel i kombinasjon med prednison eller prednisolon (klinisk signifikante behandlingsrelaterte bivirkninger er oppført).
- 1276 pasienter (744 og 532 i hhv. TAX 316 og GEICAM 9805) som fikk docetaksel i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosamid (klinisk viktige behandlingsrelaterte bivirkninger er oppført).
- 300 pasienter med adenokarsinom i ventrikkelen (221 pasienter i fase III av studien og 79 pasienter i fase II) som ble behandlet med docetaksel 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 docetaksel 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), COSTART- og MedDRA-termene. Frekvensene er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), 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.

De vanligst rapporterte bivirkningene av docetaxel 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 docetaxel vil muligens øke når docetaxelgis i kombinasjon med andre kjemoterapeutiske legemidler.

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

Ved 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 lette til moderate. De hyppigst rapporterte symptomene var rødme, utslett med eller uten kløe, tetthet i brystet, ryggsmerte, dyspné og feber eller frysninger. Alvorlige reaksjoner var karakterisert ved hypotensjon og/eller bronkospasme eller generalisert utslett/erytem (se pkt. 4.4).

Nevrologiske sykdommer:

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

Hud- og underhudssykdommer:

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

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:

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

Liste i tabellform over bivirkninger for DOCETAXEL KABI 100 mg/m² som monoterapi ved brystkreft:

| MedDRA organklassesystem | 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 %) | |

| MedDRA organklassesystem | Svært vanlige bivirkninger | Vanlige bivirkninger | Mindre vanlige bivirkninger |
|---|---|--|--|
| 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 %); 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 %) | |

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger for DOCETAXEL KABI 100 mg/m² som monoterapi ved brystkreft:

Sykdommer i blod eller lymfatiske organer:

Sjeldne: blødninger assosiert med grad 3/4 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 median tid til reversering av væskeretensjonen var 16,4 uker (0-42 uker). Moderat og alvorlig væskeretensjon inntreder 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.

Liste i tabellform over bivirkninger for DOCETAXEL KABI 75 mg/m² som monoterapi ved ikke-småcellet lungekreft:

| MedDRA 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 | Alopeci; Hudreaksjoner (G3/4: 0,8 %) | Neglforandringer (alvorlig 0,8 %) |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett | | Myalgi |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Asteni (alvorlig: 12,4 %); væskeretensjon (alvorlig: 0,8 %); Smerter | |
| Undersøkelser | | G3/4 Økt bilirubin i blod (< 2 %) |

Liste i tabellform over bivirkninger for DOCETAXEL KABI 75 mg/m² i kombinasjon med doksorubicin ved brystkreft

| MedDRA organklasser | Svært vanlige bivirkninger | Vanlige bivirkninger | Mindre vanlige bivirkninger |
|---------------------|----------------------------|----------------------|-----------------------------|
| Infeksiøse og | Infeksjon (G3/4: 7,8 | | |

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

Liste i tabellform over bivirkninger for DOCETAXEL KABI 75 mg/m² i kombinasjon med cisplatin ved ikke-småcellet lungekreft:

| MedDRA organklassesystem | 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: | Febril nøytropeni | |

| MedDRA organklassesystem | Svært vanlige bivirkninger | Vanlige bivirkninger | Mindre vanlige bivirkninger |
|---|--|---|---|
| | 6,9 %); trombocytopeni (G4:0,5 %) | | |
| 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 %) |

Liste i tabellform over bivirkninger for DOCETAXEL KABI 100 mg/m² i kombinasjon med trastuzumab ved brystkreft:

| MedDRA organklassesystem | 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 nøytropen sepsis | |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer | Anoreksi | |
| Psykiatriske lidelser | Insomni | |
| Nevrologiske sykdommer | Parestesier; hodepine; smaksforstyrrelser; hypoestesier | |

| MedDRA organklassesystem | Svært vanlige bivirkninger | Vanlige bivirkninger |
|---|---|-----------------------------|
| Øyesykdommer | Økt tårevæskeutskillelse; konjunktivitt | |
| Hjertesykdommer | | Hjertesvikt |
| Karsykdommer | Lymfeødem | |
| 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 | 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; fatigue; betennelse i slimhinnene; smerter; influensalignende symptomer; brystsmerter; kuldegysninger | Letargi |
| Undersøkelser | Vektøkning | |

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger for DOCETAXEL KABI 100 mg/m² i kombinasjon med trastuzumab ved brystkreft.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer:

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

Hjertesykdommer:

Symptomgivende hjertesvikt ble 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 terapi, mot 55 % av pasientene som fikk docetaxel som monoterapi.

Liste i tabellform over bivirkninger for DOCETAXEL KABI 75 mg/m² i kombinasjon med kapecitabin ved brystkreft:

| MedDRA organklassesystem | Svært vanlige bivirkninger | Vanlige bivirkninger |
|--|---|---|
| Infeksiøse og parasittære sykdommer | | Oral candida (G3/4: < 1 %) |
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer | Nøyтроpeni (G3/4: 63 %); anemi (G3/4: 10 %) | Trombocytopeni (G3/4: 3 %) |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer | Anoreksi (G3/4: 1 %); reduert matlyst | Dehydrering (G3/4: 2 %); |
| Nevrologiske sykdommer | Smaksforstyrrelse (G3/4: < 1 %); parestesi (G3/4: < 1 %) | Svimmelhet; hodepine (G3/4: < 1 %); perifer nevropati |

| MedDRA organklassesystem | Svært vanlige bivirkninger | Vanlige bivirkninger |
|--|---|---|
| Øyesykdommer | Økt tårevæskeutskillelse | |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum | Smerter i svelg og strupe (G3/4: 2 %) | Dyspné (G3/4: 1 %); hoste (G3/4: < 1 %); neseblødning (G3/4: < 1 %) |
| Gastrointestinale sykdommer | Stomatitt (G3/4: 18 %); diaré (G3/4: 14 %); kvalme (G3/4: 6 %); oppkast (G3/4: 4 %); obstipasjon (G3/4: 1 %); abdominale smerter (G3/4: 2 %); dyspepsi | Smerter i øvre del av abdomen; munntørret |
| Hud og underhudssykdommer | Hånd-fot syndrom (G3/4: 24 %) alopesi (G3/4: 6 %); neglforandringer (G3/4: 2 %) | Dermatitt; erytematøst utslett (G3/4: < 1 %); misfarging av negl; løsning av negler (G3/4: 1 %) |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett | Myalgi (G3/4: 2 %); artralgi (G3/4: 1 %) | Smerter i ekstremitetene (G3/4: < 1 %); ryggsmerter (G3/4: 1 %) |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Asteni (G3/4: 3 %); feber (G3/4: 1 %); fatigue/svakhhet (G3/4: 5 %); perifert ødem (G3/4: 1 %) | Letargi; smerter |
| Undersøkelser | | Vektreduksjon; G3/4 økt bilirubin i blod (9 %) |

Liste i tabellform over bivirkninger for DOCETAXEL KABI 75 mg/m² i kombinasjon med prednison eller prednisolon ved prostatakreft:

| MedDRA organklassesystem | Svært vanlige bivirkninger | Vanlige bivirkninger |
|--|---|---|
| Infeksiøse og 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 | |

| MedDRA organklasser | Svært vanlige bivirkninger | Vanlige bivirkninger |
|---|---|--|
| |); oppkast (G3/4: 1,2 %) | |
| Hud og underhudssykdommer | Alopesi; neglforandringer (ingen alvorlig) | Utslett med hudavflassing (G3/4: 0,3 %) |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett | | Artralgi (G3/4: 0,3 %); myalgi (G3/4: 0,3 %) |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Fatigue (G3/4: 3,9 %); væskeretensjon (alvorlig 0,6 %) | |

Liste i tabellform over bivirkninger for adjuvant behandling med DOCETAXEL KABI 75 mg/m² i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosamid hos pasienter med lymfeknutepositiv (TAX 316) og lymfeknutenegativ (GEICAM 9805) brystkreft - samlede data:

| MedDRA organklasser | Svært vanlige bivirkninger | Vanlige bivirkninger | Mindre vanlige bivirkninger |
|--|--|---|--|
| Infeksiøse og parasittære sykdommer | Infeksjon (G3/4: 2,4 %); nøytropen infeksjon (G3/4: 2,6 %) | | |
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer | Anemi (G3/4: 3 %); nøytropeni (G3/4: 59,2 %); trombocytopeni (G3/4: 1,6 %); febril nøytropeni (G3/4: ikke relevant) | | |
| Forstyrrelser i immunsystemet | | Hypersensitivitet (G3/4: 0,6 %) | |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer | Anoreksi (G3/4: 1,5 %) | | |
| Nevrologiske sykdommer | Smaksforstyrrelser (G3/4: 0,6 %); perifer sensorisk nevropati (G3/4: <0,1 %) | Perifer motorisk nevropati (G3/4: 0 %); | Synkope (G3/4: 0 %) Nevrotoksisitet (G3/4: 0 %); Somnolens (G3/4: 0 %) |
| Øyesykdommer | Konjunktivitt (G3/4: < 0,1 %) | Økt tårevæskeutskillelse (G3/4: < 0,1 %); | |
| Hjertesykdommer | | Arytmi (G3/4: 0,2 %) | |
| Karsykdommer | Hetetokter (G3/4: 0,5 %) | Hypotensjon (G3/4: 0 %) Flebitt (G3/4: 0 %); | Lymfeødem (G3/4: 0 %) |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum | | Hoste (G3/4: 0 %) | |
| Gastrointestinale sykdommer | Kvalme (G3/4: 5,0 %); stomatitt (G3/4: 6,0 %); oppkast (G3/4: 4,2 %); diaré (G3/4: 3,4 %); obstipasjon (G3/4: 0,5 %) | Abdominale smerter (G3/4: 0,4 %) | |
| Hud og underhudssykdommer | Alopesi (vedvarende: < 3 %); | | |

| MedDRA organklassesystem | Svært vanlige bivirkninger | Vanlige bivirkninger | Mindre vanlige bivirkninger |
|---|---|--|--------------------------------|
| | hudreaksjoner (G3/4: 0,6 %); Neglforandringer (G3/4: 0,4 %) | | |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett | Myalgi (G3/4: 0,7 %); artralggi (G3/4: 0,2 %) | | |
| Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer | Amenoré (G3/4: ikke relevant) | | |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Asteni (G3/4: 10,0 %); feber (G3/4: ikke relevant); perifert ødem (G3/4: 0,2 %) | | |
| Undersøkelser | | Vektøkning (G3/4: 0 %); Vekttap (G3/4: 0,2 %) | |

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger ved adjuvant behandling med DOCETAXEL KABI 75 mg/m² i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosamid hos pasienter med lymfeknutepositiv (TAX 316) og lymfeknutenegativ (GEICAM 9805) brystkreft:

Nevrologiske sykdommer:

I TAX316-studien oppsto perifer sensorisk nevropati under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden hos 84 pasienter (11,3 %) i TAC-armen og 15 pasienter (2 %) i FAC-armen. Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølging i 8 år) vedvarte perifer sensorisk nevropati hos 10 pasienter (1,3 %) i TAC-armen og 2 pasienter (0,3 %) i FAC-armen.

I GEICAM 9805-studien oppsto perifer sensorisk nevropati under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden hos 10 pasienter (1,9 %) i TAC-armen og 4 pasienter (0,8 %) i FAC-armen. Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølging i 10 år og 5 måneder) vedvarte perifer sensorisk nevropati hos 3 pasienter (0,6 %) i TAC-armen og 1 pasient (0,2 %) i FAC-armen.

Hjertesykdommer:

Hjertesvikt med stuvning ble rapportert hos 26 pasienter (3,5 %) i TAC-armen og 17 pasienter (2,3 %) i FAC-armen i TAX316-studien. Hos alle, bortsett fra en pasient i hver arm, ble CHF diagnostisert over 30 dager etter behandlingsperioden. To pasienter i TAC-armen og 4 pasienter i FAC-armen døde på grunn av hjertesvikt.

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

Hud- og underhudssykdommer:

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

Ved slutten av oppfølgingsperioden (faktisk median oppfølgingstid på 8 år) hadde 29 TAC-pasienter (3,9 %) og 16 FAC-pasienter (2,2 %) fremdeles alopeci.

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

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer:

I TAX316 ble amenoré som oppsto under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden etter avsluttet kjemoterapi observert hos 202 av 744 pasienter (27,2 %) i TAC-armen og 125 av 736 pasienter (17,0 %) i FAC-armen. Vedvarende amenoré ble observert i slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 8 år) hos 121 av 744 pasienter (16,3 %) i TAC-armen og 86 pasienter (11,7 %) i FAC-armen.

