

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Docetaxel Teva 20 mg/0.72 ml innrennslisþykkni og leysir, lausn.

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas af Docetaxel Teva 20 mg/0.72 ml þykkni inniheldur 20 mg dócetaxel. Hver ml af þykkni inniheldur 27,73 mg af dócetaxeli.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hvert hettuglas af þykkni inniheldur 25,1 % (w/w) vatnsfrítt etanól (181 mg af vatnsfríu etanóli).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni og leysir, lausn.

Þykknið er tær, seigfljótandi, gul til gulbrún lausn.

Leysirinn er litlaus lausn.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

#### Brjóstakrabbamein

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

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

Hjá sjúklingum með skurðtækt brjóstakrabbamein sem ekki hefur breiðst til eitla ætti að takmarka viðbótarmeðferð við þá sjúklinga sem uppfylla skilyrði um meðferð með krabbameinslyfjum samkvæmt alþjóðlegum viðmiðum fyrir upphafsmeðferð við brjóstakrabbameini á byrjunarstigi (sjá kafla 5.1).

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

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

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

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

### Lungnakrabbamein, sem er ekki af smáfrumugerð

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

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

### Blöðruhálskirtilskrabbamein

Docetaxel Teva ásamt prednisóni eða prednisólóni er ætlað til meðferðar á sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum, sem svarar ekki hormónahvarfsmeðferð (metastatic castration-resistant prostate cancer).

Docetaxel Teva ásamt andrógenbælandi meðferð (androgen-deprivation therapy) með eða án prednisóns eða prednisólóns er ætlað til meðferðar á sjúklingum með hormónaháð krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum (metastatic hormone-sensitive prostate cancer).

### Kirtilkrabbamein í maga

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

### Krabbamein á höfði og hálsi

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

## **4.2 Skammtar og lyfjagjöf**

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

### Skammtar

Við meðferð á brjóstakrabbameini, lungnakrabbameini, sem er ekki af smáfrumugerð, krabbameini í maga og krabbameini á höfði og hálsi, má beita lyfjaforgjöf með barkstera til inntöku, t.d. dexametasón 16 mg á dag (t.d. 8 mg tvisvar sinnum á dag) í 3 daga og byrjað einum degi fyrir gjöf dócetaxels, svo fremi að lyfjaforgjöfin sé ekki fráþending (sjá kafla 4.4).

Við meðferð á blöðruhálskirtilskrabbameini með meinvörpum, sem svarar ekki hormónahvarfsmeðferð, þar sem samtímis er gefið prednisón eða prednisólón, er mælt með lyfjaforgjöf með 8 mg af dexametasóni til inntöku 12 klst., 3 klst. og 1 klst. fyrir dócetaxelinnrennslið (sjá kafla 4.4).

Við meðferð á hormónaháðu blöðruhálskirtilskrabbameini með meinvörpum, óháð því hvort prednisón eða prednisólón er gefið samtímis, er mælt með lyfjaforgjöf með 8 mg af dexametasóni til inntöku 12 klst., 3 klst. og 1 klst. áður en dócetaxel innrennsli er gefið (sjá kafla 4.4).

Nota má hvítkornavaxtarþátt G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) sem fyrirbyggjandi meðferð til að draga úr hættu á eiturvekunum á blóð.

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

### Brjóstakrabbamein

Sem viðbótarmeðferð við skurðtæku brjóstakrabbameini, hvort sem það hefur breiðst til eitla eða ekki, er ráðlagður skammtur af dócetaxeli 75 mg/m<sup>2</sup> sem gefinn er 1 klst. eftir gjöf 50 mg/m<sup>2</sup> af doxórúbisíni og 500 mg/m<sup>2</sup> af kýklófosfamíði á þriggja vikna fresti í 6 meðferðalotum (TAC meðferðaráform) (sjá einnig Breytingar á skömmtum meðan á meðferð stendur).

Við meðferð á sjúklingum með langt gengið brjóstakrabbamein sem er staðbundið eða með meinvörpum er ráðlagður skammtur af dócetaxeli 100 mg/m<sup>2</sup> í eins lyfs meðferð. Þegar lyfið er notað sem fyrsti valkostur eru 75 mg/m<sup>2</sup> af dócetaxeli gefin ásamt doxórúbisíni (50 mg/m<sup>2</sup>).

Þegar lyfið er gefið ásamt trastuzumabi er ráðlagður skammtur af dócetaxeli 100 mg/m<sup>2</sup> á þriggja vikna fresti og er trastuzumab gefið einu sinni í viku. Í grundvallarrannsókn var dócetaxel fyrst gefið með innrennsli daginn eftir að fyrsti skammturinn af trastuzumabi var gefinn. Síðari dócetaxel skammtarnir voru gefnir strax að trastuzumabinnrennsli loknu, ef sá skammtur af trastuzumabi þoldist vel. Um skammta trastuzumabs og lyfjagjöf, sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir trastuzumab.

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

#### Lungnakrabbamein, sem er ekki af smáfrumugerð

Hjá sjúklingum sem eru í meðferð við lungnakrabbameini, sem ekki er af smáfrumugerð og hafa ekki fengið krabbameinslyfjameðferð áður, er ráðlagður skammtur af dócetaxeli 75 mg/m<sup>2</sup>, sem skal strax fylgt eftir með cisplatíni, 75 mg/m<sup>2</sup> gefið á 30-60 mínútum. Hjá sjúklingum þar sem fyrri meðferð með platínusamböndum hefur brugðist, er ráðlagður skammtur dócetaxels 75 mg/m<sup>2</sup>, gefinn einn sér.

#### Blöðruhálskirtilskrabbamein

*Blöðruhálskirtilskrabbamein með meinvörpum, sem svarar ekki hormónahvarfsmeðferð*

Ráðlagður skammtur af dócetaxeli er 75 mg/m<sup>2</sup>. Samtímis eru 5 mg af prednisóni eða prednisólóni gefin til inntöku tvisvar sinnum á dag samfelt (sjá kafla 5.1).

#### *Hormónaháð blöðruhálskirtilskrabbamein með meinvörpum*

Ráðlagður skammtur af dócetaxeli er 75 mg/m<sup>2</sup> á 3 vikna fresti í 6 lotur. Gefa má samtímis 5 mg af prednisóni eða prednisólóni til inntöku tvisvar sinnum á dag samfelt.

#### Kirtilkrabbamein í maga

Ráðlagður skammtur af dócetaxeli er 75 mg/m<sup>2</sup> sem gefinn er með innrennsli á 1 klst. og í kjölfar þess eru 75 mg/m<sup>2</sup> af cisplatíni gefin með innrennsli á 1 til 3 klst. (bæði lyfin eru aðeins gefin á degi 1), síðan eru 750 mg/m<sup>2</sup> af 5-flúoróúrasíli gefin á dag með 24 klst. stöðugu innrennsli í 5 daga og er byrjað að gefa það þegar innrennsli cisplatíns er lokið. Meðferð er endurtekin á þriggja vikna fresti. Gefa verður sjúklingum lyfjaforgjöf með ógleðistillandi lyfjum og viðeigandi vökvagjöf áður en cisplatíngjöf hefst. Nota má G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) sem fyrirbyggjandi til að draga úr hættu á eiturvekunum á blóð (sjá einnig Breytingar á skömmtum meðan á meðferð stendur).

#### Krabbamein á höfði og hálsi

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

- Upphafskrabbameinslyfjameðferð og geislameðferð í kjölfarið (TAX 323)  
Til upphafsmeðferðar hjá sjúklingum með óskurðtækt, staðbundið, langt gengið flöguþekjukrabbamein á höfði og hálsi (SCCHN) er ráðlagður skammtur af dócetaxeli 75 mg, sem gefið er með innrennsli á 1 klst. og síðan er gefið 75 mg/m<sup>2</sup> af cisplatíni með innrennsli á 1 klst, á fyrsta degi. Síðan er fylgt á eftir með 750 mg/m<sup>2</sup> af 5-flúoróúrasíli á sólarhring gefið með stöðugu innrennsli í fimm daga samfleytt. Þessi meðferðarháttur er hafður á, þriðju hverja viku í fjórum lotum. Eftir að krabbameinslyfjameðferð lýkur eiga sjúklingar að fara í geislameðferð.

- Upphafskrabbameinslyfjameðferð og krabbameinslyfja- og geislameðferð í kjölfarið (TAX 324) Til upphafsmeðferðar hjá sjúklingum með staðbundið, langt gengið (tæknilega óskurðtækt, litlar líkur á bata eftir skurðaðgerð og stefnt að varðveislu líffæra) flöguþekjukrabbamein á höfði og hálsi (SCCHN) er ráðlagður skammtur af dócetaxeli 75 mg/m<sup>2</sup> gefið sem innrennsli á 1 klst. á degi 1, fylgt eftir með gjöf 100 mg/m<sup>2</sup> af cisplatíni sem innrennsli á 30 mínútum til 3 klst og síðan er 1000 mg/m<sup>2</sup>/sóláhring af 5-flúoróúrasíli gefið með stöðugu innrennsli frá degi 1 til 4. Sami meðferðarháttur er hafður á, þriðju hverju viku í 3 skipti. Eftir að krabbameinslyfja-meðferð lýkur eiga sjúklingar að fara í geislameðferð.

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

#### Breytingar á skömmtum meðan á meðferð stendur:

##### Almennt

Dócetaxel á að gefa þegar fjöldi daufkyrninga (neutrophils) er  $\geq 1.500$  frumur/mm<sup>3</sup>. Hjá sjúklingum sem hafa í fyrri dócetaxel meðferð fengið hita ásamt daufkyrningafæð, þar sem fjöldinn er  $< 500$  frumur/mm<sup>3</sup> lengur en eina viku, alvarlegar eða uppsafnaðar (cumulative) húðbreytingar eða alvarlegan úttaugakvilla (peripheral neuropathy) ætti að minnka skammt dócetaxels úr 100 mg/m<sup>2</sup> í 75 mg/m<sup>2</sup> og/eða úr 75 í 60 mg/m<sup>2</sup>. Finni sjúklingurinn enn fyrir þessum verkunum við 60 mg/m<sup>2</sup> ætti að hætta meðferðinni.

##### Viðbótarmeðferð við brjóstakrabbameini

Íhuga skal fyrirbyggjandi meðferð með G-CSF hjá sjúklingum sem fá viðbótarmeðferð með dócetaxel, doxórúbicín og cyclofosfamíð (TAC) við brjóstakrabbameini. Hjá sjúklingum sem fá daufkyrningafæð með hita og/eða sýkingu í tengslum við daufkyrningafæð, ætti að minnka dócetaxel skammtinn í 60 mg/m<sup>2</sup> í öllum síðari meðferðarlotum (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Hjá sjúklingum sem fá munnbólgu af gráðu 3 eða 4 á að minnka skammt í 60 mg/m<sup>2</sup>.

##### Gefið ásamt cisplatíni

Hjá sjúklingum sem fengu upphaflega dócetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> ásamt cisplatíni og lágmarksfjöldi blóðflagna í fyrri meðferð var  $< 25.000$  frumur/mm<sup>3</sup>, hjá sjúklingum sem fá daufkyrningafæð með hita (febrile neutropenia) eða hjá sjúklingum með alvarleg eitrunareinkenni sem tengjast ekki breytingum á blóðmynd, ætti að minnka skammt dócetaxels í 65 mg/m<sup>2</sup> í seinni meðferðarhringum. Varðandi breytingar á skömmtum cisplatíns, sjá samsvarandi samantekt á eiginleikum lyfsins.

##### Gefið ásamt capecítabíni

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

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

##### Gefið ásamt cisplatíni og 5-flúoróúrasíli

Komi fram daufkyrningafæð með hita, langvarandi daufkyrningafæð eða sýking í tengslum við daufkyrningafæð þrátt fyrir notkun G-CSF, ætti að minnka skammt dócetaxels úr 75 í 60 mg/m<sup>2</sup>. Ef síðar koma fram vandamál vegna daufkyrningafæðar ætti að minnka skammt dócetaxels úr 60 í 45 mg/m<sup>2</sup>. Komi 4. gráðu blóðflagnafæð fram ætti að minnka skammt dócetaxels úr 75 í 60 mg/m<sup>2</sup>. Ekki á að gefa sjúklingum næstu meðferðarlotu með dócetaxeli fyrr en fjöldi daufkyrninga er aftur

orðinn > 1.500 frumur/mm<sup>3</sup> og fjöldi blóðflagna er aftur orðinn > 100.000 frumur/mm<sup>3</sup>. Hætta á meðferð ef þessar eiturvekanir halda áfram. (sjá kafla 4.4).

Skammtabreytingar, sem mælt er með vegna eiturvekana á meltingarfæri hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með dócetaxeli ásamt cisplatíni og 5-flúoróúrasíli (5-FU):

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

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

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

#### Sérstakir sjúklingahópar:

##### Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

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

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

##### Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og virkni Docetaxel Teva við nefkokskrabbameini hjá börnum á aldrinum 1 mánaðar til allt að 18 ára. Notkun Docetaxel Teva á ekki við hjá börnum við ábendingunni brjóstakrabbameini, lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð, krabbameini í blöðruhálskirtli, krabbameini í maga og krabbameini í höfði og hálsi, þó ekki minna sérhæfðu nefkokskrabbameini af gerðum II og III.

##### Aldraðir

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

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

## Lyfjagjöf

Sjá leiðbeiningar um blöndun og gjöf lyfsins í kafla 6.6.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Dócetaxel má ekki nota handa sjúklingum sem í upphafi (baseline) hafa færri daufkyrninga (neutrophil blóðkorn) en 1.500 frumur/mm<sup>3</sup>.

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

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

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

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

## Blóðmynd

Daufkyrningafæð er algengasta aukaverkunin af völdum dócetaxels. Miðgildi lágmarksfjölda hvítkorna var 7 dagar en þessi tími getur verið styttri hjá sjúklingum sem áður hafa fengið mikilvirka meðferð. Fylgjast skal jafnt og þétt með blóðhag hjá öllum sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með dócetaxeli. Endurtaka má meðferð með dócetaxeli þegar fjöldi daufkyrninga er aftur orðinn  $\geq 1.500$  frumur/mm<sup>3</sup> (sjá kafla 4.2).

Komi fram alvarleg daufkyrningafæð ( $< 500$  frumur/mm<sup>3</sup> í sjö daga eða lengur) meðan á meðferð með dócetaxel stendur, er mælt með því að minnka skammta lyfsins við næstu lyfjagjafir eða grípa til annarra viðeigandi ráðstafana við einkennum (sjá kafla 4.2).

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

Hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með dócetaxeli ásamt doxórúbisíni og cýklófosfamíði (TAC), kom daufkyrningafæð með hita og/eða sýking í tengslum við daufkyrningafæð sjaldnar fram þegar sjúklingar höfðu fengið G-CSF í fyrirbyggjandi augnamiði. Skoða ætti að gefa sjúklingum sem fá TAC sem viðbótarlyf til meðhöndlunar á brjóstakrabbameini G-CSF í fyrirbyggjandi augnamiði til að draga úr hættu á vandamálum vegna daufkyrningafæðar (daufkyrningafæð með hita, langvarandi daufkyrningafæð eða sýking í tengslum við daufkyrningafæð). Fylgjast skal grannt með sjúklingum sem gefið er TAC (sjá kafla 4.2 og 4.8).

## Viðbrögð frá meltingarfærum

Varúð er ráðlögð hjá sjúklingum með daufkyrningafæð, sérstaklega hjá þeim sem eiga á hættu að fá fylgikvilla frá meltingarfærum. Þó að meirihluti tilvika komi fram í fyrstu eða annarri lotu meðferðaráætlunar sem inniheldur docetaxel getur garna- og ristilbólga komið fram hvenær sem er og getur leitt til dauða svo skjótt sem á fyrsta degi sem hún kemur fram. Fylgjast skal náíð með

sjúklingum vegna snemmkominna einkenna alvarlegrar eiturvekunar á meltingarfæri (sjá kafla 4.2, 4.4 Blóðmynd og 4.8).

### Ofnæmisviðbrögð

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

### Húðbreytingar

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

Greint hefur verið frá verulegum aukaverkunum á húð eins og Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudreplos (toxic epidermal necrolysis) og bráðum útbreiddum graftarútþotum (acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)) við dócetaxel meðferð. Upplýsa skal sjúklinga um teikn og einkenni alvarlegra húðviðbragða og fylgjast náið með þeim. Ef fram koma teikn og einkenni sem benda til þessara viðbragða á að íhuga að hætta á dócetaxeli.

### Vökvasöfnun

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

### Sjúkdómar í öndunarfærum

Skýrt hefur verið frá bráðu andnauðarheilkenni (acute respiratory distress syndrome), millivefslungnabólgu/lungnabólgu, millivefslungnasjúkdómi (interstitial lung disease), bandvefsmýndun í lungum (pulmonary fibrosis) og öndunarbílun sem getur tengst dauðsföllum. Greint hefur verið frá tilvikum geislunarlungnabólgu hjá sjúklingum sem voru samtímis í geislameðferð. Ef einkenni frá öndunarfærum versna eða ný einkenni koma fram, skal fylgjast náið með sjúklingi, rannsaka tafarlaust og meðhöndla eftir því sem við á. Mælt er með því að hætta meðhöndlun með dócetaxeli þar til sjúkdómsgreining liggur fyrir. Stuðningsmeðferð sem hafin er snemma getur hjálpað til við að bæta ástandið. Meta skal vandlega ávinning þess að hefja dócetaxel meðferð að nýju.

### Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

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



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

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

### Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

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

### Taugakerfi

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

### Eiturverkanir á hjarta

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

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

Tilkynnt hefur verið um sleglasláttarglöp (ventricular arrhythmia), sleglahraðsláttur meðtalinn (stundum banvænn) hjá sjúklingum sem fá meðferð með docetaxeli í samsettu meðferðaráætlunum, sem innihalda doxorubicin, 5-flúorúrasíli og/eða cýklófosfamíð (sjá kafla 4.8).

Hjartarannsókn er ráðlögð við upphaf meðferðar.

### Augu

Greint hefur verið frá blöðrublettabjúgi (cystoid macular oedema) hjá sjúklingum meðhöndluðum með dócetaxel. Sjúklingar með skerta sjón ættu tafarlaust að gangast undir ítarlega skoðun hjá augnlækni. Ef blöðrublettabjúgur greinist, skal hætta meðferð með dócetaxel og hefja viðeigandi meðferð (sjá kafla 4.8).

### Önnur frumkomin krabbamein

Greint hefur verið frá öðrum frumkomnum krabbameinum þegar dócetaxel var gefið ásamt krabbameinsmeðferðum sem þekkt er að tengist öðrum frumkomnum krabbameinum. Önnur frumkomin krabbamein (m.a. brátt kyrningahvítblæði, mergrangvöxtur og non-Hodgkins eitilæxli) geta komið fram nokkrum mánuðum eða árum eftir meðferð sem inniheldur dócetaxel. Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til annarra frumkominna krabbameina (sjá kafla 4.8).

### Æxlislýsuheilkenni

Tilkynnt hefur verið um æxlislýsuheilkenni í tengslum við dócetaxel eftir fyrstu eða aðra meðferðarlotu (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal náið með sjúklingum sem eiga á hættu að fá æxlislýsuheilkenni (t.d. með skerta nýrnastarfsemi, þvagsýrudreyra, fyrirferðarmikið æxli, hraða

sjúkdómsversnun). Mælt er með því að jafnvægi sé komið á vökvaástand og meðferð veitt við háum þvagsýrugildum áður en meðferð hefst.

### Annað

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

Forðast á samhlíða notkun dócetaxels og öflugra CYP3A4 hemla (t.d. ketókonazól, itrakonazól, claritromýcín, indinavír, nefazodon, nelfinavír, ritónavír, saquinavír, telitromýcín og vorikonazól) (sjá kafla 4.5).

### Viðbótar varúðarreglur við notkun sem viðbótarmeðferð við brjóstakrabbameini

#### Alvarleg daufkyrningafæð

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

#### Aukaverkanir í meltingarfærum

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

#### Hjartabilun

Fylgjast skal með einkennum um hjartabilun hjá sjúklingum meðan á meðferð stendur og við eftirfylgni eftir meðferð. Hjá sjúklingum sem fá meðferð með dócetaxeli, doxórúbisíni og cýklófosfamíði (TAC lyfjameðferð) til meðferðar við brjóstakrabbameini, sem breiðst hefur til eitla, hefur verið sýnt fram á að hættan á hjartabilun er meiri fyrsta árið eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 4.8 og 5.1).

#### Sjúklingar með útbreiðslu til 4 eða fleiri eitla

Þar sem sá ávinningur, sem kom fram hjá sjúklingum með útbreiðslu til 4 eða fleiri eitla, var ekki tölfræðilega marktækur með tilliti til lifunar án sjúkdóms (disease-free survival) og heildarlifunar, sýndi lokagreining ekki fullkomlega fram á jákvætt hlutfall ávinnings/áhættu við TAC notkun hjá sjúklingum með útbreiðslu til 4 eða fleiri eitla (sjá kafla 5.1).

### Aldraðir

#### Varúðarreglur við notkun sem viðbótarmeðferð við brjóstakrabbameini

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

#### Varúðarreglur fyrir notkun við blöðruhálskirtilskrabbameini sem svarar ekki hormónahvarfsmeðferð

Af 333 sjúklingum, sem voru meðhöndlaðir með dócetaxeli á þriggja vikna fresti í rannsókn á blöðruhálskirtilskrabbameini (TAX 327), voru 209 sjúklingar 65 ára eða eldri og 68 sjúklingar voru eldri en 75 ára. Hjá sjúklingum, sem voru meðhöndlaðir með dócetaxeli á þriggja vikna fresti, var tíðni breytinga á nöglum  $\geq 10\%$  hærri hjá sjúklingum, sem voru 65 ára eða eldri samanborið við yngri sjúklinga. Tíðni hækkaðs líkamshita, niðurgangs, lystarleysis og bjúgs á útlimum var  $\geq 10\%$  hærri hjá sjúklingum, sem voru 75 ára eða eldri samanborið við sjúklinga yngri en 65 ára.

#### Varúðarreglur fyrir notkun við hormónaháðu blöðruhálskirtilskrabbameini

Af 545 sjúklingum, sem meðhöndlaðir voru með dócetaxeli á þriggja vikna fresti í rannsókn á hormónaháðu blöðruhálskirtilskrabbameini (STAMPEDE), voru 296 sjúklingar 65 ára eða eldri og 48 sjúklingar voru 75 ára eða eldri. Í dócetaxel hópnum greindu fleiri sjúklingar á aldrinum  $\geq 65$  ára frá ofnæmisviðbrögðum, daufkyrningafæð, blóðleysi, bjúg, mæði og breytingum á nöglum samanborið við sjúklinga sem voru yngri en 65 ára. Engin þessara tíðnisaukninga náðu  $10\%$  mun samanborið við viðmiðunarhópinn. Hjá sjúklingum sem voru 75 ára og eldri var greint frá daufkyrningafæð, blóðleysi,

niðurgangi, mæði og sýkingum í efri öndunarvegi með hærri tíðni (að minnsta kosti 10% hærri) samanborið við yngri sjúklinga.

#### Varúðarreglur fyrir notkun við kirtilkrabbameini í maga

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

#### Hjálparefni

##### Etanól

Lyfið inniheldur 181 mg af alkóhóli (vatnsfríu etanóli) í hverju hettuglasi (25,1% (w/w)).

100 mg/m<sup>2</sup> skammtur lyfsins gefinn fullorðnum einstaklingi sem vegur 70 kg myndi leiða til 23 mg/kg útsetningar fyrir af etanóli sem getur leitt til hækkunar á blóðþéttni alkóhóls (BAC) um 4 mg/100 ml. Til samanburðar, ef fullorðinn einstaklingur drekkur eitt glas af léttvíni eða 500 ml af bjór, er líklegt að blóðþéttni alkóhóls verði u.þ.b. 50 mg/100 ml.

Vegna þess að lyfið er yfirleitt gefið hægt yfir langan tíma, á einni klst., getur dregið úr áhrifum alkóhóls.

Samhliðagjöf með lyfjum sem innihalda t.d. própýleneglykól eða etanól getur leitt til uppsöfnunar etanóls og valdið aukaverkunum, einkum hjá ungum börnum sem eru með hæg eða ófullþroskuð efnaskipti.

Skaðlegt fyrir áfengissjúklinga.

Þungaðar konur, konur með barn á brjósti og börn þurfa að hafa þetta í huga.

Hafa skal í huga mögulegar aukaverkanir á miðtaugakerfið.

#### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Magn alkóhóls í lyfinu getur haft áhrif á verkun annarra lyfja.

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

Við samsetta meðferð með CYP3A4 hemlum geta aukaverkanir dócetaxels aukist vegna minnkaðra umbrota. Ef samhliða notkun öflugra CYP3A4 hemla (t.d. ketókónazól, itrakónazól, claritrómýcin, indinavír, nefazodon, nelfinavír, ritónavír, saquinavír, telitrómýcin og vorikónazól) er óhjákvæmileg þarf að hafa náð klínískt eftirlit og hugsanlega þarf að aðlaga skammta dócetaxels meðan á meðferð með öflugum CYP3A4 hemlum stendur (sjá kafla 4.4). Í rannsókn á lyfjahvörfum með 7 sjúklingum minnkaði verulega úthreinsun dócetaxels, um 49%, við samhliða gjöf ketókónazóls sem er öflugur CYP3A4 hemill.

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

Próteinbinding dócetaxels er veruleg (> 95%). Enda þótt hugsanlegar milliverkanir *in vivo* milli dócetaxels og annarra lyfja sem eru notuð samtímis hafi ekki verið rannsakaðar með formlegum hætti, hafa rannsóknir *in vitro* með lyfjum sem eru mikið próteinbundin eins og erýtrómýsín, dífenhýdrámín,

própranolól, própafenón, fenýtóín, salísýlat, súlfametoxazol og natríumvalpróat ekki haft áhrif á próteinbindingu dócetaxels. Enn fremur hafði dexametasón ekki áhrif á próteinbindingu dócetaxels. Dócetaxel hafði ekki áhrif á próteinbindingu digitoxíns.

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

#### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

##### Getnaðarvarnir karla og kvenna

Sjúklingar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur.

##### Meðganga

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

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

##### Brjóstgjöf

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

##### Frjósemi

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

#### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins til aksturs eða notkunar véla. Magn alkóhóls í lyfinu og aukaverkanir lyfsins geta haft áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla (sjá kafla 4.4 og 4.8). Því skal vara sjúklinga við hugsanlegum áhrifum af magni alkóhóls og aukaverkana lyfsins á hæfni til aksturs og notkunar véla og þeim ráðlagt að aka hvorki né nota vélar ef þeir finna fyrir þessum aukaverkunum meðan á meðferð stendur.

#### **4.8 Aukaverkanir**

##### Samantekt á upplýsingum um öryggi lyfs fyrir allar ábendingar

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

- 1.312 sjúklingum, sem fengu 100 mg/m<sup>2</sup> af dócetaxeli einu sér og 121 sjúklingi, sem fékk 75 mg/m<sup>2</sup> af dócetaxeli einu sér.

- 258 sjúklingum, sem fengu dócetaxel ásamt doxórúbisíni.
- 406 sjúklingum, sem fengu dócetaxel ásamt cisplatíni.
- 92 sjúklingum, sem meðhöndlaðir voru með dócetaxeli ásamt trastuzumabi.
- 255 sjúklingum, sem fengu dócetaxel ásamt capecítabíni.
- 322 sjúklingum (TAX 327), sem fengu dócetaxel ásamt prednisóni eða prednisólóni (sýndar eru aukaverkanir, sem eru klínískt mikilvægar og meðferðartengdar).
- 1.276 sjúklingum (744 í TAX 316 og 532 í GEICAM 9805), sem fengu dócetaxel ásamt doxórúbisíni og cýklófosfamíði (sýndar eru aukaverkanir, sem eru klínískt mikilvægar og meðferðartengdar).
- 300 sjúklingum með kirtilkrabbamein í maga (221 sjúklingur var í 3. stigs hluta rannsóknarinnar og 79 sjúklingar í 2. stigs hluta rannsóknarinnar) sem meðhöndlaðir voru með dócetaxeli ásamt cisplatíni og 5-flúoróúrasíli (klínískt mikilvægar aukaverkanir sem tengdust meðferð eru tilgreindar).
- 174 og 251 sjúklingi með krabbamein á höfði og hálsi sem meðhöndlaðir voru með dócetaxeli ásamt cisplantíni og 5-flúoróúrasíli (klínískt mikilvægar aukaverkanir sem tengdust meðferð eru tilgreindar).
- 545 sjúklingum (STAMPEDE rannsóknin) sem fengu dócetaxel ásamt prednisóni eða prednisólóni og andrógenbælandi meðferð.

Stuðst var við *National Cancer Institute (NCI) Common Toxicity Criteria* þegar þessum aukaverkunum var lýst (gráða 3 = G3; gráða 3-4 = G3/4; gráða 4 = G4), COSTART og MedDRA skilgreiningar. Tíðni er skilgreind sem: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanir taldar upp í röð eftir alvarleika, þær alvarlegustu fyrst.

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá við notkun dócetaxels eins sér eru fækkun daufkyrninga (sem gekk til baka og jókst ekki við endurtekna skammta; lágmark í fjölda daufkyrninga var eftir 7 daga (miðgildi) og miðgildi þess tíma sem daufkyrningafæðin var alvarleg ( $< 500$  frumur/ $\text{mm}^3$ ) var 7 dagar), blóðleysi, hárlós, ógleði, uppköst, munnbólga, niðurgangur og þröttleysi. Alvarleiki aukaverkana af völdum dócetaxels getur aukist þegar það er gefið ásamt öðrum krabbameinslyfjum.

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

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

Varðandi samtímis notkun með andrógenbælandi meðferð ásamt prednisóni eða prednisólóni (STAMPEDE rannsóknin) eru tilgreindar aukaverkanir samkvæmt CTCAE flokkunarkvarða, sem komu fram yfir 6 meðferðarlotur með dócetaxeli og með að minnsta kosti 2% hærri tíðni í meðferðarhópnum sem fékk dócetaxel samanborið við viðmiðunarhópinn.

Eftirtaldar aukaverkanir sjást oft við notkun dócetaxels:

### Ónæmiskerfi

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

## Taugakerfi

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

## Húð og undirhúð

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

## Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

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

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

## Tafla yfir aukaverkanir við gjöf Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> eins sér, við brjóstakrabbameini

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir	Sjaldgæfar aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýkingar (G3/4: 5,7%; þar á meðal sýklasótt og lungnabólga, sem leiddi til dauða í 1,7% tilvika)	Sýkingar tengdar G4 daufkyrningafæð (G3/4: 4,6%)	
Blóð og eitlar	Daufkyrningafæð (G4: 76,4%); Blóðleysi (G3/4: 8,9%); Daufkyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita	Blóðflagnafæð (G4: 0,2%)	
Ónæmiskerfi	Ofnæmi (G3/4: 5,3%)		
Efnaskipti og næring	Lystarleysi		
Taugakerfi	Útlægur skyntaugakvilli (G3: 4,1%); Útlægur hreyfitaugakvilli (G3/4: 4%); Bragðtruflun (alvarleg tilvik 0,07%)		

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir	Sjaldgæfar aukaverkanir
Hjarta		Hjartsláttartruflanir (G3/4: 0,7%)	Hjartabilun
Æðar		Lágþrýstingur; Háþrýstingur; Blæðingar	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Andnauð (alvarleg tilvik 2,7%)		
Meltingarfæri	Munnbólga (G3/4: 5,3%); Niðurgangur (G3/4: 4%); Ógleði (G3/4: 4%); Uppköst (G3/4: 3%)	Hægðatregða (alvarleg tilvik: 0,2%); Kviðverkir (alvarleg tilvik: 1%); Blæðingar í meltingarfærum (alvarleg tilvik: 0,3%)	Vélindisbólga (alvarleg tilvik: 0,4%)
Húð og undirhúð	Hárlos; Húðbreytingar (G3/4: 5,9%); Breytingar á nöglum (alvarleg tilvik: 2,6%)		
Stoðkerfi og bandvefur	Vöðvaverkir (alvarleg tilvik 1,4%)	Liðverkir	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Vökvasöfnun (alvarleg tilvik: 6,5%); Þröttleysi (alvarleg tilvik: 11,2%); Verkir	Viðbrögð á innrennslisstað; Verkir fyrir brjósti sem ekki tengjast hjarta (alvarleg tilvik 0,4%)	
Rannsóknaniðurstöður		G3/4: Hækkun bilirúbíns í blóði (< 5%); G3/4: hækkun alkalísks fosfatasa í blóði (< 4%); G3/4: hækkun ASAT (< 3%); G3/4: hækkun ALAT (< 2%)	

#### Lýsing á völdum aukaverkunum við gjöf Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup>, eins sér, við brjóstakrabbameini

##### *Blóð og eitlar*

Mjög sjaldgæfar: Blæðingar tengdar gráðu 3/4 blóðflagnafæð.

##### *Taugakerfi*

Gögn um hvenær eiturverkanir á taugar gengu til baka liggja fyrir um 35,3% þeirra sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með 100 mg/m<sup>2</sup> af docetaxeli einu sér. Þessi einkenni gengu til baka af sjálfu sér innan 3 mánaða.

##### *Húð og undirhúð*

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

*Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað*

Miðgildi heildarskammts í meðferðinni (cumulative dose) sem leiddi til þess að hætta varð meðferðinni var hærra en 1.000 mg/m<sup>2</sup> og miðgildi tíma þar til vökvasöfnun gekk til baka var 16,4 vikur (á bilinu 0 til 42 vikur). Miðlungi alvarleg og alvarleg vökvasöfnun kom seinna fram (miðgildi heildarskammts: 818,9 mg/m<sup>2</sup>) hjá sjúklingum sem fengu lyfjaforgjöf samanborið við þá sem fengu ekki lyfjaforgjöf (miðgildi heildarskammts: 489,7 mg/m<sup>2</sup>), en hins vegar hefur verið skýrt frá tilvikum þar sem þetta hefur komið fram snemma í lyfjameðferðinni hjá sumum sjúklingum.

Tafla yfir aukaverkanir við gjöf Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>, eins sér, við lungnakrabbameini, sem er ekki af smáfrumugerð

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

Tafla yfir aukaverkanir við gjöf Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> ásamt doxórúbisíni við brjóstakrabbameini

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir	Sjaldgæfar aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking (G3/4: 7,8%)		
Blóð og eitlar	Daufkyrningafæð (G4: 91,7%); Blóðleysi (G3/4: 9,4%); Daufkyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita; Blóðflagnafæð (G4: 0,8%)		



MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir	Sjaldgæfar aukaverkanir
Ónæmiskerfi		Ofnæmi (G3/4: 1,2%)	
Efnaskipti og næring		Lystarleysi	
Taugakerfi	Útlægur skyntaugakvilli (G3: 0,4%)	Útlægur hreyfitaugakvilli (G3/4: 0,4%)	
Hjarta		Hjartabilun; Hjartsláttartruflanir (engin alvarleg tilvik)	
Æðar			Lágbrýstingur
Meltingarfæri	Ógleði (G3/4: 5%); Munnbólga (G3/4: 7,8%); Niðurgangur (G3/4: 6,2%); Uppköst (G3/4: 5%); Hægðatregða		
Húð og undirhúð	Hárlos; Breytingar á nöglum (alvarleg tilvik: 0,4%); Húðbreytingar (engin alvarleg tilvik)		
Stoðkerfi og bandvefur		Vöðvaverkir	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Próttleysi (alvarleg tilvik: 8,1%); Vökvasöfnun (alvarleg tilvik: 1,2%); Verkir	Viðbrögð á innrennslisstað	
Rannsóknaniðurstöður		G3/4: hækkun bilirúbíns í blóði (< 2,5%); G3/4: Hækkun alkalísks fosfatas í blóði (< 2,5%)	G3/4 hækkun ASAT (< 1%); G3/4 Hækkun ALAT (< 1%)

Tafla yfir aukaverkanir við gjöf Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> ásamt cisplatíni við lungnkrabbameini, sem er ekki af smáfrumugerð

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

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

Tafla yfir aukaverkanir við gjöf Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> ásamt trastuzumabi við brjóstakrabbameini

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir
Blóð og eitlar	Daufkyrningafæð (G3/4: 32%); Daufkyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita (nær einnig til daufkyrningafæðar sem tengist hita og notkun sýklalyfja) eða sýklasótt ásamt daufkyrningafæð	
Efnaskipti og næring	Lystarleysi	
Geðræn vandamál	Svefnleysi	
Taugakerfi	Náladofi; höfuðverkur; bragðtruflun; tilfinningadofi	
Augu	Aukin táraseyting; tárubólga	
Hjarta		Hjartabilun
Æðar	Vessabjúgur	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Blóðnasir; verkir í koki og barkakýli; nefkoksbólga; andnauð; hósti; nefrennsli	

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir
Meltingarfæri	Ógleði; niðurgangur; uppköst; hægðatregða; munnbólga; meltingartruflanir; kviðverkir	
Húð og undirhúð	Hárlos; hörundsroði; útbrot; breytingar á nöglum	
Stoðkerfi og bandvefur	Vöðvaverkir; liðverkir; verkir í útlimum, beinverkir; bakverkir	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þróttleysi; bjúgur á útlimum; hiti; þreyta; bólga í slímu; verkir; inflúensulíkur lasleiki; verkur fyrir brjósti; kuldahrollur	Svefnhöfgi
Rannsóknaniðurstöður	Þyngdaraukning	

Lýsing á völdum aukaverkunarum við gjöf Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> ásamt trastuzumabi við brjóstakrabbameini

*Hjarta*

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

*Blóð og eitlar*

Mjög algengar: Eiturverkanir á blóð voru tíðari hjá sjúklingum sem fengu trastuzumab og dócetaxel en hjá þeim sem fengu dócetaxel eitt sér (32% gráðu 3/4 daufkyrningafæð á móti 22%, með því að nota NCI-CTC mælikvarða). Athugið að þetta er sennilega vanætlað þar sem þekkt er að dócetaxel eitt sér í 100 mg/m<sup>2</sup> skammti veldur daufkyrningafæð hjá 97% sjúklinga, 76% af gráðu 4, á grundvelli lægstu blóðgilda. Tíðni daufkyrningafæðar samfara hækkuðum líkamshita/sýklasótt ásamt daufkyrningafæð var einnig aukin hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með Herceptin ásamt dócetaxeli (23% á móti 17% sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með dócetaxeli einu sér).

