

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

Ce médicament n'est plus autorisé

1. HEITI LYFS

Docetaxel Teva Pharma 20 mg innrennslisþykkni og leysir, lausn.

2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

Hvert stakskammta hettuglas af Docetaxel Teva Pharma þykkni inniheldur 20 mg dócetaxel (vatnsfrítt). 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.

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 Pharma 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.

Lungnakrabbamein, sem er ekki af smáfrumugerð

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

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

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

Ráðlagður skammtur:

Við meðferð á brjóstakrabbameini og lungnakrabbameini, sem er ekki af smáfrumugerð, má beita lyfjaforgjöf með barkstera til inntöku, t.d. dexametasón 16 mg á dag (t.d. 8 mg tvisvar sinnum á dag) í 3 daga og byrjað einum degi fyrir gjöf dócetaxels, svo fremi að lyfjaforgjöfin sé ekki frábending (sjá kafla 4.4). Nota má G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) sem fyrirbyggjandi til að draga úr hættu á eiturvekunum á blóð.

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

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

Brjóstakrabbamein

Við meðferð á sjúklingum með langt gengið brjóstakrabbamein sem er staðbundið eða með meinvörpum er ráðlagður skammtur af dócetaxeli 100 mg/m² í eins lyfs meðferð.

Lungnakrabbamein, sem er ekki af smáfrumugerð

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

Blöðruhálskirtilskrabbamein

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

Breytingar á skömmtum meðan á meðferð stendur:

Almennt

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

Gefið ásamt cisplatíni

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

Sérstakir sjúklingahópar:

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

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

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Docetaxel Teva Pharma hjá börnum á aldrinum 1 mánaða til 18 ára með nefkokskrabbamein.

Notkun Docetaxel Teva Pharma á ekki við hjá börnum við ábendingu vegna brjóstakrabbameins, lungnakrabbameini, sem ekki er af smáfrumugerð, eða blöðruhálskirtilskrabbameini.

Aldraðir

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

4.3 Frábendingar

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

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

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

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

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

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

Blóðmynd

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

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

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

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

Ofnæmi

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

Húðbreytingar

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

Vökvasöfnun

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

Sjúkdómar í öndunarfarum

Skýrt hefur verið frá bráðu andnauðarheilkenni (acute respiratory distress syndrome), millivefslungnabólgu/lungnabólgu, millivefslungnasjúkdómi (interstitial lung disease), bandvefslungun 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 öndunarfarum 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/m² skammti af dócetaxeli einu sér, er aukin hætta á alvarlegum aukaverkunum eins og dauðsföllum af völdum eitrunar, þar á meðal sýklasótt (sepsis) og blæðingum í meltingarvegi sem geta leitt til dauða, hlutleysiskyrningafæð með hita (febrile neutropenia), sýkingum, blóðflagnafæð, munnbólgu (stomatitis) og þróttleysi, ef gildi transamínasa í sermi (ALT og/eða AST) eru hærri en sem nemur 1,5 földum efri mörkum eðlilegra gilda og gildi 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/m² hjá þeim sjúklingum sem eru með hækkuð lifrarpróf og skulu prófanir á lifrarstarfsemi gerðar við upphaf meðferðar og auk þess fyrir hverja lyfjagjöf (sjá kafla 4.2).

Hjá sjúklingum með bilirúbíni í sermi meira en sem nemur efri mörkum eðlilegra gilda og/eða gildi ALT og AST eru hærri en sem nemur 3,5 földum efri mörkum eðlilegra gilda og gildi alkalísks fosfatasa er herra en sem nemur sexföldum efri mörkum eðlilegra gilda er ekki hægt að mæla með skammtaminnkun og á þá ekki að nota dócetaxel nema mjög brýnar ástæður séu fyrir hendi. Við notkun ásamt cisplatíni og 5-flúoróúrasíli við meðferð á sjúklingum með kirtilkrabbamein í maga voru sjúklingar með ALT og/eða AST yfir 1,5 földum efri mörkum eðlilegra gilda auk alkalísks 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 lækkun skammta og ekki á að nota dócetaxel nema brýnar ástæður séu fyrir hendi. Engar upplýsingar liggja fyrir um meðferð með dócetaxeli ásamt öðru lyfi hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi við hinum ábendingunum.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

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

Taugakerfi

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

Eiturverkanir á hjarta

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

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

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).

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).

Viðbótar varúðarreglur við notkun sem viðbótarmeðferð við brjóstakrabbameini

Alvarleg hlutleysiskyrningafæð

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

Aukaverkanir í meltingarfærum

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

Hjartabilun

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

Hvítblæði

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

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 tölfærðilega marktækur með tilliti til sjúkdómsfríarrar lifunar (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

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

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

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

Fylgjast skal grannt með öldruðum sem meðhöndlaðir eru með TCF.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

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

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

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

Klínísk tilfelli sem benda til aukinnar eiturvekunar dócetaxels voru tilkynnt þegar það var notað með ritonavir. Orsök þessarar milliverkunar er hemlun CYP3A4, sem er megin samsætuensímið sem kemur að umbroti ritonavirs á dócetaxeli. Á grunni yfirfærslu niðurstaðna úr lyfjahlvörf rannsókn á ketókónazóli hjá 7 sjúklingum skal íhuga 50% minnkun dócetaxel skammts ef sjúklingar þurfa samtímis meðferð með sterkum CYP3A4 hemli á borð við azól sveppalyf, ritonavir og ákveðna makrólíða (klaritrómýsín, telitrómýsín).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

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

Sjúklingar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur.

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.

Getnaðarvarnir karla og kvenna

Sjúklingar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur.

Frjósemi

Í rannsóknum, sem eru ekki klínískar, hefur dócetaxel sýnt eiturvekanir á erfðaeefni 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.

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/m² af dócetaxeli einu sér og 121 sjúklingi, sem fékk 75 mg/m² af dócetaxeli einu sér.
- 258 sjúklingum, sem fengu dócetaxel ásamt doxórúbisíni.
- 406 sjúklingum, sem fengu dócetaxel ásamt cisplatíni.
- 92 sjúklingum, sem meðhöndlaðir voru með dócetaxeli ásamt trastuzumabi.
- 255 sjúklingum, sem fengu dócetaxel ásamt capecitabíni.
- 322 sjúklingum, sem fengu dócetaxel ásamt prednisóni eða prednisólóni (sýndar eru aukaverkanir, sem eru klínískt mikilvægar og meðferðartengdar).
- 1276 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 cisplatíni og 5-flúoróúrasíli (klínískt mikilvægar aukaverkanir sem tengdust meðferð eru tilgreindar).