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

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:

I TAX316-studien ble perifert ødem som oppsto under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden etter avsluttet kjemoterapi observert hos 119 av 744 TAC-pasienter (16,0 %) og 23 av 736 FAC-pasienter (3,1 %). Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 8 år) var perifert ødem fortsatt vedvarende hos 19 TAC-pasienter (2,6 %) og 4 FAC-pasienter (0,5 %).

I TAX316-studien ble lymfødem som oppsto under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden etter avsluttet kjemoterapi observert hos 11 av 744 TAC-pasienter (1,5 %) og 1 av 736 FAC-pasienter (0,1 %). Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 8 år) ble vedvarende lymfødem observert hos 6 TAC-pasienter (0,8 %) og 1 FAC-pasient (0,1 %).

I TAX316-studien ble asteni som oppsto under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden etter avsluttet kjemoterapi observert hos 236 av 744 TAC-pasienter (31,7 %) og 180 av 736 FAC-pasienter (24,5%). Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 8 år) ble vedvarende asteni observert hos 29 TAC-pasienter (3,9%) og 16 FAC-pasienter (2,2%).

I GEICAM 9805-studien ble perifert ødem som oppsto under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden observert hos 4 pasienter (0,8 %) i TAC-armen og 2 pasienter (0,4 %) i FAC-armen. Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 10 år og 5 måneder) hadde ingen pasienter (0 %) i TAC-armen perifert ødem, mens det ble observert hos 1 pasient (0,2 %) i FAC-armen.

Lymfødem som oppsto under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden ble rapportert hos 5 pasienter (0,9 %) i TAC-armen og 2 pasienter (0,4 %) i FAC-armen. Ved slutten av oppfølgingsperioden ble vedvarende lymfødem observert hos 4 pasienter (0,8 %) i TAC-armen og 1 pasient (0,2 %) i FAC-armen.

Asteni som oppsto under behandlingen og vedvarte inn i oppfølgingsperioden ble observert som pågående hos 12 pasienter (2,3 %) i TAC-armen og 4 pasienter (0,8 %) i FAC-armen. Ved slutten av oppfølgingsperioden ble vedvarende asteni observert hos 2 pasienter (0,4 %) i TAC-armen og 2 pasienter (0,4 %) i FAC-arm.

Akutt leukemi/myelodysplastisk syndrom:

Ved oppfølging etter 10 år i TAX316-studien ble akutt leukemi rapportert hos 3 av 744 TAC-pasienter (0,4%) og hos 1 av 736 FAC-pasienter (0,1%). En TAC-pasient (0,1 %) og 1 FAC-pasient (0,1 %) døde på grunn av AML under oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 8 år). Myelodysplastisk syndrom ble rapportert hos 2 av 744 TAC-pasienter (0,3%) og 1 av 736 FAC-pasienter (0,1%).

Etter 10 års oppfølging i GEICAM 9805-studien, forekom akutt leukemi hos 1 av 532 (0,2 %) pasienter i TAC-armen. Ingen tilfeller ble rapportert hos pasienter i FAC-armen. Ingen pasienter ble diagnostisert med myelodysplastisk syndrom i noen av behandlingsgruppene.

Nøytropene komplikasjoner:

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

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

| | Uten primær G-CSF-profylakse (n = 111) | Med primær G-CSF-profylakse (n = 421) |
|--|---|--|
| | | |

| | n (%) | n (%) |
|--------------------------------|------------|------------|
| Nøytropeni (grad 4) | 104 (93,7) | 135 (32,1) |
| Febril nøytropeni | 28 (25,2) | 23 (5,5) |
| Nøytropen infeksjon | 14 (12,6) | 21 (5,0) |
| Nøytropen infeksjon (grad 3-4) | 2 (1,8) | 5 (1,2) |

Liste i tabellform over bivirkninger for DOCETAXEL KABI 75 mg/m² i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil ved adenokarsinom i ventrikkelen:

| MedDRA organklassesytem | 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 | Alopesi (G3/4: 4,0 %) | Kløende utslett (G3/4: 0,7 %); neglforandringer (G3/4: 0,7 %); hudavskalling (G3/4: 0 %) |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Letargi (G3/4: 19,0 %); feber (G3/4: 2,3 %); væskeretensjon (alvorlig/livstruende: 1 %). | |

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger for DOCETAXEL KABI 75 mg/m² i kombinasjon med cisplatin og 5- fluorouracil ved adenokarsinom i ventrikkelen:

Sykdommer i blod og lymfatiske organer:

Febril nøytropeni og infeksjon som følge av nøytropeni oppstod i henholdsvis 17,2 % og 13,5 % av pasientene, uavhengig av 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).

Liste i tabellform over bivirkninger for DOCETAXEL KABI 75 mg/m² i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil ved hode- og halskreft :

- Induksjonsskjemoterapi etterfulgt av radioterapi (TAX 323)

| MedDRA organklassesystem | 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 | Smaksforstyrrelser/ 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; | | |

| MedDRA organklassesystem | Svært vanlige bivirkninger | Vanlige bivirkninger | Mindre vanlige bivirkninger |
|-----------------------------|-------------------------------|----------------------|--------------------------------|
| | Ødem | | |
| Undersøkelser | | Vektøkning | |

- Induksjonskjemoterapi etterfulgt av kjemoradioterapi (TAX 324)

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

Erfaring etter markedsføringstidspunkt:

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

Nye primære maligniteter (frekvens ikke kjent), inkludert non-Hodgkins lymfom, er blitt rapportert i sammenheng med docetaxel gitt i kombinasjon med andre kreftbehandlinger som er kjent for å være forbundet med ny primær malignitet. Akutt myeloid leukemi og myelodysplastisk syndrom er blitt rapportert (frekvens mindre vanlige) i pivotale kliniske studier på brystkreft med TAC-regimet.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer:

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

Forstyrrelser i immunsystemet:

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

Hypersensitivitetsreaksjoner (frekvens ikke kjent) har blitt rapportert med docetaxel hos pasienter som tidligere har fått hypersensitivitetsreaksjoner mot paklitaxel.

Nevrologiske sykdommer:

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

Øyesykdommer:

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

Tilfeller av økt tårevæskeutskillelse, med eller uten konjunktivitt, er sjelden rapportert. Disse tilfellene er forårsaket av tårekanalobstruksjon som fører til rennende øyne. Det er rapportert tilfeller av cystoid makulaødem (CMO) hos pasienter som er behandlet med docetaxel.

Sykdommer i øre og labyrint:

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

Hjertesykdommer:

Sjeldne tilfeller av myokardinfarkt er rapportert.

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

Karsykdommer:

Venøs tromboemboli er rapportert i sjeldne tilfeller.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:

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

Gastrointestinale sykdommer:

Sjeldne tilfeller av enterokolitt, inkludert kolitt, iskemisk kolitt og nøytrophen enterokolitt, er rapportert med potensielt fatalt utfall (frekvens er ikke kjent).

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

Sykdommer i lever og galleveier:

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

Hud- og underhudssykdommer:

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

Sykdommer i nyre og urinveier:

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

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:

Oppblussing av strålereaksjon, såkalt ”radiation recall phenomenon”, er rapportert i sjeldne tilfeller. Oppblussing av reaksjoner på tidligere injeksjonssteder er observert der ekstravasasjon har oppstått tidligere (tilbakekomst av hudreaksjoner på et tidligere benyttet injeksjonssted etter ekstravasal administrering av docetaksel), (frekvens ikke kjent).

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

Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer:

Det har vært rapportert tilfeller av elektrolyttforstyrrelser. Det har vært rapportert tilfeller av hyponatremi, i hovedsak assosiert med dehydrering, oppkast og pneumoni. Hypokalemi, hypomagnesemi og hypokalsemi ble observert, vanligvis i forbindelse med gastrointestinale sykdommer og spesielt med diaré.

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer

Det har vært rapportert tilfeller av hyponatremi, i hovedsak assosiert med dehydrering, oppkast og pneumoni.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk ; www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

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

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

Farmakodynamiske effekter

Docetaxel har *in vitro* vist 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.

Klinisk effekt og sikkerhet

Brystkreft

DOCETAXEL KABI 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 i begge armer. Adjuvant stråleterapi ble forskrevet i henhold til den aktuelle institusjons retningslinjer, og ble gitt til 69 % av pasientene som fikk TAC og 72 % av pasientene som fikk FAC. To interimanalyser og en avsluttende analyse ble utført. Den første interimanalysen var planlagt foretatt 3 år etter den datoen da halve inklusjonen i studien var ferdig. Den andre interimanalysen ble foretatt etter at totalt 400 DFS-tilfeller var rapportert, noe som førte til en median oppfølgingstid på 55 måneder. Den avsluttende analysen ble foretatt da alle pasientene hadde vært på 10-års oppfølgingsbesøk hos legen (hvis de ikke hadde en DFS-hendelse eller var tapt for oppfølging tidligere). Sykdomsfri overlevelse (DFS) var det primære effektendepunktet og total overlevelse (OS) var det sekundære effektendepunktet.

Avsluttende analyse ble utført med en faktisk gjennomsnittlig oppfølgingstid på 96 måneder. Signifikant forlenget sykdomsfri overlevelse ble påvist i TAC-armen sammenlignet med FAC-armen. Insidensen av tilbakefall ved 10 år var redusert hos pasienter som fikk TAC sammenlignet med pasienter som fikk FAC (39 % henholdsvis 45 %), dvs. en absolutt risikoreduksjon på 6 % (p=0,0043). Total overlevelse ved 10 år var også signifikant høyere med TAC sammenlignet med FAC (76 % hhv. 69 %), dvs. en absolutt reduksjon av risiko for død på 7 % (p=0,002). Da nytten observert hos

pasienter med 4+ lymfeknuter ikke var statistisk signifikant for DFS og OS, ble ikke positivt nytte/risiko-forhold for TAC hos pasienter med 4+ lymfeknuter fullt ut vist i den endelige analysen.

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

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

| Subpopulasjon | Antall pasienter | Sykdomsfri overlevelse | | | Total overlevelse | | |
|---|------------------|------------------------|------------------------------|--------|-------------------|-----------|--------|
| | | “Hazard ratio”* | 95 % KI (konfidensintervall) | p= | “Hazard ratio”* | 95 % KI | p= |
| Antall lymfeknuter med spredning | | | | | | | |
| Totalt | 745 | 0,80 | 0,68-0,93 | 0,0043 | 0,74 | 0,61-0,90 | 0,0020 |
| 1-3 | 467 | 0,72 | 0,58-0,91 | 0,0047 | 0,62 | 0,46-0,82 | 0,0008 |
| 4+ | 278 | 0,87 | 0,70-1,09 | 0,2290 | 0,87 | 0,67-1,12 | 0,2746 |

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

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

Data fra en multisenter, ikke-blindet, randomisert studie støtter bruken av DOCETAXEL KABI som adjuvant behandling av pasienter med operabel lymfeknutenegativ brystkreft berettiget til kjemoterapi. 1060 pasienter ble randomisert til enten DOCETAXEL KABI 75 mg/m² gitt 1 time etter doksorubicin 50 mg/m² og cyklofosamid 500 mg/m² (539 pasienter i TAC-armen), eller doksorubicin 50 mg/m² etterfulgt av fluorouracil 500 mg/m² og cyklofosamid 500 mg/m² (521 pasienter i FAC-armen), som adjuvant behandling av pasienter med operabel lymfeknutenegativ brystkreft med høy risiko for tilbakefall iht. 1998 St.Gallen-kriteriene (tumorstørrelse > 2 cm og/eller negativ ER og PR og/eller høy histologisk/kjerne grad (grad 2 til 3) og/eller alder < 35 år). Begge regimer ble gitt en gang hver 3. uke i 6 sykluser. DOCETAXEL KABI ble administrert som 1-times infusjon, alle andre legemidler ble gitt intravenøst på dag 1 hver tredje uke. Primærprofylakse med G-CSF var obligatorisk i TAC-armen etter at 230 pasienter var randomisert. Forekomsten av nøyropeni grad 4, febril nøyropeni og nøyropen infeksjon ble redusert hos pasienter som fikk primærprofylakse med G-CSF (se pkt. 4.8). I begge armer, etter den siste syklusen med kjemoterapi, fikk pasienter med ER+ og/eller PgR+ tumorer tamoksifen 20 mg en gang daglig i inntil 5 år. Adjuvant stråling ble gitt i henhold til retningslinjer på det aktuelle sykehus, og ble gitt til 57,3 % av pasientene som fikk TAC og 51,2 % av pasientene som fikk FAC.