Tafla yfir aukaverkanir við gjöf fyrir Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> ásamt capecitabíni við brjóstakrabbameini

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Hvítsveppasýking í munni (G3/4: <1%)
Blóð og eitlar	Daufkyrningafæð (G3/4: 63%); Blóðleysi (G3/4: 10%)	Blóðflagnafæð (G3/4: 3%)
Efnaskipti og næring	Lystarleysi (G3/4: 1%); Minnkuð matarlust	Vessaþurrð (G3/4: 2%);
Taugakerfi	Breytingar á bragðskyni (G3/4: < 1%) Náladofi (G3/4: < 1%)	Sundl; Höfuðverkur (G3/4: < 1%); Úttaugakvilli
Augu	Aukin társeyting	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Verkur í koki og barkakýli (G3/4: 2%)	Andnauð (G3/4: 1%); Hósti (G3/4: < 1%); Blóðnasir (G3/4: < 1%)

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir
Meltingarfæri	Munnbólga (G3/4: 18%); Niðurgangur (G3/4: 14%); Ógleði (G3/4: 6%); Uppköst (G3/4: 4%); Hægðatregða (G3/4: 1%); Kviðverkir (G3/4: 2%); Meltingartruflanir	Kviðverkir í efri hluta kviðarhols; Munnþurrkur
Húð og undirhúð	Handa- og fótaheilkenni (G3/4: 24%); Hárlos (G3/4: 6%); Breytingar á nöglum (G3/4: 2%)	Húðbólga; Hörundsroði með útbrotum (G3/4: < 1%); Mislitun á nöglum; Naglarlos (G3/4: 1%)
Stoðkerfi og bandvefur	Vöðvaverkir (G3/4: 2%); Liðverkir (G3/4: 1%)	Verkir í útlimum (G3/4: < 1%); Bakverkir (G3/4: 1%)
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þróttleysi (G3/4: 3%); Hiti (G3/4: 1%); Þreyta/slappleiki (G3/4: 5%); Bjúgur á útlimum (G3/4: 1%)	Svefnhöfgi; Verkir
Rannsóknaniðurstöður		Þyngdartap; G3/4 hækkun bilirúbíns í blóði (9%)

Tafla yfir aukaverkanir við gjöf Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> ásamt prednisóni eða prednisólóni við blóðruhálskirtilskrabbameini með meinvörpum, sem svarar ekki hormónahvarfsmeðferð

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking (G3/4: 3,3%)	
Blóð og eitlar	Daufkyrningafæð (G3/4: 32%); Blóðleysi (G3/4: 4,9%)	Blóðflagnafæð; (G3/4: 0,6%); Daufkyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita
Ónæmiskerfi		Ofnæmi (G3/4: 0,6%)
Efnaskipti og næring	Lystarleysi (G3/4: 0,6%)	
Taugakerfi	Útlægur skyntaugakvilli (G3/4: 1,2%); Bragðtruflun (G3/4: 0%)	Útlægur hreyfitaugakvilli (G3/4: 0%)
Augu		Aukið tárarensli (G3/4: 0,6%)
Hjarta		Minnkuð starfsemi vinstri slegils (G3/4: 0,3%)
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Blóðnasir (G3/4: 0%); Andnauð (G3/4: 0,6%); Hósti (G3/4: 0%)
Meltingarfæri	Ógleði (G3/4: 2,4%); Niðurgangur (G3/4: 1,2%); Munnbólga/kokbólga (G3/4: 0,9%); Uppköst (G3/4: 1,2%)	

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir
Húð og undirhúð	Hárlos; Breytingar á nöglum (engin alvarleg tilvik)	Útbrot/húðflögnun (G3/4: 0,3%)
Stoðkerfi og bandvefur		Vöðvaverkir (G3/4: 0,3%); Liðverkir (G3/4: 0,3%)
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Preyta (G3/4: 3,9%); Vökvasöfnun (alvarleg tilvik 0,6%)	

Tafla yfir aukaverkanir við gjöf docetaxels 75 mg/m<sup>2</sup> ásamt prednisóni eða prednisólóni og andrógenbælandi meðferð við hormónaháðu mjög áhættusömu blöðruhálskirtilskrabbameini sem er staðbundið og langt gengið eða hormónaháðu blöðruhálskirtilskrabbameini með meinvörpum (STAMPEDE rannsóknin)

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir
Blóð og eitlar	Daufkyrningafæð (G3-4: 12%) Blóðleysi Daufkyrningafæð með hita (G3-4: 15%)	
Ónæmiskerfi		Ofnæmi (G3-4: 1%)
Innkirtlar		Sykursýki (G3-4: 1%)
Efnaskipti og næring		Lystarleysi
Geðræn vandamál	Svefnleysi (G3: 1%)	
Taugakerfi	Útlægur skyntaugakvilli (≥G3: 2%) <sup>a</sup> Höfuðverkur	Sundl
Augu		Þokusýn
Hjarta		Lágþrýstingur (G3: 0%)
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mæði (G3: 1%) Hósti (G3: 0%) Sýking í efri öndunarvegi (G3: 1%)	Kokbólga (G3: 0%)
Meltingarfæri	Niðurgangur (G3: 3%) Munnbólga (G3: 0%) Hægðatregða (G3: 0%) Ógleði (G3: 1%) Meltingartruflanir Kviðverkur (G3: 0%) Uppþemba	Uppköst (G3: 1%)
Húð og undirhúð	Hárlos (G3: 3%) <sup>a</sup> Breytingar á nöglum (G3: 1%)	Útbrot
Stoðkerfi og bandvefur	Vöðvaverkir	

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Svefnhöfgi (G3-4: 2%) Flensulík einkenni (G3: 0%) Þróttleysi (G3: 0%) Vökvasöfnun	Hiti (G3: 1%) Sveppasýking í munni Blóðkalsíumlækkun (G3: 0%) Blóðfosfatlækkun (G3-4: 1%) Blóðkalíumlækkun (G3: 0%)

<sup>a</sup> Úr GETUG AFU15 rannsókninni

Tafla yfir aukaverkanir við viðbótarmeðferð með Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> í samsettri meðferð með doxórúbisíni og cýklófosfamíði hjá sjúklingum sem eru með brjóstakrabbamein sem hefur breiðst út til eitla (TAX 316) og brjóstakrabbamein sem hefur ekki breiðst út til eitla (GEICAM 9805) – samanlagðar niðurstöður

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir	Sjaldgæfar aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking (G3/4: 2,4%); Daufkyrningafæð ásamt sýkingu (G3/G4: 2,6%)		
Blóð og eitlar	Blóðleysi (G3/4: 3%); Daufkyrningafæð (G3/4: 59,2%); Blóðflagnafæð (G3/4: 1,6%); Daufkyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita (G3/4: Tíðni ekki þekkt)		
Ónæmiskerfi		Ofnæmi (G3/4: 0,6%)	
Efnaskipti og næring	Lystarleysi (G3/4: 1,5%)		
Taugakerfi	Bragðtruflun (G3/4: 0,6%); Útlægur skyntaugakvilli (G3/4: 0,1%)	Útlægur hreyfitaugakvilli (G3/4: 0%)	Yfirlið (G3/4: 0%) Taugaskemmdir (G3/G4: 0%); Svefnruningi (G3/4: 0%)
Augu	Tárubólga (G3/4: <0,1%)	Aukning á táraseytingu (G3/4: <0,1%);	
Hjarta		Hjartsláttartruflanir (G3/4: 0,2%)	
Æðar	Hitasteypa (G3/4: 0,5%)	Lágþrýstingur (G3/4: 0%); Bláæðabólga (G3/4: 0%)	Vessabjúgur (G3/4: 0%)
Öndunarferi, brjósthol og miðmæti		Hósti (G3/4: 0%)	
Meltingarferi	Ógleði (G3/4: 5,0%); Munnbólga (G3/4: 6,0%); Uppköst (G3/4: 4,2%); Niðurgangur (G3/4: 3,4%); Hægðatregða (G3/4: 0,5%)	Kviðverkir (G3/4: 0,4%)	

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir	Sjaldgæfar aukaverkanir
Húð og undirhúð	Hárlos (viðvarandi: <3%); Breytingar í húð (G3/4: 0,6%); Breytingar á nöglum (G3/4: 0,4%)		
Stoðkerfi og bandvefur	Vöðvaverkir (G3/4: 0,7%); Liðverkir (G3/4: 0,2%)		
Æxlunarfæri og brjóst	Tíðateppa (G3/4: Tíðni ekki þekkt)		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þróttleysi (G3/4: 10,0%); Hiti (G3/4: Tíðni ekki þekkt); Bjúgur á útlimum (G3/4: 0,2%)		
Rannsóknaniðurstöður		Þyngdaraukning (G3/4: 0%); Þyngdartap (G3/4: 0,2%)	

Lýsing á völdum aukaverkunum við viðbótarmeðferð með Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> í samsettri meðferð með doxórúbisíni og cýklófosfamíði hjá sjúklingum sem eru með brjóstakrabbamein sem hefur breiðst út til eitla (TAX 316) og brjóstakrabbamein sem hefur ekki breiðst út til eitla (GEICAM 9805)

#### *Taugakerfi*

Í rannsókn TAX316 kom fram útlægur skyntaugakvilli meðan á meðferðartímabilinu stóð og hélst eftir að eftirfylgnitíminn hófst hjá 84 sjúklingum (11,3%) í TAC hópnum og 15 sjúklingum (2%) í FAC hópnum. Við lok eftirfylgnitímans (miðgildi eftirfylgnitíma 8 ár) kom fram að útlægur skyntaugakvilli var viðvarandi hjá 10 sjúklingum (1,3%) í TAC hópnum og hjá 2 sjúklingum (0,3%) í FAC hópnum. Í GEICAM 9805 rannsókninni viðhélst útlægur skyntaugakvilli sem hófst á meðferðartímabilinu eftir að eftirfylgnitíminn hófst hjá 10 sjúklingum (1,9%) í TAC hópnum og 4 sjúklingum (0,8%) í FAC hópnum. Við lok eftirfylgnitímans (miðgildi tíma eftirfylgni 10 ár og 5 mánuðir) kom fram að útlægur skyntaugakvilli var viðvarandi hjá 3 sjúklingum (0,6%) í TAC hópnum og hjá 1 sjúklingi (0,2%) í FAC hópnum.

#### *Hjarta*

Í TAX 316 rannsókninni fengu 26 sjúklingar (3,5%) í TAC hópnum og 17 sjúklingar (2,3%) í FAC hópnum hjartabilun. Allir nema einn sjúklingur í hvorum meðferðarhópi rannsóknarinnar greindust með hjartabilun meira en 30 sólarhringum eftir að meðferðartímabilinu lauk. Tveir sjúklingar í TAC hópnum og 4 sjúklingar í FAC hópnum létust vegna hjartabilunar. Í GEICAM 9805 rannsókninni fengu 3 sjúklingar (0,6%) í TAC hópnum og 3 sjúklingar (0,6%) í FAC hópnum hjartabilun meðan á eftirfylgnitímabilinu stóð. Við lok eftirfylgnitímabilsins (miðgildi tíma eftirfylgni var 10 ár og 5 mánuðir) var enginn sjúklingur í TAC hópnum með hjartabilun og 1 sjúklingur í TAC hópnum lést vegna hjartavíkkunarkvilla (dilated cardiomyopathy) og fram kom að hjartabilun var viðvarandi hjá 1 sjúklingi í FAC hópnum.

#### *Húð og undirhúð*

Í TAX 316 rannsókninni var greint frá hármíssi sem var viðvarandi eftir að eftirfylgnitímabilið hófst að lokinni krabbameinslyfjameðferð hjá 687 sjúklingum (92,3%) af 744 í TAC hópnum og 645 sjúklingum af 736 (87,6%) í FAC hópnum.

Í lok eftirfylgnitímabilsins (miðgildi eftirfylgni 8 ár) kom áframhaldandi hármíssir í ljós hjá 29 sjúklingum í TAC hópnum (3,9%) og 16 sjúklingum í FAC hópnum (2,2%).

Í GEICAM 9805 rannsókninni var hármisur sem hófst á meðferðartímanum og var viðvarandi eftir að eftirfylgnitímabilið hófst (miðgildi eftirfylgni var 10 ár og 5 mánuðir) og var enn til staðar hjá 49 sjúklingum (9,2%) í TAC hópnum og 35 sjúklingum (6,7%) í FAC hópnum.

Hármisur í tengslum við rannsóknarlyfið hófst eða jókst meðan á eftirfylgnitímabilinu stóð hjá 42 sjúklingum (7,9%) í TAC hópnum og 30 sjúklingum (5,8%) í FAC hópnum. Við lok tímabils eftirfylgni (miðgildi eftirfylgni var 10 ár og 5 mánuðir) kom fram að hármisur var viðvarandi hjá 3 sjúklingum (0,6%) í TAC hópnum og hjá 1 sjúklingi í FAC hópnum.

#### *Æxlunarfæri og brjóst*

Í TAX 316 rannsókninni var tilkynnt um tíðateppu sem hófst á meðferðartímabilinu og viðhélst eftir að eftirfylgnitíminn hófst eftir lok á krabbameinslyfjameðferð hjá 202 af 744 sjúklingum (27,2%) í TAC hópnum og 125 af 736 sjúklingum (17,0%) í FAC hópnum. Tíðateppa var viðvarandi við lok tímabils eftirfylgni (miðgildi eftirfylgni var 8 ár) hjá 121 af 744 sjúklingum í TAC hópnum (16,3%) og 86 sjúklingum í FAC hópnum (11,7%).

Í GEICAM 9805 rannsókninni kom fram að tíðateppa sem hófst á meðferðartímanum og var viðvarandi eftir að eftirfylgnitímabilið hófst var enn til staðar hjá 18 sjúklingum (3,4%) í TAC hópnum og 5 sjúklingum (1,0%) í FAC hópnum. Við lok eftirfylgnitímans (miðgildi eftirfylgni var 10 ár og 5 mánuðir) kom fram að tíðateppa var viðvarandi hjá 7 sjúklingum (1,3%) í TAC hópnum og hjá 4 sjúklingum (0,8%) í FAC hópnum.

#### *Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað*

Í TAX 316 rannsókninni sást bjúgur á útlimum sem hófst á meðferðartímanum og hélst eftir að eftirfylgnitíminn hófst eftir lok á krabbameinslyfjameðferð hjá 119 af 744 sjúklingum (16,0%) í TAC hópnum og 23 af 736 sjúklingum (3,1%) í FAC hópnum. Við lok eftirfylgnitímans (miðgildi tíma eftirfylgni 8 ár) var bjúgur á útlimum viðvarandi hjá 19 sjúklingum (2,6%) í TAC hópnum og hjá 4 sjúklingum (0,5%) í FAC hópnum.

Í TAX 316 rannsókninni var tilkynnt um vessabjúg (lymphoedema) sem hófst á meðferðartímanum og hélst eftir að eftirfylgnitíminn hófst eftir lok á krabbameinslyfjameðferð hjá 11 af 744 sjúklingum (1,5%) í TAC hópnum og hjá 1 af 736 sjúklingum (0,1%) í FAC hópnum. Við lok eftirfylgnitímans (miðgildi tíma eftirfylgni 8 ár) var vessabjúgur viðvarandi hjá 6 sjúklingum (0,8%) í TAC hópnum og hjá 1 sjúklingi (0,1%) í FAC hópnum.

Í TAX316 rannsókninni var tilkynnt um þröttleysi (asthenia) sem hófst á meðferðartímanum og hélst eftir að eftirfylgnitíminn hófst eftir lok á krabbameinslyfjameðferð hjá 236 af 744 sjúklingum (31,7%) í TAC hópnum og hjá 180 af 736 sjúklingum (24,5%) í FAC hópnum. Við lok eftirfylgnitímans (miðgildi tíma eftirfylgni 8 ár) var þröttleysi viðvarandi hjá 29 sjúklingum (3,9%) í TAC hópnum og hjá 16 sjúklingum (2,2%) í FAC hópnum.

Í GEICAM 9805 rannsókninni var bjúgur á útlimum sem hófst á meðferðartímanum og hélst eftir að eftirfylgnitíminn hófst hjá 4 sjúklingum (0,8%) í TAC hópnum og hjá 2 sjúklingum (0,4%) í FAC hópnum. Við lok eftirfylgnitímans (miðgildi tíma 10 ár og 5 mánuðir) var enginn sjúklingur (0%) í TAC hópnum með bjúg á útlimum og fram kom að hann viðhélst hjá 1 sjúklingi (0,2%) í FAC hópnum.

Vessabjúgur sem hófst á meðferðartímanum, hélst eftir að eftirfylgnitíminn hófst hjá 5 sjúklingum (0,9%) í TAC hópnum og 2 sjúklingum (0,4%) í FAC hópnum. Við lok eftirfylgnitímans viðhélst vessabjúgur hjá 4 sjúklingum (0,8%) í TAC hópnum og hjá 1 sjúklingi (0,2%) í FAC hópnum.

Þröttleysi sem hófst á meðferðartímanum, hélst eftir að eftirfylgnitíminn hófst hjá 12 sjúklingum (2,3%) í TAC hópnum og hjá 4 sjúklingum (0,8%) í FAC hópnum. Við lok eftirfylgnitímans viðhélst þröttleysi hjá 2 sjúklingum (0,4%) í TAC hópnum og hjá 2 sjúklingum (0,4%) í FAC hópnum.

#### *Brátt hvítblæði / mergmisþroski (myelodysplastic syndrome)*

Eftir 10 ára eftirfylgni í TAX 316 rannsókninni var greint frá bráðu hvítblæði hjá 3 af 744 sjúklingum (0,1%) í TAC hópnum og hjá 1 af 736 sjúklingum (0,1%) í FAC hópnum. Einn sjúklingur (0,1%) í TAC hópnum og 1 sjúklingur (0,1%) í FAC hópnum lést af völdum bráðs kyrningahvítblæðis á eftirfylgnitímanum (miðgildi tíma eftirfylgni 8 ár). Greint var frá mergmisþroskaheilkenni hjá 2 af 744 sjúklingum (0,3%) í TAC hópnum og hjá 1 af 736 sjúklingum (0,1%) í FAC hópnum.



Eftir 10 ára eftirfylgni í GEICAM 9805 rannsókninni kom brátt hvítblæði fram hjá 1 af 532 (0,2%) sjúklingum í TAC hópnunum. Engin tilvik komu fram hjá sjúklingum í FAC hópnunum. Tilvik um mergmisþroska greindust í hvorugum meðferðarhópnunum.

#### Fylgikvillar daufkyrningafæðar

Taflan hér fyrir neðan sýnir lækkun á tíðni daufkyrningafæðar af gráðu 4, daufkyrningafæðar með hita og daufkyrningafæðar með sýkingu hjá sjúklingum sem fengu fyrirbyggjandi grunnmeðferð með G-CSF eftir að skylt var að veita slíka meðferð í TAC-hluta GEICAM rannsóknarinnar.

Fylgikvillar daufkyrningafæðar hjá sjúklingum sem fengu TAC samsetta meðferð eða án fyrirbyggjandi grunnmeðferðar með G-CSF (GEICAM 9805)

	Án fyrirbyggjandi meðferðar með G-CSF (n = 111) n (%)	Með fyrirbyggjandi meðferð með G-CSF (n = 421) n (%)
Daufkyrningafæð (gráða 4)	104 (93,7)	135 (32,1)
Daufkyrningafæð samfara auknum hita	28 (25,2)	23 (5,5)
Daufkyrningafæð ásamt sýkingu	14 (12,6)	21 (5,0)
Daufkyrningafæð ásamt sýkingu (gráður 3-4)	2 (1,8)	5 (1,2)

Tafla yfir aukaverkanir við gjöf Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> gefið ásamt cisplatíni og 5-flúóórúracíli við kirtilkrabbameini í maga

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Daufkyrningafæð ásamt sýkingu; Sýking (G3/4: 11,7%)	
Blóð og eitlar	Blóðleysi G3/4: 20,9%); Daufkyrningafæð (G3/4: 83,2%); Blóðflagnafæð (G3/4: 8,8%); Daufkyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita	
Ónæmiskerfi	Ofnæmi (G3/4: 1,7)	
Efnaskipti og næring	Lystarleysi (G3/4: 11,7%)	
Taugakerfi	Útlægur skyntaugakvilli (G3/4: 8,7%)	Sundl (G3/4: 2,3%); Útlægur hreyfitaugakvilli (G3/4: 1,3%)
Augu		Aukið tárarennslí (G3/4: 0%)
Eyru og vöndarhús		Heyrnarskerðing (G3/4: 0%)
Hjarta		Hjartsláttartruflanir (G3/4: 1,0%)

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir
Meltingarfæri	Niðurgangur (G3/4: 19,7%); Ógleði (G3/4: 16%); Munnbólga (G3/4: 23,7%); Uppköst (G3/4: 14,3%)	Hægðatregða (G3/4: 1,0 %); Verkir í meltingarfærum (G3/4: 1,0%); Vélindisbólga/ kyngingartregða/ kyngingarsársauki (G3/4: 0,7%)
Húð og undirhúð	Hárlos (G3/4: 4,0%)	Útbrot með kláða (G3/4: 0,7%); Breytingar á nöglum (G3/4: 0,7%); Húðflögnun (G3/4: 0%)
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Svefnhöfgi (G3/4: 19,0%); Hiti (G3/4: 2,3%); Vökvasöfnun (alvarleg tilvik/lífshættuleg: 1%)	

Lýsing á á völdum aukaverkunum við gjöf Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> ásamt cisplatíni og 5-flúórouracíli við kirtilkrabbameini í maga

*Blóð og eitlar*

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

Tafla yfir aukaverkanir við gjöf Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> gefið ásamt cisplatíni og 5-flúórouracíli við krabbameini (á höfði og hálsi)

- Upphafskrabbameinslyfjameðferð og geislameðferð í kjölfarið (TAX 323)

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir	Sjaldgæfar aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking (G3/4: 6,3%); Daufkyrningafæð ásamt sýkingu		
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blóðrur og separ)		Verkir vegna krabbameins (G3/4: 0,6%)	
Blóð og eitlar	Daufkyrningafæð (G3/4: 76,3%); Blóðleysi (G3/4: 9,2%); Blóðflagnafæð (G3/4: 5,2%)	Daufkyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita	
Ónæmiskerfi		Ofnæmi (ekki alvarlegt)	
Efnaskipti og næring	Lystarleysi (G3/4: 0,6%)		

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir	Sjaldgæfar aukaverkanir
Taugakerfi	Breyting á bragðskyni/breyting á lyktarskyni; Útlægur skyntaugakvilli (G3/4: 0,6%)	Sundl	
Augu		Aukið tárarennslí; Tárubólga	
Eyru og vöndarhús		Heyrnarskerðing	
Hjarta		Blóðþurrðarsjúkdómur í hjarta (G3/4: 1,7%)	Hjartsláttartruflanir (G3/4: 0,6%)
Æðar		Bláæðakvillar (G3/4: 0,6%)	
Meltingarfæri	Ógleði (G3/4: 0,6%); Munnbólga (G3/4: 4,0%); Niðurgangur (G3/4: 2,9%); Uppköst (G3/4: 0,6%)	Hægðatregða Vélindisbólga/ kyngingartregða/ kyngingarsársauki (G3/4: 0,6%); Kviðverkir Meltingaróþægindi; Blæðingar í meltingarvegi (G3/4: 0,6%)	
Húð og undirhúð	Hárlos (G3/4: 10,9%)	Útbrot með kláða; Húðþurrkur; Húðflögnun (G3/4: 0,6%)	
Stoðkerfi og bandvefur		Vöðvaþrautir (G3/4:0,6%)	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Svefnhöfgi (G3/4: 3,4%) Hiti (G3/4: 0,6%); Vökvasöfnun; Bjúgur		
Rannsóknaniðurstöður		Þyngdaraukning	

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

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir	Sjaldgæfar aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking (G3/4: 3,6%)	Daufkyrningafæð ásamt sýkingu	
Æxli, góðkynja og illkynja æxli (einnig blöðrur og separ)		Verkir vegna krabbameins (G3/4: 1,2%)	
Blóð og eitlar	Daufkyrningafæð (G3/4: 83,5%); Blóðleysi (G3/4: 12,4%); Blóðflagnafæð (G3/4: 4,0%); Daufkyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita		
Ónæmiskerfi			Ofnæmi

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir	Sjaldgæfar aukaverkanir
Efnaskipti og næring	Lystarleysi (G3/4: 12,0%).		
Taugakerfi	Breyting á bragðskyni/breyting á lyktarskyni (G3/4: 0,4%); Útlægur skyntaugakvilli (G3/4: 1,2%).	Sundl (G3/4: 2,0%); Útlægur hreyfitaugakvilli (G3/4: 0,4%)	
Augu		Aukið tárarennslí	Tárubólga
Eyru og vöndarhús	Heyrnarskerðing (G3/4: 1,2%)		
Hjarta		Hjartsláttartruflanir (G3/4: 2,0%)	Blóðþurrð í hjarta
Æðar			Bláæðakvillar
Meltingarfæri	Ógleði (G3/4: 13,9%); Munnbólga (G3/4: 20,7%); Uppköst (G3/4: 8,4%); Niðurgangur (G3/4: 6,8%); Vélindisbólga/kyngingartregða/kyngingarsársauki (G3/4: 12,0%); Hægðatregða (G3/4: 0,4%)	Meltingartruflanir (G3/4: 0,8%); Meltingaróþægindi (G3/4: 1,2%); Blæðingar í meltingarvegi (G3/4: 0,4%)	
Húð og undirhúð	Hárlos (G3/4: 4,0%); Útbrot með kláða	Húðþurrkur; Húðflögnun	
Stoðkerfi og bandvefur		Vöðvaþrautir (G3/4: 0,4%)	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Svefnhöfgi (G3/4: 4,0%); Hiti (G3/4: 3,6%); Vökvasöfnun (G3/4: 1,2%); Bjúgur (G3/4: 1,2%)		
Rannsóknaniðurstöður	Þyngdartap		Þyngdaraukning

### Reynsla eftir markaðssetningu

#### *Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)*

Greint hefur verið frá öðrum frumkomnum krabbameinum (tíðni ekki þekkt) m.a. non-Hodgkins eitilæxli í tengslum við dócetaxel þegar það er gefið ásamt öðrum krabbameinsmeðferðum sem þekkt er að tengist öðrum frumkomnum krabbameinum. Greint hefur verið frá bráðu kyrningahvítblæði og mergmisþroska (tíðni ekki þekkt) í lykilrannsóknum á brjóstakrabbameini með TAC samsettri meðferð.

#### *Blóð og eitlar*

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

#### *Ónæmiskerfi*

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

Tilkynnt hefur verið um ofnæmisviðbrögð (tíðni ekki þekkt) við dócetaxeli hjá sjúklingum sem áður hafa fengið ofnæmisviðbrögð við paclitaxeli.

#### *Taugakerfi*

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

#### *Augu*

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

#### *Eyru og völungarhúð*

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

#### *Hjarta*

Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilvikum um hjartadrep.

#### *Æðar*

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

Tilkynnt hefur verið um sleglasláttarglöp (ventricular arrhythmia), sleglahraðsláttur meðtalinn (tíðni ekki þekkt), stundum banvæn, hjá sjúklingum sem fá meðferð með docetaxeli í samsettum meðferðaráætlunum, sem innihalda doxorubicin, 5-flúoróúrasíli og/eða cýklófosfamíð.

#### *Öndunarferi, brjósthol og miðmæti*

Mjög sjaldan hefur verið skýrt frá bráðu andnaðarheilkenni (acute respiratory distress syndrome) og tilvikum um millivefslungnabólgu/lungnabólgu, millivefslungnasjúkdóm, bandvefsmýndun í lungum (pulmonary fibrosis) og öndunarbílun, sem í sumum tilvikum hefur reynst banvæn. Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilvikum um geislunarlungnabólgu hjá sjúklingum sem eru samtímis í geislameðferð.

#### *Meltingarferi*

Mjög sjaldan hefur verið greint frá garna- og ristilbólgu, þar á meðal ristilbólgu, ristilbólgu vegna blóðþurrðar og garna- og ristilbólgu af völdum daufkyrningafæðar, hugsanlega banvænni (tíðni ekki þekkt).

Mjög sjaldan hefur verið greint frá vessaþurrð vegna vökvataps frá görnum, þar á meðal vegna garna- og ristilbólgu og gatmyndunar í meltingarvegi.

Skýrt hefur verið frá garnastíflu og þarmateppu, en það er mjög sjaldgæft.

#### *Lifur og gall*

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

#### *Húð og undirhúð*

Greint hefur verið frá helluroða í húð (cutaneous lupus erythematosus), útbrotum með blöðrum (bullous eruptions) eins og regnbogaroðasótt (erythema multiforme) og verulegum aukaverkunum á húð eins og Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudreplosi og bráðum útbreiddum graftarútpotum í tengslum við dócetaxel. Greint hefur verið frá herslishúðlíkum breytingum vegna dócetaxels venjulega að undangengnum útlægum vessabjúg. Skýrt hefur verið frá tilvikum varanlegrar skallamyndunar (tíðni ekki þekkt).

#### *Nýru og þvaggferi*

Skýrt hefur verið frá skertri nýrnastarfsemi og nýrnabilun. Í u.þ.b. 20% þessara tilvika voru engir áhættuþættir fyrir bráðri nýrnabilun svo sem samhliða lyf sem hafa eiturverkun á nýru og sjúkdómar í meltingarvegi.

#### *Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað*

Mjög sjaldan hefur verið greint frá endurkomu geislaáhrifa (radiation recall) fyrirbæri. Endurkoma viðbragða á stungustað (endurkomin viðbrögð í húð á stað sem utanæðarleki hefur áður orðið í kjölfar gjafar dócetaxels á öðrum stað) hefur komið fram á stað þar sem utanæðarleki hefur áður orðið (tíðni ekki þekkt). Bráð þvagþurrð (oliguria) eða lágur blóðþrýstingur hefur ekki fylgt í kjölfar vökvasöfnunar. MJög sjaldan hefur verið skýrt frá vessaþurrð (dehydration) og lungnabjúg.

#### *Efnaskipti og næring*

Greint hefur verið frá tilvikum af ójafnvægi í vökva- og saltbúskap líkamans. Greint hefur verið frá tilvikum blóðnatríumlækkunar, aðallega tengdum ofþornun, uppköstum og lungnabólgu. Blóðkalíumlækkun, blóðmagnesiúmlækkun, og blóðkalsíumlækkun hefur sést í tengslum við aukaverkanir í meltingarfærum og þá sérstaklega ef um niðurgang er að ræða. Tilkynnt hefur verið um æxlislýsuheilkenni, mögulega banvænt (tíðni ekki þekkt).

#### *Stoðkerfissjúkdómur*

Tilkynnt hefur verið um vöðvabólgu í tengslum við dócetaxel (tíðni ekki þekkt).

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmun**

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

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

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

#### Verkunarháttur

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

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

#### Lyfhrif

Í ljós kom að dócetaxel hefur frumudrepani áhrif *in vitro* á ýmsar frumulínur æsla úr músum og mönnum svo og á nýtekin sýni af æxlisfrumum úr mönnum í einræktunarprófum. Há þéttni dócetaxels næst í innanfrumuvökva og helst það lengi í frumunni. Enn fremur kom fram að dócetaxel er virkt gegn sumum en þó ekki öllum frumulínum, sem mynda mjög mikið af p-glykópróteini, en það er tjáð

af geni sem tengist fjölonæmi fyrir lyfjum (multidrug resistance gene). *In vivo* er virkni dócetaxels óháð meðferðarmynstri og í tilraunum hefur komið í ljós að það hefur breiðvirka frumudrepandi verkun gegn ígræddum langt gengnum æxlum úr músum og mönnum.

### Klínísk verkun og öryggi

#### Brjóstakrabbamein

*Docetaxel gefið ásamt doxórúbisíni og cýklófosfamíði: viðbótarmeðferð*

#### Sjúklingar með skurðtækt brjóstakrabbamein sem breiðst hefur út til eitla (TAX 316)

Upplýsingar úr fjölsetra, opinni slembivalsrannsókn styðja notkun dócetaxels sem viðbótarmeðferð hjá sjúklingum á aldrinum 18 til 70 ára með skurðtækt brjóstakrabbamein sem breiðst hefur út til eitla og KPS  $\geq$  80%. Eftir flokkun í samræmi við fjölda jákvæðra eitla (1-3, 4+) var 1.491 sjúklingi raðað með slembivali og fengu þeir annaðhvort dócetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>, sem gefið var 1 klst. eftir gjöf 50 mg/m<sup>2</sup> af doxórúbisíni og 500 mg/m<sup>2</sup> af cýklófosfamíði (TAC hópur) eða 50 mg/m<sup>2</sup> af doxórúbisíni og í kjölfar þess 500 mg/m<sup>2</sup> af flúorúrasíli og 500 mg/m<sup>2</sup> af cýklófosfamíði (FAC hópur). Báðar lyfjameðferðir voru gefnar einu sinni á 3 vikna fresti í 6 meðferðarlotum. Dócetaxel var gefið með innrennsli á 1 klst., öll önnur lyf voru gefin með inndælingu í bláæð á degi 1. G-CSF var gefið sem seinni forvörn sjúklingum sem fengu alvarlega daufkyrningafæð (daufkyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita, langvarandi daufkyrningafæð eða sýkingu). Sjúklingum í TAC hópnun var gefið fyrirbyggjandi sýklalyf, cíprófloxacín 500 mg til inntöku tvisvar sinnum á dag í 10 daga og var lyfjagjöf hafin á degi 5 í hverri meðferðarlotu eða sambærilegt lyf. Eftir að síðustu meðferðarlotu með krabbameinslyfjum lauk var sjúklingum, sem voru með jákvæða estrógen og/eða prógesterón viðtaka, gefið 20 mg af tamoxifen daglega í allt að 5 ár í báðum meðferðarhópnum. Til viðbótar var geislameðferð beitt í samræmi við leiðbeiningar sem voru í gildi á þeim stofnunum sem tóku þátt í rannsókninni og var hún notuð á 69% þeirra sjúklinga, sem fengu TAC og á 72% þeirra sjúklinga, sem fengu FAC.

Gerðar voru tvær milligreiningar (interim analysis) og ein lokagreining. Fyrri milligreiningin var ráðgerð 3 árum eftir þann dag sem helmingur þeirra sem skráðir voru í rannsóknina höfðu lokið þátttöku. Seinni milligreiningin var gerð eftir að greint hafði verið frá í heild 400 tilvikum sjúkdómsfrírrar lifunar, sem varð til þess að miðgildi eftirfylgni var 55 mánuðir. Lokagreiningin var gerð þegar allir sjúklingar höfðu mætt í 10 ára eftirfylgniheimsókn (nema þeir hefðu áður náð sjúkdómsfrírrar lifun eða ekki hefði verið hægt að hafa upp á þeim til eftirfylgni). Lifun án sjúkdóms var aðalendapunktur og heildarlifun var aukaendapunktur.

Lokagreining var gerð með raunmiðgildi eftirfylgni sem var 96 mánuðir. Sýnt var fram á marktækt lengri lifun án sjúkdóms hjá TAC hópnun samanborið við FAC hópin. Tíðni endurkomu sjúkdómsins eftir 10 ár var lægri hjá sjúklingum sem fengu TAC samanborið við þá sem fengu FAC (39% á móti 45%), þ.e. lækkun á raunáhættu var 6% ( $p = 0,0043$ ). Heildarlifun eftir 10 ár var einnig marktækt meiri hjá þeim sem fengu TAC samanborið við þá sem fengu FAC (76% á móti 69%), þ.e. lækkun á raunáhættu á dauðsfalli var 7% ( $p = 0,002$ ). Þar sem ávinningurinn sem kom fram hjá sjúklingum með útbreiðslu til 4 eða fleiri eitla var ekki tölfræðilega marktækur, með tilliti sjúkdómsfrírrar lifunar og heildarlifunar, sýndi lokagreiningin ekki fullkomlega fram á jákvætt hlutfall ávinnings/áhættu af TAC meðferð, hjá sjúklingum með útbreiðslu til 4 eða fleiri eitla.