Stuðst var við National Cancer Institute (NCI) Common Toxicity Criteria þegar þessum aukaverkunum var lýst (gráða 3 = G3; gráða 3-4 = G3/4; gráða 4 = G4) og COSTART 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 fyrirbyggjandi gögnum).

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

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

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

Varðandi samtímis notkun með capecitabíni 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 capecitabín).

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 kuldaþrollur. Alvarlegt ofnæmi einkenndist af lágum blóðþrýstingi og/eða berkjukrömpum eða útbreiddum útbrotum/hörundsroða (sjá kafla 4.4).

Taugakerfi

Alvarlegar eiturveirðir 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 náladoða, tilfinningatruflunum eða verkjum, þ.m.t. brunatilfinningu. Einkenni frá hreyfitaugum eru einkum slappleiki.

Húð og undirhúð

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

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

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

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

Tafla sem sýnir aukaverkanir í brjóstakrabbameini fyrir Dócetaxel 100 mg/m² gefið eitt sér

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

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir	Sjaldgæfar aukaverkanir
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 stoðvefur	Vöðvaverkir (alvarleg tilvik 1,4%)	Liðverkir	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Vökvasöfnun (alvarleg tilvik: 6,5%); Þróttleysi (alvarleg tilvik: 11,2%); Verkir	Viðbrögð á innrennslisstæð; Verkir fyrir brjósti sem ekki tengjast hjarta (alvarleg tilvik 0,4%)	
Rannsóknaniðurstöður		G3/4: Hækkun bilirúbíns í blóði (< 5%); G3/4: hækkun alkalísks fosfatas í blóði (< 4%); G3/4: hækkun AST (< 3%); G3/4: hækkun ALT (< 2%)	

Lýsing á völdum aukaverknum í brjóstakrabbameini fyrir Dócetaxel 100 mg/m² gefið eitt sér

Blóð og eitlar

Mjög sjaldgæfar: Blæðingar tengdar gráðu 3/4 blóðflagnafæð.

Taugakerfi

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

Húð og undirhúð

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

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

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Miðgildi heildarskammts í meðferðinni (cumulative dose) sem leiddi til þess að hætta varð meðferðinni var hærri en 1.000 mg/m² og miðgildi tíma þar til vökvasöfnun gekk til baka var 16,4 vikur (á bilinu 0 til 42 vikur). Miðlungi alvarleg og alvarleg vökvasöfnun kom seinna fram (miðgildi heildarskammts: 818,9 mg/m²) hjá sjúklingum sem fengu lyfjaforgjöf samanborið við þá sem

fengu ekki lyfjaforgjöf (miðgildi heildarskammts: 489,7 mg/m²), en hins vegar hefur verið skýrt frá tilvikum þar sem þetta hefur komið fram snemma í lyfjameðferðinni hjá sumum sjúklingum.

Tafla sem sýnir aukaverkanir í brjóstakrabbameini fyrir Dócetaxel 75 mg/m² gefið eitt sér

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

Tafla sem sýnir aukaverkanir í brjóstakrabbameini fyrir Dócetaxel 75 mg/m² gefið ásamt doxórúbisíni

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir	Sjaldgæfar aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking (G3/4: 7,8%)		
Blóð og eitlar	Hlutleysiskyrningafæð (G4: 91,7%); Blóðleysi (G3/4: 9,4%); Hlutleysiskyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita; Blóðflagnafæð (G4: 0,8%)		
Ónæmiskerfi		Ofnæmi (G3/4: 1,2%)	
Efnaskipti og næring		Lystarleysi	
Taugakerfi	Útlægur skyntaugakvilli (G3: 0,4%)	Útlægur hreyfitaugakvilli (G3/4: 0,4%)	
Hjarta		Hjartabilun; Hjartsláttartruflun (engin alvarleg tilvik)	
Æðar			Lágþrýstingur
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 pöglum (alvarleg tilvik: 0,4%); Húðbreytingar (engin alvarleg tilvik)		
Stoðkerfi og stoðvefur		Vöðvaverkir	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þröttleysi (alvarleg tilvik: 8,1%); Vökvasöfnun (alvarleg tilvik: 1,2%); Verkir	Viðbrögð á innrennslisstað	
Rannsóknamiðurstöður		G3/4: hækkun bilirúbíns í blóði (< 2,5%); G3/4: hækkun alkalísks fosfatasa í blóði (< 2,5%)	G3/4 hækkun AST (< 1%); G3/4 hækkun ALT (< 1%)

Tafla sem sýnir aukaverkanir í brjóstakrabbameini fyrir Dócetaxel 75 mg/m² gefið ásamt cisplatíni

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	Hlutleysiskyrningafæð (G4: 51,5%); Blóðleysi (G3/4: 6,9%); Blóðflagnafæð (G4: 0,5%)	Hlutleysiskyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita	
Ónæmiskerfi	Ofnæmi (G3/4: 2,5%)		
Efnaskipti og næring	Lystarleysi		
Taugakerfi	Útlægur skyntaugakvilli (G3: 3,7%); Útlægur hreyfitaugakvilli (G3/4: 2%)		
Hjarta		Hjartsláttartruflanir (G3/4: 0,7%)	Hjartabilun
Æðar		Lágbrýstingur (G3/4: 0,7%)	
Meltingarfæri	Ógleði (G3/4: 9,6%); Uppköst (G3/4: 7,6%); Niðurgangur (G3/4: 6,4%); Munnbólga (G3/4: 2%)	Hægðatregða	
Húð og undirhúð	Hárlos; Breytingar á nöglum (alvarleg tilvik: 0,7%); Húðbreytingar (G3/4: 0,2%)		
Stoðkerfi og stoðvefur	Vöðvaverkir (alvarleg tilvik: 0,5%)		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þróttleysi (alvarleg tilvik: 9,9%); Vökvasöfnun (alvarleg tilvik: 0,7%); Hiti (G3/4: 1,2%)	Viðbrögð á innrennslisstað; Verkir	
Rannsóknaniðurstöður		G3/4: hækkun bilirúbíns í blóði (2,1%); G3/4: hækkun ALT (1,3%)	G3/4 hækkun AST (0,5%); G3/4 hækkun alkalísks fosfatasa í blóði (0,3%)

Tafla sem sýnir aukaverkanir í brjóstakrabbameini fyrir Dócetaxel 100 mg/m² gefið ásamt trastuzumabi:

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir
Blóð og eitlar	Hlutleysiskyrningafæð (G3/4: 32%); Hlutleysiskyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita (nær einnig til hlutleysiskyrningafæðar sem tengist hita og notkun sýklalyfja) eða sýklasótt ásamt hlutleysiskyrningafæð	
Efnaskipti og næring	Lystarleysi	
Geðræn vandamál	Svefnleysi	
Taugakerfi	Náladofi; höfuðverkur; bragðtruflun; tilfinningadofi	
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; kyliðverkir	
Húð og undirhúð	Hárlos; hörundsroði; útbrot; breytingar á nöglum	
Stoðkerfi og stoðvefur	Vöðvaverkir; liðverkir; verkir í útlimum; beinverkir; bakverkir	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þróttleysi; bjúgur á útlimum; hiti; þreyta; bólga í slímu; verkir; influensulíkur lasleiki; verkur fyrir brjósti; kuldaþrollur	Svefnhöfði
Rannsóknaniðurstöður	Þyngdaraukning	

Lýsing á völdum aukaverknum í brjóstakrabbameini fyrir Dócetaxel 100 mg/m² gefið ásamt trastuzumabi

Hjarta

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

Blóð og eitlar

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

Tafla sem sýnir aukaverkanir í brjóstakrabbameini fyrir Dócetaxel 75 mg/m² gefið ásamt capecitabíni

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Hvítsveppasýking í munni (G3/4: <1%)
Blóð og eitlar	Hlutleysiskyrningafæð (G3/4: 63%); Blóðleysi (G3/4: 10%)	Blóðflagnafæð (G3/4: 3%)
Efnaskipti og næring	Lystarleysi (G3/4: 1%); Minnkuð matarlyst	Vessaþurrð (G3/4: 2%);
Taugakerfi	Breytingar á bragðskyni (G3/4: < 1%) Náladofi (G3/4: < 1%)	Sundl; Höfuðverkur (G3/4: < 1%); Úttaugakvilli
Augu	Aukin táraseyting	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Verkur í koki og barkakýli (G3/4: 2%)	Andnauð (G3/4: 1%); Hósti (G3/4: < 1%); Blóðnasir (G3/4: < 1%)
Meltingarfæri	Munnbólga (G3/4: 18%); Niðurgangur (G3/4: 14%); Ógleði (G3/4: 6%); Uppköst (G3/4: 4%); Hægðatregða (G3/4: 1%); Kviðverkir (G3/4: 2%); Meltingartruflanir	Kviðverkir í efri hluta kviðarhols; Munnþurrkur
Húð og undirhúð	Handa- og fótahéilkenni (G3/4: 24%); Hárlos (G3/4: 6%); Breytingar á nöglum (G3/4: 2%)	Húðbólga; Hörundsroði með útbrotum (G3/4: < 1%); Mislitun á nöglum; Naglarlos (G3/4: 1%)
Stoðkerfi og stoðvefur	Vöðvaverkir (G3/4: 2%); Liðverkir (G3/4: 1%)	Verkir í útlimum (G3/4: < 1%); Bakverkir (G3/4: 1%)
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	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 sem sýnir aukaverkanir í brjóstakrabbameini fyrir Dócetaxel 75 mg/m² gefið ásamt prednisóni eða prednisólóni

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking (G3/4: 3,3%)	
Blóð og eitlar	Hlutleysiskyrningafæð (G3/4: 32%); Blóðleysi (G3/4: 4,9%)	Blóðflagnafæð; (G3/4: 0,6%); Hlutleysiskyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita
Ónæmiskerfi		Ofnæmi (G3/4: 0,6%)
Efnaskipti og næring	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		Blóðnásir (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%)	
Húð og undirhúð	Hárlos; Breytingar á nöglum (engin alvarleg tilvik)	Útbrot/húðflögnun (G3/4: 0,3%)
Stoðkerfi og stoðvefur		Vöðvaverkir (G3/4: 0,3%); Liðverkir (G3/4: 0,3%)
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta (G3/4: 3,9%); Vökvasöfnun (alvarleg tilvik 0,6%)	

Tafla sem sýnir aukaverkanir fyrir hjálparmeðferð með dócetaxel 75 mg/m² ásamt doxórúbisíni og cýklófosfamíði hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein með (TAX 316) eða án (GEICAM 9805) útbreiðslu í eitla – samantekin gögn

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir	Sjaldgæfar aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking (G3/4: 2,4%); Hlutleysiskyrningafæð ásamt sýkingu (G3/4: 2,6%)		
Blóð og eitlar	Blóðleysi (G3/4: 3%); Hlutleysiskyrningafæð (G3/4: 59,2%); Blóðflagnafæð (G3/4: 1,6%); Hlutleysiskyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita (G3/4: Tíðni ekki þekkt)		
Ónæmiskerfi		Ofurnæmi (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 (G3/4: 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	Hitasteypa (G3/4: 0,5%)	Lágþrýstingur (G3/4: 0%); Bláæðabólga (G3/4: 0%)	Vessabjúgur (G3/4: 0%)
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Hósti (G3/4: 0%)	
Meltingarfæri	Ógleði (G3/4: 5,0%); Munnbólga (G3/4: 6,0%); Uppköst (G3/4: 4,2%); Niðurgangur (G3/4: 3,4%); Hægðatregða (G3/4: 0,5%)	Kviðverkir (G3/4: 0,4%)	
Húð og undirhúð	Hárlos (G3/4: <0,1%); Breytingar í húð (G3/4: 0,6%); Breytingar á nöglum (G3/4: 0,4%)		
Stoðkerfi og stoðvefur	Vöðvaverkir (G3/4: 0,7%); Liðverkir (G3/4: 0,2%)		
Æxlunarferfi og brjóst	Tíðateppa (G3/4: Tíðni ekki þekkt)		

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir	Sjaldgæfar aukaverkanir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þróttleysi (G3/4: 10,0%); Hiti (G3/4: Tíðni ekki þekkt); Bjúgur á útlimum (G3/4: 0,2%)		
Rannsóknaniðurstöður		Þyngdarakning (G3/4: 0%); Þyngdartap (G3/4: 0,2%)	

Lýsing á völdum aukaverkunarum fyrir hjálparmeðferð með dócetaxel 75 mg/m² ásamt doxórúbisíni og cýklófosfamíði hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein með (TAX 316) eða án (GEICAM 9805) útbreiðslu í eitla

Taugakerfi

Í ljós kom að aukaverkanir á skyntaugar héldu áfram meðan eftirfylgni fór fram hjá 10 sjúklingum af 84 sjúklingum sem voru með aukaverkanir á skyntaugar í lok lyfjameðferðarinnar lyfjameðferðarinnar í rannsókninni á brjóstakrabbameini, sem breiðst hefur til eitla (TAX 316).

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.

Húð og undirhúð

Hjá 687 sjúklingum í TAC hópnum og 645 sjúklingum í FAC hópnum, í TAX 316 rannsókninni, var greint frá hármissi, sem var viðvarandi eftir að eftirfylgnitímabilið hófst, að lokinni krabbameinslyfjameðferð. Við lok eftirfylgnitímabilsins var hármissir viðvarandi hjá 29 sjúklingum (4,2%) í TAC hópnum og 16 sjúklingum (2,4%) í FAC hópnum.