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

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

Ved median oppfølgingstid på 77 måneder var total overlevelse lenger i TAC-armen, hvor TAC-behandlede pasienter hadde en 24 % reduksjon i risiko for død sammenlignet med FAC

(hazardratio= 0,76, 95 % KI (0,46-1,26, p=0,29). Fordelingen av total overlevelse var imidlertid ikke signifikant forskjellig mellom de 2 gruppene. Ved median oppfølgingstid på 10 år og 5 måneder hadde TAC-behandlede pasienter 9 % redusert risiko for død sammenlignet med de som ble behandlet med FAC (hazardratio = 0,91, 95 % KI (0,63-1,32)). Overlevelseshraten var 93,7 % i TAC-armen og 91,4 % i FAC-armen etter 8 års oppfølging, og 91,3 % i TAC-armen og 89 % i FAC-armen etter 10 års oppfølging.

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

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

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

| Undergruppering av pasienter | Antall pasienter i TAC-gruppen | Sykdomsfri overlevelse | |
|---|--------------------------------|------------------------|-----------|
| | | Hazardratio* | 95% KI |
| Total | 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 |
| Hormonreseptor status | | | |
| Negativ | 195 | 0,7 | 0,45-1,1 |
| Positiv | 344 | 0,62 | 0,4-0,97 |
| Tumorstørrelse | | | |
| ≤2cm | 285 | 0,69 | 0,43-1,1 |
| >2cm | 254 | 0,68 | 0,45-1,04 |
| Histologisk grad | | | |
| Grad1(inkluderer ikke-vurderte grader) | 64 | 0,79 | 0,24-2,6 |
| Grad 2 | 216 | 0,77 | 0,46-1,3 |
| Grad 3 | 259 | 0,59 | 0,39-0,9 |
| Menopausestatus | | | |
| Pre-menopausal | 285 | 0,64 | 0,40-1 |
| Post-menopausal | 254 | 0,72 | 0,47-1,12 |

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

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

| | TAC | FAC | Hazardratio (TAC/FAC) | |
|---|---------|---------|-----------------------|---------|
| Undergrupper | (n=539) | (n=521) | (95% KI) | p-verdi |
| Oppfyller krav for kjemoterapi ^a | | | | |
| | 18/214 | 26/227 | 0,796 (0,434 - 1,459) | 0,4593 |

| | | | | |
|-----|--------------------|--------------------|----------------------|--------|
| Nei | (8,4 %) | (11,5 %) | | |
| Ja | 48/325 (14,8 %) | 69/294 (23,5 %) | 0,606 (0,42 - 0,877) | 0,0072 |

TAC = docetaxel, doksorubicin og cyklofosfamid

FAC = 5-fluorouracil, doksorubicin og cyklofosfamid

KI = konfidensintervall; ER = østrogenreseptor

PR = progesteronreseptor

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

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

DOCETAXEL KABI som monoterapi

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

Hos pasienter som hadde mislyktes med 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 kardiotoksisitet (tre tilfeller av fatal hjertesvikt).

Hos pasienter som hadde mislyktes med 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 I 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 median tid til progresjon (24,6 uker mot 15,6 uker, p < 0,01) og median overlevelsestid (15,3 måneder mot 12,7 måneder, p=0,03).

Flere grad 3-4 bivirkninger ble observert for docetaxel monoterapi (55,4 %) sammenlignet med paklitaxel (23,0 %).

DOCETAXEL KABI i kombinasjon med doksorubicin

En stor randomisert fase III-studie med 429 tidligere ubehandlede pasienter med metastatisk sykdom, ble utført med doksorubicin (50 mg/m²) i kombinasjon med docetaxel (75 mg/m²) (AT-arm) sammenlignet med doksorubicin (60 mg/m²) i kombinasjon med cyklofosfamid (600 mg/m²) (AC-arm). 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 denne studien 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 pga septisk sjokk og 3 pga hjertesvikt).

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

DOCETAXEL KABI 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) | 30,52 (26,8-ne) | 22,12 (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")

² Estimert median overlevelse

DOCETAXEL KABI i kombinasjon med kapecitabin

Data fra en multisenter, randomisert, kontrollert, klinisk fase III-studie underbygger bruk av docetaxel i kombinasjon med kapecitabin 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 ukes hvileperiode). 256 pasienter ble randomisert til behandling med docetaxel monoterapi (100 mg/m² gitt om 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 tidligere har mottatt 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.

DOCETAXEL KABI 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 (VCis).

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

| | TCis n=408 | VCis n=404 | Statistisk analyse |
|--|---------------|---------------|--|
| Total overlevelse (Primært endepunkt) | | | |
| Median overlevelse (måned) | 11,3 | 10,1 | “Hazardratio”: 1,122 [97,2 % KI: 0,937; 1,342]* |
| 1-års overlevelse (%) | 46 | 41 | Differanse: 5,4 % [95 % KI: -1,1; 12,0] |
| 2-års overlevelse (%) | 21 | 14 | Differanse: 6,2 % [95 % KI: 0,2; 12,3] |
| Median tid til progresjon (uker) | 22,0 | 23,0 | “Hazardratio”: 1,032 [95 % KI: 0,876; 1,216] |
| 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 kroppsdel 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 docetaxsel i kombinasjon med prednison eller prednisolon hos pasienter med hormonrefraktær metastaserende prostatakrefte ble undersøkt i en randomisert multisenter fase IIIstudie. Totalt 1006 pasienter med Karnofsky funksjonstilstand ≥ 60 ble randomisert til ett av følgende behandlingsregimer:

- docetaxsel 75 mg/m² gitt hver tredje uke over 10 kurer.
- docetaxsel 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 docetaxsel hver tredje uke viste signifikant lengre total overlevelse enn pasienter behandlet med mitoksantron. Levetidsforlengelsen som ble sett i gruppen behandlet med ukentlig docetaxsel var ikke statistisk signifikant sammenlignet med mitoksantron kontrollgruppen. Effektpunkter for docetaxselgruppen sammenlignet med kontrollgruppen er oppsummert i tabellen nedenfor:

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

[†]Stratifisert log-rank test

*Terskel for statistisk signifikans=0,0175

**PSA: Prostata spesifikt antigen

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

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

Adenokarsinom i ventrikkel

En åpen, randomisert multisenterstudie ble utført for å vurdere sikkerhet og effekt av docetaxsel 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 docetaxsel (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 sammenlignet med 4 (med et spenn på 1-12) for F-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 redusert risiko for død på 22,7 %. Resultatene på effekt er oppsummert i tabellen:

Effekt av docetaxel i behandling av pasienter med adenokarsinom i ventrikel

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

*Ikke-stratifisert log-rank test

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

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

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

Kreft i hode og hals

- Induksjonskjemoterapi etterfulgt av radioterapi (TAX323)
Sikkerhet og effekt av 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 lokalavansert SCCHN-, og WHO funksjonsstatus 0 eller 1, randomisert til en av to behandlingsarmer. Pasientene i docetaxelarmen 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 bidimensjonalt 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 retningslinjer på det aktuelle sykehus 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 retningslinjer på det aktuelle sykehus 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 med en total dose på 66 til 70 Gy) eller akselererte/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, progresjonsfri overlevelse (PFS), var signifikant lenger i TPF-armen sammenlignet med PF-armen, $p=0,0042$ (median PFS: 11,4 vs. 8,3 måneder henholdsvis) 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 henholdsvis) med 28 % redusert risiko 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 hazardratio (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) |
| Hazardratio (95 % KI) **p-value | 0,72 (0,56-0,93) 0,0128 | |
| Best samlet respons på kjemoterapi (%) (95 % KI) ***p-value | 67,8 (60,4-74,6) | 53,6 (46,0-61,0) |
| | 0,006 | |
| Best samlet respons på studiebehandling [kjemoterapi +/- radioterapi] (%) (95 % KI) ***p-value | 72,3 (65,1-78,8) | 58,6 (51,0-65,8) |
| | 0,006 | |
| Median varighet av respons på kjemoterapi ± radioterapi (måneder) (95 % KI) | n=128 15,7 (13,4-24,6) | n=106 11,7 (10,2-17,4) |
| Hazardratio (95 % KI) **p-value | 0,72 (0,52-0,99) 0,0457 | |

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

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

**Log-ranktest

*** Chi-square test

Livskvalitetsparametere

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

Kliniske fordelsparametere

Underskalaer av 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 docetaxsel ved 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 og 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 og endepunktet organbevaring ble ikke vurdert.

Pasientene i docetaxselarmen fikk docetaxsel (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 intravenøs infusjon i løpet av 30 minutter til 3 timer 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 induksjonskjemoterapien med et minimumsintervall på 3 uker, og ikke lengre enn 8 uker etter start av siste syklus (dag 22 til dag 56 av siste syklus). I løpet av radioterapien, ble karboplatin (AUC 1,5) gitt ukentlig som en 1-times intravenøs infusjon med et maksimum på 7 doser. Stråling ble gitt med høyspenningsutstyr ved å bruke 1 daglig fraksjon (2 Gy per dag, 5 dager per uke i 7 uker, med en totaldose på 70-72 Gy).

Kirurgi av primærsvulsten og/eller i nakken kunne vurderes til enhver tid etter fullført CRT. Alle pasientene i docetaxselarmen fikk antibiotikaproylaks. Primærendepunktet for effekt i denne studien; total overlevelse (OS), var signifikant lengre ("log rank-test", p=0,0058) i docetaxselgruppen sammenlignet med PF (median OS henholdsvis 70,6 versus 30,1 måneder), med en 30 % reduksjon av risiko for mortalitet sammenlignet med PF ("hazardratio" (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. Effekteresultater er presentert i tabellen under:

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

| Endepunkt | Docetaxsel+ Cis+5-FU n=255 | Cis+5-FU n=246 |
|--|----------------------------------|---------------------|
| Median total overlevelse (måneder) (95 % KI) | 70,6 (49,0-NA) | 30,1 (20,9-51,5) |
| Justert hazardratio (95 % KI) | 0,70 (0,54-0,90) | |
| *p-value | 0,0058 | |
| Median PFS (måneder) (95 % KI) | 35,5 (19,3-NA) | 13,1 (10,6-20,2) |
| Hazardratio (95 % KI) | 0,71 (0,56-0,90) | |
| **p-value | 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 +/- radioterapi] (%) | 76,5 (70,8-81,5) | 71,5 (65,5-77,1) |

| | |
|------------|-------|
| (95 % KI) | |
| ***p-value | 0,209 |

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

* Ikke justert log-rank test

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

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

NA Ikke relevant

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Farmakokinetiske egenskaper av docetaxel er undersøkt i fase I-studier med kreftpasienter i doseområdet 20-115 mg/m². Den farmakokinetiske profilen er doseuavhengig og forenlig med en farmakokinetisk trekammermodell, 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 kammer.

Distribusjon

Etter administrasjon av en dose på 100 mg/m² gitt som infusjon i løpet av 1 time oppnås en gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon på 3,7 mikrog/ml og en samsvarende AUC på 4,6 timer mikrog/ml. Totalclearance er gjennomsnittlig 21 l/time/m², og distribusjonsvolumet ved steady state er 113 l. Interindividuell variasjon i totalclearance var ca. 50 %. Proteinbindingsgrad i plasma er > 95 %.

Eliminasjon

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

Spesielle pasientgrupper

Alder og kjønn

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Væskeretensjon

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

Kombinasjonsterapi

Doksorubicin

Når docetaxel brukes i kombinasjon med doksorubicin, influerer docetaxel ikke clearance av doksorubicin eller plasmanivå av doksorubicinol (metabolitt av doksorubicin). Docetaxel,

doksorubicin og cyklofosamid påvirket ikke hverandres farmakokinetikk ved samtidig administrering.

Kapecitabin

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

Cisplatin

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

Cisplatin og 5-fluorouracil

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

Prednison og deksametason

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

Predison

Ingen effekt av prednison på farmakokinetikken til docetaxsel ble observert.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Karsinogentesting av docetaxsel er ikke utført.

Docetaxsel har vist mutagen effekt i *in vitro* mikronukleustest og kromosomavvikstest 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 aktiviteten til docetaxsel.

Det ble vist at docetaxsel var embryotoksisk og føtotoksisk hos rotter og kaniner. Uønskede effekter på testis sett i toksisitetsstudier med gnagere indikerer at docetaxsel kan redusere mannlig fertilitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Polysorbat 80
Vannfri etanol
Vannfri sitronsyre (til pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

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

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass
2 år

Etter åpning av hetteglasset

Hvert hetteglass er til engangsbruk og bør brukes umiddelbart etter åpning. Dersom det ikke brukes umiddelbart er lagringstid og -betingelser under bruk brukerens ansvar.