Í heildina sýndu niðurstöður rannsóknarinnar jákvætt hlutfall milli ávinnings og áhættu TAC meðferðar samanborið við FAC meðferð.

Gerð var greining á undirhópum sjúklinga í TAC-meðferð samkvæmt fyrirfram skilgreindum þáttum sem hafa áhrif á batahorfur.

Undirhópar	Fjöldi sjúklinga	Lifun án sjúkdóms			Heildarlifun		
		Áhættu-hlutfall*	95% CI	p =	Áhættu-hlutfall*	95% CI	p =
<b>Fjöldi jákvæðra eitla</b>							
Alls	745	0,80	0,68-0,93	0,004	0,74	0,61-0,90	0,020

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

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

### Sjúklingar með skurðtækt brjóstakrabbamein sem ekki hefur breiðst út til eitla og uppfylla skilyrði um meðferð með krabbameinslyfjum (GEICAM 9805)

Upplýsingar úr fjölsetra, opinni slembivalrannsókn styðja notkun Docetaxels sem viðbótarmeðferð hjá sjúklingum með skurðtækt brjóstakrabbamein sem ekki hefur breiðst út til eitla og uppfylla skilyrði um meðferð með krabbameinslyfjum. 1.060 sjúklingum var raðað með slembivali og fengu þeir annaðhvort dócetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>, sem gefið var 1 klst. eftir gjöf 50 mg/m<sup>2</sup> af doxórúbisíni og 500 mg/m<sup>2</sup> af cýklófosfamíði (539 sjúklingar í TAC hópnum) eða 50 mg/m<sup>2</sup> af doxórúbisíni og í kjölfar þess 500 mg/m<sup>2</sup> af flúorúrásíli og 500 mg/m<sup>2</sup> af cýklófosfamíði (521 sjúklingur í FAC hópnum), sem fyrirbyggjandi meðferð sjúklinga með skurðtækt brjóstakrabbamein með mikla hættu á bakslagi samkvæmt 1998 St. Gallen viðmiði (stærð æxlis >2 cm og/eða neikvætt ER og PR og/eða há vefjafræðileg/kjarna gráða (gráða 2 til 3) og/eða undir 35 ára að aldri). Báðar lyfjameðferðir voru gefnar einu sinni á 3 vikna fresti í 6 meðferðarlotum. Dócetaxel var gefið með innrennsli á 1 klst., öll önnur lyf voru gefin með inndælingu í bláæð á degi 1 á þriggja vikna fresti. Meðferð með G-CSF í fyrirbyggjandi augnarmiði var gert að skilyrði hjá TAC hópnum eftir að 230 sjúklingum var slembiraðað. Tíðni daufkyrningafæðar, daufkyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita og sýkingar í tengslum við daufkyrningafæð lækkaði hjá sjúklingum sem fengu fyrirbyggjandi meðferð með G-CSF (sjá kafla 4.8). Eftir að síðustu meðferðarlotu með krabbameinslyfjum lauk var sjúklingum, sem voru með jákvæða estrógen og/eða prógesterón viðtaka, gefið 20 mg af tamoxífeni daglega í allt að 5 ár í báðum meðferðarhópnum. Til viðbótar var geislameðferð beitt í samræmi við leiðbeiningar sem voru í gildi á þeim stofnunum sem tóku þátt í rannsókninni og var hún notuð á 57,3% þeirra sjúklinga, sem fengu TAC og á 51,2% þeirra sjúklinga, sem fengu FAC.

Frumgreining og uppfærð greining var gerð. Frumgreiningin var gerð þegar öllum sjúklingum hafði verið fylgt eftir í meira en 5 ár (miðgildi eftirfylgni var 77 mánuðir). Uppfærða greiningin var gerð þegar allir sjúklingar höfðu höfðu mætt í 10 ára eftirfylgniheimsókn (miðgildi eftirfylgni var 10 ár og 5 mánuðir) (nema þeir hefðu áður náð sjúkdómsfrírri lifun eða ekki hafði verið hægt að hafa upp á þeim til eftirfylgni). Sjúkdómsfrí lifun var aðalendapunktur og heildarlifun var aukaendapunktur.

Við 77 mánaða miðgildi eftirfylgni var sýnt fram á marktækt lengri lifun án sjúkdóms hjá TAC hópnum samanborið við FAC hópinn. Tíðni endurkomu sjúkdómsins var 32% lægri hjá sjúklingum sem fengu TAC samanborið við þá sem fengu FAC (áhættuhlutfall = 0,68, 95% öryggismörk (0,49-0,93), p = 0,01). Við 10 ára og 5 mánaða miðgildi eftirfylgni var 16,5% minnkuð hættu á bakslagi hjá sjúklingum sem fengu TAC samanborið við þá sem fengu FAC (áhættuhlutfall = 0,84, 95% CI (0,65-1,08), p = 0,1646). Niðurstöður með tilliti til sjúkdómsfrírrar lifunar voru ekki tölfæðilega marktækar en þó var jákvæð tilhneiging TAC í hag.

Við 77 mánaða miðgildi eftirfylgni var heildarlifun lengri hjá TAC hópnum, hættu á dauðsfalli 24% minni, samanborið við FAC (áhættuhlutfall = 0,76, 95% öryggismörk (0,46-1,26, p = 0,29). Hinsvegar var ekki marktækur munur á dreifingu heildarlifunar á milli hópanna tveggja. Við 10 ára og 5 mánaða miðgildi eftirfylgni, var hættu á dauðsfalli 9% minni samanborið við þá sem fengu FAC (áhættuhlutfall = 0,91, 95% CI (0,63-1,32)). Við 8 ára eftirfylgniheimsókn var lifunarhlutfallið 93,7% í TAC hópnum og 91,4% í FAC hópnum, og við 10 ára eftirfylgniheimsókn var það 91,3% í TAC hópnum og 89% í FAC hópnum.

Jákvætt hlutfall ávinnings og áhættu fyrir TAC samanborið við FAC hélst óbreytt.

Í frumgreiningunni (við 77 mánaða miðgildi eftirfylgni) var gerð greining á undirhópum sjúklinga í TAC-meðferð samkvæmt fyrirfram skilgreindum þáttum sem hafa áhrif á batahorfur (sjá töflu fyrir neðan):

### Greining á undirhópum – rannsókn á viðbótarmeðferð sjúklinga með brjóstakrabbamein sem ekki hefur breiðst út til eitla (Greining samkvæmt meðferðaráætlun)



Undirhópur sjúklinga	Fjöldi sjúklinga í TAC hópi	Lifun án sjúkdóms	
		Áhættuhlutfall*	95% öryggismörk
<b>Alls</b>	539	0,68	0,49-0,93
<b>Aldurshópur 1</b>			
<50 ára	260	0,67	0,43-1,05
≥50 ára	279	0,67	0,43-1,05
<b>Aldurshópur 2</b>			
<35 ára	42	0,31	0,11-0,89
≥35 ára	497	0,73	0,52-1,01
<b>Staða hormónaviðtaka</b>			
Neikvæðir	195	0,7	0,45-1,1
Jákvæðir	344	0,62	0,4-0,97
<b>Stærð æxlis</b>			
≤2 cm	285	0,69	0,43-1,1
>2 cm	254	0,68	0,45-1,04
<b>Gráðun vefjagreiningar</b>			
Gráða 1 (inniheldur gráðu sem ekki var metin)	64	0,79	0,24-2,6
Gráða 2	216	0,77	0,46-1,3
Gráða 3	259	0,59	0,39-0,9
<b>Staða tíðahvarfa</b>			
Fyrir tíðahvörf	285	0,64	0,40-1
Eftir tíðahvörf	254	0,72	0,47-1,12

\*áhættuhlutfall (TAC/FAC) undir 1 bendir til að TAC tengist lengri lifun án sjúkdóms borið saman við FAC.

Könnunargreining á undirhópum með tilliti til lifunar án sjúkdóms hjá sjúklingum sem standast 2009 St. Gallen skilyrðin fyrir krabbameinslyfjameðferð – (ITT þýði) var gerð og er sett fram hér fyrir neðan

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

TAC = dócetaxel, doxórubicín og cýclófosfamíð

FAC = 5-flúoróúrasíl, doxórubicín og cýclófosfamíð

CI = öryggismörk; EF = estrógen viðtaki

PR = prógesterón viðtaki

<sup>a</sup>ER/PR-neikvæðir eða Gráða 3 eða stærð æxlis >5 cm

Áhættuhlutfall var metið með Cox hlutfallslegu áhættulíkani með meðferðarhópinum sem þáttinn.

*Docetaxel gefið eitt sér*

Gerðar hafa verið tvær 3. stigs samanburðarrannsóknir með slembivali, þar sem ráðlagður skammtur af dócetaxeli, 100 mg/m<sup>2</sup> líkamsyfirborðs, var gefinn á þriggja vikna fresti. Sjúklingarnir voru með brjóstakrabbamein með meinvörpum. Þátttakendur í rannsóknunum voru annars vegar 326 sjúklingar,

sem höfðu áður verið meðhöndlaðir með alkýlerandi efnum án árangurs og hins vegar 392 sjúklingar, sem höfðu áður verið meðhöndlaðir með antracyklínnum án árangurs.

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

Hjá sjúklingum, sem höfðu verið meðhöndlaðir með antracyklínnum án árangurs, var gerður samanburður á dócetaxeli og mítómýsín C og vínblastíni (12 mg/m<sup>2</sup> á 6 vikna fresti og 6 mg/m<sup>2</sup> á 3 vikna fresti). Dócetaxel jók svörunartíðni (33% samanborið við 12%,  $p < 0,0001$ ), lengdi tíma þar til sjúkdómurinn tók að versna (19 vikur samanborið við 11 vikur,  $p = 0,0004$ ) og sjúklingar lifðu lengur (11 mánuði samanborið við 9 mánuði,  $p = 0,01$ ).

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

Opin, fjölsetra, 3. stigs rannsókn með slembivali var gerð til að bera saman meðferð með dócetaxeli einu sér og paclitaxeli við meðferð á langt gengnu brjóstakrabbameini hjá sjúklingum þar sem antracyklín hafði verið notað við fyrri meðferð. Alls var 449 sjúklingum raðað með slembivali og fengu þeir annaðhvort 100 mg/m<sup>2</sup> skammt af dócetaxeli einu sér, sem gefið var með innrennsli á 1 klst. eða 175 mg/m<sup>2</sup> skammt af paclitaxeli, sem gefið var með innrennsli á 3 klst. Báðar meðferðir voru gefnar á 3 vikna fresti.

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

#### *Docetaxel gefið ásamt doxórúbisíni*

Gerð hefur verið ein stór 3. stigs slembivalrannsókn á 429 sjúklingum með krabbamein með meinvörpum sem ekki höfðu áður verið meðhöndlaðir með krabbameinslyfjum. Ýmist var doxórúbisín gefið (50 mg/m<sup>2</sup>) ásamt dócetaxeli (75 mg/m<sup>2</sup>) (AT hópur) eða doxórúbisín (60 mg/m<sup>2</sup>) ásamt cýklófosfamíði (600 mg/m<sup>2</sup>) (AC hópur). Í báðum tilvikum voru lyfin gefin á degi 1 á þriggja vikna fresti.

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

Í þessari rannsókn var tíðni alvarlegrar daufkyrningafæðar meiri hjá AT hópnum en hjá AC hópnum (90% samanborið við 68,6%), einnig daufkyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita (33,3% samanborið við 10%), sýking (8% samanborið við 2,4%), niðurgangur (7,5% samanborið við 1,4%), þröttleysi (8,5% samanborið við 2,4%) og verkir (2,8% samanborið við 0%). Á hinn bóginn var tíðni alvarlegs blóðleysis meiri hjá AC hópnum en hjá AT hópnum (15,8% samanborið við 8,5%) og auk þess var tíðni alvarlegra eiturvekana á hjarta meiri: Hjartabilun (3,8% samanborið við 2,8%), heildarminnkun fráfallsbrots vinstra slegils (LVEF)  $\geq 20\%$  (13,1% samanborið við 6,1%), heildar minnkun LVEF  $\geq 30\%$  (6,2% samanborið við 1,1%). Einn sjúklingur úr AT hópnum lést vegna

eiturverkana (vegna hjartabilunar) og 4 sjúklingar úr AC hópnum (einn vegna sýklasóttarlosts og þrjú vegna hjartabilunar).

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

#### *Docetaxel gefið ásamt trastuzumabi*

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

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

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

<sup>1</sup>Greining að fullu ákveðin („intent-to-treat”)

<sup>2</sup> Áætlað miðgildi lifunar

#### *Docetaxel gefið ásamt capecítabíni*

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

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

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

Í 3. stigs rannsókn, sem gerð var á sjúklingum sem höfðu áður fengið meðferð, var sá tími sem leið þar til sjúkdómurinn versnaði (12,3 vikur samanborið við 7 vikur) sem og heildarlífúmi marktækt lengri hjá þeim sem gefið var dócetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> samanborið við þá sem fengu bestu stuðningsmeðferð. Hlutfall 1 árs lifunar þeirra sem fengu dócetaxel var marktækt hærra (40%) en þeirra sem fengu bestu stuðningsmeðferð (16%). Sjúklingar sem meðhöndlaðir voru með 75 mg/m<sup>2</sup> af dócetaxeli notuðu minna af verkjalyfjum af morfínflokki (p < 0,01), öðrum verkjalyfjum en af morfínflokki (p < 0,01), öðrum sjúkdómstengdum lyfjum (p = 0,06) og geislameðferð (p < 0,01) samanborið við þá sem fengu bestu stuðningsmeðferð.

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

### *Docetaxel gefið ásamt platínusamböndum sjúklingum sem hafa ekki áður fengið meðferð með krabbameinslyfjum*

Í 3. stigs rannsókn var 1.218 sjúklingum með IIIB eða IV stigs óskurðtækt lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð og KPS 70% eða hærra og höfðu ekki áður fengið krabbameinslyfjameðferð við þessum sjúkdómum, skipt með slembivali og gefið dócetaxel (T) 75 mg/m<sup>2</sup> með innrennsli á 1 klst. sem var strax fylgt eftir með cisplatíni (Cis) 75 mg/m<sup>2</sup> gefnu á 30-60 mínútum á þriggja vikna fresti (TCis); dócetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> gefið með innrennsli á 1 klst. ásamt karbóplatíni (AUC 6 mg/ml. mín.) gefnu á 30-60 mínútum á 3 vikna fresti, eða gefið var vínórelbín (V) 25 mg/m<sup>2</sup> á 6-10 mínútum daga 1, 8, 15, 22 og fylgt eftir með cisplatíni 100 mg/m<sup>2</sup> sem gefið var fyrsta dag hvorrar meðferðarlotu og endurtekið á 4 vikna fresti (VCis).

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

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

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

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

Hvorki var hægt að sanna jafngilda verkun né að verkun með dócetaxel og karbóplatíni sé ekki lakari samanborið við viðmiðunarmeðferð með VCis (vínórelbín og cisplatín).

### Blöðruhálskirtilskrabbamein

### Blöðruhálskirtilskrabbamein með meinvörpum sem svarar ekki hormónahvarfsmeðferð

Öryggi og verkun dócetaxels sem gefið er ásamt prednisóni eða prednisólóni sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum, sem svarar ekki hormónahvarfsmeðferð, var metin í 3. stigs fjölsetra rannsókn með slembivali (TAX 327). Alls var 1.006 sjúklingum með KPS  $\geq$  60 skipt með slembivali í eftirfarandi meðferðarhópa:

- Dócetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> gefið á 3 vikna fresti í 10 skipti.
- Dócetaxel 30 mg/m<sup>2</sup> gefið vikulega fyrstu 5 vikurnar á 6 vikna tímabili í 5 skipti.
- Mítóxantrón 12 mg/m<sup>2</sup> gefið á 3 vikna fresti í 10 skipti.

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

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

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

†Lagskipt raðprófanaskrá

\*Upphaf tölfræðilegrar marktækni = 0,0175

\*\*Blöðruhálskirtils sértækur mótefnavaki

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

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

### Hormónaháð blöðruhálskirtilskrabbamein með meinvörpum

#### *STAMPEDE rannsóknin*

Öryggi og verkun dócetaxels sem gefið var samhliða hefðbundinni meðferð (andrógenbælandi meðferð) hjá sjúklingum sem voru með hormónaháð mjög áhættusamt staðbundið langt gengið blöðruhálskirtilskrabbamein eða hormónaháð blöðruhálskirtilskrabbamein með meinvörpum, var metin í slembiraðaðri fjölsetra, fjölarma, stigskiptri rannsókn með samfelldu II/III. stigi (STAMPEDE – MRC PR08). Alls var 1.776 karlkyns sjúklingum skipt í meðferðahópana sem áhugi var á að skoða:

- Hefðbundin meðferð + dócetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> gefið á 3 vikna fresti í 6 meðferðarlotur
- Eingöngu hefðbundin meðferð

Dócetaxel var gefið í samsetningu með prednisóni eða prednisólóni 5 mg tvisvar sinnum á dag, samfellt.

Á meðal 1.776 sjúklinganna sem var slembiraðað voru 1.086 (61%) með sjúkdóm með meinvörpum, 362 fengu dócetaxel ásamt hefðbundinni meðferð, 724 fengu eingöngu hefðbundna meðferð.

Hjá þessum sjúklingum með blöðruhálskirtilskrabbamein með meinvörpum var miðgildi heildarlifunar marktækt lengra hjá hópnum sem fékk dócetaxel meðferð en hjá hópnum sem fékk eingöngu hefðbundna meðferð, þar sem miðgildi heildarlifunar var 19 mánuðum lengra með því að bæta dócetaxeli við hefðbunda meðferð (HR = 0,76, 95% CI = 0,62-0,92, p=0,005).

Í eftirfarandi töflu eru teknar saman niðurstöður varðandi verkun hjá sjúklingum með blöðruhálskirtilskrabbamein með meinvörpum fyrir dócetaxel hópinn í samanburði við viðmiðunarhópinn.

Verkun dócetaxels í samsetningu með prednisóni eða prednisólóni ásamt hefðbundinni meðferð við meðferð sjúklinga með hormónanæmt blöðruhálskirtilskrabbamein með meinvörpum (STAMPEDE)

Endapunktur	Dócetaxel + hefðbundin meðferð	Eingöngu hefðbundin meðferð
Fjöldi sjúklinga með blöðruhálskirtilskrabbamein með meinvörpum	362	724
Miðgildi heildarlifunar (mánuðir)	62 51-73	43 40-48
<b>95% CI</b>		
Aðlagð áhættuhlutfall		0,76
95% CI		(0,62-0,92)
p-gildi <sup>a</sup>		0,005
Lifun án meðferðarþrots <sup>b</sup>		
Miðgildi (mánuðir)	20,4	12
95% CI	16,8-25,2	9,6-12
Aðlagð áhættuhlutfall		0,66
95% CI		(0,57-0,76)
p-gildi <sup>a</sup>		< 0,001

<sup>a</sup> p-gildið var reiknað út frá prófi á sennileikahlutfalli og aðlagð fyrir alla lagskipta þætti (fyrir utan setur og fyrirhugaða hormónameðferð) og lagskipt eftir tímabili rannsóknar

<sup>b</sup> Lifun án meðferðarþrots: tími frá slembiröðun að fyrstu vísbendingum um að minnsta kosti eitt af eftirtöldu: lífefnafræðilegt meðferðarþrot (skilgreint sem hækkun á PSA um 50% yfir lágildi innan 24 vikna og yfir 4 ng/ml og staðfest með endurprófun eða meðferð), versnun sem er annaðhvort staðbundin, í eitlum eða í fjarlægum meinvörpum, tilvik sem tengjast stoðkerfi eða dauði vegna blöðruhálskirtilskrabbameins.

#### CHAARTED rannsóknin

Öryggi og verkun dócetaxels sem gefið var í upphafi andrógenbælandi meðferðar hjá sjúklingum með hormónaháð blöðruhálskirtilskrabbamein með meinvörpum var metið í 3. stigs fjölsetra rannsókn með slembivali (CHARTEED). Alls var 790 karlkyns sjúklingum skipt í 2 meðferðarhópa:

- Andrógenbælandi meðferð + dócetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> gefið í upphafi andrógenbælandi meðferðar, á 3 vikna fresti í 6 meðferðarlotur
- Eingöngu andrógenbælandi meðferð

Miðgildi heildarlifunar var marktækt lengri í dócetaxel meðferðarhópnum en í hópnum sem fékk eingöngu andrógenbælandi meðferð, þar sem miðgildi heildarlifunar var 13,6 mánuðum lengra þegar dócetaxeli var bætt við andrógenbælandi meðferð (HR = 0,61, 95% CI = 0,47-0,80, p=0,0003).

Í eftirfarandi töflu eru teknar saman niðurstöður á verkun í dócetaxel hópnum í samanburði við viðmiðunarhópinn.

Verkun dócetaxels og andrógenbælandi meðferðar hjá sjúklingum með hormónanæmt blöðruhálskirtilskrabbamein með meinvörpum (CHAARTED)

Endapunktur	Dócetaxel + andrógenbælandi meðferð	Eingöngu andrógenbælandi meðferð
Fjöldi sjúklinga	397	393
Miðgildi heildarlifunar (mánuðir)		
Allir sjúklingar	57,6	44,0
95% CI	49,1-72,8	34,4-49,1
Aðlagð áhættuhlutfall	0,61	--
95% CI	(0,47-0,80)	--
p-gildi <sup>a</sup>	0,0003	--
Lifun án versnunar sjúkdóms		
Miðgildi (mánuðir)	19,8	11,6
95% CI	16,7-22,8	10,8-14,3
Aðlagð áhættuhlutfall	0,60	--
95% CI	0,51-0,72	--
p-gildi*	P<0,0001	--
PSA svörun** eftir 6 mánuði – N(%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p-gildi <sup>a*</sup>	<0,0001	--
PSA svörun** eftir 12 mánuði – N(%)	110 (27,7)	66 (16,8)
p-gildi <sup>a*</sup>	<0,0001	--
Tími að blöðruhálskirtilskrabbameini sem svarar ekki hormónahvarfsmeðferð <sup>b</sup>		
Miðgildi (mánuðir)	20,2	11,7
95% CI	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Aðlagð áhættuhlutfall	0,61	--
95% CI	(0,51-0,72)	--
p-gildi <sup>a*</sup>	<0,0001	--
Tími að klínískri versnun <sup>c</sup>		
Miðgildi (mánuðir)	33,0	19,8
95% CI	(27,3-41,2)	(17,9-22,8)
Aðlagð áhættuhlutfall	0,61	--
95% CI	(0,50-0,75)	--
p-gildi <sup>a*</sup>	<0,0001	--

<sup>a</sup> Breytur fyrir tíma að tilviki: Lagskipt log-rank próf.

Breytur fyrir svörunartíðni: Fishers Exact próf.

\* p-gildi fyrir lýsandi markmið.

\*\* PSA svörun: svörun fyrir sértækan mótefnavaka blöðruhálskirtils (Prostate-Specific Antigen response): PSA gildi sem mælist <0.2 ng/ml í tveimur mælingum í röð sem eru gerðar með að minnsta kosti 4 vikna millibili.

<sup>b</sup> Tími að blöðruhálskirtilskrabbameini sem svarar ekki hormónahvarfsmeðferð = tími frá slembiröðun að PSA versnun eða klínískri versnun (t.d. aukning á beinmeinvörpum með einkennum, versnun varðandi RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) skilyrði eða klínísk versnun vegna krabbameins samkvæmt mati rannsakanda), hvort sem kemur fyrir fram.

<sup>c</sup> Tíminn að klínískri versnun = tíminn frá slembun að klínískri versnun (t.d. aukning á beinmeinvörpum með einkennum, versnun varðandi RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) skilyrði eða klínísk versnun vegna krabbameins samkvæmt mati rannsakanda).

### Kirtilkrabbamein í maga

Fjölsetra, opin rannsókn með slembivali var gerð til að meta öryggi og verkun dócetaxels við meðferð á sjúklingum með kirtilkrabbamein í maga með meinvörpum, þar með talið kirtilkrabbamein á mótum maga og vélindis, sem höfðu ekki áður fengið meðferð með krabbameinslyfjum við sjúkdómi með meinvörpum. Alls voru 445 sjúklingar, sem voru með KPS > 70, meðhöndlaðir annaðhvort með dócetaxeli (T) (75 mg/m<sup>2</sup> á degi 1) ásamt cisplatíni (C) (75 mg/m<sup>2</sup> á degi 1) og 5-flúorúrasíli (F) (750 mg/m<sup>2</sup> á dag í 5 daga) eða með cisplatíni (100 mg/m<sup>2</sup> á degi 1) og 5-flúorúrasíli (1.000 mg/m<sup>2</sup> á dag í 5 daga). Lengd meðferðarlota var 3 vikur fyrir þá sem fengu TCF og 4 vikur fyrir þá sem fengu CF. Miðgildi þess fjölda meðferðarlota sem gefnar voru sjúklingum var 6 (á bilinu 1-16) hjá þeim sem fengu TCF samanborið við 4 (á bilinu 1-12) hjá þeim sem fengu CF. Tíminn þar til sjúkdómurinn versnaði (TTP) var aðal endapunktur. Hættan á því að sjúkdómurinn versnaði minnkaði um 32,1% og var tengdur marktækt lengri TTP (p = 0,0004) sem var betri í TCF-hópnum. Heildarlífur var einnig marktækt lengri (p = 0,0201) sem var meiri í TCF-hópnum og hætta á dauðsfalli minnkaði um 22,7%. Niðurstöður verkunar eru dregnar saman í eftirfarandi töflu:

Verkun dócetaxels við meðferð sjúklinga með kirtilkrabbamein í maga

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

\* Ólagskipt raðprófanaskrá

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

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

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

### Krabbamein á höfði og hálsi



- Upphafskrabbameinslyfjameðferð og geislameðferð í kjölfarið (TAX 323)  
Öryggi og verkun dócetaxels við upphafsmeðferð hjá sjúklingum með flöguþekjukrabbamein á höfði og hálsi (SCCHN) var metið í III. stigs, fjölsetra, opinni, slembivals rannsókn (TAX 323). Í þeirri rannsókn var 358 sjúklingum, með óskurðtækt, staðbundið langt gengið krabbamein á hálsi og höfði og WHO frammistöðumat 0 eða 1, skipt í tvo meðferðararma með slembivali. Sjúklingar í dócetaxel arminum fengu dócetaxel (T) 75 mg/m<sup>2</sup>, síðan cisplatíni (P) 75 mg/m<sup>2</sup> og í kjölfarið 750 mg/m<sup>2</sup> á sólarhring af 5-flúoróúrasíli (F), með stöðugu innrennsli í 5 sólarhringa. Þessi meðferð var endurtekin á 3 vikna fresti í 4 meðferðarlotum, svo framarlega sem það mátti að minnsta kosti merkja smá svörun ( $\geq 25\%$  minnkun á tvívíddarmælingum á stærð æxlisins) eftir tvær meðferðarlotur. Í lok krabbameinslyfjameðferðarinnar, eftir lágmark 4 vikna hlé og hámark 7 vikna hlé, fengu þeir sjúklingar sem ekki höfðu fengið versnun á sjúkdómi, geislameðferð í 7 vikur samkvæmt gildandi leiðbeiningum á viðkomandi stofnun (TPF/RT). Sjúklingar í samanburðararmi fengu 100 mg/m<sup>2</sup> cisplatín (P) og í kjölfarið 1000 mg/m<sup>2</sup> á sólarhring af 5-flúoróúrasíli (F), með stöðugu innrennsli í 5 sólarhringa. Þessi meðferð var endurtekin á 3 vikna fresti í 4 meðferðarlotum, svo framarlega sem það mátti að minnsta kosti merkja smá svörun ( $\geq 25\%$  minnkun á tvívíddarmælingum á stærð æxlisins) eftir tvær meðferðarlotur. Í lok krabbameinslyfjameðferðarinnar, eftir lágmark 4 vikna hlé og hámark 7 vikna hlé, fengu þeir sjúklingar, sem ekki höfðu fengið versnun á sjúkdómi, geislameðferð í 7 vikur samkvæmt gildandi leiðbeiningum á viðkomandi stofnun (PF/RT). Staðbundin geislameðferð var gefin annaðhvort á venjulegan hátt (1,8 Gy-2,0 Gy, einu sinni á dag, fimm daga vikunnar þar til heildarskammtur var 66-70 Gy) eða hraðmeðferð (accelerated) /stórir (hyperfractionated) geislaskammtar (tvisvar á dag, með að minnsta kosti 6 klst. millibili, 5 daga vikunnar). Ráðlagður heildargeislaskammtur í hraðmeðferð var 70 Gy og 74 Gy við háskammtageislameðferð. Heimilt var að fjarlægja æxli með skurðaðgerð eftir krabbameinslyfjameðferðina, hvort sem var fyrir eða eftir geislameðferð. Sjúklingarnir í TPF arminum fengu fyrirbyggjandi sýklalyfjameðferð með ciprófloxasíni 500 mg til inntöku tvisvar á dag í 10 daga sem byrjaði á 5. degi hvernar meðferðarlotu, eða samsvarandi sýklalyfjameðferð. Aðalendapunktur þessarar rannsóknar, lifun án versunar sjúkdóms, var marktækt lengri í TPF arminum en PF arminum,  $p = 0,0042$  (miðgildi lifunar án versunar sjúkdóms: 11,4 mánuðir hjá TPF armi og 8,3 mánuðir hjá PF armi) þar sem miðgildi heildareftirfylgnitíma var 33,7 mánuðir. Miðgildi heildarlifunar var einnig marktækt lengra hjá TPF arminum en hjá PF arminum (miðgildi heildarlifunar: 18,6 mánuðir í TPF arminum á móti 14,5 mánuðum í PF arminum) með 28% lækkun á dánartíðni,  $p = 0,0128$ . Niðurstöður um verkun eru sýndar í töflunni hér fyrir neðan:

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

Endapunktur	<b>Dócetaxel + Cis +5-FU</b> <b>n = 177</b>	<b>Cis +5-FU</b> <b>n = 181</b>
Miðgildi lifunartíma án versunar sjúkdóms (mánuðir) (95% CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,70 (0,55-0,89)	
*p-gildi	0,0042	
Miðgildi lifunartíma (mánuðir) (95% CI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,72 (0,56-0,93)	
**p-gildi	0,0128	
Besta heildarhlutfall svörunar við krabbameinslyfjameðferð (%) (95% CI)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
***p-gildi	0,006	

Besta heildarhlutfall svörunar við meðferð samkvæmt rannsóknaráætlun [krabbameinslyfjameðferð +/- geislameðferð] (%) (95% CI) ***p-gildi	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
	0,006	
Miðgildi tíma sem svörun við krabbameinslyfjameðferð ± geislameðferð varir (mánuðir) (95% CI) Áhættuhlutfall (95% CI) **p-gildi	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-1,4)
	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

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

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

\*\* Log rank próf

\*\*\* Chi-square próf

#### Mælistærðir lífsgæða

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

#### Mælistærðir klíníks ávinnings

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

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

Sjúklingar í báðum meðferðarörmum áttu að fá 7 vikna meðferð með CRT í kjölfar upphafskrabbameinslyfjameðferðar innan 3 vikna og ekki seinna en 8 vikum eftir að síðasta meðferðarlota hófst (dagur 22 til dagur 56 í síðustu meðferðarlotunni). Meðan á geislameðferð stóð var carboplatín (AUC 1,5) gefið vikulega sem innrennsli á 1 klst., ekki voru gefnir fleiri en 7 skammtar. Geislunin var gefin með háspennutæki (megavoltage equipment) einu sinni á dag (2 Gy á dag, 5 daga vikunnar í 7 vikur, heildarskammtur 70-72 Gy). Heimilt var að skera upp á frumæxlisstað

(primary site) og/eða hálsi hvenær sem var eftir CRT. Allir sjúklingarnir í dócetaxel arminum fengu fyrirbyggjandi sýklalyfjameðferð. Aðalendapunktur þessarar rannsóknar, heildarlifun, var marktækt lengri (log-rank próf,  $p = 0,0058$ ) hjá þeim sem fengu dócetaxel en PF arminum (miðgildi heildarlifunar: 70,6 mánuðir hjá TPF armi og 30,1 mánuðir hjá PF armi) með 30% lækun á dánartíðni borið saman við PF (áhættuhlutfall (HR) = 0,70, 95% öryggismörk (CI) = 0,54-0,90) þar sem miðgildi heildareftirfylgnitíma var 41,9 mánuðir. Annar endapunktur, lifun án versnunar sjúkdóms, sýndi 29% lægri líkur á versnun eða dauðsfalli og 22 mánaða lengri lifun án versnunar sjúkdóms (35 mánuðir fyrir TPF og 13,1 fyrir PF). Þetta var einnig tölfræðilega marktækt með áhættuhlutfall 0,71; 95% CI 0,56-0,90; log-rank próf  $p = 0,004$ . Niðurstöður um verkun eru sýndar í töflunni hér fyrir neðan:

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

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

Áhættuhlutfall undir 1 dócetaxel + cisplatín + flúoróúrasíl meðferðinni í vil

\* Óleiðrétt log rank próf

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

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

NA: Á ekki við

## Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á dócetaxel hjá öllum undirhópum barna við brjóstakrabbameini, lungnakrabbameini sem er ekki af smáfrumgerð, blöðruhálskirtilskrabbameini, magakrabbameini og krabbameini á höfði og hálsi, að undanskildu minna þroskuðu nefkokskrabbameini af tegund II og III (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## 5.2 Lyfjahvörf

### Frásög

Lyfjahlvörf dócetaxels hafa verið rannsökuð hjá krabbameinssjúklingum eftir gjöf 20-115 mg/m<sup>2</sup> í 1. stigs rannsóknum. Lyfjahlvörf dócetaxels eru ekki skammtaháð og samrýmast þriggja hólfa lyfjahlvarfalíkani með helmingunartíma 4 mín., 36 mín. og 11,1 klst. fyrir  $\alpha$ -,  $\beta$ - og  $\gamma$ -fasana. Síðbúni fasinn er að hluta til vegna þess hversu flæði dócetaxels frá útlægum líkamshlutum er tiltölulega hægt.

### Dreifing

Eftir gjöf 100 mg/m<sup>2</sup> dócetaxels með innrennsli á 1 klst. mældist hámarksþéttni í plasma 3,7  $\mu$ g/ml og var AUC 4,6 klst.  $\mu$ g/ml. Meðalgildi fyrir heildarúthreinsun var 21 l/klst./m<sup>2</sup> og fyrir stöðugt dreifingarrúmmál 113 l. Mismunur heildarúthreinsunar milli einstaklinga er allt að 50%. Dócetaxel er > 95% bundið plasmapróteinum.

### Brotthvarf

Gerð hefur verið rannsókn með <sup>14</sup>C-merktu dócetaxeli á þremur sjúklingum með krabbamein. Dócetaxel skildist bæði út í þvagi og hægðum eftir umbrot vegna óbeinnar ildingar tertbútýl-esterhóps fyrir tilstilli cýtókróm P450 ensímkerfisins. Innan 7 daga höfðu 6% af geislamerktu efni skilist út með þvagi og 75% með hægðum. Um 80% af geislamerktu efni höfðu skilist út í hægðum eftir 48 klst., aðallega í formi eins umbrotsefnis, sem er óvirkt og í minna mæli í formi þriggja annarra umbrotsefna, sem eru einnig óvirk. Auk þess skildist út mjög lítið magn dócetaxels á óbreyttu formi.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Aldur og kyn*

Lyfjahlvörf dócetaxels hafa verið safngreind hjá 577 sjúklingum. Lyfjahlvarfastuðlar, sem áætlaðir voru í líkaninu, voru mjög svipaðir þeim, sem áætlaðir voru í 1. stigs rannsóknum. Lyfjahlvörf dócetaxels eru hvorki háð aldri né kyni sjúklings.

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Hjá örfáum sjúklingum (n = 23), þar sem klínísk efnafræðigögn bentu til þess að lifrarstarfsemi væri lítilsháttar til í meðallagi mikið skert (ALAT og ASAT  $\geq$  1,5 falt yfir efri mörkum meðalgilda og alkalískur fosfatasi  $\geq$  2,5 falt yfir efri mörkum meðalgilda) var lækkun á heildarúthreinsun að meðaltali 27% (sjá kafla 4.2).

#### *Vökvasöfnun*

Væg til í meðallagi mikil vökvasöfnun hafði ekki áhrif á úthreinsun dócetaxels, en engar upplýsingar liggja fyrir um úthreinsun hjá sjúklingum með alvarlega vökvasöfnun.

### Samhliða lyfjagjöf

#### *Doxórúbisín*

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

#### *Capecítabín*

Í 1. stigs rannsókn þar sem áhrif capecítabíns á lyfjahlvörf dócetaxels voru metin og öfugt komu engin áhrif capecítabíns fram á lyfjahlvörf dócetaxels (C<sub>max</sub> og AUC) og dócetaxel hafði engin áhrif á lyfjahlvörf 5'-DFUR, aðalumbrotsefnis capecítabíns.