Æxlunarfæri og brjóst

Í TAX 316 rannsókninni var tíðateppa viðvarandi meðan eftirfylgni fór fram hjá 121 sjúklingi af 202 sjúklingum sem voru með tíðateppu í lok lyfjameðferðarinnar.

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Í TAX 316 rannsókninni varbjúgur áútlimum viðvarandi hjá 19 sjúklingum af 119 í TAC hópnum, sem fengu bjúg á útlimi og 4 sjúklingum af 23 í FAC hópnum, sem fengu bjúg á útlimi.

Í GEICAM 9805 rannsókninni var vessabjúgur viðvarandi hjá 4 af 5 sjúklingum sem voru með vessabjúg við lok krabbameinslyfjameðferðarinnar.

Brátt hvítblæði / mergmisproski (myelodysplastic syndrome)

Eftir 10 ára eftirfylgni í TAX 316 rannsókninni var greint frá bráðu hvítblæði hjá 4 af 744 sjúklingum í TAC hópnum og 1 af 736 sjúklingum í FAC hópnum. Greint var frá mergmisproskaheilkenni hjá 2 af 744 sjúklingum í TAC hópnum og 1 af 736 sjúklingum í FAC hópnum.

Brátt hvítblæði kom fram hjá 1 af 532 (0,2%) sjúklingum sem fengu dócetaxel ásamt doxórúbisíni og cýklófosfamíði í GEICAM 9805 rannsókninni, en miðgildi tímalengdar eftirfylgni var 77 mánuðir. Engin tilvik komu fram hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með flúoróúrasíli ásamt doxórúbisíni og cýklófosfamíði. Tilvik um mergmisproska greindist í hvorugum meðferðarhópnum

Fylgikvillar hlutleysiskyrningafæðar

Taflan hér fyrir neðan sýnir lækun á tíðni hlutleysiskyrningafæðar af gráðu 4, hlutleysiskyrningafæðar með hita og hlutleysiskyrningafæðar 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 hlutleysiskyrningafæðar hjá sjúklingum sem fengu TAC samsetta 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 (%)
Hlutleysiskyrningafæð (gráða 4)	104 (93,7)	135 (32,1)
Hlutleysiskyrningafæð samfara auknum hita	28 (25,2)	23 (5,5)
Hlutleysiskyrningafæð ásamt sýkingu	14 (12,6)	21 (5,0)
Hlutleysiskyrningafæð ásamt sýkingu (gráður 3-4)	2 (1,8)	5 (1,2)

Ce médicament n'est plus autorisé

Tafla sem sýnir aukaverkanir í kirtilkrabbameini í maga fyrir Dócetaxel 75 mg/m² gefið ásamt cisplatíni og 5-flúóórúracíli

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

Lýsing á völdum aukaverkunum í kirtilkrabbameini í maga fyrir Dócetaxel 75 mg/m² gefið ásamt cisplatíni og 5-flúóórúracíli

Blóð og eitlar

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

Tafla sem sýnir aukaverkanir í krabbameini á höfði og hálsi fyrir Dócetaxel 75 mg/m² gefið ásamt cisplatíni og 5-flúóórúracíli

- Upphafskrabbameinslyfjameðferð og geislameðferð í kjölfarið (TAX 323)

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir	Sjaldgæfar aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking (G3/4: 6,3%); Hlutleysiskyrningafæð ásamt sýkingu		
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)		Verkir vegna krabbameins (G3/4: 0,6%)	
Blóð og eitlar	Hlutleysiskyrningafæð (G3/4: 76,3%); Blóðleysi (G3/4: 9,2%); Blóðflagnafæð (G3/4: 5,2%)	Hlutleysiskyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita	
Ónæmiskerfi		Ofnæmi (ekki alvarlegt)	
Efnaskipti og næring	Lystarleysi (G3/4: 0,6%)		
Taugakerfi	Breyting á bragðskyni/breyting á lyktarskyni; Útlægur skyntaugakvilli (G3/4: 0,6%)	Sundl	
Augu		Aukið tárarennslí; Tárubólga	
Eyru og 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 Meltingarópægindi; Blæðingar í meltingarvegi (G3/4: 0,6%)	
Húð og undirhúð	Hárlos (G3/4: 10,9%)	Útbrot með kláða; Húðþurrkur;	

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir	Sjaldgæfar aukaverkanir
		Húðflögnun (G3/4: 0,6%)	
Stoðkerfi og stoðvefur		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%)	Hlutleysiskyrningafæð ásamt sýkingu	
Æxli, góðkynja og illkynja æxli (einnig blöðrur og separ)		Verkir vegna krabbameins (G3/4: 1,2%)	
Blóð og eitlar	Hlutleysiskyrningafæð (G3/4: 83,5%); Blóðleysi (G3/4: 12,4%); Blóðflagnafæð (G3/4: 4,0%); Hlutleysiskyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita		
Ónæmiskerfi			Ofnæmi
Efnaskipti og næring	Lystarleysi (G3/4: 12,0%).		
Taugakerfi	Breyting á bragðskyni/breyting á lyktarskyni (G3/4: 0,4%); Útlægur skyntaugakvilli (G3/4: 1,2%).	Sundl (G3/4: 2,0%); Útlægur hreyfitaugakvilli (G3/4: 0,4%)	
Augu		Aukið tárarennslí	Tárubólga
Eyru og vöndarhús	Heyrnarskerðing (G3/4: 1,2%)		
Hjarta		Hjartsláttartruflanir (G3/4: 2,0%)	Blóðþurrð í hjarta
Æðar			Bláæðakvillar
Meltingarfæri	Ógleði (G3/4: 13,9%); Munnbólga (G3/4: 20,7%); Uppköst (G3/4: 8,4%); Niðurgangur (G3/4: 6,8%); Vélindisbólga/ kyngingartregða/ kyngingarsársauki (G3/4: 12,0%);	Meltingartruflanir (G3/4: 0,8%); Meltingarópægindi (G3/4: 1,2%); Blæðingar í meltingarvegi (G3/4: 0,4%)	

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir	Sjaldgæfar aukaverkanir
	Hægðatregða (G3/4: 0,4%)		
Húð og undirhúð	Hárlos (G3/4: 4,0%); Útbrot með kláða	Húðþurrkur; Húðflögnun	
Stoðkerfi og stoðvefur		Vöðvaþrautir (G3/4:0,4%)	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Svefnhöfgi (G3/4: 4,0%); Hiti (G3/4: 3,6%); Vökvasöfnun (G3/4: 1,2%); Bjúgur (G3/4: 1,2%)		
Rannsóknaniðurstöður	Þyngdartap		Þyngdaraukning

Reynsla eftir markaðssetningu

Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)

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

Blóð og eitlar

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

Ónæmiskerfi

Skýrt hefur verið frá nokkrum tilvikum um bráða ónæmislost, stundum banvænu.