Etter tilsetning til infusjonsløsningen

Fra et mikrobiologisk synspunkt må rekonstituering/ fortynning utføres under kontrollerte og aseptiske betingelser, og legemidlet bør brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart er lagringstid og -betingelser under bruk brukerens ansvar.

Etter tilsetning til infusjonsposen som anbefalt er infusjonsløsningen med docetaxel stabil i 6 timer dersom den lagres under 25 °C. Den bør brukes innen 6 timer (inkludert 1 times intravenøs infusjonstid).

I tillegg er fysisk og kjemisk stabilitet av infusjonsløsningen under bruk, etter tilberedning som anbefalt, vist i poser som ikke er laget av PVC i opptil 48 timer ved 2 °- 8 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal ikke oppbevares over 25°C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser av fortynnet legemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

10 ml klart, fargeløst type I hetteglass, med en flurotec gummipropp og en oransje flip-off aluminiumsforsegling. Inneholder 9 ml konsentrat.

Hver eske inneholder ett hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

DOCETAXEL KABI er et cytostatikum og skal som andre potensielt toksiske substanser behandles med forsiktighet ved håndtering og tilberedning av løsninger. Bruk av hansker anbefales.

Hvis DOCETAXEL KABI konsentrat eller infusjonsoppløsning kommer i kontakt med hud, vask umiddelbart grundig med såpe og vann.

Hvis DOCETAXEL KABI konsentrat, premiksløsning eller infusjonsoppløsning kommer i kontakt med slimhinner, skylld da umiddelbart med rikelige mengder vann.

Forberedelser til den intravenøse administrasjonen

Tilberedning av infusjonsoppløsning

Andre legemidler med docetaxel som består av 2 hetteglass (konsentrat og oppløsningmiddel) MÅ IKKE benyttes sammen med dette legemidlet (DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning som inneholder kun 1 hetteglass).

DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning skal IKKE fortynnes med oppløsningsmiddel og er klart til tilsetning til infusjonsoppløsningen.

Hvert hetteglass er til engangsbruk og skal brukes umiddelbart.

Hvis hetteglassene oppbevares kjølig, la det nødvendige antall esker av DOCETAXEL KABI konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning oppbevares under 25 °C i 5 minutter før bruk. Det kan være behov for mer enn ett glass av DOCETAXEL KABI for å oppnå nødvendig dose til pasienten. Den

nødvendige dosen av DOCETAXEL KABI konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning trekkes aseptisk opp med en gradert sprøyte.

I DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml hetteglass er konsentrasjonen av docetaxsel 20 mg/ml.

Riktig volum DOCETAXEL KABI må injiseres ved en enkelt injeksjon (ett kanylestikk) inn i en 250 infusjonspose eller -flaske som inneholder enten 5 % glukoseoppløsning eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning til infusjon.

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

Infusjonsoppløsningen blandes godt ved at infusjonsposen eller -flasken vendes for hånd.

Ferdig infusjonsoppløsning med DOCETAXEL KABI bør brukes aseptisk innen 6 timer ved en temperatur under 25 °C inkludert den 1 times lange infusjonen til pasienten.

Som for alle parenterale produkter, bør DOCETAXEL KABI infusjonsoppløsning inspiseres visuelt før bruk. Ved utfelling bør løsningen kastes.

Infusjonsoppløsning med docetaxsel er overmettet og kan derfor krystallisere over tid. Dersom den krystalliserer, må oppløsningen ikke brukes og skal kasseres.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/770/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22.mai 2012

Dato for siste fornyelse: 23.februar 2017

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

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

A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfungstweide 53
61169 Friedberg
Tyskland

eller

Fresenius Kabi Oncology PLC
Lion Court
Farnham Road, Bordon
Hampshire, GU35 0NF
Storbritannia

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

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

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

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

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

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

DOCETAKSEL KABI 20 mg/1 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

docetaxsel

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml konsentrat inneholder 20 mg vannfri docetaxsel.

Ett hetteglass med 1 ml inneholder 20 mg docetaxsel.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: polysorbat 80, vannfri etanol (se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon), vannfri sitronsyre (til pH-justering).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Ett hetteglass med 20 mg/1 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Klar for tilsetning til infusjonsvæsken.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Intravenøs bruk.

Til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytostatikum

8. UTLØPSDATO

Exp:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/0/00/000/000

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC:
SN:
NN:

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

HETTEGLASS ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

DOCETAKSEL KABI 20 mg/1 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

docetaxel

i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

Exp:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

20 mg/1 ml

6. ANNET

Cytostatikum

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

DOCETAKSEL KABI 80 mg/4 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

docetaksel

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml konsentrat inneholder 20 mg vannfri docetaksel.

Ett hetteglass med 4 ml inneholder 80 mg docetaksel.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: polysorbat 80, vannfri etanol (se pakningsvedlegg for ytterligere opplysninger), vannfri sitronsyre (til pH-justering).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Ett hetteglass med 80 mg/4 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Klar for tilsetning til infusjonsvæsken.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Intravenøs bruk.

Til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytostatikum

8. UTLØPSDATO

Exp:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/770/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskript

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC:
SN:
NN:

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

HETTEGLASS ETIKETT/

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

DOCETAKSEL KABI 80 mg/4 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

docetaxsel

i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

Exp:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

80 mg/4 ml

6. ANNET

Cytostatikum

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

DOCETAKSEL KABI 120 mg/6 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

docetaxel

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml konsentrat inneholder 20 mg vannfri docetaxel.

Ett hetteglass med 6 ml inneholder 120 mg docetaxel.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: polysorbat 80, vannfri etanol (se pakningsvedlegg for ytterligere opplysninger), vannfri sitronsyre (til pH-justering).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Ett hetteglass med 120 mg/6 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Klar for tilsetning til infusjonsvæsken.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Til intravenøs bruk.

Til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytostatikum

8. UTLØPSDATO

Exp:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/770/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskript

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC:
SN:
NN:

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

HETTEGLASS ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

DOCETAKSEL KABI 120 mg/6 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

docetaxel

i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

Exp:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

120 mg/6 ml

6. ANNET

Cytostatikum

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

DOCETAKSEL KABI 160 mg/8 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

docetaxel

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml konsentrat inneholder 20 mg vannfri docetaxel.

Ett hetteglass med 8 ml inneholder 160 mg docetaxel.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: polysorbat 80, vannfri etanol (se pakningsvedlegg for ytterligere opplysninger), vannfri sitronsyre (til pH-justering).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Ett hetteglass med 160 ml/8 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Klar for tilsetning til infusjonsvæsken.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Til intravenøs bruk.

Til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytostatikum

8. UTLØPSDATO

Exp:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/770/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskript

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC:
SN:
NN:

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

HETTEGLASS ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

DOCETAKSEL KABI 160 mg/8 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

docetaxel

i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

Exp:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

160 mg/8 ml

6. ANNET

Cytostatikum

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG/

1. LEGEMIDLETS NAVN

DOCETAKSEL KABI 180 mg/9 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

docetaksel

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml konsentrat inneholder 20 mg vannfri docetaksel.

Ett hetteglass med 9 ml inneholder 180 mg docetaksel.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: polysorbat 80, vannfri etanol (se pakningsvedlegg for ytterligere opplysninger), vannfri sitronsyre (til pH-justering).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Ett hetteglass med 180 ml/9 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Klar for tilsetning til infusjonsvæsken.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Til intravenøs bruk.

Til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytostatikum

8. UTLØPSDATO

Exp:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/770/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC:
SN:
NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

DOCETAKSEL KABI 180 mg/9 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

docetaxel

i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

Exp:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

180 mg/ 9 ml

6. ANNET

Cytostatikum

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

docetaxsel

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

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier.
- Kontakt lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva DOCETAXEL KABI er og hva det brukes mot

Dette legemidlet heter DOCETAXEL KABI. Dette er et handelsnavn for docetaxsel. Docetaxsel er et virkestoff som utvinnes fra nålene til barlind.

Docetaxsel tilhører gruppen av kreftmedisiner som kalles taksaner.

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

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

2. Hva du må ta vite før du bruker DOCETAXEL KABI

Bruk ikke DOCETAXEL KABI:

- hvis du er allergisk (overfølsom) overfor docetaxsel eller noen av de andre innholdsstoffene i DOCETAXEL KABI (listet opp i avsnitt 6).
- dersom antall hvite blodceller er for lavt.
- dersom du har en alvorlig leversykdom.

Advarsler og forsiktighetsregler

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

Informer umiddelbart lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier dersom du har magesmerter eller -ømheter, diaré, endetarmsblødning, blodig avføring eller feber. Disse symptomene kan være de første tegnene på en alvorlig mage-tarmforgiftning, som kan være dødelig. Legen din bør iverksette tiltak umiddelbart.

Informer lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier hvis du har hjerte problemer.

Informer lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier hvis du har fått en allergisk reaksjon på tidligere behandling med paklitaxel.

Informer lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier dersom du har problemer med synet. Dersom du har problemer med synet, spesielt uskarpt syn, bør du umiddelbart få undersøkt øyne og syn.

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

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

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

DOCETAXEL KABI inneholder alkohol. Rådfør deg med legen dersom du har alkoholproblemer, har epilepsi eller nedsatt leverfunksjon. Se også avsnittet «DOCETAXEL KABI inneholder etanol (alkohol)» under.

Andre legemidler og DOCETAXEL KABI

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

Graviditet og amming og fertilitet

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

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

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

Du må ikke amme mens du behandles med DOCETAXEL KABI.

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

Kjøring og bruk av maskiner

Mengden alkohol i dette legemidlet kan svekke evnen din til å kjøre bil eller bruke maskiner. Du kan oppleve bivirkninger av dette legemidlet som påvirker evnen din til å kjøre bil, bruke verktøy eller maskiner (se avsnitt 4 Mulige bivirkninger). Dersom dette skjer skal du ikke kjøre, bruke verktøy eller maskiner før du har snakket med lege, sykepleier eller sykehusfarmasøyt.

DOCETAXEL KABI inneholder etanol (alkohol)

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

Skadelig for personer som har alkoholproblemer.

Dette bør tas hensyn til hos gravide eller kvinner som ammer, hos barn og høyrisikogrupper som pasienter med leversykdommer eller epilepsi.

Mengden alkohol i dette legemidlet kan påvirke sentralnervesystemet (den delen av nervesystemet som består av hjernen og ryggmargen).

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

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

3. Hvordan du bruker DOCETAXEL KABI

Det er helsepersonell som vil gi deg DOCETAXEL KABI-infusjonen.

Vanlig dose

Doseringen avhenger av din vekt og allmenntilstand. Legen din beregner kroppsoverflaten i kvadratmeter (m²) og vil bestemme dosen du skal få.

Hvordan medisinen gis

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

Hvor ofte medisinen gis

Du vil normalt få en infusjon hver 3. uke.

Legen din kan endre dosen og doseringshyppigheten avhengig av blodprøvene dine, allmenntilstanden din og din reaksjon på DOCETAXEL KABI. Vær særlig nøye med å informere legen din hvis du får diaré, sår i munnhulen, en følelse av nummenhet, prikking eller feber. Gi legen din resultatene av de blodprøvene du har tatt. Slik informasjon vil gjøre at legen kan bestemme om det er nødvendig å redusere dosen. Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

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

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

De vanligst rapporterte bivirkningene når DOCETAXEL KABI gis alene er: redusert antall røde blodlegemer eller hvite blodlegemer, håravfall, kvalme, oppkast, sår i munnhulen, diaré og tretthet.

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

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

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

Mer alvorlige reaksjoner kan forekomme.

Hvis du hadde en allergisk reaksjon mot paklitaksel, kan du også oppleve en allergisk reaksjon mot docetaksel, som kan være mer alvorlig.