#### *Cisplatín*

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

#### *Cisplatín og 5-flúoróúrasíl*

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

#### *Prednisón og dexametasón*

Áhrif prednisóns á lyfjahvörf dócetaxels þegar það er gefið með staðlaðri dexametasón lyfjaforgjöf hafa verið rannsökuð hjá 42 sjúklingum.

#### *Prednisón*

Engin áhrif af prednisóni á lyfjahvörf dócetaxels komu í ljós.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Krabbameinsvaldandi áhrif dócetaxels hafa ekki verið rannsökuð.

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

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

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Hettuglas með þykkni:  
Pólýsorbat 80  
Etanól, vatnsfrítt

Hettuglas með leysi:  
Vatn fyrir stungulyf

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

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

### **6.3 Geymsluþol**

- 18 mánuðir.
- Forblönduð lausn: sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 8 klst. þegar efnið var geymt annað hvort við 2°C til 8°C eða stofuhita (læгри en 25°C). Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið tafarlaust. Ef það er ekki notað tafarlaust eru geymslutími og geymsluskilyrði við notkun á ábyrgð notanda og ættu yfirleitt ekki að vera lengri en 24 klst. við 2 til 8°C, nema þynning hafi farið fram með smitgát við stýrðar og gildaðar aðstæður.
- Innrennslislausn: sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 4 klst. þegar efnið var geymt við stofuhita (læгри en 25°C). Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið tafarlaust. Ef það er ekki notað tafarlaust eru geymslutími og geymsluskilyrði við notkun á ábyrgð notanda og ættu yfirleitt ekki að vera lengri en 24 klst. við 2 til 8°C, nema þynning hafi farið fram með smitgát við stýrðar og gildaðar aðstæður.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið ekki við hærri hita en 25°C. Má ekki frjósa.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Um geymsluáðstæður lyfsins eftir þynningu, sjá kafla 6.3.

## 6.5 Gerð íláts og innihald

Í hverri öskju er:

- Eitt hettuglas með þykkni og
- eitt hettuglas með leysi.
- Docetaxel Teva 20 mg/0.72 ml hettuglas  
6 ml hettuglas af gerð I úr glæru gleri með brómóbútýl gúmmítappa og smelluloki.

Í hettuglasinu eru 0,72 ml af 27,73 mg/ml dócetaxel lausn í pólýsorbati 80 (áfyllingarmagn: 24,4 mg/0,88 ml). Þetta áfyllingarmagn var ákvarðað við þróun á Docetaxel Teva til þess að bæta upp vökvamissi við blöndun á forblöndu. Þessi missir er vegna froðumyndunar, vökva sem sest á hliðar glassins og afgangsmagns, sem ekki er hægt að losa úr glasinu. Yfirmagn tryggir að eftir blöndun með öllum meðfylgjandi leysi, fáist minnst 2 ml af forblöndu, sem inniheldur 10 mg/ml af dócetaxeli, samsvarandi því magni, sem gefið er upp á umbúðum með 20 mg hettuglasinu.

### Hettuglas með leysi

6 ml hettuglas af gerð I úr glæru gleri með brómóbútýl gúmmítappa og smelluloki.

Hettuglasið með leysinum inniheldur 1,28 ml af vatni fyrir stungulyf (áfyllingarmagn: 1,71 ml). Blöndun alls innihaldsins úr hettuglasinu með leysinum í saman við innihaldið í hettuglasinu með Docetaxel Teva 20 mg/0.72 ml innrennslisþykkni tryggir 10 mg/ml dócetaxel styrkleika af forblöndu.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

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

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

### Blöndun innrennslislyfs

#### a) Forblöndun Docetaxel Teva (premix) (10 mg dócetaxel/ml)

Ef hettuglösin hafa verið geymd í kæli á að taka þann fjölda Docetaxel Teva pakkninga sem nota á úr kælinum og láta glösin standa við stofuhita (lægri hita en 25°C) í um 5 mínútur.

Notið sprautu með nál og dragið upp við smitgát allt innihald hettuglassins sem inniheldur leysinn fyrir Docetaxel Teva með því að halla hettuglasinu lítið eitt.

Dælið öllu innihaldi sprautunnar í tilsvarende Docetaxel Teva hettuglas.

Fjarlægjið sprautuna og nálinu og blandið í höndunum með því að halla hettuglasinu sitt á hvað í að minnsta kosti 45 sekúndur. Hristið ekki.

Látið hettuglasið með forblöndunni standa við stofuhita (lægri hita en 25°C) í 5 mínútur og athugið síðan hvort lausnin sé einsleit og tær. (Eðlilegt er að froða sé til staðar, jafnvel eftir 5 mínútur, vegna þess að pólýsorbati 80 er í lyfinu).

Forblandan inniheldur 10 mg/ml dócetaxel og á að nota hana strax til blöndunar á innrennslislausn. Hins vegar hefur verið sýnt fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan stöðugleika forblöndunnar í 8 klst., hvort sem hún er geymd við hitastig á milli 2°C og 8°C eða við stofuhita (lægri hita en 25°C).

b) Blöndun innrennslislausnar

Það getur verið nauðsynlegt að nota meira en eitt hettuglas af forblöndu til að fá þann skammt sem sjúklingur þarf. Út frá þeim skammti sem sjúklingur þarf, í mg er, við smitgát, tekið það magn af forblöndu sem inniheldur 10 mg/ml dócetaxel úr þeim fjölda hettuglasa sem þarf. Notið sprautur með kvarða og áföstum nálum. Ef til dæmis á að gefa 140 mg af dócetaxeli þarf að nota 14 ml af dócetaxel forblöndu.

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

Ef gefa á stærri skammt en 200 mg af dócetaxeli, þarf að nota meira magn innrennslisvökva, þannig að styrkur dócetaxels verði ekki meiri en 0,74 mg/ml.

Blandið með því að velta innrennslispokanum eða -flöskunni milli handanna.

Docetaxel Teva innrennslislausn á að gefa með innrennslis á 1 klst. við smitgát, stofuhita (lægri hita en 25°C) og venjulega hóbýlalýsingu og innan 4 klst. eftir blöndun.

Eins og við á um öll önnur lyf sem gefin eru í æð á að skoða Docetaxel Teva forblöndu og innrennslislausn fyrir notkun og lausnum með útfellingum á að henda.

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

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holland

## 8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/09/611/001

## 9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 26. janúar 2010  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 22. júlí 2014

## 10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

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

## 1. HEITI LYFS

Docetaxel Teva 80 mg/2.88 ml innrennslisþykkni og leysir, lausn.

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hverthettuglas af Docetaxel Teva 80 mg/2.88 ml þykkni inniheldur 80 mg docetaxel. Hver ml af þykkni inniheldur 27,73 mg af docetaxeli.

Hjálparefni með þekktu verkun:

Hvert hettuglas af þykkni inniheldur 25,1% (w/w) vatnsfrítt etanól (723 mg af vatnsfríu etanóli).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni og leysir, lausn.

Þykknið er tær, seigfljótandi, gul til gulbrún lausn.

Leysirinn er litlaus lausn.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

#### Brjóstakrabbamein

Docetaxel Teva ásamt doxórúbisíni og cýklófosfamíði er ætlað sem viðbótarmeðferð hjá sjúklingum með

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

Hjá sjúklingum með skurðtækt brjóstakrabbamein sem ekki hefur breiðst til eitla ætti að takmarka viðbótarmeðferð við þá sjúklinga sem uppfylla skilyrði um meðferð með krabbameinslyfjum samkvæmt alþjóðlegum viðmiðum fyrir upphafsmeðferð við brjóstakrabbameini á byrjunarstigi (sjá kafla 5.1).

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

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

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

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



### Lungnakrabbamein, sem er ekki af smáfrumugerð

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

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

### Blöðruhálskirtilskrabbamein

Docetaxel Teva ásamt prednisóni eða prednisólóni er ætlað til meðferðar á sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum, sem svarar ekki hormónahvarfsmeðferð (metastatic castration-resistant prostate cancer).

Docetaxel Teva ásamt andrógenbælandi meðferð (androgen-deprivation therapy) með eða án prednisóns eða prednisólóns er ætlað til meðferðar á sjúklingum með hormónaháð krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum (metastatic hormone-sensitive prostate cancer).

### Kirtilkrabbamein í maga

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

### Krabbamein á höfði og hálsi

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

## **4.2 Skammtar og lyfjagjöf**

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

### Skammtar

Við meðferð á brjóstakrabbameini, lungnakrabbameini, sem er ekki af smáfrumugerð og krabbameini í maga og krabbameini á höfði og hálsi, má beita lyfjaforgjöf með barkstera til inntöku, t.d. dexametasón 16 mg á dag (t.d. 8 mg tvisvar sinnum á dag) í 3 daga og byrjað einum degi fyrir gjöf dócetaxels, svo fremi að lyfjaforgjöfin sé ekki fráþending (sjá kafla 4.4).

Við meðferð á blöðruhálskirtilskrabbameini með meinvörpum, sem svarar ekki hormónahvarfsmeðferð, þar sem samtímis er gefið prednisón eða prednisólón, er mælt með lyfjaforgjöf með 8 mg af dexametasóni til inntöku 12 klst., 3 klst. og 1 klst. fyrir dócetaxelinnrennslið (sjá kafla 4.4).

Við meðferð á hormónaháðu blöðruhálskirtilskrabbameini með meinvörpum, óháð því hvort prednisón eða prednisólón er gefið samtímis, er mælt með lyfjaforgjöf með 8 mg af dexametasóni til inntöku 12 klst., 3 klst. og 1 klst. áður en dócetaxel innrennsli er gefið (sjá kafla 4.4).

Nota má hvítkornavaxtarþátt G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) sem fyrirbyggjandi meðferð til að draga úr hættu á eiturveknum á blóð.

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

### Brjóstakrabbamein

Sem viðbótarmeðferð við skurðtæku brjóstakrabbameini, hvort sem það hefur breiðst til eitla eða ekki, er ráðlagður skammtur af dócetaxeli 75 mg/m<sup>2</sup> sem gefinn er 1 klst. eftir gjöf 50 mg/m<sup>2</sup> af doxórúbisíni og 500 mg/m<sup>2</sup> af cýklófosfamíði á þriggja vikna fresti í 6 meðferðalotum (TAC meðferðaráform) (sjá einnig Breytingar á skömmtum meðan á meðferð stendur).

Við meðferð á sjúklingum með langt gengið brjóstakrabbamein sem er staðbundið eða með meinvörpum er ráðlagður skammtur af dócetaxeli 100 mg/m<sup>2</sup> í eins lyfs meðferð. Þegar lyfið er notað sem fyrsti valkostur eru 75 mg/m<sup>2</sup> af dócetaxeli gefin ásamt doxórúbisíni (50 mg/m<sup>2</sup>).

Þegar lyfið er gefið ásamt trastuzumabi er ráðlagður skammtur af dócetaxeli 100 mg/m<sup>2</sup> á þriggja vikna fresti og er trastuzumab gefið einu sinni í viku. Í grundvallarrannsókn var dócetaxel fyrst gefið með innrennsli daginn eftir að fyrsti skammturinn af trastuzumabi var gefinn. Síðari dócetaxel skammtarnir voru gefnir strax að trastuzumabinnrennsli loknu, ef sá skammtur af trastuzumabi þoldist vel. Um skammta trastuzumabs og lyfjagjöf, sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir trastuzumab.

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

#### Lungnakrabbamein, sem er ekki af smáfrumugerð

Hjá sjúklingum sem eru í meðferð við lungnakrabbameini, sem ekki er af smáfrumugerð og hafa ekki fengið krabbameinslyfjameðferð áður, er ráðlagður skammtur af dócetaxeli 75 mg/m<sup>2</sup>, sem skal strax fylgt eftir með cisplatíni, 75 mg/m<sup>2</sup> gefið á 30-60 mínútum. Hjá sjúklingum þar sem fyrri meðferð með platínusamböndum hefur brugðist, er ráðlagður skammtur 75 mg/m<sup>2</sup>, gefinn einn sér.

#### Blöðruhálskirtilskrabbamein

*Blöðruhálskirtilskrabbamein með meinvörpum, sem svarar ekki hormónahvarfsmeðferð*

Ráðlagður skammtur af dócetaxeli er 75 mg/m<sup>2</sup>. Samtímis eru 5 mg af prednisóni eða prednisólóni gefin til inntöku tvisvar sinnum á dag samfelt (sjá kafla 5.1).

#### *Hormónaháð blöðruhálskirtilskrabbamein með meinvörpum*

Ráðlagður skammtur af dócetaxeli er 75 mg/m<sup>2</sup> á 3 vikna fresti í 6 lotur. Gefa má samtímis 5 mg af prednisóni eða prednisólóni til inntöku tvisvar sinnum á dag samfelt.

#### Kirtilkrabbamein í maga

Ráðlagður skammtur af dócetaxeli er 75 mg/m<sup>2</sup> sem gefinn er með innrennsli á 1 klst. og í kjölfar þess eru 75 mg/m<sup>2</sup> af cisplatíni gefin með innrennsli á 1-til 3 klst. (lyfin bæði eru aðeins gefin á degi 1), síðan eru 750 mg/m<sup>2</sup> af 5-flúoróúrasíli gefin á dag meðð 24 klst. stöðugu innrennsli í 5 daga og er byrjað að gefa það þegar innrennsli cisplatíns er lokið. Meðferð er endurtekin á þriggja vikna fresti. Gefa verður sjúklingum lyfjaforgjöf með ógleðistillandi lyfjum og viðeigandi vökvagjöf áður en cisplatíngjöf hefst. Nota má G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) sem fyrirbyggjandi til að draga úr hættu á eiturvekunum á blóð (sjá einnig Breytingar á skömmtum meðan á meðferð stendur).

#### Krabbamein á höfði og hálsi

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

- Upphafskrabbameinslyfjameðferð og geislameðferð í kjölfarið (TAX 323)  
Til upphafsmeðferðar hjá sjúklingum með óskurðtækt, staðbundið, langt gengið flöguþekjukrabbamein á höfði og hálsi (SCCHN) er ráðlagður skammtur af dócetaxeli 75 mg, sem gefið er með innrennsli á 1 klst. og síðan er gefið 75 mg/m<sup>2</sup> af cisplatíni með innrennsli á 1 klst, á fyrsta degi. Síðan er fylgt á eftir með 750 mg/m<sup>2</sup> af 5-flúoróúrasíli á sólarhring gefið með stöðugu innrennsli í fimm daga samfleytt. Þessi meðferðarháttur er hafður á, þriðju hverja viku í fjórum lotum. Eftir að krabbameinslyfjameðferð lýkur eiga sjúklingar að fara í geislameðferð.

- Upphafskrabbameinslyfjameðferð og krabbameinslyfja- og geislameðferð í kjölfarið (TAX 324) Til upphafsmeðferðar hjá sjúklingum með staðbundið, langt gengið (tæknilega óskurðtækt, litlar líkur á bata eftir skurðaðgerð og stefnt að varðveislu líffæra) flöguþekjukrabbamein á höfði og hálsi (SCCHN) er ráðlagður skammtur af dócetaxeli 75 mg/m<sup>2</sup> gefið sem innrennsli á 1 klst. á degi 1, fylgt eftir með gjöf 100 mg/m<sup>2</sup> af cisplatíni sem innrennsli á 30 mínútum til 3 klst og síðan er 1000 mg/m<sup>2</sup>/sólarring af 5-flúoróúrasíli gefið með stöðugu innrennsli frá degi 1 til 4. Sami meðferðarháttur er hafður á þriðju hverju viku í 3 skipti. Eftir að krabbameinslyfjameðferð lýkur eiga sjúklingar að fara í geislameðferð.

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

#### Breytingar á skömmtum meðan á meðferð stendur:

##### Almennt

Dócetaxel á að gefa þegar fjöldi daufkyrninga (*neutrophils*) er  $\geq 1.500$  frumur/mm<sup>3</sup>. Hjá sjúklingum sem hafa í fyrri dócetaxel meðferð fengið hita ásamt daufkyrningafæð, þar sem fjöldinn er  $< 500$  frumur/mm<sup>3</sup> lengur en eina viku, alvarlegar eða uppsafnaðar (cumulative) húðbreytingar eða alvarlegan úttaugakvilla (peripheral neuropathy) ætti að minnka skammt dócetaxels úr 100 mg/m<sup>2</sup> í 75 mg/m<sup>2</sup> og/eða úr 75 í 60 mg/m<sup>2</sup>. Finni sjúklingurinn enn fyrir þessum verkunum við 60 mg/m<sup>2</sup> ætti að hætta meðferðinni.

##### Viðbótarmeðferð við brjóstakrabbameini

Íhuga skal fyrirbyggjandi meðferð með G-CSF hjá sjúklingum sem fá viðbótarmeðferð með dócetaxel, doxórúbicín og cyclófosfamíð (TAC) við brjóstakrabbameini. Hjá sjúklingum sem fá daufkyrningafæð með hita og/eða sýkingu í tengslum við daufkyrningafæð, ætti að minnka dócetaxel skammtinn í 60 mg/m<sup>2</sup> í öllum síðari meðferðarlotum (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Hjá sjúklingum sem fá munnbólgu af gráðu 3 eða 4 á að minnka skammt í 60 mg/m<sup>2</sup>.

##### Gefið ásamt cisplatíni

Hjá sjúklingum sem fengu upphaflega dócetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> ásamt cisplatíni og lágmarksfjöldi blóðflagna í fyrri meðferð var  $< 25.000$  frumur/mm<sup>3</sup>, hjá sjúklingum sem fá daufkyrningafæð með hita (febrile neutropenia) eða hjá sjúklingum með alvarleg eitrunareinkenni sem tengjast ekki breytingum á blóðmynd, ætti að minnka skammt dócetaxels í 65 mg/m<sup>2</sup> í seinni meðferðarhringum. Varðandi breytingar á skömmtum cisplatíns, sjá samsvarandi samantekt á eiginleikum lyfsins.

##### Gefið ásamt capecítabíni

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

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

##### Gefið ásamt cisplatíni og 5-flúoróúrasíli

Komi fram daufkyrningafæð með hita, langvarandi daufkyrningafæð eða sýking í tengslum við daufkyrningafæð þrátt fyrir notkun G-CSF, ætti að minnka skammt dócetaxels úr 75 í 60 mg/m<sup>2</sup>. Ef síðar koma fram vandamál vegna daufkyrningafæðar ætti að minnka skammt dócetaxels úr 60 í 45 mg/m<sup>2</sup>. Komi 4. gráðu blóðflagnafæð fram ætti að minnka skammt dócetaxels úr 75 í 60 mg/m<sup>2</sup>. Ekki á að gefa sjúklingum næstu meðferðarlotu með dócetaxeli fyrr en fjöldi daufkyrninga er aftur

orðinn > 1.500 frumur/mm<sup>3</sup> og fjöldi blóðflagna er aftur orðinn > 100.000 frumur/mm<sup>3</sup>. Hætta á meðferð ef þessar eiturverkanir halda áfram (sjá kafla 4.4).

Skammtabreytingar, sem mælt er með vegna eiturverkana á meltingarfæri hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með dócetaxeli ásamt cisplatíni og 5-flúoróúrasíli (5-FU):

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

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

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

#### Sérstakir sjúklingahópar:

##### Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

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

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

##### Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og virkni Docetaxel Teva við nefkokskrabbameini hjá börnum á aldrinum 1 mánaðar til allt að 18 ára. Notkun Docetaxel Teva á ekki við hjá börnum við ábendingunni brjóstakrabbameini, lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð, krabbameini í blöðruhálskirtli, krabbameini í maga og krabbameini í höfði og hálsi, þó ekki minna sérhæfðu nefkokskrabbameini af gerðum II og III.

##### Aldraðir

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

## Lyfjagjöf

Sjá leiðbeiningar um blöndun og gjöf lyfsins í kafla 6.6.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Dócetaxel má ekki nota handa sjúklingum sem í upphafi (*baseline*) hafa færri daufkyrninga (neutrophil blóðkorn) en 1.500 frumur/mm<sup>3</sup>.

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

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

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

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

## Blóðmynd

Daufkyrningafæð er algengasta aukaverkunin af völdum dócetaxels. Miðgildi lágmarksfjölda hvítkorna var 7 dagar en þessi tími getur verið styttri hjá sjúklingum sem áður hafa fengið mikilvirka meðferð. Fylgjast skal jafnt og þétt með blóðhag hjá öllum sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með dócetaxeli. Endurtaka má meðferð með dócetaxeli þegar fjöldi daufkyrninga er aftur orðinn  $\geq 1.500$  frumur/mm<sup>3</sup> (sjá kafla 4.2).

Komi fram alvarleg daufkyrningafæð ( $< 500$  frumur/mm<sup>3</sup> í sjö daga eða lengur) meðan á meðferð með dócetaxel stendur, er mælt með því að minnka skammta lyfsins við næstu lyfjagjafir eða grípa til annarra viðeigandi ráðstafana við einkennum (sjá kafla 4.2).

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

Hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með dócetaxeli ásamt doxórúbisíni og cýklófosfamíði (TAC), kom daufkyrningafæð með hita og/eða sýking í tengslum við daufkyrningafæð sjaldnar fram þegar sjúklingar höfðu fengið G-CSF í fyrirbyggjandi augnamiði. Skoða ætti að gefa sjúklingum sem fá TAC sem viðbótarlyf til meðhöndlunar á brjóstakrabbameini G-CSF í fyrirbyggjandi augnamiði til að draga úr hættu á vandamálum vegna daufkyrningafæðar (daufkyrningafæð með hita, langvarandi daufkyrningafæð eða sýking í tengslum við daufkyrningafæð). Fylgjast skal grannt með sjúklingum sem gefið er TAC (sjá kafla 4.2 og 4.8).

## Viðbrögð frá meltingarfærum

Varúð er ráðlögð hjá sjúklingum með daufkyrningafæð, sérstaklega hjá þeim sem eiga á hættu að fá fylgikvilla frá meltingarfærum. Þó að meirihluti tilvika komi fram í fyrstu eða annarri lotu meðferðaráætlunar sem inniheldur docetaxel getur garna- og ristilbólga komið fram hvenær sem er og

getur leitt til dauða svo skjótt sem á fyrsta degi sem hún kemur fram. Fylgjast skal náið með sjúklingum vegna snemmkominna einkenna alvarlegrar eiturvekunar á meltingarfæri (sjá kafla 4.2, 4.4 Blóðmynd og 4.8).

### Ofnæmisviðbrögð

Fylgjast þarf mjög grannt með sjúklingum með tilliti til ofnæmisviðbragða (hypersensitivity), einkum við fyrsta og annað innrennsli. Ofnæmisviðbrögð geta komið fram innan nokkurra mínútna eftir að innrennsli dócetaxels hefst og því þarf búnaður til að meðhöndla lágan blóðþrýsting og berkjukrampa (bronchospasm) að vera til staðar. Ef einkenni ofnæmis eru væg, til dæmis roði í húð eða staðbundnar húðbreytingar, þarf ekki að stöðva lyfjagjöf. Hins vegar þarf þegar í stað að stöðva dócetaxel innrennsli og beita viðeigandi meðferð ef alvarlegt ofnæmi eins og mikil lækkun á blóðþrýstingi, berkjukrampar eða útbreidd útbrot/hörundsroði (erythema) kemur fram. Sjúklinga, sem fengið hafa alvarleg ofnæmisviðbrögð, á ekki að meðhöndla aftur með dócetaxeli. Sjúklingar sem áður hafa fengið ofnæmisviðbrögð við paclitaxeli geta átt á hættu að fá ofnæmisviðbrögð við dócetaxeli, alvarlegri ofnæmisviðbrögð meðtalín. Fylgjast skal náið með þeim sjúklingum við upphaf meðferðar með dócetaxeli.

### Húðbreytingar

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

Greint hefur verið frá verulegum aukaverkunum á húð eins og Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudreplos (toxic epidermal necrolysis) og bráðum útbreiddum graftarútþotum (acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)) við dócetaxel meðferð. Upplýsa skal sjúklinga um teikn og einkenni alvarlegra húðviðbragða og fylgjast náið með þeim. Ef fram koma teikn og einkenni sem benda til þessara viðbragða á að íhuga að hætta á dócetaxeli.

### Vökvasöfnun

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

### Sjúkdómar í öndunarfærum

Skýrt hefur verið frá bráðu andnauðarheilkenni (acute respiratory distress syndrome), millivefslungnabólgu/lungnabólgu, millivefslungnasjúkdómi (interstitial lung disease), bandvefsmýndun í lungum (pulmonary fibrosis) og öndunarbílun sem getur tengst dauðsföllum. Greint hefur verið frá tilvikum geislunarlungnabólgu hjá sjúklingum sem voru samtímis í geislameðferð. Ef einkenni frá öndunarfærum versna eða ný einkenni koma fram, skal fylgjast náið með sjúklingi, rannsaka tafarlaust og meðhöndla eftir því sem við á. Mælt er með því að hætta meðhöndlun með dócetaxeli þar til sjúkdómsgreining liggur fyrir. Stuðningsmeðferð sem hafin er snemma getur hjálpað til við að bæta ástandið. Meta skal vandlega ávinning þess að hefja dócetaxel meðferð að nýju.

### Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Hjá sjúklingum, sem meðhöndlaðir eru með 100 mg/m<sup>2</sup> skammti af dócetaxeli einu sér, er aukin hætta á alvarlegum aukaverkunum eins og dauðsföllum af völdum eitrunar, þar á meðal sýklasótt (sepsis) og blæðingum í meltingarvegi sem geta leitt til dauða, daufkyrningafæð með hita (febrile neutropenia), sýkingum, blóðflagnafæð, munnbólgu (stomatitis) og þróttleysi, ef gildi transamínasa í sermi (ALAT og/eða ASAT) eru hærri en sem nemur 1,5 földum efri mörkum eðlilegra gilda og gildi alkalísks fosfatasa í sermi eru samtímis hærri en sem nemur 2,5 földum efri mörkum eðlilegra gilda. Vegna þessa er ráðlagður skammtur af dócetaxeli 75 mg/m<sup>2</sup> hjá þeim sjúklingum sem eru með aukna

lifrarstarfsemi og skulu prófanir á lifrarstarfsemi gerðar við upphaf meðferðar og auk þess fyrir hverja lyfjagjöf (sjá kafla 4.2).

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

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

### Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

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

### Taugakerfi

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

### Eiturverkanir á hjarta

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

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

Tilkynnt hefur verið um sleglasláttarglöp (ventricular arrhythmia), sleglahraðsláttur meðtalinn (stundum banvænn) hjá sjúklingum sem fá meðferð með docetaxeli í samsettum meðferðaráætlunum, sem innihalda doxorubicin, 5-flúoróúrasíli og/eða cýklófosfamíð (sjá kafla 4.8). Hjartarannsókn er ráðlögð við upphaf meðferðar.

### Augu

Greint hefur verið frá blöðrublettabjúgi (cystoid macular oedema) hjá sjúklingum meðhöndluðum með dócetaxel. Sjúklingar með skerta sjón ættu tafarlaust að gangast undir ítarlega skoðun hjá augnlækni. Ef blöðrublettabjúgur greinist, skal hætta meðferð með dócetaxel og hefja viðeigandi meðferð (sjá kafla 4.8).

### Önnur frumkomin krabbamein

Greint hefur verið frá öðrum frumkomnum krabbameinum þegar dócetaxel var gefið ásamt krabbameinsmeðferðum sem þekkt er að tengist öðrum frumkomnum krabbameinum. Önnur frumkomin krabbamein (m.a. brátt kynningahvítblæði, mergrangvöxtur og non-Hodgkins eitilæxli) geta komið fram nokkrum mánuðum eða árum eftir meðferð sem inniheldur dócetaxel. Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til annarra frumkominna krabbameina (sjá kafla 4.8).

### Æxlislýsuheilkenni

Tilkynnt hefur verið um æxlislýsuheilkenni í tengslum við dócetaxel eftir fyrstu eða aðra

meðferðarlotu (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal náið með sjúklingum sem eiga á hættu að fá æxlislýsuheilkenni (t.d. með skerta nýrnastarfsemi, þvagsýrudreyra, fyrirferðarmikið æxli, hraða sjúkdómsversnun). Mælt er með því að jafnvægi sé komið á vökvaástand og meðferð veitt við háum þvagsýrugildum áður en meðferð hefst.

### Annað

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

Forðast á samhliða notkun dócetaxels og öflugra CYP3A4 hemla (t.d. ketókónazól, itrakónazól, claritrómýcín, indinavír, nefazodon, nelfinavír, ritónavír, saquinavír, telitrómýcín og vorikónazól) (sjá kafla 4.5).

### Viðbótar varúðarreglur við notkun sem viðbótarmeðferð við brjóstakrabbameini

#### Alvarleg daufkyrningafæð

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

#### Aukaverkanir í meltingarfærum

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

#### Hjartabilun

Fylgjast skal með einkennum um hjartabilun hjá sjúklingum meðan á meðferð stendur og við eftirfylgni eftir meðferð. Hjá sjúklingum sem fá meðferð með dócetaxeli, doxórúbisíni og cýklófosfamíði (TAC lyfjameðferð) til meðferðar við brjóstakrabbameini, sem breiðst hefur til eitla, hefur verið sýnt fram á að hættan á hjartabilun er meiri fyrsta árið eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 4.8 og 5.1).

#### Sjúklingar með útbreiðslu til 4 eða fleiri eitla

Þar sem sá ávinningur, sem kom fram hjá sjúklingum með útbreiðslu til 4 eða fleiri eitla, var ekki tölfraðilega marktækur með tilliti til lifunar án sjúkdóms (disease-free survival) og heildarlifunar, sýndi lokagreining ekki fullkomlega fram á jákvætt hlutfall ávinnings/áhættu við TAC notkun hjá sjúklingum með útbreiðslu til 4 eða fleiri eitla (sjá kafla 5.1).

#### Aldraðir

##### Varúðarreglur við notkun sem viðbótarmeðferð við brjóstakrabbameini

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

##### Varúðarreglur fyrir notkun við blöðruhálskirtilskrabbameini sem svarar ekki hormónahvarfsmeðferð

Af 333 sjúklingum, sem voru meðhöndlaðir með dócetaxeli á þriggja vikna fresti í rannsókn á blöðruhálskirtilskrabbameini (TAX 327), voru 209 sjúklingar 65 ára eða eldri og 68 sjúklingar voru eldri en 75 ára. Hjá sjúklingum, sem voru meðhöndlaðir með dócetaxeli á þriggja vikna fresti, var tíðni breytinga á nöglum  $\geq 10\%$  hærri hjá sjúklingum, sem voru 65 ára eða eldri samanborið við yngri sjúklinga. Tíðni hækkaðs líkamshita, niðurgangs, lystarleysis og bjúgs á útlimum var  $\geq 10\%$  hærri hjá sjúklingum, sem voru 75 ára eða eldri samanborið við sjúklinga yngri en 65 ára.

##### Varúðarreglur fyrir notkun við hormónaháðu blöðruhálskirtilskrabbameini

Af 545 sjúklingum, sem meðhöndlaðir voru með dócetaxeli á þriggja vikna fresti í rannsókn á hormónaháðu blöðruhálskirtilskrabbameini (STAMPEDE), voru 296 sjúklingar 65 ára eða eldri og 48 sjúklingar voru 75 ára eða eldri. Í dócetaxel hópnum greindu fleiri sjúklingar á aldrinum  $\geq 65$  ára frá ofnæmisviðbrögðum, daufkyrningafæð, blóðleysi, bjúg, mæði og breytingum á nöglum samanborið við sjúklinga sem voru yngri en 65 ára. Engin þessara tíðnisaukninga náðu  $10\%$  mun samanborið við viðmiðunarhópinn. Hjá sjúklingum sem voru 75 ára og eldri var greint frá daufkyrningafæð, blóðleysi,



niðurgangi, mæði og sýkingum í efri öndunarvegi með hærri tíðni (að minnsta kosti 10% hærri) samanborið við yngri sjúklinga.

#### Varúðarreglur fyrir notkun við kirtilkrabbameini í maga

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

#### Hjálparefni

##### Etanól

Lyfið inniheldur 723 mg af alkóhóli (vatnsfríu etanóli) í hverju hettuglasi (25,1% (w/w)).

100 mg/m<sup>2</sup> skammtur lyfsins gefinn fullorðnum einstaklingi sem vegur 70 kg myndi leiða til 23 mg/kg útsetningar fyrir af etanóli sem getur leitt til hækkunar á blóðþéttni alkóhóls (BAC) um 4 mg/100 ml. Til samanburðar, ef fullorðinn einstaklingur drekkur eitt glas af léttvíni eða 500 ml af bjór, er líklegt að blóðþéttni alkóhóls verði u.þ.b. 50 mg/100 ml.

Vegna þess að lyfið er yfirleitt gefið hægt yfir langan tíma, á einni klst., getur dregið úr áhrifum alkóhóls.

Samhliðagjöf með lyfjum sem innihalda t.d. própýleneglykól eða etanól getur leitt til uppsöfnunar etanóls og valdið aukaverkunum, einkum hjá ungum börnum sem eru með hæg eða ófullþroskuð efnaskipti.

Skaðlegt fyrir áfengissjúklinga.

Þungaðar konur, konur með barn á brjósti og börn þurfa að hafa þetta í huga.

Hafa skal í huga mögulegar aukaverkanir á miðtaugakerfið.

#### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Magn alkóhóls í lyfinu getur haft áhrif á verkun annarra lyfja.

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

Við samsetta meðferð með CYP3A4 hemlum geta aukaverkanir dócetaxels aukist vegna minnkaðra umbrota. Ef samhliða notkun öflugra CYP3A4 hemla (t.d. ketókónazól, itrakónazól, claritrómýcin, indinavír, nefazodon, nelfinavír, ritónavír, saquinavír, telitrómýcin og vorikónazól) er óhjákvæmileg þarf að hafa náð klínískt eftirlit og hugsanlega þarf að aðlaga skammta dócetaxels meðan á meðferð með öflugum CYP3A4 hemlum stendur (sjá kafla 4.4). Í rannsókn á lyfjahvörfum með 7 sjúklingum minnkaði verulega úthreinsun dócetaxels, um 49%, við samhliða gjöf ketókónazóls sem er öflugur CYP3A4 hemill.

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

Próteinbinding dócetaxels er veruleg (> 95%). Enda þótt hugsanlegar milliverkanir *in vivo* milli dócetaxels og annarra lyfja sem eru notuð samtímis hafi ekki verið rannsakaðar með formlegum hætti, hafa rannsóknir *in vitro* með lyfjum sem eru mikið próteinbundin eins og erytrómýsín, dífenhýdramín,

própranolól, própafenón, fenýtóín, salisýlat, súlfametoxazól og natríumvalpróat ekki haft áhrif á próteinbindingu dócetaxels. Enn fremur hafði dexametasón ekki áhrif á próteinbindingu dócetaxels. Dócetaxel hafði ekki áhrif á próteinbindingu digitoxíns.

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

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

### Getnaðarvarnir karla og kvenna

Sjúklingar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur.

### Meðganga

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

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

### Brjóstagjöf

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

### Frjósemi

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

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins til aksturs eða notkunar véla. Magn alkóhóls í lyfinu og aukaverkanir lyfsins geta haft áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla (sjá kafla 4.4 og 4.8). Því skal vara sjúklinga við hugsanlegum áhrifum af magni alkóhóls og aukaverkana lyfsins á hæfni til aksturs og notkunar véla og þeim ráðlagt að aka hvorki né nota vélar ef þeir finna fyrir þessum aukaverkunum meðan á meðferð stendur.

## **4.8 Aukaverkanir**

### Samantekt á upplýsingum um öryggi lyfs fyrir allar ábendingar

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

- 1.312 sjúklingum, sem fengu 100 mg/m<sup>2</sup> af dócetaxeli einu sér og 121 sjúklingi, sem fékk 75 mg/m<sup>2</sup> af dócetaxeli einu sér.
- 258 sjúklingum, sem fengu dócetaxel ásamt doxórúbisíni.
- 406 sjúklingum, sem fengu dócetaxel ásamt cisplatíni.
- 92 sjúklingum, sem meðhöndlaðir voru með dócetaxeli ásamt trastuzumabi.
- 255 sjúklingum, sem fengu dócetaxel ásamt capecítabíni.
- 322 sjúklingum (TAX 327), sem fengu dócetaxel ásamt prednisóni eða prednisólóni (sýndar eru aukaverkanir, sem eru klínískt mikilvægar og meðferðartengdar).
- 1.276 sjúklingum (744 í TAX 316 og 532 í GEICAM 9805, sem fengu dócetaxel ásamt doxórúbisíni og cýklófosfamíði (sýndar eru aukaverkanir, sem eru klínískt mikilvægar og meðferðartengdar).
- 300 sjúklingum með kitilkrabbamein í maga (221 sjúklingur var í 3. stigs hluta rannsóknarinnar og 79 sjúklingar í 2. stigs hluta rannsóknarinnar) sem meðhöndlaðir voru með dócetaxeli ásamt cisplatíni og 5-flúoróúrasíli (klínískt mikilvægar aukaverkanir sem tengdust meðferð eru tilgreindar).
- 174 og 251 sjúklingi með krabbamein á höfði og hálsi sem meðhöndlaðir voru með dócetaxeli ásamt cisplatíni og 5-flúoróúrasíli (klínískt mikilvægar aukaverkanir sem tengdust meðferð eru tilgreindar).
- 545 sjúklingum (STAMPEDE rannsóknin) sem fengu dócetaxel ásamt prednisóni eða prednisólóni og andrógenbælandi meðferð.