Taugakerfi

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

Augu

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

Eyru og völungarhús

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

Hjarta

Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilvikum um hjartadrep.

Æðar

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

Öndunarferi, brjósthol og miðmæti

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

Meltingarfæri

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

Lifur og gall

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

Húð og undirhúð

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

Nýru og þvagfæri

Greint hefur verið frá nýrnastarfsbilun og nýrnabilun. Í u.þ.b. 20% þessara tilfella voru engir áhættuþættir fyrir nýrnabilun nýrnaskemmandi samfylgdarlyf og meltingarfæratruflanir.

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

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

Efnaskipti og næring

Greint hefur verið frá tilvikum blóðnatríumlækkunar, aðallega tengdum ofþornun, uppköstum og lungnabólgu.

Tilkynningar á ætluðum aukaverkunum

Það er mikilvægt að ætlaðar aukaverkanir séu tilkynntar eftir að lyfinu er veitt leyfi. Þannig gefst kostur á að vega ávinning á móti áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru beðnir að tilkynna allar ætlaðar aukaverkanir í gegnum innlenda tilkynningarkerfið sem er skráð í Viðauka V.

4.9 Ofskömmtnun

Greint hefur verið frá nokkrum tilvikum ofskömmtnunar. Ekkert þekkt mótefni er til við ofskömmtnun dócetaxels. Við ofskömmtnun á að leggja sjúkling inn á gjörgæslu og fylgjast grannt með mikilvægustu líkamsstarfsemi. Við ofskömmtnun má búast við því að aukaverkanir versni. Þær aukaverkanir sem einkum má búast við vegna ofskömmtnunar eru beinmergsbæling, 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 ofskömmtnun er að ræða. Veita skal viðeigandi meðferð við öðrum einkennum eins og þörf er á.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

Verkunarháttur

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

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

Lyfhrif

Í ljós kom að dócetaxel hefur frumudrepandi áhrif *in vitro* á ýmsar frumulínur æxla 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-glýkópróteini, en það er mælt með „fjölfjölbólun“ geni (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.

Verkun og öryggi

Brjóstakrabbamein

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

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

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

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

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

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

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 heildarlífími marktækt lengri hjá þeim sem gefið var dócetaxel 75 mg/m² samanborið við þá sem fengu bestu stuðningsmeðferð. Eins árs lifun þeirra sem fengu dócetaxel var marktækt lengri (40%) en þeirra sem fengu bestu stuðningsmeðferð (16%). sjúklingar sem meðhöndlaðir voru með 75 mg/m² af dócetaxeli notuðu minna af verkjalyfjum af morfínflokki ($p < 0,01$), öðrum verkjalyfjum en af morfínflokki ($p < 0,01$), öðrum sjúkdómstengdum lyfjum ($p = 0,06$) og geislameðferð ($p < 0,01$) samanborið við þá sem fengu bestu stuðningsmeðferð.

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

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

Í 3. stigs rannsókn var 1.218 sjúklingum með IIIB eða IV stigs óskurðtækt lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumgerð og KPS 70% eða hærri og höfðu ekki áður fengið krabbameinslyfjameðferð við þessu ástandi, skipt með slembivali og gefið dócetaxel (T) 75 mg/m² með innrennsli á 1 klst. sem var strax fylgt eftir með cisplatíni (Cis) 75 mg/m² gefnu á 30-60 mínútum á þriðgja vikna fresti (TCis); dócetaxel 75 mg/m² gefið með innrennsli á 1 klst. ásamt karbóplatíni (AUC 6 mg/ml.mín.) gefnu á 30-60 mínútum á 3 vikna fresti, eða gefið var vínórelbín (V) 25 mg/m² á 6-10 mínútum daga 1, 8, 15, 22 og fylgt eftir með cisplatíni 100 mg/m² sem gefið var fyrsta dag hverrar meðferðarlootu 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
Heildarlífur (Aðal endapunktur): Miðgildi lifunar (mánuðir)	11.3	10.1	Áhættuhlutfall: 1.122 [97.2% CI: 0.937; 1.342]*
1-árs lifun (%)	46	41	Munur á meðferð: 5.4% [95% CI: -1.1; 12.0]
2-ára lifun (%)	21	14	Munur á meðferð: 6.2% [95% CI: 0.2; 12.3]
Miðgildi þess tíma þar til sjúkdómurinn versnaði (vikur):	22.0	23.0	Áhættuhlutfall: 1.032 [95% CI: 0.876; 1.216]
Heildarhlutfall svörunar (%):	31.6	24.5	Munur á meðferð: 7.1% [95% CI: 0.7; 13.5]

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

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

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

Blöðruhálskirtilskrabbamein

Öryggi og verkun dócetaxels sem gefið er ásamt prednisóni eða prednisólóni sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum, sem svara ekki andhormón meðferð, var metin í

3. stigs fjölsetra rannsókn með slembivali. Alls var 1.006 sjúklingum með KPS ≥ 60 skipt með slembivali í eftirfarandi meðferðarhópa:

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

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

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

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

†Lagskipt raðprófanaskrá

*Upphaf tölfræðilegrar marktækni = 0,0175

**Blöðruhálskirtils sértækur mótetnavaki

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.

5.2 Lyfjahlvörf

Frásög

Lyfjahlvörf dócetaxels hafa verið rannsökuð hjá krabbameinssjúklingum eftir gjöf 20-115 mg/m² í 1. stigs rannsóknnum. Lyfjahlvörf dócetaxels eru ekki skammtaháð og samrýmast þriggja hólfa lyfjahvarfalíkani með helmingunartíma 4 mín., 36 mín. og 11,1 klst. fyrir α -, β - og γ -fasana. Síðbúni fasinn er að hluta til vegna þess hversu flæði dócetaxels frá útlægum líkamshlutum er tiltölulega hægt.

Dreifing

Eftir gjöf 100 mg/m² dócetaxels með innrennsli á 1 klst. mældist hámarksþéttni í plasma 3,7 μ g/ml og var AUC 4,6 klst. μ g/ml. Meðalgildi fyrir heildarúthreinsun var 21 l/klst./m² og fyrir stöðugt

dreifingarrúmmál 113 l. Mismunur heildarúthreinsunar milli einstaklinga er allt að 50%. Dócetaxel er > 95% bundið plasmapróteinum.