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

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

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

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

Vanlige (kan påvirke opptil 1 av 10 pasienter)

- soppinfeksjon i munnen (oral candida)
- dehydrering (uttørking)
- svimmelhet
- nedsatt hørsel

- redusert blodtrykk; uregelmessig eller rask hjerterytme
- hjertesvikt
- betennelse i spiserøret
- munntørret
- vansker eller smerter ved svelging
- blødninger
- økt nivå av leverenzymmer i blodet (derav behov for regelmessige blodprøver)

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

- besvimelse
- på injeksjonsstedet, hudreaksjoner, betennelse i venen eller hevelse
- blodpropp
- akutt myeloid leukemi og myelodysplastisk syndrom (former av blodkreft) kan oppstå hos pasienter som behandles med docetaxel i kombinasjon med enkelte andre kreftbehandlinger

Sjeldne (kan påvirke opptil 1 av 1000 pasienter)

- betennelse i tykktarm, tynntarm, som kan være dødelig (hyppighet er ikke kjent), tarmperforasjon (hull i tarmen)

Ikke kjent hyppighet (påvirker et ukjent antall pasienter):

- interstitiell lungesykdom (betennelse i lungene som medfører hoste og pusteproblemer. Betennelse i lungene kan også utvikles når docetaxel brukes sammen med stråling.)
- pneumoni (infeksjon i lungene).
- lungefibrose (arrdannelse og fortykning i lungene med andpustenhet)
- uskarpt syn som følge av hevelse i retina i øyet (cystoid makulaødem)
- redusert natrium, kalium, magnesium, og/eller kalsium nivå i blodet (elektrolyttforstyrrelser)
- uregelmessig og/eller hurtig hjerterytme, alvorlig kortpustethet, svimmelhet og/eller besvimelse (ventrikkel arytmi, ventrikkel takykardi). Noen av symptomene kan være alvorlige. Hvis dette skjer må du kontakte lege umiddelbart.
- reaksjoner på injeksjonssteder hvor tidligere reaksjoner har oppstått
- non-Hodgkins lymfom (kreftform som påvirker immunsystemet) og andre kreftformer kan oppstå hos pasienter som behandles med docetaxel i kombinasjon med enkelte andre kreftbehandlinger

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer DOCETAXEL KABI

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Hetteglasset skal benyttes umiddelbart etter åpning. Dersom det ikke brukes umiddelbart er lagringstid og -betingelser under bruk brukerens ansvar.

Fra et mikrobiologisk synspunkt må rekonstituering/ fortynning utføres under kontrollerte og aseptiske betingelser, og legemidlet bør brukes umiddelbart.

Legemidlet skal brukes umiddelbart etter tilsetning til infusjonsløsningen. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er lagringstid og -betingelser under bruk brukerens ansvar og skal normalt ikke være lenger enn 6 timer og under 25 °C, inkludert 1 times intravenøs infusjonstid.

Infusjonsløsning med docetaxel er overmettet og kan derfor krystallisere over tid. Dersom den krystalliserer må løsningen ikke brukes og skal destrueres.

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon.

Sammensetning av DOCETAXEL KABI

-Virkestoffet er vannfri docetaxel. Hver milliliter konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 20 mg docetaxel.

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

Hvordan DOCETAXEL KABI ser ut og innholdet i pakningen

DOCETAXEL KABI konsentrat til infusjonsvæske er en klar, fargeløs til svakt gul oppløsning.

6 ml klart, fargeløst type I hetteglass, med en flurotec gummipropp og en grønn flip-off aluminiumsforsegling. Inneholder 1 ml konsentrat.

Hver eske inneholder ett hetteglass med 1 ml konsentrat (20 mg docetaxel).

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Germany

Tilvirker

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfungstweide 53
61169 Friedberg
Tyskland

eller

Fresenius Kabi Oncology Plc.
Lion Court, Farnham Road, Bordon
Hampshire, GU35 0NF
Storbritannia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent {MM/ÅÅÅÅ}

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

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

VEILEDNING FOR TILBEREDNING AV DOCETAXEL KABI 20 MG/1 ML, KONSENTRAT TIL INFUSJONSVÆSKE, OPPLØSNING

Det er viktig å lese hele innholdet av denne veiledningen før tilberedning av DOCETAXEL KABI infusjonsvæske, oppløsning.

Instruksjon vedrørende sikker håndtering

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

Hvis DOCETAXEL KABI konsentrat eller infusjonsvæske skulle komme i kontakt med huden, vask øyeblikkelig grundig med såpe og vann. Hvis den skulle komme i kontakt med slimhinner, vask øyeblikkelig grundig med vann.

Tilberedning for intravenøs administrering

Tilberedning av infusjonsoppløsning

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

DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml, konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning skal IKKE fortynnes med oppløsningsmiddel og er bruksferdig for tilsetning til infusjonsvæsken.

- Hvert hetteglass er beregnet for engangsbruk og bør brukes umiddelbart etter åpning. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er lagringstid og -betingelser under bruk brukerens ansvar. Det kan være nødvendig å bruke mer enn ett hetteglass med konsentrat til infusjonsvæske for å få den nødvendige dosen til en pasient. F.eks.: Til en dose på 140 mg docetaxel vil det være nødvendig med 7 ml docetaxel konsentrat til infusjonsvæske.
- Trekk ut det beregnede volum konsentrat til infusjonsvæske aseptisk ved hjelp av en gradert sprøyte.

I DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml hetteglass er konsentrasjonen av docetaxel 20 mg/ml.

- Injiser ved én enkelt injeksjon (ett kanylestikk) inn i en 250 ml infusjonspose eller -flaske som inneholder enten 5 % glukoseoppløsning eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsløsning. Hvis det er nødvendig med en dose som er høyere enn 190 mg docetaxel, benyttes en infusjonspose med større volum slik at sluttkonsentrasjonen ikke overstiger 0,74 mg/ml docetaxel.
- Bland infusjonsposen eller -flasken ved å vende den for hånd.
- Av mikrobiologiske årsaker må utblanding/fortynning gjøres under kontrollerte, aseptiske forhold og infusjonsvæsken bør brukes umiddelbart. Dersom den ikke brukes umiddelbart, er lagringstid og -betingelser under bruk brukerens ansvar.
Etter tilsetning som anbefalt i infusjonsposen er docetaxel infusjonsvæske stabil i 6 timer forutsatt oppbevaring under 25 °C. Den skal brukes innen 6 timer (inkludert én times intravenøs infusjon).

Infusjonsløsning med docetaxel er overmettet og kan derfor krystallisere over tid. Dersom den krystalliserer må oppløsningen ikke brukes og skal kasseres.

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

Avfall:

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

Pakningsvedlegg: informasjon til brukeren

DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

docetaxsel

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

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier.
- Kontakt lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva DOCETAXEL KABI er og hva det brukes mot

Dette legemidlet heter DOCETAXEL KABI. Dette er et handelsnavn for docetaxsel. Docetaxsel er et virkestoff som utvinnes fra nålene til barlind.

Docetaxsel tilhører gruppen av kreftmedisiner som kalles taksaner.

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

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

2. Hva du må vite før du bruker DOCETAXEL KABI

Bruk ikke DOCETAXEL KABI:

- hvis du er allergisk (overfølsom) overfor docetaxsel eller noen av de andre innholdsstoffene i DOCETAXEL KABI (listet opp i avsnitt 6).
- dersom antall hvite blodceller er for lavt.
- dersom du har en alvorlig leversykdom.

Advarsler og forsiktighetsregler

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

Informér umiddelbart lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier dersom du har magesmerter eller -ømheter, diaré, endetarmsblødning, blodig avføring eller feber. Disse symptomene kan være de første tegnene på en alvorlig mage-tarmforgiftning, som kan være dødelig. Legen din bør iverksette tiltak umiddelbart.

Informér lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier dersom du har problemer med synet. Dersom du har problemer med synet, spesielt uskarpt syn, bør du umiddelbart få undersøkt øyne og syn.

Informér lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier hvis du har hjerteproblemer.

Informér lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier hvis du har fått en allergisk reaksjon på tidligere behandling med paklitaxel.

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

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

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

DOCETAXEL KABI inneholder alkohol. Rådfør deg med legen dersom du har alkoholproblemer, har epilepsi eller nedsatt leverfunksjon. Se også avsnittet «DOCETAXEL KABI inneholder etanol (alkohol)» under.

Andre legemidler og DOCETAXEL KABI

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

Graviditet og amming og fertilitet

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

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

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

Du må ikke amme mens du behandles med DOCETAXEL KABI.

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

Kjøring og bruk av maskiner

Mengden alkohol i dette legemidlet kan svekke evnen din til å kjøre bil eller bruke maskiner. . Du kan oppleve bivirkninger av dette legemidlet som påvirker evnen din til å kjøre bil, bruke verktøy eller maskiner (se avsnitt 4 Mulige bivirkninger). Dersom dette skjer skal du ikke kjøre, bruke verktøy eller maskiner før du har snakket med lege, sykepleier eller sykehusfarmasøyt.

DOCETAXEL KABI inneholder etanol (alkohol)

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

Skadelig for personer som har alkoholproblemer.

Dette bør tas hensyn til hos gravide eller kvinner som ammer, hos barn og høyrisikogrupper som pasienter med leversykdommer eller epilepsi.

Mengden alkohol i dette legemidlet kan påvirke sentralnervesystemet (den delen av nervesystemet som består av hjernen og ryggmargen).

3. Hvordan du bruker DOCETAXEL KABI

Det er helsepersonell som vil gi deg DOCETAXEL KABI-infusjonen.

Vanlig dose

Doseringen avhenger av din vekt og allmenntilstand. Legen din beregner kroppsoverflaten i kvadratmeter (m²) og vil bestemme dosen du skal få.

Hvordan medisinen gis

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

Hvor ofte medisinen gis

Du vil normalt få en infusjon hver 3. uke.

Legen din kan endre dosen og doseringshyppigheten avhengig av blodprøvene dine, allmenntilstanden din og din reaksjon på DOCETAXEL KABI. Vær særlig nøye med å informere legen din hvis du får diaré, sår i munnhulen, en følelse av nummenhet, prikking eller feber. Gi legen din resultatene av de blodprøvene du har tatt. Slik informasjon vil gjøre at legen kan bestemme om det er nødvendig å redusere dosen. Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

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

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

De vanligst rapporterte bivirkningene når DOCETAXEL KABI gis alene er: redusert antall røde blodlegemer eller hvite blodlegemer, hårfall, kvalme, oppkast, sår i munnhulen, diaré og tretthet.

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

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

- rødme, hudreaksjoner, kløe
- tetthet i brystet, puste vansker
- feber eller frysninger
- rygg smerter
- lavt blodtrykk

Mer alvorlige reaksjoner kan forekomme.

Hvis du hadde en allergisk reaksjon mot paklitaksel, kan du også oppleve en allergisk reaksjon mot docetaksel, som kan være mer alvorlig.

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

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

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

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

Vanlige (kan påvirke opptil 1 av 10 pasienter)

- soppinfeksjon i munnen (oral candida)
- dehydrering (uttørking)
- svimmelhet
- nedsatt hørsel
- redusert blodtrykk; uregelmessig eller rask hjerterytme
- hjertesvikt
- betennelse i spiserøret

- munntørhet
- vansker eller smerter ved svelging
- blødninger
- økt nivå av leverenzymmer i blodet (derav behov for regelmessige blodprøver)

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

- besvimelse
- på injeksjonsstedet, hudreaksjoner, betennelse i venen eller hevelse
- blodpropp
- akutt myeloid leukemi og myelodysplastisk syndrom (former av blodkreft) kan oppstå hos pasienter som behandles med docetaxel i kombinasjon med enkelte andre kreftbehandlinger

Sjeldne (kan påvirke opptil 1 av 1000 pasienter)

- betennelse i tykktarm, tynntarm, som kan være dødelig (hyppighet er ikke kjent); tarmperforasjon (hull i tarmen)

Ikke kjent hyppighet (påvirker et ukjent antall pasienter):

- interstitiell lungesykdom (betennelse i lungene som medfører hoste og pusteproblemer. Betennelse i lungene kan også utvikles når docetaxel brukes sammen med stråling.)
- pneumoni (infeksjon i lungene)
- lungefibrose (arrdannelse og fortykning i lungene med andpustenhet)
- uskarpt syn som følge av hevelse i retina i øyet (cystoid makulaødem)
- redusert natrium, kalium, magnesium, og/eller kalsium nivå i blodet (elektrolytt)
- uregelmessig og/eller hurtig hjerterytme, alvorlig kortpustethet, svimmelhet og/eller besvimelse (ventrikkel arytmi, ventrikkel takykardi). Noen av symptomene kan være alvorlige. Hvis dette skjer må du kontakte lege umiddelbart.
- reaksjoner på injeksjonssteder hvor tidligere reaksjoner har oppstått
- non-Hodgkins lymfom (kreftform som påvirker immunsystemet) og andre kreftformer kan oppstå hos pasienter som behandles med docetaxel i kombinasjon med enkelte andre kreftbehandlinger

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer DOCETAXEL KABI

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Hetteglasset skal benyttes umiddelbart etter åpning. Dersom det ikke brukes umiddelbart er lagringstid og -betingelser under bruk brukerens ansvar.

Fra et mikrobiologisk synspunkt må rekonstituering/ fortynning utføres under kontrollerte og aseptiske betingelser, og legemidlet bør brukes umiddelbart.