Stuðst var við *National Cancer Institute (NCI) Common Toxicity Criteria* þegar þessum aukaverkunum var lýst (gráða 3 = G3; gráða 3-4 = G3/4; gráða 4 = G4), COSTART og MedDRA skilgreiningar. Tíðni er skilgreind sem: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanir taldar upp í röð eftir alvarleika, þær alvarlegustu fyrst.

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá við notkun dócetaxels eins sér eru fækkun daufkyrninga (sem gekk til baka og jókst ekki við endurtekna skammta; lágmark í fjölda daufkyrninga var eftir 7 daga (miðgildi) og miðgildi þess tíma sem daufkyrninga fæðin var alvarleg ( $< 500$  frumur/mm<sup>3</sup>) var 7 dagar), blóðleysi, hárløs, ógleði, uppköst, munnbólga, niðurgangur og þróttleysi. Alvarleiki aukaverkana af völdum dócetaxels getur aukist þegar það er gefið ásamt öðrum krabbameinslyfjum.

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

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

Varðandi samtímis notkun með andrógenbælandi meðferð ásamt prednisóni eða prednisólóni (STAMPEDE rannsóknin) eru tilgreindar aukaverkanir samkvæmt CTCAE flokkunarkvarða, sem komu fram yfir 6 meðferðarlotur með dócetaxeli og með að minnsta kosti 2% hærri tíðni í meðferðarhópnum sem fékk dócetaxel samanborið við viðmiðunarhópinn.

Eftirtaldar aukaverkanir sjást oft við notkun dócetaxels:

#### Ónæmiskerfi:

Ofnæmi hefur venjulega komið fram innan nokkurra mínútna frá því að innrennsli dócetaxels hefst og var oftast vægt upp í að vera í meðallagi mikið. Algengustu einkennin sem skýrt var frá voru roði,

útbrot með eða án kláða, þyngsli fyrir brjósti, bakverkir, andnað og lyfjahiti eða kuldahrollur. Alvarlegt ofnæmi einkenndist af lágum blóðþrýstingi og/eða berkjukrömpum eða útbreiddum útbrotum/hörundsroða (sjá kafla 4.4).

### Taugakerfi

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

### Húð og undirhúð

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

### Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

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

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

### Tafla yfir aukaverkanir við gjöf Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> eins sér, við brjóstakrabbameini

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir	Sjaldgæfar aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýkingar (G3/4: 5,7%; þar á meðal sýklasótt og lungnabólga, sem leiddi til dauða í 1,7% tilvika)	Sýkingar tengdar G4 daufkyrningafæð (G3/4: 4,6%)	
Blóð og eitlar	Daufkyrningafæð (G4: 76,4%); Blóðleysi (G3/4: 8,9%); Daufkyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita	Blóðflagnafæð (G4: 0,2%)	
Ónæmiskerfi	Ofnæmi (G3/4: 5,3%)		
Efnaskipti og næring	Lystarleysi		

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir	Sjaldgæfar aukaverkanir
Taugakerfi	Útlægur skyntaugakvilli (G3: 4,1%); Útlægur hreyfitaugakvilli (G3/4: 4%); Bragðtruflun (alvarleg tilvik 0,07%)		
Hjarta		Hjartsláttartruflanir (G3/4: 0,7%)	Hjartabilun
Æðar		Lágþrýstingur; Háþrýstingur; Blæðingar	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Andnauð (alvarleg tilvik 2,7%)		
Meltingarfæri	Munnbólga (G3/4: 5,3%); Niðurgangur (G3/4: 4%); Ógleði (G3/4: 4%); Uppköst (G3/4: 3%)	Hægðatregða (alvarleg tilvik: 0,2%); Kviðverkir (alvarleg tilvik: 1%); Blæðingar í meltingarfærum (alvarleg tilvik: 0,3%)	Vélindisbólga (alvarleg tilvik: 0,4%)
Húð og undirhúð	Hárlos; Húðbreytingar (G3/4: 5,9%); Breytingar á nöglum (alvarleg tilvik: 2,6%)		
Stoðkerfi og bandvefur	Vöðvaverkir (alvarleg tilvik 1,4%)	Liðverkir	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Vökvasöfnun (alvarleg tilvik: 6,5%); Þróttleysi (alvarleg tilvik: 11,2%); Verkir	Viðbrögð á innrennslisstað; Verkir fyrir brjósti sem ekki tengjast hjarta (alvarleg tilvik 0,4%)	
Rannsóknaniðurstöður		G3/4: Hækkun bilirúbíns í blóði (< 5%); G3/4: hækkun alkalísks fosfatasa í blóði (< 4%); G3/4: hækkun ASAT (< 3%); G3/4: hækkun ALAT (< 2%)	

Lýsing á völdum aukaverkunum við gjöf Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> eins sér, við lungnakrabbameini, sem er ekki af smáfrumugerði

*Blóð og eitlar*

Mjög sjaldgæfar: Blæðingar tengdar gráðu 3/4 blóðflagnafæð.

### Taugakerfi

Gögn um hvenær eiturvekanir á taugar gengu til baka liggja fyrir um 35,3% þeirra sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með 100 mg/m<sup>2</sup> af dócetaxeli einu sér. Þessi einkenni gengu til baka af sjálfu sér innan 3 mánaða.

### Húð og undirhúð

Koma órsjaldan fyrir: Við lok rannsóknarinnar gekk hármisssir ekki til baka í einu tilviki.

Húðbreytingar höfðu gengið til baka innan 21 dags í 73% tilvika.

### Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Miðgildi heildarskammts í meðferðinni (cumulative dose) sem leiddi til þess að hætta varð meðferðinni var hærra en 1.000 mg/m<sup>2</sup> og miðgildi tíma þar til vökvasöfnun gekk til baka var 16,4 vikur (á bilinu 0 til 42 vikur). Miðlungi alvarleg og alvarleg vökvasöfnun kom seinna fram (miðgildi heildarskammts: 818,9 mg/m<sup>2</sup>) hjá sjúklingum sem fengu lyfjaforgjöf samanborið við þá sem fengu ekki lyfjaforgjöf (miðgildi heildarskammts: 489,7 mg/m<sup>2</sup>), en hins vegar hefur verið skýrt frá tilvikum þar sem þetta hefur komið fram snemma í lyfjameðferðinni hjá sumum sjúklingum.

### Tafla yfir aukaverkanir við gjöf fyrir Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> eins sér, við brjóstakrabbameini

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

### Tafla yfir aukaverkanir við gjöf Dócetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> ásamt doxórúbisíni við brjóstakrabbameini

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir	Sjaldgæfar aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking (G3/4: 7,8%)		

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir	Sjaldgæfar aukaverkanir
Blóð og eitlar	Daufkyrningafæð (G4: 91,7%); Blóðleysi (G3/4: 9,4%); Daufkyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita; Blóðflagnafæð (G4: 0,8%)		
Ónæmiskerfi		Ofnæmi (G3/4: 1,2%)	
Efnaskipti og næring		Lystarleysi	
Taugakerfi	Útlægur skyntaugakvilli (G3: 0,4%)	Útlægur hreyfitaugakvilli (G3/4: 0,4%)	
Hjarta		Hjartabilun; Hjartsláttartruflanir (engin alvarleg tilvik)	
Æðar			Lágbrýstingur
Meltingarfæri	Ógleði (G3/4: 5%); Munnbólga (G3/4: 7,8%); Niðurgangur (G3/4: 6,2%); Uppköst (G3/4: 5%); Hægðatregða		
Húð og undirhúð	Hárlos; Breytingar á nöglum (alvarleg tilvik: 0,4%); Húðbreytingar (engin alvarleg tilvik)		
Stoðkerfi og bandvefur		Vöðvaverkir	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þróttleysi (alvarleg tilvik: 8,1%); Vökvasöfnun (alvarleg tilvik: 1,2%); Verkir	Viðbrögð á innrennslisstað	
Rannsóknaniðurstöður		G3/4: hækkun bilirúbíns í blóði (< 2,5%); G3/4: Hækkun alkalísks fosfatasa í blóði (< 2,5%)	G3/4 hækkun ASAT (< 1%); G3/4 Hækkun ALAT (< 1%)

Tafla yfir aukaverkanir við gjöf Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> ásamt cisplatíni við lungnakrabbameini, sem er ekki af smáfrumugerð

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir	Sjaldgæfar aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking (G3/4: 5,7%)		
Blóð og eitlar	Daufkyrningafæð (G4: 51,5%);	Daufkyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita	

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir	Sjaldgæfar aukaverkanir
	Blóðleysi (G3/4: 6,9%); Blóðflagnafæð (G4: 0,5%)		
Ónæmiskerfi	Ofnæmi (G3/4: 2,5%)		
Efnaskipti og næring	Lystarleysi		
Taugakerfi	Útlægur skyntaugakvilli (G3: 3,7%); Útlægur hreyfitaugakvilli (G3/4: 2%)		
Hjarta		Hjartsláttartruflanir (G3/4: 0,7%)	Hjartabilun
Æðar		Lágþrýstingur (G3/4: 0,7%)	
Meltingarfæri	Ógleði (G3/4: 9,6%); Uppköst (G3/4: 7,6%); Niðurgangur (G3/4: 6,4%); Munnbólga (G3/4: 2%)	Hægðatregða	
Húð og undirhúð	Hárlos; Breytingar á nöglum (alvarleg tilvik: 0,7%); Húðbreytingar (G3/4: 0,2%)		
Stoðkerfi og bandvefur	Vöðvaverkir (alvarleg tilvik: 0,5%)		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þróttleysi (alvarleg tilvik: 9,9%); Vökvasöfnun (alvarleg tilvik: 0,7%); Hiti (G3/4: 1,2%)	Viðbrögð á innrennslisstað; Verkir	
Rannsóknaniðurstöður		G3/4: hækkun bilirúbíns í blóði (2,1%); G3/4: hækkun ALAT (1,3%)	G3/4 hækkun ASAT (0,5%); G3/4 hækkun alkalísks fosfatasa í blóði (0,3%)

Tafla yfir aukaverkanir við gjöf Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> ásamt trastuzumabi við brjóstakrabbameini

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir
Blóð og eitlar	Daufkyrningafæð (G3/4: 32%); Daufkyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita (nær einnig til daufkyrningafæðar sem tengist hita og notkun sýklalyfja) eða sýklasótt ásamt daufkyrningafæð	
Efnaskipti og næring	Lystarleysi	
Geðræn vandamál	Svefnleysi	
Taugakerfi	Náladofi; höfuðverkur; bragðtruflun; tilfinningadofi	



MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir
Augu	Aukin táraseyting; tárubólga	
Hjarta		Hjartabilun
Æðar	Vessabjúgur	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Blóðnasir; verkir í koki og barkakýli; nefkoksbólga; andnauð; hósti; nefrennsli	
Meltingarfæri	Ógleði; niðurgangur; uppköst; hægðatregða; munnbólga; meltingartruflanir; kviðverkir	
Húð og undirhúð	Hárlos; hörundsroði; útbrot; breytingar á nöglum	
Stoðkerfi og bandvefur	Vöðvaverkir; liðverkir; verkir í útlimum, beinverkir; bakverkir	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þróttleysi; bjúgur á útlimum; hiti; þreyta; bólga í slímu; verkir; inflúensulíkur lasleiki; verkur fyrir brjósti; kuldahrollur	Svefnhöfgi
Rannsóknaniðurstöður	Þyngdaraukning	

Lýsing á völdum aukaverkunum við gjöf Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> ásamt trastuzumabi við brjóstakrabbameini

*Hjarta*

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

*Blóð og eitlar*

Mjög algengar: Eiturverkanir á blóð voru tíðari hjá sjúklingum sem fengu trastuzumab og dócetaxel en hjá þeim sem fengu dócetaxel eitt sér (32% gráðu 3/4 daufkyrningafæð á móti 22%, með því að nota NCI-CTC mælikvarða). Athugið að þetta er sennilega vanætlað þar sem þekkt er að dócetaxel eitt sér í 100 mg/m<sup>2</sup> skammti veldur daufkyrningafæð hjá 97% sjúklinga, 76% af gráðu 4, á grundvelli lægstu blóðgilda. Tíðni daufkyrningafæðar samfara hækkuðum líkamshita/sýklasótt ásamt daufkyrningafæð var einnig aukin hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með Herceptin ásamt dócetaxeli (23% á móti 17% sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með dócetaxeli einu sér).

Tafla yfir aukaverkanir við gjöf Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> ásamt capecítabíni við brjóstakrabbameini

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Hvítsveppasýking í munni (G3/4: <1%)
Blóð og eitlar	Daufkyrningafæð (G3/4: 63%); Blóðleysi (G3/4: 10%)	Blóðflagnafæð (G3/4: 3%)
Efnaskipti og næring	Lystarleysi (G3/4: 1%); Minnkuð matarlyst	Vessaþurrð (G3/4: 2%);
Taugakerfi	Breytingar á bragðskyni (G3/4: < 1%) Náladofi (G3/4: < 1%)	Sundl; Höfuðverkur (G3/4: < 1%); Úttaugakvilli
Augu	Aukin táraseyting	

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Verkur í koki og barkakýli (G3/4: 2%)	Andnauð (G3/4: 1%); Hósti (G3/4: < 1%); Blóðnasir (G3/4: < 1%)
Meltingarfæri	Munnbólga (G3/4: 18%); Niðurgangur (G3/4: 14%); Ógleði (G3/4: 6%); Uppköst (G3/4: 4%); Hægðatregða (G3/4: 1%); Kviðverkir (G3/4: 2%); Meltingartruflanir	Kviðverkir í efri hluta kviðarhols; Munnþurrkur
Húð og undirhúð	Handa- og fótaheilkenni (G3/4: 24%); Hárlos (G3/4: 6%); Breytingar á nöglum (G3/4: 2%)	Húðbólga; Hörundsroði með útbrotum (G3/4: < 1%); Mislitun á nöglum; Naglarlos (G3/4: 1%)
Stoðkerfi og bandvefur	Vöðvaverkir (G3/4: 2%); Liðverkir (G3/4: 1%)	Verkir í útlimum (G3/4: < 1%); Bakverkir (G3/4: 1%)
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þróttleysi (G3/4: 3%); Hiti (G3/4: 1%); Preyta/slappleiki (G3/4: 5%); Bjúgur á útlimum (G3/4: 1%)	Svefnhöfgi; Verkir
Rannsóknaniðurstöður		Þyngdartap; G3/4 hækkun bilirúbíns í blóði (9%)

Tafla yfir aukaverkanir við gjöf fyrir Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> ásamt prednisóni eða prednisólóni við blöðruhálskirtilskrabbameini með meinvörpum, sem svarar ekki hormónahvarfsmeðferð

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking (G3/4: 3,3%)	
Blóð og eitlar	Daufkyrningafæð (G3/4: 32%); Blóðleysi (G3/4: 4,9%)	Blóðflagnafæð; (G3/4: 0,6%); Daufkyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita
Ónæmiskerfi		Ofnæmi (G3/4: 0,6%)
Efnaskipti og næring	Lystarleysi (G3/4: 0,6%)	
Taugakerfi	Útlægur skyntaugakvilli (G3/4: 1,2%); Bragðtruflun (G3/4: 0%)	Útlægur hreyfitaugakvilli (G3/4: 0%)
Augu		Aukið tárarennisli (G3/4: 0,6%)
Hjarta		Minnkuð starfsemi vinstri slegils (G3/4: 0,3%)
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Blóðnasir (G3/4: 0%); Andnauð (G3/4: 0,6%); Hósti (G3/4: 0%)

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir
Meltingarfæri	Ógleði (G3/4: 2,4%); Niðurgangur (G3/4: 1,2%); Munnbólga/kokbólga (G3/4: 0,9%); Uppköst (G3/4: 1,2%)	
Húð og undirhúð	Hárlos; Breytingar á nöglum (engin alvarleg tilvik)	Útbrot/húðflögnun (G3/4: 0,3%)
Stoðkerfi og bandvefur		Vöðvaverkir (G3/4: 0,3%); Liðverkir (G3/4: 0,3%)
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Preyta (G3/4: 3,9%); Vökvasöfnun (alvarleg tilvik 0,6%)	

Tafla yfir aukaverkanir við gjöf docetaxels 75 mg/m<sup>2</sup> ásamt prednisóni eða prednisólóni og andrógenbælandi meðferð við hormónaháðu mjög áhættusömu blöðruhálskirtilskrabbameini sem er staðbundið og langt gengið eða hormónaháðu blöðruhálskirtilskrabbameini með meinvörpum (STAMPEDE rannsóknin)

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir
Blóð og eitlar	Daufkyrningafæð (G3-4: 12%) Blóðleysi Daufkyrningafæð með hita (G3-4: 15%)	
Ónæmiskerfi		Ofnæmi (G3-4: 1%)
Innkirtlar		Sykursýki (G3-4: 1%)
Efnaskipti og næring		Lystarleysi
Geðræn vandamál	Svefnleysi (G3: 1%)	
Taugakerfi	Útlægur skyntaugakvilli (≥G3: 2%) <sup>a</sup> Höfuðverkur	Sundl
Augu		Þokusýn
Hjarta		Lágþrýstingur (G3: 0%)
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mæði (G3: 1%) Hósti (G3: 0%) Sýking í efri öndunarvegi (G3: 1%)	Kokbólga (G3: 0%)
Meltingarfæri	Niðurgangur (G3: 3%) Munnbólga (G3: 0%) Hægðatregða (G3: 0%) Ógleði (G3: 1%) Meltingartruflanir Kviðverkur (G3: 0%) Uppþemba	Uppköst (G3: 1%)
Húð og undirhúð	Hárlos (G3: 3%) <sup>a</sup> Breytingar á nöglum (G3: 1%)	Útbrot

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir
Stoðkerfi og bandvefur	Vöðvaverkir	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Svefnhöfgi (G3-4: 2%) Flensulík einkenni (G3: 0%) Þróttleysi (G3: 0%) Vökvasöfnun	Hiti (G3: 1%) Sveppasýking í munni Blóðkalsíumlækkun (G3: 0%) Blóðfosfatlækkun (G3-4: 1%) Blóðkalíumlækkun (G3: 0%)

<sup>a</sup> Úr GETUG AFU15 rannsókninni

Tafla yfir aukaverkanir við viðbótarmeðferð með Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> í samsettri meðferð með doxórúbisíni og cýklófosfamíði hjá sem eru sem hefur breiðst út til eitla (TAX 316) og brjóstakrabbamein sem hefur ekki breiðst út til eitla (GEICAM 9805)– samanlagðar niðurstöður

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir	Sjaldgæfar aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking (G3/4: 2,4%); Daufkyrningafæð ásamt sýkingu (G3/G4: 2,6%)		
Blóð og eitlar	Blóðleysi (G3/4: 3%); Daufkyrningafæð (G3/4: 59,2%); Blóðflagnafæð (G3/4: 1,6%); Daufkyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita (G3/4: Tíðni ekki þekkt)		
Ónæmiskerfi		Ofnæmi (G3/4: 0,6%)	
Efnaskipti og næring	Lystarleysi (G3/4: 1,5%)		
Taugakerfi	Bragðtruflun (G3/4: 0,6%); Útlægur skyntaugakvilli (G3/4: 0,1%)	Útlægur hreyfitaugakvilli (G3/4: 0%)	Yfirlíð (G3/4: 0%) Taugaskemmdir (G3/G4: 0%); Svefndrungi (G3/4: 0%)
Augu	Tárubólga (G3/4: <0,1%)	Aukning á táraseytingu (G3/4: <0,1%)	
Hjarta		Hjartsláttartruflanir (G3/4: 0,2%);	
Æðar	Hítasteypa (G3/4: 0,5%)	Lágþrýstingur (G3/4: 0%); Bláæðabólga (G3/4: 0%)	Vessabjúgur (G3/4: 0%)
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Hósti (G3/4: 0%)	
Meltingarfæri	Ógleði (G3/4: 5,0%); Munnbólga (G3/4: 6,0%); Uppköst (G3/4: 4,2%); Niðurgangur (G3/4: 3,4%); Hægðatregða (G3/4: 0,5%)	Kviðverkir (G3/4: 0,4%)	

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir	Sjaldgæfar aukaverkanir
Húð og undirhúð	Hárlos (viðvarandi: <3%); Breytingar í húð (G3/4: 0,6%); Breytingar á nöglum (G3/4: 0,4%)		
Stoðkerfi og bandvefur	Vöðvaverkir (G3/4: 0,7%); Liðverkir (G3/4: 0,2%)		
Æxlunarfæri og brjóst	Tíðateppa (G3/4: Tíðni ekki þekkt)		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þróttleysi (G3/4: 10,0%); Hiti (G3/4: Tíðni ekki þekkt); Bjúgur á útlimum (G3/4: 0,2%)		
Rannsóknaniðurstöður		Þyngdaraukning (G3/4: 0%); Þyngdartap (G3/4: 0,2%)	

Lýsing á völdum aukaverkunum við viðbótarmeðferð með Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> samsettri meðferð með doxórúbisíni og cýklófosfamíði hjá sjúklingum sem eru með brjóstakrabbamein sem hefur breiðst út til eitla (TAX 316) og brjóstakrabbamein sem hefur ekki breiðst út til eitla (GEICAM 9805)

#### *Taugakerfi*

Í rannsókn TAX316 kom fram útlægur skyntaugakvilli meðan á meðferðartímabilinu stóð og hélst eftir að eftirfylgnitíminn hófst hjá 84 sjúklingum (11,3%) í TAC hópnum og 15 sjúklingum (2%) í FAC hópnum. Við lok eftirfylgnitímans (miðgildi eftirfylgnitíma 8 ár) kom fram að útlægur skyntaugakvilli var viðvarandi hjá 10 sjúklingum (1,3%) í TAC hópnum og hjá 2 sjúklingum (0,3%) í FAC hópnum. Í GEICAM 9805 rannsókninni viðhélst útlægur skyntaugakvilli sem hófst á meðferðartímabilinu eftir að eftirfylgnitíminn hófst hjá 10 sjúklingum (1,9%) í TAC hópnum og 4 sjúklingum (0,8%) í FAC hópnum. Við lok eftirfylgnitímans (miðgildi tíma eftirfylgni 10 ár og 5 mánuðir) kom fram að útlægur skyntaugakvilli var viðvarandi hjá 3 sjúklingum (0,6%) í TAC hópnum og hjá einum sjúklingi (0,2%) í FAC hópnum.

#### *Hjarta*

Í TAX 316 rannsókninni fengu 26 sjúklingar (3,5%) í TAC hópnum og 17 sjúklingar (2,3%) í FAC hópnum hjartabilun. Allir nema einn sjúklingur í hvorum meðferðarhópi rannsóknarinnar greindust með hjartabilun meira en 30 sólarhringum eftir að meðferðartímabilinu lauk. Tveir sjúklingar í TAC hópnum og 4 sjúklingar í FAC hópnum létust vegna hjartabilunar. Í GEICAM 9805 rannsókninni fengu 3 sjúklingar (0,6%) í TAC hópnum og 3 sjúklingar (0,6%) í FAC hópnum hjartabilun meðan á eftirfylgnitímabilinu stóð. Við lok eftirfylgnitímabilsins (miðgildi tíma eftirfylgni var 10 ár og 5 mánuðir) var enginn sjúklingur í TAC hópnum með hjartabilun og 1 sjúklingur í TAC hópnum lést vegna hjartavíkkunarkvilla (dilated cardiomyopathy) og fram kom að hjartabilun var viðvarandi hjá 1 sjúklingi í FAC hópnum.

#### *Húð og undirhúð*

Í TAX 316 rannsókninni var greint frá hármíssi sem var viðvarandi eftir að eftirfylgnitímabilið hófst að lokinni krabbameinslyfjameðferð hjá 687 sjúklingum (92,3) af 744 í TAC hópnum og 645 sjúklingum af 736 (87,6%) í FAC hópnum.

Í lok eftirfylgnitímabilsins (miðgildi eftirfylgni 8 ár) kom áframhaldandi hármíssir í ljós hjá 29 sjúklingum í TAC hópnum (3,9%) og 16 sjúklingum í FAC hópnum (2,2%).

Í GEICAM 9805 rannsókninni var hármisur sem hófst á meðferðartímanum og var viðvarandi eftir að eftirfylgnitímabilið hófst (miðgildi eftirfylgni var 10 ár og 5 mánuðir) og var enn til staðar hjá 49 sjúklingum (9,2%) í TAC hópnum og 35 sjúklingum (6,7%) í FAC hópnum.

Hármisur í tengslum við rannsóknarlyfið hófst eða jókst meðan á eftirfylgnitímabilinu stóð hjá 42 sjúklingum (7,9%) í TAC hópnum og 30 sjúklingum (5,8%) í FAC hópnum. Við lok tímabils eftirfylgni (miðgildi eftirfylgni var 10 ár og 5 mánuðir) kom fram að hármisur var viðvarandi hjá 3 sjúklingum (0,6%) í TAC hópnum og hjá 1 sjúklingi í FAC hópnum.

#### *Æxlunarfæri og brjóst*

Í TAX 316 rannsókninni var tilkynnt um tíðateppu sem hófst á meðferðartímabilinu og viðhélst eftir að eftirfylgnitíminn hófst eftir lok á krabbameinslyfjameðferð hjá 202 af 744 sjúklingum (27,2%) í TAC hópnum og 125 af 736 sjúklingum (17,0%) í FAC hópnum. Tíðateppa var viðvarandi við lok tímabils eftirfylgni (miðgildi eftirfylgni var 8 ár) hjá 121 af 744 sjúklingum í TAC hópnum (16,3%) og 86 sjúklingum í FAC hópnum (11,7%).

Í GEICAM 9805 rannsókninni kom fram að tíðateppa sem hófst á meðferðartímanum og var viðvarandi eftir að eftirfylgnitímabilið hófst, var enn til staðar hjá 18 sjúklingum (3,4%) í TAC hópnum og 5 sjúklingum (1,0%) í FAC hópnum. Við lok eftirfylgnitímans (miðgildi eftirfylgni var 10 ár og 5 mánuðir) kom fram að tíðateppa var viðvarandi hjá 7 sjúklingum (1,3%) í TAC hópnum og hjá 4 sjúklingum (0,8%) í FAC hópnum.

#### *Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað*

Í TAX 316 rannsókninni sást bjúgur á útlimum sem hófst á meðferðartímanum og hélst eftir að eftirfylgnitíminn hófst eftir lok á krabbameinslyfjameðferð hjá 119 af 744 sjúklingum (16,0%) í TAC hópnum og 23 af 736 sjúklingum (3,1%) í FAC hópnum. Við lok eftirfylgnitímans (miðgildi tíma eftirfylgni 8 ár) var bjúgur á útlimum viðvarandi hjá 19 sjúklingum (2,6%) í TAC hópnum og hjá 4 sjúklingum (0,5%) í FAC hópnum.

Í TAX 316 rannsókninni var tilkynnt um vessabjúg (lymphedema) sem hófst á meðferðartímanum og hélst eftir að eftirfylgnitíminn hófst eftir lok á krabbameinslyfjameðferð hjá 11 af 744 sjúklingum (1,5%) í TAC hópnum og hjá 1 af 736 sjúklingum (0,1%) í FAC hópnum. Við lok eftirfylgnitímans (miðgildi tíma eftirfylgni 8 ár) var vessabjúgur viðvarandi hjá 6 sjúklingum (0,8%) í TAC hópnum og hjá 1 sjúklingi (0,1%) í FAC hópnum.

Í TAX316 rannsókninni var tilkynnt um þröttleysi (asthenia) sem hófst á meðferðartímanum og hélst eftir að eftirfylgnitíminn hófst eftir lok á krabbameinslyfjameðferð hjá 236 af 744 sjúklingum (31,7%) í TAC hópnum og hjá 180 af 736 sjúklingum (24,5%) í FAC hópnum. Við lok eftirfylgnitímans (miðgildi tíma eftirfylgni 8 ár) var þröttleysi viðvarandi hjá 29 sjúklingum (3,9%) í TAC hópnum og hjá 16 sjúklingum (2,2%) í FAC hópnum.

Í GEICAM 9805 rannsókninni var bjúgur á útlimum sem hófst á meðferðartímanum og hélst eftir að eftirfylgnitíminn hófst hjá 4 sjúklingum (0,8%) í TAC hópnum og hjá 2 sjúklingum (0,4%) í FAC hópnum. Við lok eftirfylgnitímans (miðgildi tíma 10 ár og 5 mánuðir) var enginn sjúklingur (0%) í TAC hópnum með bjúg á útlimum og fram kom að hann viðhélst hjá 1 sjúklingi (0,2%) í FAC hópnum.

Vessabjúgur sem hófst á meðferðartímanum, hélst eftir að eftirfylgnitíminn hófst hjá 5 sjúklingum (0,9%) í TAC hópnum og 2 sjúklingum (0,4%) í FAC hópnum. Við lok eftirfylgnitímans viðhélst vessabjúgur hjá 4 sjúklingum (0,8%) í TAC hópnum og hjá 1 sjúklingi (0,2%) í FAC hópnum.

Þröttleysi sem hófst á meðferðartímanum, hélst eftir að eftirfylgnitíminn hófst hjá 12 sjúklingum (2,3%) í TAC hópnum og hjá 4 sjúklingum (0,8%) í FAC hópnum. Við lok eftirfylgnitímans viðhélst þröttleysi hjá 2 sjúklingum (0,4%) í TAC hópnum og hjá 2 sjúklingum (0,4%) í FAC hópnum.

#### *Brátt hvítblæði / mergmisþroski (myelodysplastic syndrome)*

Eftir 10 ára eftirfylgni í TAX 316 rannsókninni var greint frá bráðu hvítblæði hjá 3 af 744 sjúklingum (0,1%) í TAC hópnum og hjá 1 af 736 sjúklingum (0,1%) í FAC hópnum. Einn sjúklingur (0,1%) í TAC hópnum og 1 sjúklingur (0,1%) í FAC hópnum lést af völdum bráðs kyrningahvítblæðis á eftirfylgnitímanum (miðgildi tíma eftirfylgni 8 ár). Greint var frá mergmisþroskaheilkenni hjá 2 af 744 sjúklingum (0,3%) í TAC hópnum og hjá 1 af 736 sjúklingum (0,1%) í FAC hópnum.

Eftir 10 ára eftirfylgni í GEICAM 9805 rannsókninni kom brátt hvítblæði fram hjá 1 af 532 (0,2%) sjúklingum í TAC hópnunum. Engin tilvik komu fram hjá sjúklingum í FAC hópnunum. Tilvik um mergmisþroska greindust í hvorugum meðferðarhópnunum.

#### Fylgikvillar daufkyrningafæðar

Taflan hér fyrir neðan sýnir lækkun á tíðni daufkyrningafæðar af gráðu 4, daufkyrningafæðar með hita og daufkyrningafæðar með sýkingu hjá sjúklingum sem fengu fyrirbyggjandi grunnmeðferð með G-CSF eftir að skylt var að veita slíka meðferð í TAC-hluta GEICAM rannsóknarinnar.

Fylgikvillar daufkyrningafæðar hjá sjúklingum sem fengu TAC samsetta meðferð með eða án fyrirbyggjandi grunnmeðferðar með G-CSF (GEICAM 9805)

	Án fyrirbyggjandi meðferðar með G-CSF (n = 111) n (%)	Með fyrirbyggjandi meðferð með G-CSF (n = 421) n (%)
Daufkyrningafæð (gráða 4)	104 (93,7)	135 (32,1)
Daufkyrningafæð samfara auknum hita	28 (25,2)	23 (5,5)
Daufkyrningafæð ásamt sýkingu	14 (12,6)	21 (5,0)
Daufkyrningafæð ásamt sýkingu (gráður 3-4)	2 (1,8)	5 (1,2)

Tafla yfir aukaverkanir við gjöf Dócetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> ásamt cisplatíni og 5-flúórouracíli við kirtilkrabbameini í maga

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Daufkyrningafæð ásamt sýkingu; Sýking (G3/4: 11,7%)	
Blóð og eitlar	Blóðleysi G3/4: 20,9%); Daufkyrningafæð (G3/4: 83,2%); Blóðflagnafæð (G3/4: 8,8%); Daufkyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita	
Ónæmiskerfi	Ofnæmi (G3/4: 1,7)	
Efnaskipti og næring	Lystarleysi (G3/4: 11,7%)	
Taugakerfi	Útlægur skyntaugakvilli (G3/4: 8,7%)	Sundl (G3/4: 2,3%); Útlægur hreyfitaugakvilli (G3/4: 1,3%)
Augu		Aukið tárarennslí (G3/4: 0%)
Eyru og vöndarhús		Heyrnarskerðing (G3/4: 0%)
Hjarta		Hjartsláttartruflanir (G3/4: 1,0%)
Meltingarfæri	Niðurgangur (G3/4: 19,7%); Ógleði (G3/4: 16%);	Hægðatregða (G3/4: 1,0 %);

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir
	Munnbólga (G3/4: 23,7%); Uppköst (G3/4: 14,3%)	Verkir í meltingarfærum (G3/4: 1,0%); Vélindisbólga/ kyngingartregða/ kyngingarsársauki (G3/4: 0,7%)
Húð og undirhúð	Hárlos (G3/4: 4,0%)	Útbrot með kláða (G3/4: 0,7%); Breytingar á nöglum (G3/4: 0,7%); Húðflögnun (G3/4: 0%)
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Svefnhöfgi (G3/4: 19,0%); Hiti (G3/4: 2,3%); Vökvasöfnun (alvarleg tilvik/lífshættuleg: 1%)	

Lýsing á völdum aukaverkunum við gjöf Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> ásamt cisplatíni og 5-flúóouracíli við kirtilkrabbameini í maga

*Blóð og eitlar*

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

Tafla yfir aukaverkanir við gjöf fyrir Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> ásamt cisplatíni og 5-flúóouracíli við krabbameini (á höfði og hálsi)

- Upphafskrabbameinslyfjameðferð og geislameðferð í kjölfarið (TAX 323)

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir	Sjaldgæfar aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking (G3/4: 6,3%); Daufkyrningafæð ásamt sýkingu		
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blóðrur og separ)		Verkir vegna krabbameins (G3/4: 0,6%)	
Blóð og eitlar	Daufkyrningafæð (G3/4: 76,3%); Blóðleysi (G3/4: 9,2%); Blóðflagnafæð (G3/4: 5,2%)	Daufkyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita	
Ónæmiskerfi		Ofnæmi (ekki alvarlegt)	
Efnaskipti og næring	Lystarleysi (G3/4: 0,6%)		
Taugakerfi	Breyting á bragðskyni/breyting á lyktarskyni; Útlægur skyntaugakvilli (G3/4: 0,6%)	Sundl	



MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir	Sjaldgæfar aukaverkanir
Augu		Aukið tárarennslí; Tárubólga	
Eyru og vöfundarhús		Heyrnarskerðing	
Hjarta		Blóðþurrðarsjúkdómur í hjarta (G3/4: 1,7%)	Hjartsláttartruflanir (G3/4: 0,6%)
Æðar		Bláæðakvillar (G3/4: 0,6%)	
Meltingarfæri	Ógleði (G3/4: 0,6%); Munnbólga (G3/4: 4,0%); Niðurgangur (G3/4: 2,9%); Uppköst (G3/4: 0,6%)	Hægðatregða Vélindisbólga/ kyngingartregða/ kyngingarsársauki (G3/4: 0,6%); Kviðverkir Meltingarópægindi; Blæðingar í meltingarvegi (G3/4: 0,6%)	
Húð og undirhúð	Hárlos (G3/4: 10,9%)	Útbrot með kláða; Húðþurrkur; Húðflögnun (G3/4: 0,6%)	
Stoðkerfi og bandvefur		Vöðvaþrautir (G3/4: 0,6%)	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Svefnhöfgi (G3/4: 3,4%) Hiti (G3/4: 0,6%); Vökvasöfnun; Bjúgur		
Rannsóknaniðurstöður		Þyngdaraukning	

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

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir	Sjaldgæfar aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking (G3/4: 3,6%)	Daufkyrningafæð ásamt sýkingu	
Æxli, góðkynja og illkynja æxli (einnig blöðrur og separ)		Verkir vegna krabbameins (G3/4: 1,2%)	
Blóð og eitlar	Daufkyrningafæð (G3/4: 83,5%); Blóðleysi (G3/4: 12,4%); Blóðflagnafæð (G3/4: 4,0%); Daufkyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita		
Ónæmiskerfi			Ofnæmi
Efnaskipti og næring	Lystarleysi (G3/4: 12,0%).		