Brotthvarf

Gerð hefur verið rannsókn með ^{14}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 óvirk 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 1. stigs 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 ($\text{ALT og AST} \geq 1,5$ falt yfir efri mörkum meðalgilda og alkalískur fosfatasi $\geq 2,5$ falt yfir efri mörkum meðalgilda) var lækun á heildarúthreinsun að meðaltali 27% (sjá kafla 4.2).

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.

Samgjöf lyfja

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_{max} 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 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 eiturveikunum hjá nagdýrum, gefa til kynna að dócetaxel geti skert frjósemi karla.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Hettuglas með þykkni:

Pólýsorbit 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 (lægra 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 (lægra 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 Pharma 20 mg 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 dócetaxel 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 2 ml af forblöndu, sem inniheldur 10 mg/ml af dócetaxeli, samsvarandi því magni, sem gefið er upp á umbúðum með 20 mg hettuglasinu.

Leysir fyrir Docetaxel Teva Pharma 20 mg hettuglas

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 saman við innihaldið í hettuglasinu með Docetaxel Teva Pharma 20 mg innrennslisþykkni tryggir 10 mg/ml dócetaxel styrkleika af forblöndu.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

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

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

Blöndun innrennslislyfs

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

Ef hettuglösin hafa verið geymd í kæli á að taka þann fjölda Docetaxel Teva Pharma 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 Pharma með því að halla hettuglasinu lítið eitt.

Dælið öllu innihaldi sprautunnar í tilsvarende Docetaxel Teva Pharma hettuglas.

Fjarlægið sprautuna og nálna 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 pólýsorbit 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 ekki úr PVC sem inniheldur annað hvort 5% glúkósalaun eða natríumklóríðlaun 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 Pharma innrennslislaun á að gefa með innrennsli á 1 klst. við smitgát, stofuhita (læгри 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 Pharma forblöndu og innrennslislaun fyrir notkun og lausnum með útfellingum á að henda.

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Holland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/662/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

21.01.2011

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

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

1. HEITI LYFS

Docetaxel Teva Pharma 80 mg innrennslisþykkni og leysir, lausn.

2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

Hvert stakskammta hettuglas af Docetaxel Teva Pharma þykkni inniheldur 80 mg dócetaxel (vatnsfrítt). 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.

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 Pharma 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 krabbameins-lyfjameðferð. Antrasyklín eða alkýlerandi lyf ættu að hafa verið meðal lyfja í fyrri krabbameins-lyfjameðferð.

Lungnakrabbamein, sem er ekki af smáfrumugerð

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

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

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

Ráðlagður skammtur

Við meðferð á brjóstakrabbameini og lungnakrabbameini, sem er ekki af smáfrumugerð, má beita lyfjaforgjöf með barkstera til inntöku, t.d. dexametasón 16 mg á dag (t.d. 8 mg tvisvar sinnum á dag) í 3 daga og byrjað einum degi fyrir gjöf dócetaxels, svo fremi að lyfjaforgjöfin sé ekki frábending (sjá kafla 4.4). Nota má G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) sem fyrirbyggjandi til að draga úr hættu á eiturvekunum á blóð.

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

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

Brjóstakrabbamein

Við meðferð á sjúklingum með langt gengið brjóstakrabbamein sem er staðbundið eða með meinvörpum er ráðlagður skammtur af dócetaxeli 100 mg/m² í eins lyfs meðferð.

Lungnakrabbamein, sem er ekki af smáfrumugerð

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

Blöðruhálskirtilskrabbamein

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

Breytingar á skömmtum meðan á meðferð stendur

Almennt

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

Gefið ásamt cisplatíni

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

Sérstakir sjúklingahópar:

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

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

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Docetaxel Teva Pharma hjá börnum á aldrinum 1 mánaða til 18 ára með nefkokskrabbamein.

Notkun Docetaxel Teva Pharma á ekki við hjá börnum við ábendingu vegna brjóstakrabbameins, lungnakrabbameini, sem ekki er af smáfrumugerð, eða blöðruhálskirtilskrabbameini.

Eldra fólk

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

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 hlutleysiskyrninga (neutrophil blóðkorn) en 1.500 frumur/mm³.

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

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

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

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

Blóðmynd

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

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

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

Hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með dócetaxeli ásamt doxórúbisíni og cýklófosfamíði (TAC), kom hlutleysiskyrningafæð með hita og/eða sýking í tengslum við hlutleysiskyrningafæð sjaldnar fram þegar sjúklingar höfðu fengið G-CSF í fyrirbyggjandi augnamiði. Skoða ætti að gefa sjúklingum sem fá TAC sem hjálparlyf til meðhöndlunar á brjóstakrabbameini G-CSF í fyrirbyggjandi augnamiði til að

draga úr hættu á vandamálum vegna hlutleysiskyrningafæðar (hlutleysiskyrningafæð með hita, langvarandi hlutleysiskyrningafæð eða sýking í tengslum við hlutleysiskyrningafæð). Fylgjast skal grannt með sjúklingum sem gefið er TAC (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Ofnæmi

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

Húðbreytingar

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

Vökvasöfnun

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

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^2 skammti af dócetaxeli einu sér, er aukin hætta á alvarlegum aukaverkunum eins og dauðsföllum af völdum eitrunar, þar á meðal sýklasótt (sepsis) og blæðingum í meltingarvegi sem geta leitt til dauða, hlutleysiskyrningafæð með hita (febrile neutropenia), sýkingum, blóðflagnafæð, munnbólgu (stomatitis) og þróttleysi, ef gildi transamínasa í sermi (ALT og/eða AST) eru hærri en sem nemur 1,5 földum efri mörkum eðlilegra gilda og gildi 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^2 hjá þeim sjúklingum sem eru með aukna lifrarstarfsemi og skulu prófanir á lifrarstarfsemi gerðar við upphaf meðferðar og auk þess fyrir hverja lyfjagjöf (sjá kafla 4.2).

Hjá sjúklingum með bilirúbíni í sermi meira en sem nemur efri mörkum eðlilegra gilda og/eða gildi ALT og AST eru hærri en sem nemur 3,5 földum efri mörkum eðlilegra gilda og gildi alkalísks fosfatasa er hærri 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-flúorúrasi við meðferð á sjúklingum með kirtilkrabbamein í maga voru sjúklingar með ALT og/eða AST yfir 1,5 földum efri mörkum eðlilegra gilda auk alkalísks fosfatasa yfir 2,5 földum efri mörkum eðlilegra gilda og bilirúbíns yfir efri mörkum eðlilegra gilda

útilokaðir frá þátttöku í grundvallar klínískum rannsóknum; hjá þessum sjúklingum er ekki hægt að mæla með lækkun 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 (dóxorúbisíni 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.

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).

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).