Legemidlet skal brukes umiddelbart etter tilsetning til infusjonsløsningen. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er lagringstid og -betingelser under bruk brukerens ansvar og skal normalt ikke være lenger enn 6 timer og under 25 °C, inkludert 1 times intravenøs infusjonstid.

Infusjonsløsning med docetaxel er overmettet og kan derfor krystallisere over tid. Dersom den krystalliserer må løsningen ikke brukes og skal destrueres.

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon.

Sammensetning av DOCETAXEL KABI

-Virkestoffet er vannfri docetaxel. Hver milliliter konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 20 mg docetaxel.

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

Hvordan DOCETAXEL KABI ser ut og innholdet i pakningen

DOCETAXEL KABI konsentrat til infusjonsvæske er en klar, fargeløs til svakt gul oppløsning.

6 ml klart, fargeløst type I hetteglass, med en flurotec gummipropp og en blå flip-off aluminiumsførsegling. Inneholder 4 ml konsentrat.

Hver eske inneholder ett hetteglass med 4 ml konsentrat (80 mg docetaxel).

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Tyskland

Tilvirker

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfungstweide 53
61169 Friedberg
Tyskland

eller

Fresenius Kabi Oncology Plc.
Lion Court, Farnham Road, Bordon
Hampshire, GU35 0NF
Storbritannia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent {MM/ÅÅÅÅ}

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

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

VEILEDNING FOR TILBEREDNING AV DOCETAXEL KABI 80 MG/4 ML, KONSENTRAT TIL INFUSJONSVÆSKE, OPPLØSNING

Det er viktig å lese hele innholdet av denne veiledningen før tilberedning av DOCETAXEL KABI infusjonsvæske, oppløsning.

Instruksjon vedrørende sikker håndtering

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

Hvis DOCETAXEL KABI -konsentrat eller infusjonsvæske skulle komme i kontakt med huden, vask øyeblikkelig grundig med såpe og vann. Hvis den skulle komme i kontakt med slimhinner, vask øyeblikkelig grundig med vann.

Tilberedning for intravenøs administrering

Tilberedning av infusjonsoppløsning

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

DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning skal IKKE fortynnes med oppløsningsmiddel og er bruksferdig for tilsetning til infusjonsvæsken.

- Hvert hetteglass er beregnet for engangsbruk og bør brukes umiddelbart etter åpning. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er lagringstid og -betingelser under bruk brukerens ansvar. Det kan være nødvendig å bruke mer enn ett hetteglass med konsentrat til infusjonsvæske for å få den nødvendige dosen til en pasient. F.eks.: Til en dose på 140 mg docetaxel vil det være nødvendig med 7 ml docetaxel konsentrat til infusjonsvæske.
- Trekk ut det beregnede volum konsentrat til infusjonsvæske aseptisk ved hjelp av en gradert sprøyte.

I DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml hetteglass er konsentrasjonen av docetaxel 20 mg/ml.

- Injiser ved én enkelt injeksjon (ett kanylestikk) inn i en 250 ml infusjonspose eller -flaske som inneholder enten 5 % glukoseoppløsning eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsløsning. Hvis det er nødvendig med en dose som er høyere enn 190 mg docetaxel, benyttes en infusjonspose med større volum slik at sluttkonsentrasjonen ikke overstiger 0,74 mg/ml docetaxel.
- Bland infusjonsposen eller -flasken ved å vende den for hånd.
- Av mikrobiologiske årsaker må utblanding/fortynning gjøres under kontrollerte, aseptiske forhold og infusjonsvæsken bør brukes umiddelbart. Dersom den ikke brukes umiddelbart, er lagringstid og -betingelser under bruk brukerens ansvar.
Etter tilsetning som anbefalt i infusjonsposen er docetaxel infusjonsvæske stabil i 6 timer forutsatt oppbevaring under 25 °C. Den skal brukes innen 6 timer (inkludert én times intravenøs infusjon).

Infusjonsløsning med docetaxel er overmettet og kan derfor krystallisere over tid. Dersom den krystalliserer må oppløsningen ikke brukes og skal kasseres.

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

Avfall:

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

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

docetaxel

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

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier.
- Kontakt lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva DOCETAXEL KABI er og hva det brukes mot

Dette legemidlet heter DOCETAXEL KABI. Dette er et handelsnavn for docetaxel. Docetaxel er et virkestoff som utvinnes fra nålene til barlind.

Docetaxel tilhører gruppen av kreftmedisiner som kalles taksaner.

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

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

2. Hva du må vite før du bruker DOCETAXEL KABI

Bruk ikke DOCETAXEL KABI:

- hvis du er allergisk (overfølsom) overfor docetaxel eller noen av de andre innholdsstoffene i DOCETAXEL KABI (listet opp i avsnitt 6).
- dersom antall hvite blodceller er for lavt.
- dersom du har en alvorlig leversykdom.

Advarsler og forsiktighetsregler

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

Informér umiddelbart lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier dersom du har magesmerter eller -ømheter, diaré, endetarmsblødning, blodig avføring eller feber. Disse symptomene kan være de første tegnene på en alvorlig mage-tarmforgiftning, som kan være dødelig. Legen din bør iverksette tiltak umiddelbart.

Informér lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier dersom du har problemer med synet. Dersom du har problemer med synet, spesielt uskarpt syn, bør du umiddelbart få undersøkt øyne og syn.

Informér lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier hvis du har hjerteproblemer.

Informér lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier hvis du har fått en allergisk reaksjon på tidligere behandling med paklitaxel.

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

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

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

DOCETAXEL KABI inneholder alkohol. Rådfør deg med legen dersom du har alkoholproblemer, har epilepsi eller nedsatt leverfunksjon. Se også avsnittet «DOCETAXEL KABI inneholder etanol (alkohol)» under.

Andre legemidler og DOCETAXEL KABI

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

Graviditet og amming og fertilitet

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

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

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

Du må ikke amme mens du behandles med DOCETAXEL KABI.

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

Kjøring og bruk av maskiner

Mengden alkohol i dette legemidlet kan svekke evnen din til å kjøre bil eller bruke maskiner. Du kan oppleve bivirkninger av dette legemidlet som påvirker evnen din til å kjøre bil, bruke verktøy eller maskiner (se avsnitt 4 Mulige bivirkninger). Dersom dette skjer skal du ikke kjøre, bruke verktøy eller maskiner før du har snakket med lege, sykepleier eller sykehusfarmasøyt.

DOCETAXEL KABI inneholder etanol (alkohol)

Dette legemidlet inneholder 50 vol % vannfri etanol (alkohol), dvs. opp til 2,37 g vannfri etanol per hetteglass tilsvarende 60 ml øl eller 24 ml vin.

Skadelig for personer som har alkoholproblemer.

Dette bør tas hensyn til hos gravide eller kvinner som ammer, hos barn og høyrisikogrupper som pasienter med leversykdommer eller epilepsi.

Mengden alkohol i dette legemidlet kan påvirke sentralnervesystemet (den delen av nervesystemet som består av hjernen og ryggmargen).

3. Hvordan du bruker DOCETAXEL KABI

Det er helsepersonell som vil gi deg DOCETAXEL KABI-infusjonen.

Vanlig dose

Doseringen avhenger av din vekt og allmenntilstand. Legen din beregner kroppsoverflaten i kvadratmeter (m²) og vil bestemme dosen du skal få.

Hvordan medisinen gis

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

Hvor ofte medisinen gis

Du vil normalt få en infusjon hver 3. uke.

Legen din kan endre dosen og doseringshyppigheten avhengig av blodprøvene dine, allmenntilstanden din og din reaksjon på DOCETAXEL KABI. Vær særlig nøye med å informere legen din hvis du får diaré, sår i munnhulen, en følelse av nummenhet, prikking eller feber. Gi legen din resultatene av de blodprøvene du har tatt. Slik informasjon vil gjøre at legen kan bestemme om det er nødvendig å redusere dosen. Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

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

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

De vanligst rapporterte bivirkningene når DOCETAXEL KABI gis alene er: redusert antall røde blodlegemer eller hvite blodlegemer, håravfall, kvalme, oppkast, sår i munnhulen, diaré og tretthet.

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

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

- rødme, hudreaksjoner, kløe
- tetthet i brystet, puste vansker
- feber eller frysninger
- ryggmerter
- lavt blodtrykk

Mer alvorlige reaksjoner kan forekomme.

Hvis du hadde en allergisk reaksjon mot paklitaksel, kan du også oppleve en allergisk reaksjon mot docetaksel, som kan være mer alvorlig.

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

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

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

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

Vanlige (kan påvirke opptil 1 av 10 pasienter)

- soppinfeksjon i munnen (oral candida)
- dehydrering (uttørring)
- svimmelhet
- nedsatt hørsel
- redusert blodtrykk; uregelmessig eller rask hjerterytme
- hjertesvikt
- betennelse i spiserøret

- munntørhet
- vansker eller smerter ved svelging
- blødninger
- økt nivå av leverenzymmer i blodet (derav behov for regelmessige blodprøver)

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

- besvimelse
- på injeksjonsstedet, hudreaksjoner, betennelse i venen eller hevelse
- blodpropp
- akutt myeloid leukemi og myelodysplastisk syndrom (former av blodkreft) kan oppstå hos pasienter som behandles med docetaxel i kombinasjon med enkelte andre kreftbehandlinger

Sjeldne (kan påvirke opptil 1 av 1000 pasienter)

- betennelse i tykktarm, tynntarm, som kan være dødelig (hyppighet er ikke kjent); tarmperforasjon (hull i tarmen)

Ikke kjent hyppighet (påvirker et ukjent antall pasienter):

- interstitiell lungesykdom (betennelse i lungene som medfører hoste og pusteproblemer. Betennelse i lungene kan også utvikles når docetaxel brukes sammen med strålings.)
- pneumoni (infeksjon i lungene)
- lungefibrose (arrdannelse og fortykning i lungene med andpustenhet)
- uskarpt syn som følge av hevelse i retina i øyet (cystoid makulaødem)
- redusert natrium, kalium, magnesium, og/eller kalsium nivå i blodet (elektrolyttforstyrrelser).
- uregelmessig og/eller hurtig hjerterytme, alvorlig kortpustethet, svimmelhet og/eller besvimelse (ventrikkel arytmi eller ventrikkel takykardi). Noen av symptomene kan være alvorlige. Hvis dette skjer må du kontakte lege umiddelbart.
- reaksjoner på injeksjonssteder hvor tidligere reaksjoner har oppstått
- non-Hodgkins lymfom (kreftform som påvirker immunsystemet) og andre kreftformer kan oppstå hos pasienter som behandles med docetaxel i kombinasjon med enkelte andre kreftbehandlinger

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer DOCETAXEL KABI

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Hetteglasset skal benyttes umiddelbart etter åpning. Dersom det ikke brukes umiddelbart er lagringstid og -betingelser under bruk brukerens ansvar.

Fra et mikrobiologisk synspunkt må rekonstituering/ fortynning utføres under kontrollerte og aseptiske betingelser, og legemidlet bør brukes umiddelbart.

Legemidlet skal brukes umiddelbart etter tilsetning til infusjonsløsningen. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er lagringstid og -betingelser under bruk brukerens ansvar og skal normalt ikke være lenger enn 6 timer og under 25 °C, inkludert 1 times intravenøs infusjonstid.

Infusjonsløsning med docetaxel er overmettet og kan derfor krystallisere over tid. Dersom den krystalliserer må løsningen ikke brukes og skal destrueres.

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon.

Sammensetning av DOCETAXEL KABI

-Virkestoffet er vannfri docetaxel. Hver milliliter konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 20 mg docetaxel.

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

Hvordan DOCETAXEL KABI ser ut og innholdet i pakningen

DOCETAXEL KABI konsentrat til infusjonsvæske er en klar, fargeløs til svakt gul oppløsning.

6 ml klart, fargeløst type I hetteglass, med flurotec gummipropp og en blå flip-off aluminiumsførsegling. Inneholder 6 ml konsentrat.

Hver eske inneholder ett hetteglass med 6 ml konsentrat (120 mg docetaxel).

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Tyskland

Tilvirker

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfungstweide 53
61169 Friedberg
Tyskland

eller

Fresenius Kabi Oncology Plc.
Lion Court, Farnham Road, Bordon
Hampshire, GU35 0NF
Storbritannia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent {MM/ÅÅÅÅ}

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

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

VEILEDNING FOR TILBEREDNING AV DOCETAXEL KABI 120 MG/6 ML KONSENTRAT TIL INFUSJONSVÆSKE, OPPLØSNING

Det er viktig å lese hele innholdet av denne veiledningen før tilberedning av DOCETAXEL KABI infusjonsvæske, oppløsning.