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir	Sjaldgæfar aukaverkanir
Taugakerfi	Breyting á bragðskyni/breyting á lyktarskyni (G3/4: 0,4%); Útlægur skyntaugakvilli (G3/4: 1,2%)	Sundl (G3/4: 2,0%); Útlægur hreyfitaugakvilli (G3/4: 0,4%)	
Augu		Aukið tárarennisli	Tárubólga
Eyru og vöndarhús	Heyrnarskerðing (G3/4: 1,2%)		
Hjarta		Hjartsláttartruflanir (G3/4: 2,0%)	Blóðþurrð í hjarta
Æðar			Bláæðakvillar
Meltingarfæri	Ógleði (G3/4: 13,9%); Munnbólga (G3/4: 20,7%); Uppköst (G3/4: 8,4%); Niðurgangur (G3/4: 6,8%); Vélindisbólga/ kyngingartregða/ kyngingarsársauki (G3/4: 12,0%); Hægðatregða (G3/4: 0,4%)	Meltingartruflanir (G3/4: 0,8%); Meltingarópægindi (G3/4: 1,2%); Blæðingar í meltingarvegi (G3/4: 0,4%)	
Húð og undirhúð	Hárlos (G3/4: 4,0%); Útbrot með kláða	Húðþurrkur; Húðflögnun	
Stoðkerfi og bandvefur		Vöðvaþrautir (G3/4:0,4%)	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Svefnhöfgi (G3/4: 4,0%); Hiti (G3/4: 3,6%); Vökvasöfnun (G3/4: 1,2%); Bjúgur (G3/4: 1,2%)		
Rannsóknaniðurstöður	Þyngdartap		Þyngdaraukning

### Reynsla eftir markaðssetningu

#### *Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)*

Greint hefur verið frá öðrum frumkomnum krabbameinum (tíðni ekki þekkt) m.a. non-Hodgkins eítillæxli í tengslum við dócetaxel þegar það er gefið ásamt öðrum krabbameinsmeðferðum sem þekkt er að tengist öðrum frumkomnum krabbameinum. Greint hefur verið frá bráðu kyrningahvítblæði og mergmisþroska (tíðni ekki þekkt) í lykilrannsóknum á brjóstakrabbameini með TAC samsettri meðferð.

#### *Blóð og eitlar*

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

#### *Ónæmiskerfi*

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

Tilkynnt hefur verið um ofnæmisviðbrögð (tíðni ekki þekkt) við dócetaxeli hjá sjúklingum sem áður hafa fengið ofnæmisviðbrögð við paclitaxeli.

### *Taugakerfi*

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

### *Augu*

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

### *Eyru og völungarhúð*

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

### *Hjarta*

Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilvikum um hjartadrep.

Tilkynnt hefur verið um sleglasláttarglöp (ventricular arrhythmia), sleglahraðsláttur meðtalinn (tíðni ekki þekkt), stundum banvæn, hjá sjúklingum sem fá meðferð með docetaxeli í samsettum meðferðaráætlunum, sem innihalda doxorubicin, 5-flúoróúrasíli og/eða cýklófosfamíð.

### *Æðar*

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

### *Öndunarferi, brjósthól og miðmæti*

Mjög sjaldan hefur verið skýrt frá bráðu andnaðarheilkenni (acute respiratory distress syndrome) og tilvikum um millivefslungnabólgu/lungnabólgu, millivefslungnasjúkdóm, bandvefsmýndun í lungum (pulmonary fibrosis) og öndunarbílun sem í sumum tilvikum hefur reynst banvæn. Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilvikum um geislunarlungnabólgu hjá sjúklingum sem eru samtímis í geislameðferð.

### *Meltingarferi*

Mjög sjaldan hefur verið greint frá garna- og ristilbólgu, þar á meðal ristilbólgu, ristilbólgu vegna blóðþurrðar og garna- og ristilbólgu af völdum daufkyrningafæðar, hugsanlega banvænni (tíðni ekki þekkt).

Mjög sjaldan hefur verið greint frá vessaþurrð vegna vökvataps frá görnum, þar á meðal vegna garna- og ristilbólgu og gatmyndunar í meltingarvegi.

Skýrt hefur verið frá garnastíflu og þarmateppu, en það er mjög sjaldgæft.

### *Lifur og gall*

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

### *Húð og undirhúð*

Greint hefur verið frá helluroða í húð (cutaneous lupus erythematosus), útbrotum með blöðrum (bullous eruptions) í tengslum við dócetaxel eins og regnbogaróðasótt (erythema multiforme) og verulegum aukaverkunum á húð eins og Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudreplosi og bráðum útbreiddum graftarútpotum í tengslum við dócetaxel. Greint hefur verið frá herslishúðlíkum breytingum vegna dócetaxels venjulega að undangengnum útlægum vessabjúg. Skýrt hefur verið frá tilvikum varanlegrar skallamyndunar (tíðni ekki þekkt).

### *Nýru og þvagfæri*

Skýrt hefur verið frá skertri nýrnastarfsemi og nýrnabilun. Í u.þ.b. 20% þessara tilvika voru engir áhættuþættir fyrir bráðri nýrnabilun svo sem samhliða lyf sem hafa eiturverkun á nýru og sjúkdómar í meltingarvegi.

### *Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað*

Mjög sjaldan hefur verið greint frá endurkomu geislaáhrifa (radiation recall) fyrirbæri. Endurkoma viðbragða á stungustað (endurkomin viðbrögð í húð á stað sem utanæðarleki hefur áður orðið í kjölfar gjafar dócetaxels á öðrum stað) hefur komið fram á stað þar sem utanæðarleki hefur áður orðið (tíðni ekki þekkt).

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

### *Efnaskipti og næring*

Greint hefur verið frá tilvikum af ójafnvægi í vökva- og saltbúskap líkamans. Greint hefur verið frá tilvikum blóðnatríumlækkunar, aðallega tengdum ofþornun, uppköstum og lungnabólgu.

Blóðkalíumlækkun, blóðmagnesiúmlækkun, og blóðkalsíumlækkun hefur sést í tengslum við aukaverkanir í meltingarfærum og þá sérstaklega ef um niðurgang er að ræða. Tilkynnt hefur verið um æxlislýsuheilkenni, mögulega banvænt (tíðni ekki þekkt).

### *Stoðkerfissjúkdómur*

Tilkynnt hefur verið um vöðvabólgu í tengslum við dócetaxel (tíðni ekki þekkt).

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmun**

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

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

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

#### Verkunarháttur

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

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

#### Lyfhrif

Í ljós kom að dócetaxel hefur frumdrepanði áhrif *in vitro* á ýmsar frumulínur æsla úr músum og mönnum svo og á nýtekin sýni af æxlisfrumum úr mönnum í einræktunarprófum. Há þéttni dócetaxels næst í innanfrumuvökva og helst það lengi í frumunni. Enn fremur kom fram að dócetaxel er virkt gegn sumum en þó ekki öllum frumulínum, sem mynda mjög mikið af p-glykópróteini, en það er tjáð af geni sem tengist fjölonæmi fyrir lyfjum (multidrug resistance gene). *In vivo* er virkni dócetaxels

óháð meðferðarmynstri og í tilraunum hefur komið í ljós að það hefur breiðvirka frumudrepani verkun gegn ígræddum langt gengnum æxlum úr músum og mönnum.

## Klínísk verkun og öryggi

### Brjóstakrabbamein

*Docetaxel gefið ásamt doxórúbisíni og cyklófosfamíði: viðbótarmeðferð*

#### Sjúklingar með skurðtækt brjóstakrabbamein sem breiðst hefur út til eitla (TAX 316)

Upplýsingar úr fjölsetra, opinni slembivalsrannsókn styðja notkun dócetaxels sem viðbótarmeðferð hjá sjúklingum á aldrinum 18 til 70 ára með skurðtækt brjóstakrabbamein sem breiðst hefur til eitla og KPS  $\geq$  80%. Eftir flokkun í samræmi við fjölda jákvæðra eitla (1-3, 4+) var 1.491 sjúklingi raðað með slembivali og fengu þeir annaðhvort dócetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>, sem gefið var 1 klst. eftir gjöf 50 mg/m<sup>2</sup> af doxórúbisíni og 500 mg/m<sup>2</sup> af cyklófosfamíði (TAC hópur) eða 50 mg/m<sup>2</sup> af doxórúbisíni og í kjölfar þess 500 mg/m<sup>2</sup> af flúorúrasíli og 500 mg/m<sup>2</sup> af cyklófosfamíði (FAC hópur). Báðar lyfjameðferðir voru gefnar einu sinni á 3 vikna fresti í 6 meðferðarlotum. Dócetaxel var gefið með innrennsli á 1 klst., öll önnur lyf voru gefin með inndælingu í bláæð á degi 1. G-CSF var gefið sem seinni forvörn sjúklingum sem fengu alvarlega dauðfyrningafæð (dauðfyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita, langvarandi dauðfyrningafæð eða sýkingu). Sjúklingum í TAC hópnum var gefið fyrirbyggjandi sýklalyf, cíprófloxacín 500 mg til inntöku tvisvar sinnum á dag í 10 daga og var lyfjagjöf hafin á degi 5 í hverri meðferðarlotu eða sambærilegt lyf. Eftir að síðustu meðferðarlotu með krabbameinslyfjum lauk var sjúklingum, sem voru með jákvæða estrógen og/eða prógesterón viðtaka, gefið 20 mg af tamoxifeni daglega í allt að 5 ár í báðum meðferðarhópnum. Til viðbótar var geislameðferð beitt í samræmi við leiðbeiningar sem voru í gildi á þeim stofnunum sem tóku þátt í rannsókninni og var hún notuð á 69% þeirra sjúklinga, sem fengu TAC og á 72% þeirra sjúklinga, sem fengu FAC.

Gerðar voru tvær milligreiningar (interim analysis) og ein lokagreining. Fyrri milligreiningin var ráðgerð 3 árum eftir þann dag sem helmingur þeirra sem skráðir voru í rannsóknina höfðu lokið þátttöku. Seinni milligreiningin var gerð eftir að greint hafði verið frá í heild 400 tilvikum sjúkdómsfrírrar lifunar, sem varð til þess að miðgildi eftirfylgni var 55 mánuðir. Lokagreiningin var gerð þegar allir sjúklingar höfðu mætt í 10 ára eftirfylgniheimsókn (nema þeir hefðu áður náð sjúkdómsfrírrar lifun eða ekki hefði verið hægt að hafa upp á þeim til eftirfylgni). Lifun án sjúkdóms var aðalendapunktur og heildarlifun var aukaendapunktur.

Lokagreining var gerð með raunmiðgildi eftirfylgni sem var 96 mánuðir. Sýnt var fram á marktækt lengri lifun án sjúkdóms hjá TAC hópnum samanborið við FAC hópinn. Tíðni endurkomu sjúkdómsins eftir 10 ár var lægri hjá sjúklingum sem fengu TAC samanborið við þá sem fengu FAC (39% á móti 45%), þ.e. lækkun á raunáhættu var 6% ( $p = 0,0043$ ). Heildarlifun eftir 10 ár var einnig marktækt meiri hjá þeim sem fengu TAC samanborið við þá sem fengu FAC (76% á móti 69%), þ.e. lækkun á raunáhættu á dauðsfalli var 7% ( $p = 0,002$ ). Þar sem ávinningurinn sem kom fram hjá sjúklingum með útbreiðslu til 4 eða fleiri eitla var ekki tölfræðilega marktækur, með tilliti sjúkdómsfrírrar lifunar og heildarlifunar, sýndi lokagreiningin ekki fullkomlega fram á jákvætt hlutfall ávinnings/áhættu af TAC meðferð, hjá sjúklingum með útbreiðslu til 4 eða fleiri eitla.

Í heildina sýndu niðurstöður rannsóknarinnar jákvætt hlutfall milli ávinnings og áhættu TAC meðferðar samanborið við FAC meðferð.

Gerð var greining á undirhópum sjúklinga í TAC-meðferð samkvæmt fyrirfram skilgreindum þáttum sem hafa áhrif á batahorfur.

Undirhópar	Fjöldi sjúklinga	Lifun án sjúkdóms			Heildarlifun		
		Áhættu-hlutfall*	95% CI	p=	Áhættu-hlutfall*	95% CI	p=
<b>Fjöldi jákvæðra eitla</b>							
Alls	745	0,80	0,68-0,93	0,004	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
----	-----	------	-----------	--------	------	-----------	--------

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

Sjúklingar með skurðtækt brjóstakrabbamein sem ekki hefur breiðst út til eitla og uppfylla skilyrði um meðferð með krabbameinslyfjum (GEICAM 9805)

Upplýsingar úr fjölsetra, opinni slembivalsrannsókn styðja notkun Docetaxels sem viðbótarmeðferð hjá sjúklingum með skurðtækt brjóstakrabbamein sem ekki hefur breiðst út til eitla og uppfylla skilyrði um meðferð með krabbameinslyfjum. 1.060 sjúklingum var raðað með slembivali og fengu þeir annaðhvort dócetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>, sem gefið var 1 klst. eftir gjöf 50 mg/m<sup>2</sup> af doxórúbisíni og 500 mg/m<sup>2</sup> af cýklófosfamíði (539 sjúklingar í TAC hópi) eða 50 mg/m<sup>2</sup> af doxórúbisíni og í kjölfar þess 500 mg/m<sup>2</sup> af flúoróúrasíli og 500 mg/m<sup>2</sup> af cýklófosfamíði (521 sjúklingur í FAC hópi), sem fyrirbyggjandi meðferð sjúklinga með skurðtækt brjóstakrabbamein með mikla hættu á bakslagi samkvæmt 1998 St. Gallen viðmiði (stærð æxlis >2 cm og/eða neikvætt ER og PR og/eða há vefjafraðileg/kjarna gráða (gráða 2 til 3) og/eða undir 35 ára að aldri). Báðar lyfjameðferðir voru gefnar einu sinni á 3 vikna fresti í 6 meðferðarlotum. Dócetaxel var gefið með innrennsli á 1 klst., öll önnur lyf voru gefin með inndælingu í bláæð á degi 1 á þriggja vikna fresti. Meðferð með G-CSF í fyrirbyggjandi augnarmiði var gert að skilyrði hjá TAC hópnum eftir að 230 sjúklingum var slembiraðað. Tíðni daufkyrningafæðar, daukyrningafæð samfara hækkunum líkamshita og sýkingar í tengslum við daufkyrningafæð lækkaði hjá sjúklingum sem fengu fyrirbyggjandi meðferð með G-CSF (sjá kafla 4.8). Eftir að síðustu meðferðarlotu með krabbameinslyfjum lauk var sjúklingum, sem voru með jákvæða estrógen og/eða prógesterón viðtaka, gefið 20 mg af tamoxífeni daglega í allt að 5 ár í báðum meðferðarhópnum. Til viðbótar var geislameðferð beitt í samræmi við leiðbeiningar sem voru í gildi á þeim stofnunum sem tóku þátt í rannsókninni og var hún notuð á 57,3% þeirra sjúklinga, sem fengu TAC og á 51,2% þeirra sjúklinga, sem fengu FAC.

Frumgreining og uppfærð greining var gerð. Frumgreiningin var gerð þegar öllum sjúklingum hafði verið fylgt eftir í meira en 5 ár (miðgildi eftirfylgni var 77 mánuðir). Uppfærða greiningin var gerð þegar allir sjúklingar höfðu höfðu mætt í 10 ára eftirfylgniheimsókn (miðgildi eftirfylgni var 10 ár og 5 mánuðir) (nema þeir hefðu áður náð sjúkdómsfrírri lifun eða ekki hafði verið hægt að hafa upp á þeim til eftirfylgni). Sjúkdómsfrí lifun var aðalendapunktur og heildarlifun var aukaendapunktur.

Við 77 mánaða miðgildi eftirfylgni var sýnt fram á marktækt lengri lifun án sjúkdóms hjá TAC hópnum samanborið við FAC hópinn. Tíðni endurkomu sjúkdómsins var 32% lægri hjá sjúklingum sem fengu TAC samanborið við þá sem fengu FAC (áhættuhlutfall = 0,68, 95% öryggismörk (0,49-0,93), p = 0,01). Við 10 ára og 5 mánaða miðgildi eftirfylgni var 16,5% minnkuð hættu á bakslagi hjá sjúklingum sem fengu TAC samanborið við þá sem fengu FAC (áhættuhlutfall = 0,84, 95% CI (0,65-1,08), p = 0,1646). Niðurstöður með tilliti til sjúkdómsfrírrar lifunar voru ekki tölfæðilega marktækar en þó var jákvæð tilhneiging TAC í hag.

Við 77 mánaða miðgildi eftirfylgni var heildarlifun lengri hjá þeim sem fengu TAC meðferð, eða 24% lækkun á hættu á dauðsfalli, samanborið við þá sem fengu FAC (áhættuhlutfall = 0,76, 95% öryggismörk (0,46-1,26, p = 0,29). 87% á móti 81%), þ.e. lækkun á raunáhættu á dauðsfalli var 6% (p = 0,008). Hinsvegar var ekki marktækur munur á dreifingu heildarlifunar á milli hópanna tveggja.

Við 10 ára og 5 mánaða miðgildi eftirfylgni, var hættu á dauðsfalli 9% minni samanborið við þá sem fengu FAC (áhættuhlutfall = 0,91, 95% CI (0,63-1,32)). Við 8 ára eftirfylgniheimsókn var lifunarhlutfallið 93,7% í TAC hópnum og 91,4% í FAC hópnum, og við 10 ára eftirfylgniheimsókn var það 91,3% í TAC hópnum og 89% í FAC hópnum.

Jákvætt hlutfall ávinnings og áhættu fyrir TAC samanborið við FAC hélst óbreytt.

Í frumgreiningunni (við 77 mánaða miðgildi eftirfylgni) var gerð var greining á undirhópum sjúklinga í TAC-meðferð samkvæmt fyrirfram skilgreindum þáttum sem hafa áhrif á batahorfur (sjá töflu fyrir neðan):

Greining á undirhópum – rannsókn á viðbótar meðferð sjúklinga með brjóstakrabbamein sem ekki hefur breiðst út til eitla (Greining samkvæmt meðferðaráætlun)

Undirhópur sjúklinga	Fjöldi sjúklinga í TAC hópi	Lifun án sjúkdóms	
		Áhættuhlutfall*	95% öryggismörk
<b>Alls</b>	539	0,68	0,49-0,93
<b>Aldurshópur 1</b>			
<50 ára	260	0,67	0,43-1,05
≥50 ára	279	0,67	0,43-1,05
<b>Aldurshópur 2</b>			
<35 ára	42	0,31	0,11-0,89
≥35 ára	497	0,73	0,52-1,01
<b>Staða hormónaviðtaka</b>			
Neikvæðir	195	0,7	0,45-1,1
Jákvæðir	344	0,62	0,4-0,97
<b>Stærð æxlis</b>			
≤2 cm	285	0,69	0,43-1,1
>2 cm	254	0,68	0,45-1,04
<b>Gráðun vefjagreiningar</b>			
Gráða 1 (inniheldur gráðu sem ekki var metin)	64	0,79	0,24-2,6
Gráða 2	216	0,77	0,46-1,3
Gráða 3	259	0,59	0,39-0,9
<b>Staða tíðahvarfa</b>			
Fyrir tíðahvörf	285	0,64	0,40-1
Eftir tíðahvörf	254	0,72	0,47-1,12

\*áhættuhlutfall (TAC/FAC) undir 1 bendir til að TAC tengist lengri lifun án sjúkdóms borið saman við FAC.

Könnunargreining á undirhópum með tilliti til lifunar án sjúkdóms hjá sjúklingum sem standast 2009 St. Gallen skilyrðin fyrir krabbameinslyfjameðferð – (ITT þýði) var gerð og er sett fram hér fyrir neðan

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

TAC = dócetaxel, doxórubicín og cýclófosfamíð

FAC = 5-flúorúrasíl, doxórubicín og cýclófosfamíð

CI = öryggismörk; EF = estrógen viðtaki

PR = prógesterón viðtaki

<sup>a</sup>ER/PR-neikvæðir eða Gráða 3 eða stærð æxlis >5 cm

Áhættuhlutfall var metið með Cox hlutfallslegu áhættulíkani með meðferðarhópinum sem þáttinn.

*Docetaxel gefið eitt sér*

Gerðar hafa verið tvær 3. stigs samanburðarrannsóknir með slembivali, þar sem ráðlagður skammtur af dócetaxeli, 100 mg/m<sup>2</sup> líkamsyfirborðs, var gefinn á þriggja vikna fresti. Sjúklingarnir voru með

brjóstakrabbamein með meinvörpum. Þátttakendur í rannsóknunum voru annars vegar 326 sjúklingar, sem höfðu áður verið meðhöndlaðir með alkýlerandi efnum án árangurs og hins vegar 392 sjúklingar, sem höfðu áður verið meðhöndlaðir með antracyklínunum án árangurs.

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

Hjá sjúklingum, sem höfðu verið meðhöndlaðir með antracyklínunum án árangurs, var gerður samanburður á dócetaxeli og mítómýsín C og vínblastíni (12 mg/m<sup>2</sup> á 6 vikna fresti og 6 mg/m<sup>2</sup> á 3 vikna fresti). Dócetaxel jók svörunartíðni (33% samanborið við 12%,  $p < 0,0001$ ), lengdi tíma þar til sjúkdómurinn tók að versna (19 vikur samanborið við 11 vikur,  $p = 0,0004$ ) og sjúklingar lifðu lengur (11 mánuði samanborið við 9 mánuði,  $p = 0,01$ ).

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

Opin, fjölsetra, 3. stigs rannsókn með slembivali var gerð til að bera saman meðferð með dócetaxeli einu sér og paclitaxeli við meðferð á langt gengnu brjóstakrabbameini hjá sjúklingum þar sem antracyklín hafði verið notað við fyrri meðferð. Alls var 449 sjúklingum raðað með slembivali og fengu þeir annaðhvort 100 mg/m<sup>2</sup> skammt af dócetaxeli einu sér, sem gefið var með innrennsli á 1 klst. eða 175 mg/m<sup>2</sup> skammt af paclitaxeli, sem gefið var með innrennsli á 3 klst. Báðar meðferðir voru gefnar á 3 vikna fresti.

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

#### *Docetaxel gefið ásamt doxórúbisíni*

Gerð hefur verið ein stór 3. stigs slembivalrannsókn á 429 sjúklingum með krabbamein með meinvörpum sem ekki höfðu áður verið meðhöndlaðir með krabbameinslyfjum. Ýmist var doxórúbisín gefið (50 mg/m<sup>2</sup>) ásamt dócetaxeli (75 mg/m<sup>2</sup>) (AT hópur) eða doxórúbisín (60 mg/m<sup>2</sup>) ásamt cýklófosfamíði (600 mg/m<sup>2</sup>) (AC hópur). Í báðum tilvikum voru lyfin gefin á degi 1 á þriggja vikna fresti.

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

Í þessari rannsókn var tíðni alvarlegrar daufkyrningafæðar meiri hjá AT hópnunum en hjá AC hópnunum (90% samanborið við 68,6%), einnig daufkyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita (33,3% samanborið við 10%), sýking (8% samanborið við 2,4%), niðurgangur (7,5% samanborið við 1,4%), þróttleysi (8,5% samanborið við 2,4%) og verkir (2,8% samanborið við 0%). Á hinn bóginn var tíðni alvarlegs blóðleysis meiri hjá AC hópnunum en hjá AT hópnunum (15,8% samanborið við 8,5%) og auk þess var tíðni alvarlegra eiturverkana á hjarta meiri: Hjartabilun (3,8% samanborið við 2,8%), heildarminnkun fráfallsbrots vinstra slegils (LVEF)  $\geq 20\%$  (13,1% samanborið við 6,1%), heildar



minnkun LVEF  $\geq$  30% (6,2% samanborið við 1,1%). Einn sjúklingur úr AT hópnum lést vegna eiturverkana (vegna hjartabilunar) og 4 sjúklingar úr AC hópnum (einn vegna sýklasóttarlosts og þrír vegna hjartabilunar).

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

#### *Docetaxel gefið ásamt trastuzumabi*

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

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

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

<sup>1</sup>Greining að fullu ákveðin („intent-to-treat”)

<sup>2</sup> Áætlað miðgildi lifunar

#### *Docetaxel gefið ásamt capecítabíni*

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

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

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

Í 3. stigs rannsókn, sem gerð var á sjúklingum sem höfðu áður fengið meðferð, var sá tími sem leið þar til sjúkdómurinn versnaði (12,3 vikur samanborið við 7 vikur) sem og heildarlífúmi marktækt lengri hjá þeim sem gefið var dócetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> samanborið við þá sem fengu bestu stuðningsmeðferð. Hlutfall 1 árs lifunar þeirra sem fengu dócetaxel var marktækt hærri (40%) en þeirra sem fengu bestu stuðningsmeðferð (16%). Sjúklingar sem meðhöndlaðir voru með 75 mg/m<sup>2</sup> af dócetaxeli notuðu minna af verkjalyfjum af morfínflokki (p < 0,01), öðrum verkjalyfjum en af morfínflokki (p < 0,01), öðrum sjúkdómstengdum lyfjum (p = 0,06) og geislameðferð (p < 0,01) samanborið við þá sem fengu bestu stuðningsmeðferð.

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

### *Docetaxel gefið ásamt platínusamböndum sjúklingum sem hafa ekki áður fengið meðferð með krabbameinslyfjum*

Í 3. stigs rannsókn var 1.218 sjúklingum með IIIB eða IV stigs óskurðtækt lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð og KPS 70% eða hærri og höfðu ekki áður fengið krabbameinslyfjameðferð við þessum sjúkdómum, skipt með slembivali og gefið dócetaxel (T) 75 mg/m<sup>2</sup> með innrennsli á 1 klst. sem var strax fylgt eftir með cisplatíni (Cis) 75 mg/m<sup>2</sup> gefnu á 30-60 mínútum á þriggja vikna fresti; dócetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> gefið með innrennsli á 1 klst. ásamt karbóplatíni (AUC 6 mg/ml. mín.) gefnu á 30-60 mínútum á 3 vikna fresti (TCis), eða gefið var vínórelbín (V) 25 mg/m<sup>2</sup> á 6-10 mínútum daga 1, 8, 15, 22 og fylgt eftir með cisplatíni 100 mg/m<sup>2</sup> sem gefið var fyrsta dag hvorrar meðferðarlotu og endurtekið á 4 vikna fresti (VCis).

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

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

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

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

Hvorki var hægt að sanna jafngilda verkun né að verkun með dócetaxeli og karbóplatíni sé ekki lakari samanborið við viðmiðunarmeðferð með VCis (vínórelbín og cisplatín).

### Blöðruhálskirtilskrabbamein

### Blöðruhálskirtilskrabbamein með meinvörpum sem svarar ekki hormónahvarfsmeðferð

Öryggi og verkun dócetaxels sem gefið er ásamt prednisóni eða prednisólóni sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum, sem svarar ekki hormónahvarfsmeðferð, var metin í 3. stigs fjölsetra rannsókn með slembivali (TAX 327). Alls var 1.006 sjúklingum með KPS  $\geq$  60 skipt með slembivali í eftirfarandi meðferðarhópa:

- Dócetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> gefið á 3 vikna fresti í 10 skipti.
- Dócetaxel 30 mg/m<sup>2</sup> gefið vikulega fyrstu 5 vikurnar á 6 vikna tímabili í 5 skipti.
- Mítóξανtrón 12 mg/m<sup>2</sup> gefið á 3 vikna fresti í 10 skipti.

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

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

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

†Lagskipt raðprófanaskrá

\*Upphaf tölfræðilegrar marktækni = 0,0175

\*\*Blöðruhálskirtils sértækur mótefnavaki

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

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

### Hormónaháð blöðruhálskirtilskrabbamein með meinvörpum

#### *STAMPEDE rannsóknin*

Öryggi og verkun dócetaxels sem gefið var samhliða hefðbundinni meðferð (andrógenbælandi meðferð) hjá sjúklingum sem voru með hormónaháð mjög áhættusamt staðbundið langt gengið blöðruhálskirtilskrabbamein eða hormónaháð blöðruhálskirtilskrabbamein með meinvörpum, var metin í slembiraðaðri fjölsetra, fjölarma, stigskiptri rannsókn með samfelldu II/III. stigi (STAMPEDE – MRC PR08). Alls var 1.776 karlkyns sjúklingum skipt í meðferðahópana sem áhugi var á að skoða:

- Hefðbundin meðferð + dócetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> gefið á 3 vikna fresti í 6 meðferðarlotur
- Eingöngu hefðbundin meðferð

Dócetaxel var gefið í samsetningu með prednisóni eða prednisólóni 5 mg tvisvar sinnum á dag, samfellt.

Á meðal 1.776 sjúklinganna sem var slembiraðað voru 1.086 (61%) með sjúkdóm með meinvörpum, 362 fengu dócetaxel ásamt hefðbundinni meðferð, 724 fengu eingöngu hefðbundna meðferð.

Hjá þessum sjúklingum með blöðruhálskirtilskrabbamein með meinvörpum var miðgildi heildarlifunar marktækt lengra hjá hópnum sem fékk dócetaxel meðferð en hjá hópnum sem fékk eingöngu hefðbundna meðferð, þar sem miðgildi heildarlifunar var 19 mánuðum lengra með því að bæta dócetaxeli við hefðbunda meðferð (HR = 0,76, 95% CI = 0,62-0,92, p=0,005).

Í eftirfarandi töflu eru teknar saman niðurstöður varðandi verkun hjá sjúklingum með blöðruhálskirtilskrabbamein með meinvörpum fyrir dócetaxel hópinn í samanburði við viðmiðunarhópinn.

Verkun dócetaxels í samsetningu með prednisóni eða prednisólóni ásamt hefðbundinni meðferð við meðferð sjúklinga með hormónanæmt blöðruhálskirtilskrabbamein með meinvörpum (STAMPEDE)

Endapunktur	Dócetaxel + hefðbundin meðferð	Eingöngu hefðbundin meðferð
Fjöldi sjúklinga með blöðruhálskirtilskrabbamein með meinvörpum	362	724
Miðgildi heildarlifunar (mánuðir)	62	43
95% CI	51-73	40-48
Aðlagð áhættuhlutfall		0,76
95% CI		(0,62-0,92)
p-gildi <sup>a</sup>		0,005
Lifun án meðferðarþrots <sup>b</sup>		
Miðgildi (mánuðir)	20,4	12
95% CI	16,8-25,2	9,6-12
Aðlagð áhættuhlutfall		0,66
95% CI		(0,57-0,76)
p-gildi <sup>a</sup>		< 0,001

<sup>a</sup> p-gildið var reiknað út frá prófi á sennileikahlutfalli og aðlagð fyrir alla lagskipta þætti (fyrir utan setur og fyrirhugaða hormónameðferð) og lagskipt eftir tímabili rannsóknar

<sup>b</sup> Lifun án meðferðarþrots: tími frá slembiröðun að fyrstu vísbendingum um að minnsta kosti eitt af eftirtöldu: lífefnafræðilegt meðferðarþrot (skilgreint sem hækkun á PSA um 50% yfir lágðildi innan 24 vikna og yfir 4 ng/ml og staðfest með endurprófun eða meðferð), versnun sem er annaðhvort staðbundin, í eitlum eða í fjarlægum meinvörpum, tilvik sem tengjast stoðkerfi eða dauði vegna blöðruhálskirtilskrabbameins.

#### CHAARTED rannsóknin

Öryggi og verkun dócetaxels sem gefið var í upphafi andrógenbælandi meðferðar hjá sjúklingum með hormónaháð blöðruhálskirtilskrabbamein með meinvörpum var metið í 3. stigs fjölsetra rannsókn með slembivali (CHARTEED). Alls var 790 karlkyns sjúklingum skipt í 2 meðferðarhópa:

- Andrógenbælandi meðferð + dócetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> gefið í upphafi andrógenbælandi meðferðar, á 3 vikna fresti í 6 meðferðarlotur
- Eingöngu andrógenbælandi meðferð

Miðgildi heildarlifunar var marktækt lengri í dócetaxel meðferðarhópnum en í hópnum sem fékk eingöngu andrógenbælandi meðferð, þar sem miðgildi heildarlifunar var 13,6 mánuðum lengra þegar dócetaxeli var bætt við andrógenbælandi meðferð (HR = 0,61, 95% CI = 0,47-0,80, p=0,0003).

Í eftirfarandi töflu eru teknar saman niðurstöður á verkun í dócetaxel hópnum í samanburði við viðmiðunarhópinn.

Verkun dócetaxels og andrógenbælandi meðferðar hjá sjúklingum með hormónanæmt blöðruhálskirtilskrabbamein með meinvörpum (CHAARTED)

Endapunktur	Dócetaxel + andrógenbælandi meðferð	Eingöngu andrógenbælandi meðferð
Fjöldi sjúklinga	397	393
Miðgildi heildarlifunar (mánuðir)		
Allir sjúklingar	57,6	44,0
<b>95% CI</b>	49,1-72,8	34,4-49,1
Aðlagð áhættuhlutfall	0,61	--
95% CI	(0,47-0,80)	--
p-gildi <sup>a</sup>	0,0003	--
Lifun án versnunar sjúkdóms		
Miðgildi (mánuðir)	19,8	11,6
95% CI	16,7-22,8	10,8-14,3
Aðlagð áhættuhlutfall	0,60	--
95% CI	0,51-0,72	--
p-gildi*	P<0,0001	--
PSA svörun** eftir 6 mánuði – N(%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p-gildi <sup>a</sup> *	<0,0001	--
PSA svörun** eftir 12 mánuði – N(%)	110 (27,7)	66 (16,8)
p-gildi <sup>a</sup> *	<0,0001	--
Tími að blöðruhálskirtilskrabbameini sem svarar ekki hormónahvarfsmeðferð <sup>b</sup>		
Miðgildi (mánuðir)	20,2	11,7
95% CI	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Aðlagð áhættuhlutfall	0,61	--
95% CI	(0,51-0,72)	--
p-gildi <sup>a</sup> *	<0,0001	--
Tími að klínískri versnun <sup>c</sup>		
Miðgildi (mánuðir)	33,0	19,8
95% CI	(27,3-41,2)	(17,9-22,8)
Aðlagð áhættuhlutfall	0,61	--
95% CI	(0,50-0,75)	--
p-gildi <sup>a</sup> *	<0,0001	--

<sup>a</sup> Breytur fyrir tíma að tilviki: Lagskipt log-rank próf.

Breytur fyrir svörunartíðni: Fishers Exact próf.

\* p-gildi fyrir lýsandi markmið.

\*\* PSA svörun: svörun fyrir sértækan mótefnavaka blöðruhálskirtils (Prostate-Specific Antigen response): PSA gildi sem mælist <0.2 ng/ml í tveimur mælingum í röð sem eru gerðar með að minnsta kosti 4 vikna millibili.

<sup>b</sup> Tími að blöðruhálskirtilskrabbameini sem svarar ekki hormónahvarfsmeðferð = tími frá slembiröðun að PSA versnun eða klínískri versnun (t.d. aukning á beinmeinvörpum með einkennum, versnun varðandi RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) skilyrði eða klínísk versnun vegna krabbameins samkvæmt mati rannsakanda), hvort sem kemur fyrir fram.

<sup>c</sup> Tíminn að klínískri versnun = tíminn frá slembun að klínískri versnun (t.d. aukning á beinmeinvörpum með einkennum, versnun varðandi RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) skilyrði eða klínísk versnun vegna krabbameins samkvæmt mati rannsakanda).