Viðbótar varúðarreglur við notkun sem viðbótarmeðferð við brjóstakrabbameini

Alvarleg hlutleysiskyrningafæð

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

Aukaverkanir í meltingarfærum

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

Hjartabilun

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

Hvítblæði

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

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 sjúkdómsfríarrar lifunar (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

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

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

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

Fylgjast skal grannt með öldruðum sem meðhöndlaðir eru með TCF.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

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

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

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

Klínísk tilfelli sem benda til aukinnar eiturvekunar dócetaxels voru tilkynnt þegar það var notað með ritonavir. Orsök þessarar milliverkunar er hemlun CYP3A4, sem er megin samsætuensímið sem kemur að umbroti ritonavirs á dócetaxeli. Á grunni yfirfærslu niðurstaðna úr lyfjahvarfafræðilegri rannsókn á ketókónazóli hjá 7 sjúklingum skal íhuga 50% minnkun dócetaxel skammts ef sjúklingar þurfa samtímis meðferð með sterkum CYP3A4 hemli á borð við azól sveppalyf, ritonavir og ákveðna makrólíða (klaritrómýsín, telitrómýsín).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun dócetaxels hjá barnshafandi konum. Í ljós hefur komið, að dócetaxel hefur eiturvekanir 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.

Sjúklingar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur.

Brjóstagjöf

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

Getnaðarvarnir karla og kvenna

Sjúklingar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur.

Frjósemi

Í rannsóknum, sem eru ekki klínískar, hefur dócetaxel sýnt eiturvekanir 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.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi lyfs fyrir allar ábendingar

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

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

Stuðst var við National Cancer Institute (NCI) Common Toxicity Criteria þegar þessum aukaverkunum var lýst (gráða 3 = G3; gráða 3-4 = G3/4; gráða 4 = G4) og COSTART 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 talðar upp í röð eftir alvarleika, þær alvarlegustu fyrst.

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

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

Varðandi samtímis notkun með capecitabíni 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 capecitabín).

Eftirtalðar 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, þynsli fyrir brjósti, bakverkir, andnað og lyfjahiti eða kuldaþrollur. Alvarlegt ofnæmi einkenndist af lágum blóðþrýstingi og/eða berkjukrömpum eða útbreiddum útbrotum/hörundsroða (sjá kafla 4.4).

Taugakerfi

Alvarlegar eiturveirverkanir 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 náladoða, tilfinningatruflunum eða verkjum, þ.m.t. brunatilfinningu. Einkenni frá hreyfitaugum eru einkum slappleiki.

Húð og undirhúð

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

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Viðbrögð á innrennissli stað 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 sem sýnir aukaverkanir í brjóstakrabbameini fyrir Docetaxel 100 mg/m² gefið eitt sér:

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

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir	Sjaldgæfar aukaverkanir
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 stoðvefur	Vöðvaverkir (alvarleg tilvik 1,4%)	Liðverkir	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Vökvæðun (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 AST < 3%); G3/4: hækkun ALT (< 2%)	

Lýsing á völdum aukaverkunarinnar í brjóstakrabbameini fyrir Dócetaxel 100 mg/m² gefið eitt sér

Blóð og eitlar

Mjög sjaldgæfar: Blæðingar tengdar gráðu 3/4 blóðflagnafæð.

Taugakerfi

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

Húð og undirhúð

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

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Miðgildi heildarskammts í meðferðinni (cumulative dose) sem leiddi til þess að hætta varð meðferðinni var herra en 1.000 mg/m² og miðgildi tíma þar til vökvæðun 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/m³) hjá sjúklingum sem fengu lyfjaforgjöf samanborið við þá sem fengu ekki lyfjaforgjöf (miðgildi heildarskammts: 489,7 mg/m³), en hins vegar hefur verið skýrt frá tilvikum þar sem þetta hefur komið fram snemma í lyfjameðferðinni hjá sumum sjúklingum.

Tafla sem sýnir aukaverkanir í brjóstakrabbameini fyrir Dócetaxel 75 mg/m² gefið eitt sér

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

Tafla sem sýnir aukaverkanir í brjóstakrabbameini fyrir Dócetaxel 75 mg/m² gefið ásamt doxórúbisíni

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

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

Tafla sem sýnir aukaverkanir í brjóstakrabbameini fyrir Dócetaxel 75 mg/m² gefið ásamt cisplatíni

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	Hlutleysiskyrningafæð (G4: 51,5%); Blóðleysi (G3/4: 6,9%); Blóðflagnafæð (G4: 0,5%)	Hlutleysiskyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita	
Ónæmiskerfi	Ofnæmi (G3/4: 2,5%)		
Efnaskipti og næring	Lystarleysi		
Taugakerfi	Útlægur skyntaugakvilli (G3: 3,7%); Útlægur hreyfitaugakvilli (G3/4: 2%)		
Hjarta		Hjartsláttartruflanir (G3/4: 0,7%)	Hjartabilun
Æðar		Lágþrýstingur (G3/4: 0,7%)	
Meltingarfæri	Ógleði (G3/4: 9,6%);	Hægðatregða	

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

Tafla sem sýnir aukaverkanir í brjóstakrabbameini fyrir Dócetaxel 100 mg/m² gefið ásamt trastuzumabi

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

Lýsing á völdum aukaverkunum í brjóstakrabbameini fyrir Dócetaxel 100 mg/m² gefið ásamt trastuzumabi

Hjarta

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

Blóð og eitlar

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

Tafla sem sýnir aukaverkanir í brjóstakrabbameini fyrir Dócetaxel 75 mg/m² gefið ásamt capecitabíni

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

Tafla sem sýnir aukaverkanir í brjóstakrabbameini fyrir Dócetaxel 75 mg/m² gefið ásamt prednisóni eða prednisólóni

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

Tafla sem sýnir aukaverkanir fyrir hjálparmeðferð með dócetaxel 75 mg/m² ásamt doxórúbisíni og cýklófosfamíði hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein með (TAX 316) eða án (GEICAM 9805) útbreiðslu í eitla – samantekin gögn

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir	Sjaldgæfar aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking (G3/4: 2,4%); Hlutleysiskyrningafæð ásamt sýkingu (G3/4: 2,6%)		
Blóð og eitlar	Blóðleysi (G3/4: 3%); Hlutleysiskyrningafæð (G3/4: 59,2%); Blóðflagnafæð (G3/4: 1,6%); Hlutleysiskyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita (G3/4: Tíðni ekki þekkt)		
Ónæmiskerfi		Ofurnæmi (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 (G3/4: 0%); Svefnrungi (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%)
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%)	
Húð og undirhúð	Hárlos (G3/4: <0,1%); Breytingar í húð (G3/4: 0,6%); Breytingar á nöglum (G3/4: 0,4%)		
Stoðkerfi og stoðvefur	Vöðvaverkir (G3/4: 0,7%); Liðverkir (G3/4: 0,2%)		
Æxlunarfæri og brjóst	Tíðateppa (G3/4: Tíðni ekki þekkt)		