Instruksjon vedrørende sikker håndtering

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

Hvis DOCETAXEL KABI -konsentrat eller infusjonsvæske skulle komme i kontakt med huden, vask øyeblikkelig grundig med såpe og vann. Hvis den skulle komme i kontakt med slimhinner, vask øyeblikkelig grundig med vann.

Tilberedning for intravenøs administrering

Tilberedning av infusjonsoppløsning

BRUK IKKE andre legemidler som inneholder docetaxel som består av 2 hetteglass (konsentrat og oppløsningsmiddel) sammen med dette produktet (DOCETAXEL KABI 120mg/6 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning som kun inneholder 1 hetteglass).

DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning skal IKKE fortynnes med oppløsningsmiddel og er bruksferdig for tilsetning til infusjonsvæsken.

- Hvert hetteglass er beregnet for engangsbruk og bør brukes umiddelbart etter åpning. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er lagringstid og -betingelser under bruk brukerens ansvar. Det kan være nødvendig å bruke mer enn ett hetteglass med konsentrat til infusjonsvæske for å få den nødvendige dosen til en pasient. F.eks.: Til en dose på 140 mg docetaxel vil det være nødvendig med 7 ml docetaxel konsentrat til infusjonsvæske.
- Trekk ut det beregnede volum konsentrat til infusjonsvæske aseptisk ved hjelp av en gradert sprøyte.

I DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml hetteglass er konsentrasjonen av docetaxel 20 mg/ml.

- Injiser ved én enkelt injeksjon (ett kanylestikk) inn i en 250 ml infusjonspose eller -flaske som inneholder enten 5 % glukoseoppløsning eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsløsning. Hvis det er nødvendig med en dose som er høyere enn 190 mg docetaxel, benyttes en infusjonspose med større volum slik at sluttkonsentrasjonen ikke overstiger 0,74 mg/ml docetaxel.
- Bland infusjonsposen eller -flasken ved å vende den for hånd.
- Av mikrobiologiske årsaker må utblanding/fortynning gjøres under kontrollerte, aseptiske forhold og infusjonsvæsken bør brukes umiddelbart. Dersom den ikke brukes umiddelbart, er lagringstid og -betingelser under bruk brukerens ansvar.
Etter tilsetning som anbefalt i infusjonsposen er docetaxel infusjonsvæske stabil i 6 timer forutsatt oppbevaring under 25 °C. Den skal brukes innen 6 timer (inkludert én times intravenøs infusjon). Infusjonsløsning med docetaxel er overmettet og kan derfor krystallisere over tid. Dersom den krystalliserer må oppløsningen ikke brukes og skal kasseres.
- Som for alle parenterale produkter skal infusjonsvæske inspiseres visuelt før bruk, og oppløsninger med utfelling skal kasseres.

Avfall:

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

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

docetaxel

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

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier.
- Kontakt lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva DOCETAXEL KABI er og hva det brukes mot

Dette legemidlet heter DOCETAXEL KABI. Dette er et handelsnavn for docetaxel. Docetaxel er et virkestoff som utvinnes fra nålene til barlind.

Docetaxel tilhører gruppen av kreftmedisiner som kalles taksaner.

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

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

2. Hva du må vite før du bruker DOCETAXEL KABI

Bruk ikke DOCETAXEL KABI:

- hvis du er allergisk (overfølsom) overfor docetaxel eller noen av de andre innholdsstoffene i DOCETAXEL KABI (listet opp i avsnitt 6).
- dersom antall hvite blodceller er for lavt.
- dersom du har en alvorlig leversykdom.

Advarsler og forsiktighetsregler

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

Informer umiddelbart lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier dersom du har magesmerter eller -ømheter, diaré, endetarmsblødning, blodig avføring eller feber. Disse symptomene kan være de første tegnene på en alvorlig mage-tarmforgiftning, som kan være dødelig. Legen din bør iverksette tiltak umiddelbart.

Informer lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier dersom du har problemer med synet. Dersom du har problemer med synet, spesielt uskarpt syn, bør du umiddelbart få undersøkt øyne og syn.

Informer lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier hvis du har hjerteproblemer.

Informer lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier hvis du har fått en allergisk reaksjon på tidligere behandling med paklitaxel.

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

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

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

DOCETAXEL KABI inneholder alkohol. Rådfør deg med legen dersom du har alkoholproblemer, har epilepsi eller nedsatt leverfunksjon. Se også avsnittet «DOCETAXEL KABI inneholder etanol (alkohol)» under.

Andre legemidler og DOCETAXEL KABI

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

Graviditet og amming og fertilitet

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

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

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

Du må ikke amme mens du behandles med DOCETAXEL KABI.

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

Kjøring og bruk av maskiner

Mengden alkohol i dette legemidlet kan svekke evnen din til å kjøre bil eller bruke maskiner. Du kan oppleve bivirkninger av dette legemidlet som påvirker evnen din til å kjøre bil, bruke verktøy eller maskiner (se avsnitt 4 Mulige bivirkninger). Dersom dette skjer skal du ikke kjøre, bruke verktøy eller maskiner før du har snakket med lege, sykepleier eller sykehusfarmasøyt.

DOCETAXEL KABI inneholder etanol (alkohol)

Dette legemidlet inneholder 50 vol % vannfri etanol (alkohol), dvs. opp til 3,16 g vannfri etanol per hetteglass tilsvarende 80 ml øl eller 32 ml vin.

Skadelig for personer som har alkoholproblemer.

Dette bør tas hensyn til hos gravide eller kvinner som ammer, hos barn og høyrisikogrupper som pasienter med leversykdommer eller epilepsi.

Mengden alkohol i dette legemidlet kan påvirke sentralnervesystemet (den delen av nervesystemet som består av hjernen og ryggmargen).

3. Hvordan du bruker DOCETAXEL KABI

Det er helsepersonell som vil gi deg DOCETAXEL KABI-infusjonen.

Vanlig dose

Doseringen avhenger av din vekt og allmenntilstand. Legen din beregner kroppsoverflaten i kvadratmeter (m²) og vil bestemme dosen du skal få.

Hvordan medisinen gis

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

Hvor ofte medisinen gis

Du vil normalt få en infusjon hver 3. uke.

Legen din kan endre dosen og doseringshyppigheten avhengig av blodprøvene dine, allmenntilstanden din og din reaksjon på DOCETAXEL KABI. Vær særlig nøye med å informere legen din hvis du får diaré, sår i munnhulen, en følelse av nummenhet, prikking eller feber. Gi legen din resultatene av de blodprøvene du har tatt. Slik informasjon vil gjøre at legen kan bestemme om det er nødvendig å redusere dosen. Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

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

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

De vanligst rapporterte bivirkningene når DOCETAXEL KABI gis alene er: redusert antall røde blodlegemer eller hvite blodlegemer, håravfall, kvalme, oppkast, sår i munnhulen, diaré og tretthet.

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

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

- rødme, hudreaksjoner, kløe
- tetthet i brystet, puste vansker
- feber eller frysninger
- ryggmerter
- lavt blodtrykk

Mer alvorlige reaksjoner kan forekomme.

Hvis du hadde en allergisk reaksjon mot paklitaksel, kan du også oppleve en allergisk reaksjon mot docetaksel, som kan være mer alvorlig.

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

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

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

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

Vanlige (kan påvirke opptil 1 av 10 pasienter)

- soppinfeksjon i munnen (oral candida)
- dehydrering (uttørking)
- svimmelhet
- nedsatt hørsel
- redusert blodtrykk; uregelmessig eller rask hjerterytme
- hjertesvikt
- betennelse i spiserøret

- munntørhet
- vansker eller smerter ved svelging
- blødninger
- økt nivå av leverenzymmer i blodet (derav behov for regelmessige blodprøver)

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

- besvimelse
- på injeksjonsstedet, hudreaksjoner, betennelse i venen eller hevelse
- blodpropp
- akutt myeloid leukemi og myelodysplastisk syndrom (former av blodkreft) kan oppstå hos pasienter som behandles med docetaxel i kombinasjon med enkelte andre kreftbehandlinger

Sjeldne (kan påvirke opptil 1 av 1000 pasienter)

- betennelse i tykktarm, tynntarm, som kan være dødelig (hyppighet er ikke kjent); tarmperforasjon (hull i tarmen)

Ikke kjent hyppighet (påvirker et ukjent antall pasienter):

- interstitiell lungesykdom (betennelse i lungene som medfører hoste og pusteproblemer. Betennelse i lungene kan også utvikles når docetaxel brukes sammen med strålings.)
- pneumoni (infeksjon i lungene)
- lungefibrose (arrdannelse og fortykning i lungene med andpustenhet)
- uskarpt syn som følge av hevelse i retina i øyet (cystoid makulaødem)
- redusert natrium, kalium, magnesium, og/eller kalsium nivå i blodet (elektrolyttforstyrrelser).
- uregelmessig og/eller hurtig hjerterytme, alvorlig kortpustethet, svimmelhet og/eller besvimelse (ventrikkel arytmi eller ventrikkel takykardi). Noen av symptomene kan være alvorlige. Hvis dette skjer må du kontakte lege umiddelbart.
- reaksjoner på injeksjonssteder hvor tidligere reaksjoner har oppstått
- non-Hodgkins lymfom (kreftform som påvirker immunsystemet) og andre kreftformer kan oppstå hos pasienter som behandles med docetaxel i kombinasjon med enkelte andre kreftbehandlinger

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer DOCETAXEL KABI

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Skal ikke oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Hetteglasset skal benyttes umiddelbart etter åpning. Dersom det ikke brukes umiddelbart er lagringstid og -betingelser under bruk brukerens ansvar.

Fra et mikrobiologisk synspunkt må rekonstituering/ fortynning utføres under kontrollerte og aseptiske betingelser, og legemidlet bør brukes umiddelbart.

Legemidlet skal brukes umiddelbart etter tilsetning til infusjonsløsningen. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er lagringstid og -betingelser under bruk brukerens ansvar og skal normalt ikke være lenger enn 6 timer og under 25 °C, inkludert 1 times intravenøs infusjonstid.

Infusjonsløsning med docetaxel er overmettet og kan derfor krystallisere over tid. Dersom den krystalliserer må løsningen ikke brukes og skal destrueres.

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon.

Sammensetning av DOCETAXEL KABI

-Virkestoffet er vannfri docetaxel. Hver milliliter konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 20 mg docetaxel.

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

Hvordan DOCETAXEL KABI ser ut og innholdet i pakningen

DOCETAXEL KABI konsentrat til infusjonsvæske er en klar, fargeløs til svakt gul oppløsning.

10 ml klart, fargeløst type I hetteglass, med flurotec gummipropp og en blå flip-off aluminiumsførsegling. Inneholder 8 ml konsentrat.

Hver eske inneholder ett hetteglass med 8 ml konsentrat (160 mg docetaxel).

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Tyskland

Tilvirker

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfungstweide 53
61169 Friedberg
Tyskland

eller

Fresenius Kabi Oncology Plc.
Lion Court, Farnham Road, Bordon
Hampshire, GU35 0NF
Storbritannia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent {MM/ÅÅÅÅ}

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

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

VEILEDNING FOR TILBEREDNING AV DOCETAXEL KABI 160 MG/8 ML KONSENTRAT TIL INFUSJONSVÆSKE, OPPLØSNING

Det er viktig å lese hele innholdet av denne veiledningen før tilberedning av DOCETAXEL KABI infusjonsvæske, oppløsning.

Instruksjon vedrørende sikker håndtering

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

Hvis DOCETAXEL KABI-konsentrat eller infusjonsvæske skulle komme i kontakt med huden, vask øyeblikkelig grundig med såpe og vann. Hvis den skulle komme i kontakt med slimhinner, vask øyeblikkelig grundig med vann.

Tilberedning for intravenøs administrering

Tilberedning av infusjonsoppløsning

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

DOCETAXEL KABI 160mg/8 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning skal IKKE fortynnes med oppløsningsmiddel og er bruksferdig for tilsetning til infusjonsvæsken.

- Hvert hetteglass er beregnet for engangsbruk og bør brukes umiddelbart etter åpning. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er lagringstid og -betingelser under bruk brukerens ansvar. Det kan være nødvendig å bruke mer enn ett hetteglass med konsentrat til infusjonsvæske for å få den nødvendige dosen til en pasient. F.eks.: Til en dose på 140 mg docetaxel vil det være nødvendig med 7 ml docetaxel konsentrat til infusjonsvæske.
- Trekk ut det beregnede volum konsentrat til infusjonsvæske aseptisk ved hjelp av en gradert sprøyte.

I DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml hetteglass er konsentrasjonen av docetaxel 20 mg/ml.