### Kirtilkrabbamein í maga

Fjölsetra, opin rannsókn með slembivali var gerð til að meta öryggi og verkun dócetaxels við meðferð á sjúklingum með kirtilkrabbamein í maga með meinvörpum, þar með talið kirtilkrabbamein á mótum maga og vélindis, sem höfðu ekki áður fengið meðferð með krabbameinslyfjum við sjúkdómi með meinvörpum. Alls voru 445 sjúklingar, sem voru með KPS > 70, meðhöndlaðir annaðhvort með dócetaxeli (T) (75 mg/m<sup>2</sup> á degi 1) ásamt cisplatíni (C) (75 mg/m<sup>2</sup> á degi 1) og 5-flúoróúrasíli (F) (750 mg/m<sup>2</sup> á dag í 5 daga) eða með cisplatíni (100 mg/m<sup>2</sup> á degi 1) og 5-flúoróúrasíli (1.000 mg/m<sup>2</sup> á dag í 5 daga). Lengd meðferðarlota var 3 vikur fyrir þá sem fengu TCF og 4 vikur fyrir þá sem fengu CF. Miðgildi þess fjölda meðferðarlota sem gefnar voru sjúklingum var 6 (á bilinu 1-16) hjá þeim sem fengu TCF samanborið við 4 (á bilinu 1-12) hjá þeim sem fengu CF. Tíminn þar til sjúkdómurinn versnaði (TTP) var aðal endapunktur. Hættan á því að sjúkdómurinn versnaði minnkaði um 32,1% og var tengdur marktækt lengri TTP (p = 0,0004) sem var betri í TCF-hópnum. Heildarlifun var einnig marktækt lengri (p = 0,0201) sem var meiri í TCF-hópnum og hætta á dauðsfalli minnkaði um 22,7%. Niðurstöður verkunar eru dregnar saman í eftirfarandi töflu:

#### Verkun dócetaxels við meðferð sjúklinga með kirtilkrabbamein í maga

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

\* Ólagskipt raðprófanaskrá

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

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

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

### Krabbamein á höfði og hálsi

- Upphafskrabbameinslyfjameðferð og geislameðferð í kjölfarið (TAX 323)

Öryggi og verkun dócetaxels við upphafsmeðferð hjá sjúklingum með flöguþekjukrabbamein á höfði og hálsi (SCCHN) var metið í III. stigs, fjölsetra, opinni, slembivals rannsókn (TAX323). Í þeirri rannsókn var 358 sjúklingum, með óskurðtækt, staðbundið langt gengið krabbamein á hálsi og höfði og WHO frammistöðumat 0 eða 1, skipt í tvo meðferðararma með slembivali. Sjúklingar í dócetaxel arminum fengu dócetaxel (T) 75 mg/m<sup>2</sup>, síðan cisplatíni (P) 75 mg/m<sup>2</sup> og í kjölfarið 750 mg/m<sup>2</sup> á sólarhring af 5-flúoróúrasíli (F), með stöðugu innrennsli í 5 sólarhringa. Þessi meðferð var endurtekin á 3 vikna fresti í 4 meðferðarlotum, svo framarlega sem það mátti að minnsta kosti merkja smá svörun ( $\geq 25\%$  minnkun á tvívíddarmælingum á stærð æxlisísns) eftir tvær meðferðarlotur. Í lok krabbameinslyfjameðferðarinnar, eftir lágmark 4 vikna hlé og hámark 7 vikna hlé, fengu þeir sjúklingar sem ekki höfðu fengið versnun á sjúkdómi, geislameðferð í 7 vikur samkvæmt gildandi leiðbeiningum á viðkomandi stofnun (TPF/RT). Sjúklingar í samanburðararmi fengu 100 mg/m<sup>2</sup> cisplatín (P) og í kjölfarið 1000 mg/m<sup>2</sup> á sólarhring af 5-flúoróúrasíli (F), með stöðugu innrennsli í 5 sólarhringa. Þessi meðferð var endurtekin á 3 vikna fresti í 4 meðferðarlotum, svo framarlega sem það mátti að minnsta kosti merkja smá svörun ( $\geq 25\%$  minnkun á tvívíddarmælingum á stærð æxlisísns) eftir tvær meðferðarlotur. Í lok krabbameinslyfjameðferðarinnar, eftir lágmark 4 vikna hlé og hámark 7 vikna hlé, fengu þeir sjúklingar, sem ekki höfðu fengið versnun á sjúkdómi, geislameðferð í 7 vikur samkvæmt gildandi leiðbeiningum á viðkomandi stofnun (PF/RT). Staðbundin geislameðferð var gefin annaðhvort á venjulegan hátt (1,8 Gy-2,0 Gy, einu sinni á dag, fimm daga vikunnar þar til heildarskammtur var 66-70 Gy) eða hraðmeðferð (accelerated)/stórir (hyperfractionated) geislaskammtar (tvisvar á dag, með að minnsta kosti 6 klst. millibili, 5 daga vikunnar). Ráðlagður heildargeislaskammtur í hraðmeðferð var 70 Gy og 74 Gy við háskammtageislameðferð. Heimilt var að fjarlægja æxli með skurðaðgerð eftir krabbameinslyfjameðferðina, hvort sem var fyrir eða eftir geislameðferð. Sjúklingarnir í TPF arminum fengu fyrirbyggjandi sýklalyfjameðferð með ciprófloxasíni 500 mg til inntöku tvisvar á dag í 10 daga sem byrjaði á 5. degi hvernar meðferðarlotu, eða samsvarandi sýklalyfjameðferð. Aðal endapunktur þessarar rannsóknar, lifun án versunar sjúkdóms, var marktækt lengri í TPF arminum en PF arminum,  $p = 0,0042$  (miðgildi lifunar án versunar sjúkdóms: 11,4 mánuðir hjá TPF armi og 8,3 mánuðir hjá PF armi) þar sem miðgildi heildareftirfylgnitíma var 33,7 mánuðir. Miðgildi heildarlifunar var einnig marktækt lengra hjá TPF arminum en hjá PF arminum (miðgildi heildarlifunar: 18,6 mánuðir í TPF arminum á móti 14,5 mánuðum í PF arminum) með 28% lækkun á dánartíðni,  $p = 0,0128$ . Niðurstöður um verkun eru sýndar í töflunni hér fyrir neðan:

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

Endapunktur	Dócetaxel + Cis+5-FU n = 177	Cis+5-FU n = 181
Miðgildi lifunartíma án versunar sjúkdóms (mánuðir) (95% CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Áhættuhlutfall (95% CI) *p-gildi	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Miðgildi lifunartíma (mánuðir) (95% CI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Áhættuhlutfall (95% CI) **p-gildi	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
Besta heildarhlutfall svörunar við krabbameinslyfjameðferð (%) (95% CI) ***p-gildi	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
Besta heildarhlutfall svörunar við meðferð samkvæmt rannsóknaráætlun	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)

[krabbameinslyfjameðferð +/- geislameðferð] (%) (95% CI) ***p-gildi		
	0,006	
Miðgildi tíma sem svörun við krabbameinslyfjameðferð ± geislameðferð varir (mánuðir) (95% CI) Áhættuhlutfall (95% CI) **p-gildi	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-1,4)
	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

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

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

\*\* Log rank próf

\*\*\* Chi-square próf

#### Mælistærðir lífsgæða

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

#### Mælistærðir klíníks ávinnings

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

- Upphafskrabbameinslyfjameðferð og krabbameinslyfja- og geislameðferð í kjölfarið (TAX 324) Öryggi og verkun dócetaxels við upphafsmeðferð hjá sjúklingum með staðbundið, langt gengið flöguþekjukrabbamein á höfði og hálsi (SCCHN) var metið í III. stigs, fjölsetra, opinni, slembivals rannsókn (TAX 324). Í þessari rannsókn var 501 sjúklingi, með staðbundið langt gengið krabbamein á hálsi og höfði og WHO frammistöðumat 0 eða 1, skipt í tvo arma með slembivali. Sjúklingabýðið samanstóð af sjúklingum með tæknilega óskurðtækan sjúkdóm, sjúklingum þar sem litlar líkur voru á bata með skurðaðgerð og sjúklingum þar sem stefnt var að varðveislu líffæra. Mat á öryggi og verkun fól eingöngu í sér lifun fram að endapunkti og ekki var fylgst formlega með varðveislu líffæra. Sjúklingar í dócetaxel arminum fengu dócetaxel (T) 75 mg/m<sup>2</sup> með innrennsli á degi 1, síðan cisplatín (P) 100 mg/m<sup>2</sup>, gefið sem innrennsli í 30 mínútur til 3 klst. og í kjölfarið 1.000 mg/m<sup>2</sup> á sólarhring af 5-flúoróúrasíli (F), með stöðugu innrennsli frá degi 1 til 4. Þessi meðferð var endurtekin á 3 vikna fresti í 3 meðferðarlotum. Allir sjúklingar sem höfðu ekki versnandi sjúkdóm fengu krabbameinslyfja- og geislameðferð (chemoradiotherapy, CRT) samkvæmt rannsóknaráætlun (TPF/CRT). Sjúklingar í samanburðararmi fengu 100 mg/m<sup>2</sup> cisplatín (P) gefið sem innrennsli í 30 mínútur til 3 klst. á degi 1 og í kjölfarið 1000 mg/m<sup>2</sup> á sólarhring af 5-flúoróúrasíli (F), með stöðugu innrennsli frá degi 1 til 5. Þessi meðferð var endurtekin á 3 vikna fresti í 3 meðferðarlotum. Allir sjúklingar sem höfðu ekki versnandi sjúkdóm fengu krabbameinslyfja- og geislameðferð (CRT) samkvæmt rannsóknaráætlun (PF/CRT). Sjúklingar í báðum örmum fengu 7 vikna meðferð með CRT í kjölfar upphafskrabbameinslyfjameðferðar með að lágmarki 3 vikna hléi og ekki seinna en 8 vikum eftir að síðasta meðferðarlota hófst (dagur 22 til dagur 56 í síðustu meðferðarlotunni). Meðan á geislameðferð stóð var carboplatín (AUC 1,5) gefið vikulega sem innrennsli á 1 klst., ekki voru gefnir fleiri en 7 skammtar. Geislunin var gefin með háspennutæki (megavoltage equipment) einu sinni á dag (2 Gy á dag, 5 daga vikunnar í 7 vikur, heildarskammtur 70-72 Gy). Heimilt var að skera upp á frumæxlisstað (primary site) og/eða hálsi hvenær sem var eftir CRT. Allir sjúklingarnir í dócetaxel arminum fengu fyrirbyggjandi sýklalyfjameðferð Aðalendapunktur þessarar rannsóknar, heildarlifun, var marktækt lengri (log-rank



próf,  $p = 0,0058$ ) hjá þeim sem fengu dócetaxel en PF arminum (miðgildi heildarlifunar: 70,6 mánuðir hjá TPF armi og 30,1 mánuðir hjá PF armi) með 30% lækkun á dánartíðni borið saman við PF (áhættuhlutfall (HR) = 0,70, 95% öryggismörk (CI) = 0,54-0,90) þar sem miðgildi heildareftirfylgnitíma var 41,9 mánuðir. Annar endapunktur, lifun án versnunar sjúkdóms, sýndi 29% lægri líkur á versnun eða dauðsfalli og 22 mánaða lengri lifun án versnunar sjúkdóms (35 mánuðir fyrir TPF og 13,1 fyrir PF). Þetta var einnig tölfræðilega marktækt með áhættuhlutfall 0,71; 95% CI 0,56-0,90; log-rank próf  $p = 0,004$ . Niðurstöður um verkun eru sýndar í töflunni hér fyrir neðan:

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

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

Áhættuhlutfall undir 1 dócetaxel + cisplatín + flúoróúrasíl meðferðinni í vil

\* Óleiðrétt log rank próf

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

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

NA: Á ekki við

## Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á dócetaxel hjá öllum undirhópum barna við brjóstakrabbameini, lungnakrabbameini sem er ekki af smáfrumugerð, blöðruhálskirtilskrabbameini, magakrabbameini og krabbameini á höfði og hálsi, að undanskildu minna þroskuðu nefkokskrabbameini af tegund II og III (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## 5.2 Lyfjahvörf

### Frásög

Lyfjahvörf dócetaxels hafa verið rannsökuð hjá krabbameinssjúklingum eftir gjöf 20-115 mg/m<sup>2</sup> í 1. stigs rannsóknum. Lyfjahvörf dócetaxels eru ekki skammtaháð og samrýmast þriggja hólfa lyfjahvarfalíkani með helmingunartíma 4 mín., 36 mín. og 11,1 klst. fyrir  $\alpha$ -,  $\beta$ - og  $\gamma$ -fasana. Síðbúni fasinn er að hluta til vegna þess hversu flæði dócetaxels frá útlægum líkamshlutum er tiltölulega hægt.

## Dreifing

Eftir gjöf 100 mg/m<sup>2</sup> dócetaxels með innrennsli á 1 klst. mældist hámarksþéttni í plasma 3,7 µg/ml og var AUC 4,6 klst.·µg/ml. Meðalgildi fyrir heildarúthreinsun var 21 l/klst./m<sup>2</sup> og fyrir stöðugt dreifingarrúmmál 113 l. Mismunur heildarúthreinsunar milli einstaklinga er allt að 50%. Dócetaxel er > 95% bundið plasmapróteinum.

## Brotthvarf

Gerð hefur verið rannsókn með <sup>14</sup>C-merktu dócetaxeli á þremur sjúklingum með krabbamein. Dócetaxel skildist bæði út í þvagi og hægðum eftir umbrot vegna óbeinnar ildingar tertbútýl-esterhóps fyrir tilstilli cýtókróm P450 ensímkerfisins. Innan 7 daga höfðu 6% af geislamerktu efni skilist út með þvagi og 75% með hægðum. Um 80% af geislamerktu efni höfðu skilist út í hægðum eftir 48 klst., aðallega í formi eins umbrotsefnis, sem er óvirkt og í minna mæli í formi þriggja annarra umbrotsefna, sem eru einnig óvirk. Auk þess skildist út mjög lítið magn dócetaxels á óbreyttu formi.

## Sérstakir sjúklingahópar

### *Aldur og kyn*

Lyfjahvörf dócetaxels hafa verið safngreind hjá 577 sjúklingum. Lyfjahvarfastuðlar, sem áætlaðir voru í líkaninu, voru mjög svipaðir þeim, sem áætlaðir voru í fasa I rannsóknum. Lyfjahvörf dócetaxels eru hvorki háð aldri né kyni sjúklings.

### *Skert lifrarstarfsemi*

Hjá örfáum sjúklingum (n = 23), þar sem klínísk efnafræðigögn bentu til þess að lifrarstarfsemi væri lítilsháttar til í meðallagi mikið skert (ALAT og ASAT ≥ 1,5 falt yfir efri mörkum meðalgilda og alkáliskur fosfatasi ≥ 2,5 falt yfir efri mörkum meðalgilda) var lækkun á heildarúthreinsun að meðaltali 27% (sjá kafla 4.2).

### *Vökvasöfnun*

Væg til í meðallagi mikil vökvasöfnun hafði ekki áhrif á úthreinsun dócetaxels, en engar upplýsingar liggja fyrir um úthreinsun hjá sjúklingum með alvarlega vökvasöfnun.

### *Samhliða lyfjagjöf*

#### *Doxórúbisín*

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

#### *Capecítabín*

Í 1. stigs rannsókn þar sem áhrif capecítabíns á lyfjahvörf dócetaxels voru metin og öfugt komu engin áhrif capecítabíns fram á lyfjahvörf dócetaxels (C<sub>max</sub> og AUC) og dócetaxel hafði engin áhrif á lyfjahvörf 5'-DFUR, aðalumbrotsefnis capecítabíns.

#### *Cisplatín*

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

#### *Cisplatín og 5-flúoróúrasíl*

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

#### *Prednisón og dexametasón*

Áhrif prednisóns á lyfjahvörf dócetaxels þegar það er gefið með staðlaðri dexametasón lyfjaforgjöf hafa verið rannsökuð hjá 42 sjúklingum.

## Prednisón

Engin áhrif af prednisóni á lyfjahvörf dócetaxels komu í ljós.

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Krabbameinsvaldandi áhrif dócetaxels hafa ekki verið rannsökuð.

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

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

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Hettuglas með þykkni:  
Pólýsorbat 80 .  
Etanól, vatnsfrítt

Hettuglas með leysi:  
Vatn fyrir stungulyf

### 6.2 Ósamrýmanleiki

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

### 6.3 Geymsluþol

- 18 mánuðir.
- Forblönduð lausn: sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 8 klst. þegar efnið var geymt annaðhvort við 2°C til 8°C eða stofuhita (læгри en 25°C). Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið tafarlaust. Ef það er ekki notað tafarlaust eru geymslutími og geymsluskilyrði við notkun á ábyrgð notanda og ættu yfirleitt ekki að veralengri en 24 klst. við 2 til 8°C, nema þynning hafi farið fram með smitgát við stýrðar og gildaðar aðstæður.
- Innrennslislausn: sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 4 klst. þegar efnið var geymt við stofuhita (læгри en 25°C). Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið tafarlaust. Ef það er ekki notað tafarlaust eru geymslutími og geymsluskilyrði við notkun á ábyrgð notanda og ættu yfirleitt ekki að vera lengri en 24 klst. við 2 til 8°C, nema þynning hafi farið fram með smitgát við stýrðar og gildaðar aðstæður.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 25°C. Má ekki frjósa.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.  
Um geymsluaðstæður lyfsins eftir þynningu, sjá kafla 6.3.

### 6.5 Gerð íláts og innihald

Hver askja inniheldur:

- Eitt hettuglas með þykkni og

- Eitt hettuglas með leysi
- Docetaxel Teva 80 mg/2.88 ml hettuglas  
15 ml hettuglas af gerð I úr glæru gleri með brómóbútýl gúmmítappa og smelluloki.

Í hettuglasinu eru 2,88 ml af 27,73 mg/ml dócetaxel lausn í pólýsorbati 80 (áfyllingarmagn: 94,4 mg/3,40 ml). Þetta áfyllingarmagn var ákvarðað við þróun á docetaxel til þess að bæta upp vökvamissi við blöndun á forblöndu. Þessi missir er vegna froðumyndunar, vökva sem sest á hliðar glassins og afgangsmagns, sem ekki er hægt að losa úr glasinu. Yfirmagn tryggir að eftir blöndun með öllum meðfylgjandi leysi, fáið minnst 8 ml af forblöndu, sem inniheldur 10 mg/ml af dócetaxeli, samsvarandi því magni, sem gefið er upp á umbúðum með 80 mg hettuglasinu.

#### Hettuglas með leysi

15 ml hettuglas af gerð I úr glæru gleri með brómóbútýl gúmmítappa og smelluloki. Hettuglasið með leysinum inniheldur 5,12 ml af fyrir stungulyf (áfyllingarmagn: 6,29 ml). Blöndun alls innihaldsins úr hettuglasinu með leysinum í saman við innihaldið í hettuglasinu með Docetaxel Teva 80 mg innrennslisþykkni tryggir 10 mg/ml dócetaxel styrkleika af forblöndu.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Docetaxel Teva er frumueyðandi efni og eins og önnur lyfjaefni sem eru hugsanlega eitruð, skal gæta varúðar við meðhöndlun og blöndun docetaxel lausna. Mælt er með notkun hlífðarhanska.

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

#### Blöndun innrennslislyfs

##### *a) Forblöndun Docetaxel Teva (premix) (10 mg dócetaxel/ml)*

Ef hettuglösin hafa verið geymd í kæli á að taka þann fjölda Docetaxel Teva pakkninga sem nota á úr kælinum og láta glösin standa við stofuhita (lægri hita en 25°C) í um 5 mínútur.

Notið sprautu með nál og dragið upp við smitgát allt innihald hettuglassins sem inniheldur leysinn fyrir Docetaxel Teva með því að halla hettuglasinu lítið eitt.

Dælið öllu innihaldi sprautunnar í tilsvarende Docetaxel Teva hettuglas.

Fjarlægjið sprautuna og nálina og blandið með því að halla hettuglasinu sitt á hvað í að minnsta kosti 45 sekúndur. Hristið ekki.

Látið hettuglasið með forblöndunni standa við stofuhita (lægri hita en 25°C) í 5 mínútur og athugið síðan hvort lausnin sé einsleit og tær. (Eðlilegt er að froða sé til staðar, jafnvel eftir 5 mínútur, vegna þess að pólýsorbati 80 er í lyfinu).

Forblandan inniheldur 10 mg/ml dócetaxel og á að nota hana strax til blöndunar á innrennslislausn. Hins vegar hefur verið sýnt fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan stöðugleika forblöndunnar í 8 klst., hvort sem hún er geymd við hitastig á milli 2°C og 8°C eða við stofuhita (lægri hita en 25°C).

##### *b) Blöndun innrennslislausnar*

Það getur verið nauðsynlegt að nota meira en eitt hettuglas af forblöndu til að fá þann skammt sem sjúklingur þarf. Út frá þeim skammti sem sjúklingur þarf, í mg, er við smitgát tekið það magn af forblöndu sem inniheldur 10 mg/ml dócetaxel úr þeim fjölda hettuglasa sem þarf. Notið sprautu með kvarða og áföstum náli. Ef til dæmis á að gefa 140 mg af dócetaxeli þarf að nota 14 ml af dócetaxel forblöndu.

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

Ef gefa á stærri skammt en 200 mg af dócetaxeli, þarf að nota meira magn innrennslisvökva, þannig að styrkur dócetaxels verði ekki meiri en 0,74 mg/ml.

Blandið með því að velta innrennslispokanum eða -flöskunni milli handanna.

Docetaxel Teva innrennslislausn á að gefa með innrennsli á 1 klst. við smitgát, stofuhita (lægri hita en 25°C) og venjulega hífylalýsingu og innan 4 klst. eftir blöndun.

Eins og við á um öll önnur lyf sem gefin eru í æð á að skoða Docetaxel Teva forblöndu og innrennslislausn fyrir notkun og lausnum með útfellingum á að henda.

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

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holland

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/09/611/002

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 26. janúar 2010  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 22. júlí 2014

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

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

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR  
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG  
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG  
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

### Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Pharmachemie BV.  
Swensweg 5, Postbus 552, 2003 RN Haarlem  
Hollandi

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company  
H-2100 Gödöllő, Táncsics Mihály út 82  
Ungverjalandi

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem ábyrgur er fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í útprentuðum fylgiseðli.

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (Sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2)

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Markaðsleyfishafi skal leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Á ekki við.

- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Á ekki við.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL**



## **A. ÁLETRANIR**

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

**ASKJA - 20 mg/0.72 ml**

**1. HEITI LYFS**

Docetaxel Teva 20 mg/0.72 ml innrennslisþykkni og leysir, lausn dócetaxel

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hettuglas af Docetaxel Teva 20 mg/0.72 ml þykkni inniheldur 20 mg docetaxel. Hver ml af þykkni inniheldur 27,73 mg af docetaxeli.

**3. HJÁLPAEFNI**

Hettuglas með docetaxel þykkni:  
pólýsorbat 80, vatnsfrítt etanól (sjá frekari upplýsingar í fylgiseðili).

Hettuglas með leysi:  
vatn fyrir stungulyf.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Innrennslisþykkni og leysir, lausn.  
Hver askja inniheldur:

- eitt hettuglas með 0,72 ml þykkni (20 mg af docetaxeli),
- eitt hettuglas með 1,28 ml leysi (vatn fyrir stungulyf).

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til notkunar í bláæð.

ATHUGIÐ: Nota á allan leysinn úr hettuglasinu til þynningar.

Þynnta lausn á að þynna enn frekar í innrennslisvökva áður en hún er gefin.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

FRUMUDREPANDI. Lyfið á að gefa undir handleiðslu læknis, sem hefur reynslu af notkun frumudrepandi lyfja.

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.  
Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

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

Einnota hettuglös.  
Farga á ónotuðu innihaldi á viðeigandi hátt.

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem

Holland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/09/611/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

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

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

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**HETTUGLAS - ÞYKKNI 20 mg/0.72 ml**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Docetaxel Teva 20 mg/0.72 ml innrennslisþykkni, lausn.  
docetaxel  
Til notkunar í bláæð.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

0,72 ml (áfyllingarmagn 0,88 ml)

**6. ANNÐ**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**HETTUGLAS - LEYSIR FYRIR 20 mg/0.72 ml**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Leysir fyrir Docetaxel Teva 20 mg/0.72 ml

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

vatni fyrir stungulyf  
1,28 ml (áfyllingarmagn 1,71 ml)

**6. ANNAÐ**

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

ASKJA - 80 mg/2.88 ml

### 1. HEITI LYFS

Docetaxel Teva 80 mg/2.88 ml innrennslisþykkni og leysir, lausn dócetaxel

### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas af Docetaxel Teva 80 mg/2.88 ml þykkni inniheldur 80 mg docetaxel. Hver ml af þykkni inniheldur 27,73 mg af docetaxeli.

### 3. HJÁLPAEFNI

Hettuglas með docetaxel þykkni:  
pólýsorbat 80, vatnsfrítt etanól (sjá frekari upplýsingar í fylgiseðili).

Hettuglas með leysi:  
vatn fyrir stungulyf.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni og leysir, lausn.  
Hver askja inniheldur:

- eitt hettuglas (2,88 ml) með þykkni (80 mg af docetaxeli),
- eitt hettuglas (5,12 ml) með leysi (vatn fyrir stungulyf).

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð.

ATHUGIÐ: Nota á allan leysinn úr hettuglasinu til þynningar.

Þynnta lausn á að þynna enn frekar í innrennslisvökva áður en hún er gefin.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

FRUMUDREPANDI. Lyfið á að gefa undir handleiðslu læknis, sem hefur reynslu af notkun frumudrepandi lyfja.

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.  
Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

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

Einnota hettuglös.  
Farga á ónotuðu innihaldi á viðeigandi hátt.

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/09/611/002

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

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

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**  
**HETTUGLAS - ÞYKKNI 80 mg/2.88 ml**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Docetaxel Teva 80 mg/2.88 ml innrennslisþykkni, lausn.  
docetaxel  
Til notkunar í bláæð.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

2,88 ml (áfyllingarmagn 3,40 ml)

**6. ANNAÐ**



**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**HETTUGLAS - LEYSIR FYRIR 80 mg/2.88 ml**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Leysir fyrir Docetaxel Teva 80 mg/2.88 ml

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

vatni fyrir stungulyf  
5,12 ml (áfyllingarmagn 6,29 ml)

**6. ANNAÐ**

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Docetaxel Teva 20 mg/0.72 ml innrennslisþykkni, lausn og leysir dócetaxel

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings á sjúkrahúsi eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn, lyfjafræðing á sjúkrahúsi eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

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

#### **1. Upplýsingar um Docetaxel Teva og við hverju það er notað**

Lyfið heitir Docetaxel Teva. Samheiti þess er dócetaxel. Dócetaxel er efni sem unnið er úr nálum ýviðar.

Dócetaxel tilheyrir flokki krabbameinslyfja sem nefnist taxön.

Læknirinn hefur ávísað Docetaxel Teva til meðferðar á brjóstakrabbameini, sérstökum tegundum af lungnakrabbameini (sem eru ekki af smáfrumugerð), krabbameini í blöðruhálskirtli, krabbameini í maga eða krabbameini á höfði og hálsi:

- Til meðferðar á langt gengnu brjóstakrabbameini er Docetaxel Teva ýmist gefið eitt sér eða ásamt doxórúbisíni, trastuzumabi eða capecítabíni.
- Til meðferðar á brjóstakrabbameini á byrjunarstigi, hvort sem það hefur borist til eitla eða ekki, má nota Docetaxel Teva ásamt doxórúbisíni og cýklófosfamíði.
- Til meðferðar á lungnakrabbameini er hægt að gefa Docetaxel Teva annaðhvort eitt sér eða ásamt cisplatíni.
- Til meðferðar á krabbameini í blöðruhálskirtli er Docetaxel Teva gefið ásamt prednisóni eða prednisólóni.
- Til meðferðar á krabbameini í maga með meinvörpum er Docetaxel Teva gefið ásamt cisplatíni og 5-flúorúrasíli.
- Til meðferðar á krabbameini á höfði og hálsi er Docetaxel Teva gefið ásamt cisplatíni og 5-flúorúrasíli.

#### **2. Áður en byrjað er að nota Docetaxel Teva**

**EKKI má gefa þér Docetaxel Teva:**

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir dócetaxeli eða einhverju öðru innihaldsefni Docetaxel Teva (talin upp í kafla 6).
- ef fjöldi hvítra blóðkorna er of lítill.
- ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm.

**Varnaðarorð og varúðarreglur**

Fyrir hverja Docetaxel Teva gjöf verða blóðprufur teknar til þess að athuga hvort þú sért með nægilegan fjölda blóðfrumna og hvort lifrarstarfsemi sé nægilega góð. Ef truflanir eru á myndun hvíttra blóðfrumna getur verið að þú fáir hita eða sýkingar.

Látið lækninn, sjúkrahúslyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn tafarlaust vita ef þú færð kviðverki eða eymsli, niðurgang, blæðingu úr endaþarmi, blóð í hægðum eða hita. Einkennin geta verið fyrstu merki um alvarlega eiturverkun í meltingarfærum, sem getur verið banvæn. Læknirinn skal sinna þeim tafarlaust.

Látið lækninn, sjúkrahúslyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita ef sjóntruflanir koma fram. Ef sjóntruflanir koma fram, sérstaklega þokusýn, skal tafarlaust fara fram augn- og sjónskoðun.

Látið lækninn, sjúkrahúslyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú ert með hjartavandamál.

Látið lækninn, sjúkrahúslyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú hefur fengið ofnæmisviðbrögð við paclitaxeli í fyrri meðferð.

Látið lækninn, sjúkrahúslyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn samstundis vita ef fram koma bráð eða versnandi vandamál tengd lungum (hiti, mæði eða hósti). Læknirinn gæti stöðvað meðferðina samstundis.

Áður en lyfið er gefið verður þú beðin(n) um að taka inn steratöflur eins og dexametasón daginn fyrir Docetaxel Teva gjöf og halda því áfram í einn eða tvo daga eftir lyfjagjöf, til þess að draga úr ýmsum óæskilegum verkunum sem geta komið fram eftir Docetaxel Teva innrennsli, einkum ofnæmi og vökvauppsöfnun (bólgnar hendur, fætur og fótleggir eða þyngdaraukning).

Meðan á meðferð stendur getur verið að þér verði gefin önnur lyf til að viðhalda fjölda blóðfrumna.

Greint hefur verið frá verulegum húðvandamálum eins og Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudreplosi, bráðu útbreiddu graftarútpoti í tengslum við Docetaxel Teva:

- einkenni Stevens-Johnsons heilkennis/húðþekjudrepsloss geta verið blóðrumyndun, flögnun eða blæðing hvar sem er á húðinni (þar með talið vörum, augum, munni, nefi, kynfærum, höndum eða fótum) með eða án útbrot. Þú getur einnig fengið flensulík einkenni á sama tíma eins og hita, kuldahroll eða vöðvaverki.
- einkenni bráðs útbreidds graftarútpots geta verið rauð, hreistruð útbreidd útbrot með hnúðum undir bólginni húð (þar með talið í húðfellingum, á bók og efri útlimum) og blóðrur ásamt hita.

Ef þú færð veruleg húðviðbrögð eða einhver viðbrögð sem talin eru upp hér á undan skaltu hafa tafarlaust samband við lækninn eða heilbrigðisstarfsmann.

Látið lækninn, sjúkrahúslyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú ert með nýrnakvilla eða há gildi þvagsýru í blóðinu áður en meðferð með Docetaxel Teva hefst.

Docetaxel Teva inniheldur alkóhól. Leitaðu ráða hjá læknum ef þú þjáist af áfengissýki. Sjá einnig kaflann „Docetaxel Teva inniheldur etanol (alkóhól)“ hér fyrir neðan.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Docetaxel Teva**

Látið lækninn eða lyfjafræðing á sjúkrahúsi vita um önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils vegna þess að áhrif Docetaxel Teva eða hinna lyfjanna verða ef til vill ekki þau sem búist hafði verið við og auknar líkur er á að aukaverkanir geri vart við sig. Magn alkóhóls í lyfinu getur haft áhrif á verkun annarra lyfja.

### **Meðgangi, brjóstagjöf og frjósemi**

Leitið ráða hjá læknum áður en lyf eru notuð.

Docetaxel Teva má **EKKI** nota ef þú ert barnshafandi nema brýna nauðsyn beri til.

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

Þú mátt ekki gefa brjóst meðan á Docetaxel Teva meðferð stendur.

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

### **Akstur og notkun véla**

Magn alkóhóls í lyfinu getur skert hæfni þína til aksturs og stjórnunar véla.

Þú getur fundið fyrir aukaverkunum af notkun lyfsins sem geta skert hæfni þína til aksturs, notkunar áhalda eða véla (sjá kafla 4 Hugsanlegar aukaverkanir). Ef það gerist skaltu ekki aka eða nota áhöld eða vélar nema að ræða það fyrst við læknum, hjúkrunarfræðinginn eða sjúkrahúslyfjafræðing.

### **Docetaxel Teva inniheldur etanól (alkóhól)**

Lyfið inniheldur 181 mg af alkóhóli (vatnsfríu etanóli) í hverju hettuglasi (25,1% (w/w)). Magnið í einu hettuglasi af lyfinu er samsvarandi 4,6 ml bjórs eða 1,9 ml léttvíns.

Magn alkóhóls í lyfinu er ekki líklegt til að hafa áhrif hjá unglingum og fullorðnum, og ólíklegt er að áhrifa verði vart hjá börnum. Vera má að einhver áhrif komi fram hjá ungum börnum, til dæmis syfja. Magn alkóhóls í lyfinu getur breytt áhrifum annarra lyfja. Látið læknum eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð.

Við meðgöngu og brjóstgjöf skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Áfengissjúklingar eiga að leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Magn alkóhóls í lyfinu getur haft áhrif á á miðtaugakerfið (þann hluta taugakerfisins sem samanstendur af heila og mænu).

### **3. Hvernig nota á Docetaxel Teva**

Heilbrigðisstarfsfólk mun gefa þér Docetaxel Teva.

#### **Venjuleg skömmtum**

Skammtur fer eftir líkamsþyngd þinni og almennum heilsufari. Læknirinn reiknar út líkamsyfirborð þitt í fermetrum (m<sup>2</sup>) og ákveður hvaða skammt þú átt að fá.

#### **Aðferð við lyfjagjöf og íkomuleið**

Docetaxel Teva er gefið sem innrennsli í bláæð. Innrennslið tekur um eina klst. og fer fram á sjúkrahúsi.

#### **Tíðni lyfjagjafa**

Yfirleitt er lyfið gefið með innrennsli á 3 vikna fresti.

Læknirinn breytir hugsanlega skömmtum og skammtatíðni eftir niðurstöðum blóðprófa, almennri heilsu þinni og svörun þinni við Docetaxel Teva. Vinsamlegast láttu læknum vita, sér í lagi ef þú færð niðurgang, sár í munn, tilfinningaleysi eða náladofa og hita, og láttu hann fá niðurstöðurnar úr blóðprófum. Slíkar upplýsingar gera honum kleift að ákveða hvort nauðsynlegt er að minnka skammtinn. Ef þú hefur einhverjar frekari spurningar um notkun þessa lyfs skalt þú spyrja læknum eða lyfjafræðing á sjúkrahúsi.

#### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

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

Læknirinn mun ræða þetta við þig og útskýra gagn og hugsanlega áhættu meðferðarinnar.

Algengustu aukaverkanirnar, sem greint er frá við notkun á Docetaxel Teva einu sér, eru: fækkun rauðra blóðfrumna eða hvítra blóðfrumna, hárlós, ógleði, uppköst, sár í munni, niðurgangur og þreyta.

Alvarleiki aukaverkana af völdum Docetaxel Teva getur aukist þegar það er gefið ásamt öðrum krabbameinslyfjum.

Við innrennsli lyfsins á sjúkrahúsi geta eftirfarandi mjög algeng ofnæmisviðbrögð komið fyrir (**geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum**):

- roði í andliti, húðbreytingar, kláði
- spennu fyrir brjósti, erfiðleikar við öndun
- hiti eða kuldaþrollur
- bakverkir
- lágur blóðþrýstingur.

Alvarlegra ofnæmi getur komið fram.

Ef þú hefur fengið ofnæmisviðbrögð við paclitaxeli getur þú einnig fengið ofnæmisviðbrögð við dócetaxeli sem geta verið alvarlegri.

Starfsfólk sjúkrahússins mun fylgjast nákvæmlega með heilsufarsástandi þínu meðan á meðferðinni stendur. Segðu því þegar í stað frá því ef þú finnur fyrir einhverjum þessara áhrifa.

Eftirfarandi aukaverkanir geta komið fyrir á milli Docetaxel Teva innrennslisgjafa og tíðni þeirra getur verið breytileg eftir því hvaða lyf eru notuð samtímis.

**Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):**

- sýkingar, fækkun rauðra blóðfrumna (blóðleysi) eða hvítra blóðfrumna (sem eru mikilvægar í baráttu við sýkingar) og blóðflagna
- hiti: ef þú færð hita skaltu segja læknum þegar í stað frá því
- ofnæmisviðbrögð eins og lýst er hér að framan
- minnkuð matarlyst (lystarleysi)
- svefnleysi
- tilfinning um doða eða náladofa eða verkir í liðum og vöðvum
- höfuðverkur
- breytingar á bragðskyni
- bólga í auga eða aukið tárarennslis úr auga
- þroti vegna óeðlilegs vessafrárennslis
- andnauð
- nefrennsli, bólga í hálsi og nefi, hósti
- blóðnasir
- sár í munni
- magaóþægindi, þar með talið ógleði, uppköst og niðurgangur, hægðatregða
- kviðverkir
- meltingartruflanir
- hárlós í flestum tilvikum verður hárvöxtur aftur eðlilegur. Í sumum tilfellum hefur verið greint frá varanlegu hárlósi (tíðni ekki þekkt).
- roði og þroti í lófum eða iljum sem getur valdið því að húðin flagni (þetta getur einnig komið fram á handleggjum, andliti eða búknunum)
- litabreytingar á nöglum, sem geta losnað

- vöðvaþrautir og verkir, bakverkir eða beinverkir
- breytingar á tíðahring eða tíðateppa
- bjúgur á höndum, fótum, fótleggjum
- þreyta eða influensulík einkenni
- þyngdaraukning eða þyngdartap
- sýking í efri öndunarvegi.

**Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):**

- hvítsveppasýking í munni
- vessaþurrð
- sundl
- skert heyrn
- lækun blóðþrýstings; óreglulegur eða hraður hjartsláttur
- hjartabilun
- vélinðisbólga
- munnþurrkur
- erfiðleikar eða sársauki við kyngingu
- blæðing
- hækkuð lifrarendím (því er þörf á reglulegum blóðprófum)
- blóðsykurshækkun
- lækkuð gildi kalíums, kalsíums og/eða fosfats í blóði.

**Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):**

- yfirlið
- húðbreytingar, bláæðabólga (bólga í bláæðinni) eða þroti á stungustað
- blóðkekkir
- brátt kyrningahvítblæði og mergmisþroski (tegundir blóðkrabbameins) getur komið fram hjá sjúklingum sem fá dócetaxel ásamt ákveðnum öðrum krabbameinsmeðferðum.

**Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):**

- bólga í ristli, smágimi, sem getur verið banvæn (tíðni ekki þekkt); gatmyndun í meltingarvegi.

**Tíðni ekki þekkt (ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):**

- millivefslungnasjúkdómur (bólga í lungum sem veldur hósta og öndunarerfiðleikum. Bólgur í lungum geta einnig myndast þegar dócetaxel meðferð fer fram samhliða geislameðferð)
- lungnabólga (sýking í lungum)
- bandvefsmýndun í lungum (pulmonary fibrosis) (örvefsmýndun og þykkun í lungum sem einkennist af mæði).
- þokusýn vegna bólgu í sjónu í auga (cystoid macular oedema)
- lækkuð gildi natríums og/eða magnesíums í blóði (ójafnvægi í vökva- og saltbúskap líkamans).
- sleglasláttarglöp eða sleglahraðsláttur (kemur fram sem óreglulegur og/eða hraður hjartsláttur, mikil andnaud, sundl og/eða yfirlið. Sum þessara einkenna geta verið alvarleg. Ef þau koma fram verður þú að láta lækinn tafarlaust vita.
- viðbrögð á stungustað þar sem viðbrögð hafa komið fyrir áður
- non-Hodgkins eitilæxli (krabbamein sem hefur áhrif á ónæmiskerfið) og önnur krabbamein geta komið fram hjá sjúklingum sem fá dócetaxel ásamt ákveðnum öðrum krabbameinsmeðferðum.
- Stevens-Johnson heilkenni og húðþekjudreplos (blóðrumyndun, flögnun eða blæðing hvar sem er á húðinni (þar með talið vörum, augum, munni, nefi, kynfærum, höndum eða fótum) með eða án útbrot. Þú getur einnig fengið flensulík einkenni á sama tíma eins og hita, kuldaþroll eða vöðvaverki).
- bráður útbreiddur graftarútpot (rauð, hreistruð, útbreidd útbrot með hnúðum undir bólginni húð (þar með talið í húðfellingum, á búk og efri útlimum) og blöðrur ásamt hita).
- Æxlislýsuheilkenni er alvarlegt ástand sem uppgötvast þegar breytingar koma fram í blóðrannsókn t.a.m. hækkuð gildi þvagsýru, kalíums, fosförs og lækkuð gildi kalsíums og hefur í för með sér

einkenni eins og krampa, nýrnabilun (minna magn þvags eða dökkt þvag) og hjartsláttartruflanir. Ef þetta kemur fyrir skaltu segja læknum frá því þegar í stað.

- Vöðvabólga (bólga í vöðvum – heitir, rauðir og bólgnir vöðvar – sem veldur vöðvaverkjum og slappleika).

### **Tilkynningar um aukaverkanir**

Látið lækinn, sjúkrahúslyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á Docetaxel Teva**

### **Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.**

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og hettuglösunum á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið ekki við hærri hita en 25°C. Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Nota á forblönduna strax eftir blöndun hennar. Hins vegar hefur verið sýnt fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan stöðugleika forblöndunnar í 8 klst., hvort sem hún er geymd milli +2°C og +8°C eða við stofuhita (við lægri hita en 25°C).

Innrennslislausnina á að nota innan 4 klst. við stofuhita (við lægri hita en 25°C).

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## **6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

### **Hvað inniheldur Docetaxel Teva hettuglas með þykkni:**

- Virka efnið er dócetaxel. Hvert hettuglas af Docetaxel Teva 20 mg/0.72 ml þykkni inniheldur 20 mg af dócetaxel. Hver ml af þykkni inniheldur 27,73 mg af dócetaxeli.
- Önnur innihaldsefni eru pólýsorbit 80 og 25,1% (w/w) vatnsfrítt etanól (sjá kafla 2).

### **Hvað inniheldur Docetaxel Teva hettuglas með leysi:**

Vatn fyrir stungulyf.

### **Útlit Docetaxel Teva og pakkningastærðir:**

Docetaxel Teva innrennslisþykkni, lausn er tær, seigfljótandi, gul til gulbrún lausn.

Hver askja inniheldur:

- eitt 6 ml glært hettuglas úr gleri með smelluloki sem inniheldur 0,72 ml af þykkni og
- eitt 6 ml glært hettuglas úr gleri með smelluloki sem inniheldur 1,28 ml af leysi.

### **Markaðsleyfishafi:**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holland

### **Framleiðandi:**



Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
PO Box 552  
2003 RN Haarlem  
Holland

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Táncsics Mihály út 82  
H-2100 Gödöllő,  
Ungverjaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

**Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 5 266 02 03

**България**

Активис ЕАД  
Тел.: +359 2 489 95 85

**Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tél: +32 3 820 73 73

**Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251 007 111

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel.: +36 1 288 64 00

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44 98 55 11

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +353 19127700

**Deutschland**

Teva GmbH  
Tel: +49 731 402 08

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 800 0228 400

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 661 0801

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66 77 55 90

**Ελλάδα**

Specifar A.B.E.E.  
Τηλ: +30 211 880 5000

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1 97007 0

**España**

Teva Pharma, S.L.U.  
Tel: +34 91 387 32 80

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 345 93 00

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 1 55 91 78 00

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda  
Tel: +351 21 476 75 50

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o  
Tel: + 385 1 37 20 000

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L  
Tel: +40 21 230 65 24

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 19127700

**Ísland**

Teva Finland Oy  
Sími: +358 20 180 5900

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 0289 17981

**Κύπρος**

Specifar A.B.E.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 211 880 5000

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67 323 666

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 1 58 90 390

**Slovenská republika**

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5726 7911

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42 12 11 00

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 1977 628 500

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

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

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

## **LEIÐBEININGAR UM BLÖNDUN DOCETAXEL TEVA 20 MG/0.72 ML INNRENNSLISÞYKKNIS OG LEYSIS FYRIR DOCETAXEL TEVA**

---

*Mikilvægt er að þú lesir allar leiðbeiningarnar áður en þú byrjar að blanda Docetaxel Teva forblönduna eða Docetaxel Teva innrennslislausnina.*

### **1. SAMSETNING**

Docetaxel Teva 20 mg/0.72 ml innrennslisþykkni er tær, seig, gul til gulbrún lausn, sem inniheldur 27,73 mg/ml dócetaxel í pólýsorbati 80. Leysir fyrir Docetaxel Teva er vatn fyrir stungulyf.

### **2. UMBÚÐIR**

Docetaxel Teva er í stakskammta hettuglösum.

Hver askja inniheldur þynnupakkningu með einu Docetaxel Teva hettuglasi (20 mg/0.72 ml) og tilsvareandi leysi fyrir Docetaxel Teva í hettuglasi.

Docetaxel Teva hettuglös á ekki að geyma við hærri hita en 25°C og þau á að verja gegn ljósi.

Docetaxel Teva á ekki að nota eftir fyrningardagsetninguna sem er á öskjunni, þynnupakkningunni og hettuglösunum.

#### **2.1 Docetaxel Teva 20 mg/0.72 ml hettuglas**

- Hettuglas með Docetaxel Teva 20 mg/0.72 ml er 7 ml glært hettuglas úr gleri með grænni hettu sem hægt er að fletta af.
- Í Docetaxel Teva 20 mg/0.72 ml hettuglasinu er 27,73 mg/ml lausn af dócetaxeli í pólýsorbati 80.
- Hvert Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml hettuglas inniheldur af 27,73 mg/ml lausn af dócetaxeli í pólýsorbati 80 (áfyllingarmagn 24,4 mg/0,88 ml). Þetta rúmmál var ákvarðað við þróun á Docetaxel Teva til þess að bæta upp vökvamissi við blöndun á forblöndu (sjá kafla 4). Þessi missir er vegna froðumyndunar, vökva sem sest á hliðar glassins og afgangsmagns, sem ekki er hægt að losa úr glasinu. Yfirmagn tryggir að eftir blöndun með öllum meðfylgjandi leysi, fáist minnst 2 ml af forblöndu, sem inniheldur 10 mg/ml af dócetaxeli, samsvarandi því magni, sem gefið er upp á umbúðum með 20 mg hettuglasinu.

#### **2.2 Docetaxel Teva 20 mg/0.72 ml hettuglas með leysi**

- Leysir fyrir Docetaxel Teva 20 mg/0.72 ml hettuglas er í 6 ml glæru hettuglasi með glærri litlausri hettu sem hægt er að fletta af.
- Leysirinn til blöndunar á Docetaxel Teva er vatn fyrir stungulyf.
- Hvert hettuglas með leysi inniheldur 1,28 ml af vatni fyrir stungulyf (fyllingarrúmmál: 1,71 ml). Bæta skal heildarinnihaldi hettuglassins með leysinum við innihald docetaxel hettuglass með þykkni fyrir innrennslislausn til að fá fram forblandaða þéttni sem nemur 10 mg/ml docetaxeli.

### 3. RÁÐLEGGINGAR UM ÖRUGGA MEÐHÖNDLUN

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

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

### 4. UNDIRBÚNINGUR FYRIR GJÖF Í BLÁÆÐ

#### 4.1 Blöndun Docetaxel Teva forblöndu (10 mg dócetaxel/ml)

- 4.1.1 Ef hettuglösín hafa verið geymd í kæli skal taka þann fjölda Docetaxel Teva pakkninga sem nota á úr kælinum og láta glösín standa við stofuhita (lægri hita en 25°C) í um 5 mínútur fyrir notkun.
- 4.1.2 Nota skal sprautu með nál og draga upp, við smitgát, allt innihald hettuglassins sem inniheldur leysinn fyrir Docetaxel Teva með því að halla hettuglasinu lítið eitt.
- 4.1.3 Dæla skal öllu innihaldi sprautunnar í tilsvarandi Docetaxel Teva hettuglas.
- 4.1.4 Fjarlægja skal sprautuna og nálinu og blanda innihaldinu með því að halla hettuglasinu sitt á hvað í að minnsta kosti 45 sekúndur. Ekki má hrista blönduna.
- 4.1.5 Láta skal hettuglasið með forblöndunni standa við stofuhita (lægri hita en 25°C) í 5 mínútur og athuga síðan hvort lausnin sé einsleit og tær. (Eðlilegt er að froða sé enn í hettuglasinu, jafnvel eftir 5 mínútur, vegna þess að pólýsorbit 80 er í lyfinu).

Forblandan inniheldur 10 mg/ml dócetaxel og nota á hana strax til blöndunar á innrennslislausn. Hins vegar hefur verið sýnt fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan stöðugleika forblöndunnar í 8 klst., hvort sem hún er geymd við +2°C – +8°C eða við stofuhita (lægri hita en 25°C).

#### 4.2 Blöndun innrennslislausnar

- 4.2.1 Nauðsynlegt getur verið að nota meira en eitt hettuglas af forblöndu til að fá þann skammt sem sjúklingur þarf. Að viðhafðri smitgát skal taka skammtinn sem sjúklingurinn þarf úr forblöndu, sem inniheldur 10 mg/ml dócetaxels, og nota þann fjölda hettuglása sem til þarf. Ef til dæmis á að gefa 140 mg af dócetaxeli þarf að nota 14 ml af dócetaxel forblöndu.
- 4.2.2 Dæla skal því magni af forblöndu sem nota á í 250 ml innrennslispoka eða -flösku sem inniheldur annaðhvort 5% glúkósulausn eða natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%), innrennslislausn. Ef gefa á stærri skammt en 200 mg af dócetaxeli, þarf að nota meira af innrennslisvökva, þannig að styrkur dócetaxels verði ekki hærri en 0,74 mg/ml.
- 4.2.3 Lausnina skal blanda með því að velta innrennslispokanum eða -flöskunni milli handanna.
- 4.2.4 Docetaxel Teva innrennslislausn á að gefa með innrennslislausni á einni klst. við smitgát, stofuhita (lægri hita en 25°C) og venjulega hífýlalýsingu og innan 4 klst. eftir blöndun.
- 4.2.5 Eins og við á um öll önnur lyf sem gefin eru í æð á að skoða Docetaxel Teva forblöndu og innrennslislausn fyrir notkun. Lausnum með útfellingum á að farga.

### 5. FÖRGUN

Öllu sem notað hefur verið í tengslum við blöndun og lyfjagjöf á að farga samkvæmt gildandi reglum. Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Docetaxel Teva 80 mg/2.88 ml innrennslisþykkni, lausn og leysir dócetaxel

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings á sjúkrahúsi eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing á sjúkrahúsi vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

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

#### **1. Upplýsingar um Docetaxel Teva og við hverju það er notað**

Lyfið heitir Docetaxel Teva. Samheiti þess er dócetaxel. Dócetaxel er efni sem unnið er úr nálum ýviðar.

Dócetaxel tilheyrir flokki krabbameinslyfja sem nefnist taxön.

Læknirinn hefur ávísað Docetaxel Teva til meðferðar á brjóstakrabbameini, sérstökum tegundum af lungnakrabbameini (sem eru ekki af smáfrumugerð), krabbameini í blöðruhálskirtli, krabbameini í maga eða krabbameini á höfði og hálsi:

- Til meðferðar á langt gengnu brjóstakrabbameini er Docetaxel Teva ýmist gefið eitt sér eða ásamt doxórúbisíni, trastuzumabi eða capecítabíni.
- Til meðferðar á brjóstakrabbameini á byrjunarstigi, hvort sem það hefur borist til eitla eða ekki, má nota Docetaxel Teva ásamt doxórúbisíni og cýklófosfamíði.
- Til meðferðar á lungnakrabbameini er hægt að gefa Docetaxel Teva annaðhvort eitt sér eða ásamt cisplatíni.
- Til meðferðar á krabbameini í blöðruhálskirtli er Docetaxel Teva gefið ásamt prednisóni eða prednisólóni.
- Til meðferðar á krabbameini í maga með meinvörpum er Docetaxel Teva gefið ásamt cisplatíni og 5-flúorúrasíli.
- Til meðferðar á krabbameini á höfði og hálsi er Docetaxel Teva gefið ásamt cisplatíni og 5-flúorúrasíli.

#### **2. Áður en byrjað er að nota Docetaxel Teva**

**EKKI má gefa þér Docetaxel Teva:**

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir dócetaxeli eða einhverju öðru innihaldsefni Docetaxel Teva (talin upp í kafla 6).
- ef fjöldi hvítra blóðkorna er of lítill.
- ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm.

**Varnaðarorð og varúðarreglur**

Fyrir hverja Docetaxel Teva gjöf verða blóðprufur teknar til þess að athuga hvort þú sért með nægilegan fjölda blóðfrumna og hvort lifrarstarfsemi sé nægilega góð. Ef truflanir eru á myndun hvítra blóðfrumna getur verið að þú fáir hita eða sýkingar.

Látið lækninn, sjúkrahúslyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn tafarlaust vita ef þú færð kviðverki eða eymsli, niðurgang, blæðingu úr endaþarmi, blóð í hægðum eða hita. Einkennin geta verið fyrstu merki um alvarlega eiturverkun í meltingarfærum, sem getur verið banvæn. Læknirinn skal sinna þeim tafarlaust.

Látið lækninn, sjúkrahúslyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita ef sjóntruflanir koma fram. Ef sjóntruflanir koma fram, sérstaklega þokusýn, skal tafarlaust fara fram augn- og sjónskoðun.

Látið lækninn, sjúkrahúslyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú ert með hjartavandamál.

Látið lækninn, sjúkrahúslyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú hefur fengið ofnæmisviðbrögð við paclitaxeli í fyrri meðferð.

Látið lækninn, sjúkrahúslyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn samstundis vita ef fram koma bráð eða versnandi vandamál tengd lungum (hiti, mæði eða hósti). Læknirinn gæti stöðvað meðferðina samstundis.

Áður en lyfið er gefið verður þú beðin(n) um að taka inn steratöflur eins og dexametasón daginn fyrir Docetaxel Teva gjöf og halda því áfram í einn eða tvo daga eftir lyfjagjöf, til þess að draga úr ýmsum óæskilegum verkunum sem geta komið fram eftir Docetaxel Teva innrennsli, einkum ofnæmi og vökvauppsöfnun (bólgnar hendur, fætur og fótleggir eða þyngdaraukning).

Meðan á meðferð stendur getur verið að þér verði gefin önnur lyf til að viðhalda fjölda blóðfrumna.

Greint hefur verið frá verulegum húðvandamálum eins og Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudreplosi, bráðu útbreiddu graftarútpoti í tengslum við Docetaxel Teva:

- einkenni Stevens-Johnsons heilkennis/húðþekjudrepsloss geta verið blóðrumyndun, flögnun eða blæðing hvar sem er á húðinni (þar með talið vörum, augum, munni, nefi, kynfærum, höndum eða fótum) með eða án útbrot. Þú getur einnig fengið flensulík einkenni á sama tíma eins og hita, kuldahroll eða vöðvaverki.
- einkenni bráðs útbreidds graftarútpots geta verið rauð, hreistruð útbreidd útbrot með hnúðum undir bólginni húð (þar með talið í húðfellingum, á bók og efri útlimum) og blóðrur ásamt hita.

Ef þú færð veruleg húðviðbrögð eða einhver viðbrögð sem talin eru upp hér á undan skaltu hafa tafarlaust samband við lækninn eða heilbrigðisstarfsmann.

Látið lækninn, sjúkrahúslyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú ert með nýrnakvilla eða há gildi þvagsýru í blóðinu áður en meðferð með Docetaxel Teva hefst.

Docetaxel Teva inniheldur alkóhól. Leitaðu ráða hjá læknum ef þú þjáist af áfengissýki. Sjá einnig kaflann „Docetaxel Teva inniheldur etanól (alkóhól)“ hér fyrir neðan.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Docetaxel Teva**

Látið lækninn eða lyfjafræðinginn á sjúkrahúsi vita um önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils vegna þess að áhrif Docetaxel Teva eða hinna lyfjanna verða ef til vill ekki þau sem búist hafði verið við og auknar líkur er á að aukaverkanir geri vart við sig. Magn alkóhóls í lyfinu getur haft áhrif á verkun annarra lyfja.

### **Meðgangi, brjóstgjöf og frjósemi**

Leitið ráða hjá læknum áður en lyf eru notuð.

Docetaxel Teva má **EKKI** nota ef þú ert barnshafandi nema brýna nauðsyn beri til.

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

Þú mátt ekki gefa brjóst meðan á Docetaxel Teva meðferð stendur.

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

### **Akstur og notkun véla**

Magn alkóhóls í lyfinu getur skert hæfni þína til aksturs og stjórnunar véla.

Þú getur fundið fyrir aukaverkunum af notkun lyfsins sem geta skert hæfni þína til aksturs, notkunar áhalda eða véla (sjá kafla 4 Hugsanlegar aukaverkanir). Ef það gerist skaltu ekki aka eða nota áhöld eða vélar nema að ræða það fyrst við læknum, hjúkrunarfræðinginn eða sjúkrahúslyfjafræðing.

### **Docetaxel Teva inniheldur etanól (alkóhól)**

Lyfið inniheldur 723 mg af alkóhóli (vatnsfríu etanóli) í hverju hettuglasi (25,1% (w/w)). Magnið í einu hettuglasi af lyfinu er samsvarandi 18,3 ml bjórs eða 7,6 ml léttvíns.

Magn alkóhóls í lyfinu er ekki líklegt til að hafa áhrif hjá unglingum og fullorðnum, og ólíklegt er að áhrifa verði vart hjá börnum. Vera má að einhver áhrif komi fram hjá ungum börnum, til dæmis syfja. Magn alkóhóls í lyfinu getur breytt áhrifum annarra lyfja. Látið læknum eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð.

Við meðgöngu og brjóstgjöf skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Áfengissjúklingar eiga að leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Magn alkóhóls í lyfinu getur haft áhrif á miðtaugakerfið (þann hluta taugakerfisins sem samanstendur af heila og mænu).

## **3. Hvernig nota á Docetaxel Teva**

Heilbrigðisstarfsfólk mun gefa þér Docetaxel Teva.

### **Venjuleg skömmtnun**

Skammtur fer eftir líkamsþyngd þinni og almennum heilsufari. Læknirinn reiknar út líkamsyfirborð þitt í fermetrum (m<sup>2</sup>) og ákveður hvaða skammt þú átt að fá.

### **Aðferð við lyfjagjöf og íkomuleið**

Docetaxel Teva er gefið sem innrennsli í bláæð. Innrennslið tekur um eina klst. og fer fram á sjúkrahúsi.

### **Tíðni lyfjagjafa**

Yfirleitt er lyfið gefið með innrennsli á 3 vikna fresti.

Læknirinn breytir hugsanlega skömmtnum og skammtatíðni eftir niðurstöðum blóðprófa, almennri heilsu þinni og svörun þinni við Docetaxel Teva. Vinsamlegast láttu læknum vita, sér í lagi ef þú færð niðurgang, sár í munn, tilfinningaleysi eða náladofa og hita, og láttu hann fá niðurstöðurnar úr blóðprófum. Slíkar upplýsingar gera honum kleift að ákveða hvort nauðsynlegt er að minnka skammtinn. Ef þú hefur einhverjar frekari spurningar um notkun þessa lyfs skalt þú spyrja læknum eða lyfjafræðing á sjúkrahúsi.



#### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

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

Læknirinn mun ræða þetta við þig og útskýra gagn og hugsanlega áhættu meðferðarinnar.

Algengustu aukaverkanirnar, sem greint er frá við notkun á Docetaxel Teva einu sér, eru: fækkun rauðra blóðfrumna eða hvítra blóðfrumna, hárlós, ógleði, uppköst, sár í munni, niðurgangur og þreyta.

Alvarleiki aukaverkana af völdum Docetaxel Teva getur aukist þegar það er gefið ásamt öðrum krabbameinslyfjum.

Við innrennsli lyfsins á sjúkrahúsi geta eftirfarandi mjög algengu ofnæmisviðbrögð komið fyrir (**geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum**):

- roði í andliti, húðbreytingar, kláði
- spenna fyrir brjósti, erfiðleikar við öndun
- hiti eða kuldaþrollur
- bakverkir
- lágur blóðþrýstingur.

Alvarlegra ofnæmi getur komið fram.

Ef þú hefur fengið ofnæmisviðbrögð við paclitaxeli getur þú einnig fengið ofnæmisviðbrögð við docetaxeli sem geta verið alvarlegri.

Starfsfólk sjúkrahússins mun fylgjast nákvæmlega með heilsufarsástandi þínu meðan á meðferðinni stendur. Segðu því þegar í stað frá því ef þú finnur fyrir einhverjum þessara áhrifa.

Eftirfarandi aukaverkanir geta komið fyrir á milli Docetaxel Teva innrennslisgjafa og tíðni þeirra getur verið breytileg eftir því hvaða lyf eru notuð samtímis.

**Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):**

- sýkingar, fækkun rauðra blóðfrumna (blóðleysi) eða hvítra blóðfrumna (sem eru mikilvægar í baráttu við sýkingar) og blóðflagna
- hiti: ef þú færð hita skaltu segja læknum þegar í stað frá því
- ofnæmisviðbrögð eins og lýst er hér að framan
- minnkuð matarlyst (lystarleysi)
- svefnleysi
- tilfinning um doða eða náladofa eða verkir í liðum og vöðvum
- höfuðverkur
- breytingar á bragðskyni
- bólga í auga eða aukið tárarennslis úr auga
- þroti vegna óeðlilegs vessafrárennslis
- andnauð
- nefrennsli, bólga í hálsi og nefi, hósti
- blóðnasir
- sár í munni
- magaþægindi, þar með talið ógleði, uppköst og niðurgangur, hægðatregða
- kviðverkir
- meltingartruflanir
- hárlós: í flestum tilvikum verður hárvöxtur aftur eðlilegur. Í sumum tilfellum hefur verið greint frá varanlegu hárlósi (tíðni ekki þekkt).
- roði og þroti í lófum eða iljum sem getur valdið því að húðin flagni (þetta getur einnig komið fram á handleggjum, andliti eða búknum)
- litabreytingar á nöglum, sem geta losnað
- vöðvaþrautir og verkir, bakverkir eða beinverkir

- breytingar á tíðahring eða tíðateppa
- bjúgur á höndum, fótum, fótleggjum
- þreyta eða inflúensulík einkenni
- þyngdaraukning eða þyngdartap
- sýking í efri öndunarvegi.

**Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):**

- hvítuveppasýking í munni
- vessapurrd
- sundl
- skert heyrn
- lækun blóðþrýstings; óreglulegur eða hraður hjartsláttur
- hjartabilun
- vélinðisbólga
- munnþurrkur
- erfiðleikar eða sársauki við kyngingu
- blæðing
- hækkuð lifrarensím (því er þörf á reglulegum blóðprófum)
- blóðsykurshækkun
- lækkuð gildi kalíums, kalsíums og/eða fosfats í blóði.

**Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):**

- yfirlið
- húðbreytingar, bláæðabólga (bólga í bláæðinni) eða þroti á stungustað
- blóðkekkir
- brátt kyrningahvítblæði og mergmisþroski (tegundir blóðkrabbameins) getur komið fram hjá sjúklingum sem fá dócetaxel ásamt ákveðnum öðrum krabbameinsmeðferðum.

**Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):**

- bólga í ristli, smágirmi, sem getur verið banvæn (tíðni ekki þekkt); gatmyndun í meltingarvegi.

**Tíðni ekki þekkt (ekki er hægt að ákvarða tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):**

- millivefslungnasjúkdómur (bólga í lungum sem veldur hósta og öndunarerfiðleikum. Bólgur í lungum geta einnig myndast þegar dócetaxel meðferð fer fram samhliða geislameðferð)
- lungnabólga (sýking í lungum)
- bandvefsmyndun í lungum (pulmonary fibrosis) (örvefsmyndun og þykkun í lungum sem einkennist af mæði).
- þokusýn vegna bólgu í sjónu í auga (cystoid macular oedema)
- lækkuð gildi natríums og/eða magnesíums í blóði (ójafnvægi í vökva- og saltbúskap líkamans).
- sleglasláttarglöp eða sleglahraðsláttur (kemur fram sem óreglulegur og/eða hraður hjartsláttur, mikil andnauð, sundl og/eða yfirlið). Sum þessara einkenna geta verið alvarleg. Ef þau koma fram verður þú að láta lækinn tafarlaust vita.
- viðbrögð á stungustað þar sem viðbrögð hafa komið fyrir áður
- non-Hodgkins eitilæxli (krabbamein sem hefur áhrif á ónæmiskerfið) og önnur krabbamein geta komið fram hjá sjúklingum sem fá dócetaxel ásamt ákveðnum öðrum krabbameinsmeðferðum.
- Stevens-Johnson heilkenni og húðþekjudreplos (blóðrumyndun, flögnun eða blæðing hvar sem er á húðinni (þar með talið vörum, augum, munni, nefi, kynfærum, höndum eða fótum) með eða án útbrot. Þú getur einnig fengið flensulík einkenni á sama tíma eins og hita, kuldaþroll eða vöðvaverki).
- bráður útbreiddur graftarútpot (rauð, hreistruð, útbreidd útbrot með hnúðum undir bólginni húð (þar með talið í húðfellingum, á bók og efri útlimum) og blöðrur ásamt hita).
- Æxlislysuhækkun er alvarlegt ástand sem uppgötvast þegar breytingar koma fram í blóðrannsókn t.a.m. hækkuð gildi þvagsýru, kalíums, fosfórs og lækkuð gildi kalsíums og hefur í för með sér einkenni eins og krampa, nýrnabilun (minna magn þvags eða dökkt þvag) og hjartsláttartruflanir. Ef þetta kemur fyrir skaltu segja læknum frá því þegar í stað.

- Vöðvabólga (bólga í vöðvum – heitir, rauðir og bólgnir vöðvar – sem veldur vöðvaverkjum og slappleika).

### **Tilkynningar um aukaverkanir**

Látið lækinn, sjúkrahúslyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á Docetaxel Teva**

### **Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.**

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og hettuglösunum á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið ekki við hærri hita en 25°C. Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Nota á forblönduna strax eftir blöndun hennar. Hins vegar hefur verið sýnt fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan stöðugleika forblöndunnar í 8 klst., hvort sem hún er geymd milli +2°C og +8°C eða við stofuhita (við lægri hita en 25°C).

Innrennslislausnina á að nota innan 4 klst. við stofuhita (við lægri hita en 25°C).

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## **6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

### **Hvað inniheldur Docetaxel Teva hettuglas með þykkni:**

- Virka innihaldsefnið er docetaxel. Hvert hettuglas af Docetaxel Teva 80 mg/2.88 ml þykkni inniheldur 80 mg af docetaxel. Hver ml af þykkni inniheldur 27,73 mg docetaxel.
- Önnur innihaldsefni eru pólýsorbit 80 og 25,1% (w/w) vatnsfrítt etanól (sjá kafla 2).

### **Hvað inniheldur Docetaxel Teva hettuglas með leysi:**

Vatn fyrir stungulyf.

### **Útlit Docetaxel Teva og pakkningastærðir:**

Docetaxel Teva innrennslisþykkni, lausn er tær, seigfljótandi, gul til gulbrún lausn.

Hver askja inniheldur:

- eitt 15 ml glært hettuglas úr gleri með smelluloki sem inniheldur 2,88 ml af þykkni og
- eitt 15 ml glært hettuglas úr gleri með smelluloki sem inniheldur 5,12 ml af leysi.

### **Markaðsleyfishafi:**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holland

### **Framleiðandi:**

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5

PO Box 552  
2003 RN Haarlem  
Holland

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Táncsics Mihály út 82  
H-2100 Gödöllő,  
Ungverjaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

**Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 5 266 02 03

**България**

Активис ЕАД  
Тел.: +359 2 489 95 85

**Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tél: +32 3 820 73 73

**Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251 007 111

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel.: +36 1 288 64 00

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44 98 55 11

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +353 19127700

**Deutschland**

Teva GmbH  
Tel: +49 731 402 08

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 800 0228 400

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 661 0801

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66 77 55 90

**Ελλάδα**

Specifar A.B.E.E.  
Τηλ: +30 211 880 5000

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1 97007 0

**España**

Teva Pharma, S.L.U.  
Tel: +34 91 387 32 80

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 345 93 00

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 1 55 91 78 00

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda  
Tel: +351 21 476 75 50

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o  
Tel: + 385 1 37 20 000

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L  
Tel: +40 21 230 65 24

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 19127700

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 1 58 90 390

**Ísland**

Teva Finland Oy  
Sími: +358 20 180 5900

**Slovenská republika**

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5726 7911

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 0289 17981

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Κύπρος**

Specifar A.B.E.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 211 880 5000

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42 12 11 00

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67 323 666

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 1977 628 500

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vefheimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu  
<http://www.ema.europa.eu/>.

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

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

## **LEIÐBEININGAR UM BLÖNDUN DOCETAXEL TEVA 80 mg/2.88 ml INNRENNSLISÞYKKNIS OG LEYSIS FYRIR DOCETAXEL TEVA**

*Mikilvægt er að þú lesir allar leiðbeiningarnar áður en þú byrjar að blanda Docetaxel Teva forblönduna eða Docetaxel Teva innrennslislausnina.*

### **1. SAMSETNING**

Docetaxel Teva 80 mg/2.88 ml innrennslisþykkni er tær, seig, gul til gulbrún lausn, sem inniheldur 27,73 mg/ml dócetaxel í pólýsorbati 80. Leysir fyrir Docetaxel Teva er vatn fyrir stungulyf.

### **2. UMBÚÐIR**

Docetaxel Teva er í stakskammta hettuglösunum.

Hver askja inniheldur þynnupakkningu með einu Docetaxel Teva hettuglasi (80 mg) og tilsvarendi leysi fyrir Docetaxel Teva í hettuglasi.

Docetaxel Teva hettuglös á ekki að geyma við hærri hita en 25°C og þau á að verja gegn ljósi.

Docetaxel Teva á ekki að nota eftir fyrningardagsetninguna sem er á öskjunni, þynnupakkningunni og hettuglösunum.

#### **2.1 Docetaxel Teva 80 mg/2.88 ml hettuglas**

- Hettuglas með Docetaxel Teva 80 mg/2.88 ml er 15 ml glært hettuglas úr gleri með rauðri hettu sem hægt er að fletta af.
- Í Docetaxel Teva 80 mg/2.88 ml hettuglasinu er 27,73 mg/ml lausn af dócetaxeli í pólýsorbati 80.
- Hvert Docetaxel Teva 80 mg hettuglas inniheldur 2,88 ml af 27,73 mg/ml lausn af dócetaxeli í pólýsorbati 80 (áfyllingarmagn 94,4 mg/3,40 ml). Þetta rúmmál var ákvarðað við þróun á Docetaxel Teva til þess að bæta upp vökvamissi við blöndun á forblöndu (sjá kafla 4). Þessi missir er vegna froðumyndunar, vökva sem sest á hliðar glassins og afgangsmagns, sem ekki er hægt að losa úr glasinu. Yfirmagn tryggir að eftir blöndun með öllum meðfylgjandi leysi, fáiast minnst 8 ml af forblöndu, sem inniheldur 10 mg/ml af dócetaxeli, samsvarandi því magni sem gefið er upp á umbúðum með 80 mg/2.88 ml hettuglasinu.

#### **2.2 Docetaxel Teva 80 mg/2.88 ml hettuglas með leysi**

- Leysir fyrir Docetaxel Teva 80 mg/2.88 ml hettuglas er í 15 ml glæru hettuglasi með glærri litlausri hettu sem hægt er að fletta af.
- Leysirinn til blöndunar á Docetaxel Teva er vatn fyrir stungulyf. Hvert hettuglas með leysi inniheldur 5,12 ml af vatni fyrir stungulyf (fyllingarrúmmál: 6,29 ml). Bæta skal heildarinnihaldi hettuglassins með leysinum við innihald docetaxel 80 mg hettuglass með þykkni fyrir innrennslislausn til að fá fram forblandaða þéttni sem nemur 10 mg/ml docetaxeli.

### **3. RÁÐLEGGINGAR UM ÖRUGGA MEÐHÖNDLUN**

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

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

#### **4. UNDIRBÚNINGUR FYRIR GJÖF Í BLÁÆÐ**

##### **4.1 Blöndun Docetaxel Teva forblöndu (10 mg dócetaxel/ml)**

- 4.1.1 Ef hettuglösin hafa verið geymd í kæli skal taka þann fjölda Docetaxel Teva pakkninga sem nota á úr kælinum og láta glösin standa við stofuhita (lægri hita en 25°C) í um 5 mínútur fyrir notkun.
- 4.1.2 Nota skal sprautu með nál og draga upp við smitgát allt innihald hettuglassins sem inniheldur leysinn fyrir Docetaxel Teva með því að halla hettuglasinu lítið eitt.
- 4.1.3 Dæla skal öllu innihaldi sprautunnar í tilsvareandi Docetaxel Teva hettuglas.
- 4.1.4 Fjarlægja skal sprautuna og nálina og blanda innihaldinu með því að halla hettuglasinu sitt á hvað í að minnsta kosti 45 sekúndur. Ekki má hrista blönduna.
- 4.1.5 Láta skal hettuglasið með forblöndunni standa við stofuhita (lægri hita en 25°C) í 5 mínútur og athuga síðan hvort lausnin sé einsleit og tær. (Eðlilegt er að froða sé enn í hettuglasinu, jafnvel eftir 5 mínútur, vegna þess að pólýsorbit 80 er í lyfinu).

Forblandan inniheldur 10 mg/ml dócetaxel og nota á hana strax til blöndunar á innrennslislausn. Hins vegar hefur verið sýnt fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika forblöndunnar í 8 klst., hvort sem hún er geymd við +2°C – +8°C eða við stofuhita (lægri hita en 25°C).

##### **4.2 Blöndun innrennslislausnar**

- 4.2.1 Nauðsynlegt getur verið að nota meira en eitt hettuglas af forblöndu til að fá þann skammt sem sjúklingur þarf. Að viðhafðri smitgát skal taka skammtinn sem sjúklingurinn þarf úr forblöndu, sem inniheldur 10 mg/ml dócetaxels, og nota þann fjölda hettuglása sem til þarf. Ef til dæmis á að gefa 140 mg af dócetaxeli þarf að nota 14 ml af dócetaxel forblöndu.
- 4.2.2 Dæla skal því magni af forblöndu sem nota á í 250 ml innrennslispoka eða -flösku sem inniheldur annaðhvort 5% glúkósulaukn eða natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%) innrennslislausn. Ef gefa á stærri skammt en 200 mg af dócetaxeli, þarf að nota meira af innrennslisvökva, þannig að styrkur dócetaxels verði ekki hærri en 0,74 mg/ml.
- 4.2.3 Lausnina skal blanda með því að velta innrennslispokanum eða -flöskunni milli handanna.
- 4.2.4 Docetaxel Teva innrennslislausn á að gefa með innrennslislausni á einni klst. við smitgát, stofuhita (lægri hita en 25°C) og venjulega hóbýlalýsingu og innan 4 klst. eftir blöndun.
- 4.2.5 Eins og við á um öll önnur lyf sem gefin eru í æð á að skoða Docetaxel Teva forblöndu og innrennslislausn fyrir notkun. Lausnum með útfellingum á að farga.

#### **5. FÖRGUN**

Öllu sem notað hefur verið í tengslum við blöndun og lyfjagjöf á að farga samkvæmt gildandi reglum. Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.