- Injiser ved én enkelt injeksjon (ett kanylestikk) inn i en 250 ml infusjonspose eller -flaske som inneholder enten 5 % glukoseoppløsning eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsløsning. Hvis det er nødvendig med en dose som er høyere enn 190 mg docetaxel, benyttes en infusjonspose med større volum slik at sluttkonsentrasjonen ikke overstiger 0,74 mg/ml docetaxel.
- Bland infusjonsposen eller -flasken ved å vende den for hånd.
- Av mikrobiologiske årsaker må utblanding/fortynning gjøres under kontrollerte, aseptiske forhold og infusjonsvæsken bør brukes umiddelbart. Dersom den ikke brukes umiddelbart, er lagringstid og -betingelser under bruk brukerens ansvar.
Etter tilsetning som anbefalt i infusjonsposen er docetaxel infusjonsvæske stabil i 6 timer forutsatt oppbevaring under 25 °C. Den skal brukes innen 6 timer (inkludert én times intravenøs infusjon).

Infusjonsløsning med docetaxel er overmettet og kan derfor krystallisere over tid. Dersom den krystalliserer må oppløsningen ikke brukes og skal kasseres.

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

Avfall:

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

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

docetaxel

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

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier.
- Kontakt lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva DOCETAXEL KABI er og hva det brukes mot

Dette legemidlet heter DOCETAXEL KABI. Dette er et handelsnavn for docetaxel. Docetaxel er et virkestoff som utvinnes fra nålene til barlind.

Docetaxel tilhører gruppen av kreftmedisiner som kalles taksaner.

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

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

2. Hva du må ta vite du bruker DOCETAXEL KABI

Bruk ikke DOCETAXEL KABI:

- hvis du er allergisk (overfølsom) overfor docetaxel eller noen av de andre innholdsstoffene i DOCETAXEL KABI (listet opp i avsnitt 6).
- dersom antall hvite blodceller er for lavt.
- dersom du har en alvorlig leversykdom.

Advarsler og forsiktighetsregler

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

Informer umiddelbart lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier dersom du har magesmerter eller -ømheter, diaré, endetarmsblødning, blodig avføring eller feber. Disse symptomene kan være de første tegnene på en alvorlig mage-tarmforgiftning, som kan være dødelig. Legen din bør iverksette tiltak umiddelbart.

Informer lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier dersom du har problemer med synet. Dersom du har problemer med synet, spesielt uskarpt syn, bør du umiddelbart få undersøkt øyne og syn.

Informer lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier hvis du har hjerteproblemer.

Informer lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier hvis du har fått en allergisk reaksjon på tidligere behandling med paklitaxel.

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

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

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

DOCETAXEL KABI inneholder alkohol. Rådfør deg med legen dersom du har alkoholproblemer, har epilepsi eller nedsatt leverfunksjon. Se også avsnittet «DOCETAXEL KABI inneholder etanol (alkohol)» under.

Andre legemidler og DOCETAXEL KABI

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

Graviditet og amming og fertilitet

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

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

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

Du må ikke amme mens du behandles med DOCETAXEL KABI.

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

Kjøring og bruk av maskiner

Mengden alkohol i dette legemidlet kan svekke evnen din til å kjøre bil eller bruke maskiner. Du kan oppleve bivirkninger av dette legemidlet som påvirker evnen din til å kjøre bil, bruke verktøy eller maskiner (se avsnitt 4 Mulige bivirkninger). Dersom dette skjer skal du ikke kjøre, bruke verktøy eller maskiner før du har snakket med lege, sykepleier eller sykehusfarmasøyt.

DOCETAXEL KABI inneholder etanol (alkohol)

Dette legemidlet inneholder 50 vol % vannfri etanol (alkohol), dvs. opp til 3,55 g vannfri etanol per hetteglass tilsvarende 90 ml øl eller 36 ml vin.

Skadelig for personer som har alkoholproblemer.

Dette bør tas hensyn til hos gravide eller kvinner som ammer, hos barn og høyrisikogrupper som pasienter med leversykdommer eller epilepsi.

Mengden alkohol i dette legemidlet kan påvirke sentralnervesystemet (den delen av nervesystemet som består av hjernen og ryggmargen).

3. Hvordan du bruker DOCETAXEL KABI

Det er helsepersonell som vil gi deg DOCETAXEL KABI-infusjonen.

Vanlig dose

Doseringen avhenger av din vekt og allmenntilstand. Legen din beregner kroppsoverflaten i kvadratmeter (m²) og vil bestemme dosen du skal få.

Hvordan medisinen gis

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

Hvor ofte medisinen gis

Du vil normalt få en infusjon hver 3. uke.

Legen din kan endre dosen og doseringshyppigheten avhengig av blodprøvene dine, allmenntilstanden din og din reaksjon på DOCETAXEL KABI. Vær særlig nøye med å informere legen din hvis du får diaré, sår i munnhulen, en følelse av nummenhet, prikking eller feber. Gi legen din resultatene av de blodprøvene du har tatt. Slik informasjon vil gjøre at legen kan bestemme om det er nødvendig å redusere dosen. Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

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

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

De vanligst rapporterte bivirkningene når DOCETAXEL KABI gis alene er: redusert antall røde blodlegemer eller hvite blodlegemer, hårfall, kvalme, oppkast, sår i munnhulen, diaré og tretthet.

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

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

- rødme, hudreaksjoner, kløe
- tetthet i brystet, puste vansker
- feber eller frysninger
- ryggmerter
- lavt blodtrykk

Mer alvorlige reaksjoner kan forekomme.

Hvis du hadde en allergisk reaksjon mot paklitaxel, kan du også oppleve en allergisk reaksjon mot docetaxel, som kan være mer alvorlig.

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

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

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

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

Vanlige (kan påvirke opptil 1 av 10 pasienter)

- soppinfeksjon i munnen (oral candida)
- dehydrering (uttørking)
- svimmelhet
- nedsatt hørsel
- redusert blodtrykk; uregelmessig eller rask hjerterytme
- hjertesvikt
- betennelse i spiserøret

- munntørhet
- vansker eller smerter ved svelging
- blødninger
- økt nivå av leverenzymmer i blodet (derav behov for regelmessige blodprøver)

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

- besvimelse
- på injeksjonsstedet, hudreaksjoner, betennelse i venen eller hevelse
- blodpropp
- akutt myeloid leukemi og myelodysplastisk syndrom (former av blodkreft) kan oppstå hos pasienter som behandles med docetaxel i kombinasjon med enkelte andre kreftbehandlinger

Sjeldne (kan påvirke opptil 1 av 1000 pasienter)

- betennelse i tykktarm, tynntarm, som kan være dødelig (hyppighetsfrekvens er ikke kjent); tarmperforasjon (hull i tarmen)

Ikke kjent hyppighet (påvirker et ukjent antall pasienter):

- interstitiell lungesykdom (betennelse i lungene som medfører hoste og pusteproblemer. Betennelse i lungene kan også utvikles når docetaxel brukes sammen med strålings.)
- pneumoni (infeksjon i lungene)
- lungefibrose (arrdannelse og fortykning i lungene med andpustenhet)
- uskarpt syn som følge av hevelse i retina i øyet (cystoid makulaødem)
- redusert natrium, kalium, magnesium, og/eller kalsium nivå i blodet (elektrolyttforstyrrelser).
- uregelmessig og/eller hurtig hjerterytme, alvorlig kortpustethet, svimmelhet og/eller besvimelse (ventrikkel arytmi eller ventrikkel takykardi). Noen av symptomene kan være alvorlige. Hvis dette skjer må du kontakte lege umiddelbart.
- reaksjoner på injeksjonsstedet hvor tidligere reaksjoner har oppstått
- non-Hodgkins lymfom (kreftform som påvirker immunsystemet) og andre kreftformer kan oppstå hos pasienter som behandles med docetaxel i kombinasjon med enkelte andre kreftbehandlinger

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer DOCETAXEL KABI

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Hetteglasset skal benyttes umiddelbart etter åpning. Dersom det ikke brukes umiddelbart er lagringstid og -betingelser under bruk brukerens ansvar.

Fra et mikrobiologisk synspunkt må rekonstituering/ fortynning utføres under kontrollerte og aseptiske betingelser, og legemidlet bør brukes umiddelbart.

Legemidlet skal brukes umiddelbart etter tilsetning til infusjonsløsningen. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er lagringstid og -betingelser under bruk brukerens ansvar og skal normalt ikke være lenger enn 6 timer og under 25 °C, inkludert 1 times intravenøs infusjonstid.

Infusjonsløsning med docetaxel er overmettet og kan derfor krystallisere over tid. Dersom den krystalliserer må løsningen ikke brukes og skal destrueres.

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon.

Sammensetning av DOCETAXEL KABI

-Virkestoffet er vannfri docetaxel. Hver milliliter konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 20 mg docetaxel.

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

Hvordan DOCETAXEL KABI ser ut og innholdet i pakningen

DOCETAXEL KABI konsentrat til infusjonsvæske er en klar, fargeløs til svakt gul oppløsning.

10 ml klart, fargeløst type I hetteglass, med flurotec gummipropp og en blå flip-off aluminiumsførsegling. Inneholder 9 ml konsentrat.

Hver eske inneholder ett hetteglass med 9 ml konsentrat (180 mg docetaxel).

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1,
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Tyskland

Tilvirker

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfungstweide 53
61169 Friedberg
Tyskland

eller

Fresenius Kabi Oncology Plc.
Lion Court, Farnham Road, Bordon
Hampshire, GU35 0NF
Storbritannia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent {MM/ÅÅÅÅ}

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

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

VEILEDNING FOR TILBEREDNING AV DOCETAXEL KABI 180 MG/9 ML KONSENTRAT TIL INFUSJONSVÆSKE, OPPLØSNING

Det er viktig å lese hele innholdet av denne veiledningen før tilberedning av DOCETAXEL KABI infusjonsvæske, oppløsning.

Instruksjon vedrørende sikker håndtering

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

Hvis DOCETAXEL KABI konsentrat eller infusjonsvæske skulle komme i kontakt med huden, vask øyeblikkelig grundig med såpe og vann. Hvis den skulle komme i kontakt med slimhinner, vask øyeblikkelig grundig med vann.

Tilberedning for intravenøs administrering

Tilberedning av infusjonsoppløsning

BRUK IKKE andre legemidler som inneholder docetaxel som består av 2 hetteglass (konsentrat og oppløsningsmiddel) sammen med dette produktet (DOCETAXEL KABI 180mg/9 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning som kun inneholder 1 hetteglass).

DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning skal IKKE fortynnes med oppløsningsmiddel og er bruksferdig for tilsetning til infusjonsvæsken.

- Hvert hetteglass er beregnet for engangsbruk og bør brukes umiddelbart etter åpning. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er lagringstid og -betingelser under bruk brukerens ansvar. Det kan være nødvendig å bruke mer enn ett hetteglass med konsentrat til infusjonsvæske for å få den nødvendige dosen til en pasient. F.eks.: Til en dose på 140 mg docetaxel vil det være nødvendig med 7 ml docetaxel konsentrat til infusjonsvæske.
- Trekk ut det beregnede volum konsentrat til infusjonsvæske aseptisk ved hjelp av en gradert sprøyte.

I DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml hetteglass er konsentrasjonen av docetaxel 20 mg/ml.

- Injiser ved én enkelt injeksjon (ett kanylestikk) inn i en 250 ml infusjonspose eller -flaske som inneholder enten 5 % glukoseoppløsning eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsløsning. Hvis det er nødvendig med en dose som er høyere enn 190 mg docetaxel, benyttes en infusjonspose med større volum slik at sluttkonsentrasjonen ikke overstiger 0,74 mg/ml docetaxel.
- Bland infusjonsposen eller -flasken ved å vende den for hånd.
- Av mikrobiologiske årsaker må utblanding/fortynning gjøres under kontrollerte, aseptiske forhold og infusjonsvæsken bør brukes umiddelbart. Dersom den ikke brukes umiddelbart, er lagringstid og -betingelser under bruk brukerens ansvar.
Etter tilsetning som anbefalt i infusjonsposen er docetaxel infusjonsvæske stabil i 6 timer forutsatt oppbevaring under 25 °C. Den skal brukes innen 6 timer (inkludert én times intravenøs infusjon). Infusjonsløsning med docetaxel er overmettet og kan derfor krystallisere over tid. Dersom den krystalliserer må oppløsningen ikke brukes og skal kasseres.
- Som for alle parenterale produkter skal infusjonsvæske inspiseres visuelt før bruk, og oppløsninger med utfelling skal kasseres.

Avfall:

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