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir	Sjaldgæfar aukaverkanir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þróttleysi (G3/4: 10,0%); Hiti (G3/4: Tíðni ekki þekkt); Bjúgur á útlimum (G3/4: 0,2%)		
Rannsóknaniðurstöður		Þyngdarakning (G3/4: 0%); Þyngdartap (G3/4: 0,2%)	

Lýsing á völdum aukaverkunarum fyrir hjálparmeðferð með dócetaxel 75 mg/m² ásamt doxórúbisíni og cýklófosfamíði hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein með (TAX 316) eða án (GEICAM 9805) útbreiðslu í eitla

Taugakerfi

Í ljós kom að aukaverkanir á skyntaugar héldu áfram meðan eftirfylgni fór fram hjá 10 sjúklingum af 84 sjúklingum sem voru með aukaverkanir á skyntaugar í lok lyfjameðferðarinnar í rannsókninni á brjóstakrabbameini, sem breiðst hefur til eitla (TAX 316).

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.

Húð og undirhúð

Hjá 687 sjúklingum í TAC hópnum og 645 sjúklingum í FAC hópnum, í TAX 316 rannsókninni, var greint frá hármíssi, sem var viðvarandi eftir að eftirfylgnitímabilið hófst, að lokinni krabbameinslyfjameðferð. Við lok eftirfylgnitímabilsins var hármíssir viðvarandi hjá 29 sjúklingum (4,2%) í TAC hópnum og 16 sjúklingum (2,4%) í FAC hópnum.

Æxlunarfæri og brjóst

Í TAX 316 rannsókninni var tíðateppa viðvarandi meðan eftirfylgni fór fram hjá 121 sjúklingi af 202 sjúklingum sem voru með tíðateppu í lok lyfjameðferðarinnar.

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Í TAX 316 rannsókninni var bjúgur á útlimum viðvarandi hjá 19 sjúklingum af 119 í TAC hópnum, sem fengu bjúg á útlimi og 4 sjúklingum af 23 í FAC hópnum, sem fengu bjúg á útlimi. Í GEICAM 9805 rannsókninni var vessabjúgur viðvarandi hjá 4 af 5 sjúklingum sem voru með vessabjúg við lok krabbameinslyfjameðferðarinnar.

Brátt hvítblæði / mergmisþroski (myelodysplastic syndrome)

Eftir 10 ára eftirfylgni í TAX 316 rannsókninni var greint frá bráðu hvítblæði hjá 4 af 744 sjúklingum í TAC hópnum og 1 af 736 sjúklingum í FAC hópnum. Greint var frá mergmisþroskaheilkenni hjá 2 af 744 sjúklingum í TAC hópnum og 1 af 736 sjúklingum í FAC hópnum. Brátt hvítblæði kom fram hjá 1 af 532 (0,2%) sjúklingum sem fengu dócetaxel ásamt doxórúbisíni og cýklófosfamíði í GEICAM 9805 rannsókninni, en miðgildi tímalengdar eftirfylgni var 77 mánuðir. Engin tilvik komu fram hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með flúoróúrasíli ásamt doxórúbisíni og cýklófosfamíði. Tilvik um mergmisþroska greindust í hvorugum meðferðarhópnum.

Fylgikvillar hlutleysiskyrningafæðar

Taflan hér fyrir neðan sýnir lækku á tíðni hlutleysiskyrningafæðar af gráðu 4, hlutleysiskyrningafæðar með hita og hlutleysiskyrningafæðar 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 hlutleysiskyrningafæðar 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 (%)
Hlutleysiskyrningafæð (gráða 4)	104 (93,7)	135 (32,1)
Hlutleysiskyrningafæð samfara auknum hita	28 (25,2)	23 (5,5)
Hlutleysiskyrningafæð ásamt sýkingu	14 (12,6)	21 (5,0)
Hlutleysiskyrningafæð ásamt sýkingu (gráður 3-4)	2 (1,8)	5 (1,2)

Ce médicament n'est plus autorisé

Tafla sem sýnir aukaverkanir í kirtilkrabbameini í maga fyrir Dócetaxel 75 mg/m² gefið ásamt cisplatíni og 5-flúóórúracíli

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

Lýsing á völdum aukaverkunum í kirtilkrabbameini í maga fyrir Dócetaxel 75 mg/m² gefið ásamt cisplatíni og 5-flúóórúracíli

Blóð og eitlar

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

Tafla sem sýnir aukaverkanir í krabbameini á höfði og hálsi fyrir Dócetaxel 75 mg/m² gefið ásamt cisplatíni og 5-flúóórúracíli

- Upphafskrabbameinslyfjameðferð og geislameðferð í kjölfarið (TAX 323)

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir	Sjaldgæfar aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking (G3/4: 6,3%); Hlutleysiskyrningafæð ásamt sýkingu		
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)		Verkir vegna krabbameins (G3/4: 0,6%)	
Blóð og eitlar	Hlutleysiskyrningafæð (G3/4: 76,3%); Blóðleysi (G3/4: 9,2%); Blóðflagnafæð (G3/4: 5,2%)	Hlutleysiskyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita	
Ónæmiskerfi		Ofnæmi (ekki alvarlegt)	
Efnaskipti og næring	Lystarleysi (G3/4: 0,6%)		
Taugakerfi	Breyting á bragðskyni/breyting á lyktarskyni; Útlægur skyntaugakvilli (G3/4: 0,6%)	Sundl	
Augu		Aukið tárarennslí; Tárubólga	
Eyru og 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 Meltingarópægindi; Blæðingar í meltingarvegi (G3/4: 0,6%)	
Húð og undirhúð	Hárlos (G3/4: 10,9%)	Útbrot með kláða;	

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir	Sjaldgæfar aukaverkanir
		Húðþurrkur; Húðflögnun (G3/4: 0,6%)	
Stoðkerfi og stoðvefur		Vöðvaþrautir (G3/4:0,6%)	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Svefnhöfgi (G3/4: 3,4%); Hiti (G3/4: 0,6%); Vökvasöfnun; Bjúgur		
Rannsóknaniðurstöður		Þyngdaraukning	

Ce médicament n'est plus autorisé

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

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

Reynsla eftir markaðssetningu

Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)

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

Blóð og eitlar

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

Ónæmiskerfi

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

Taugakerfi

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

Augu

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

Eyru og völundarhús

Skýrt hefur verið frá eiturveikunum á eyru, heyrnartuflunum 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 bláðum, en það er mjög sjaldgæft.

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

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

Meltingarfæri

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

Lifur og gall

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

Húð og undirhúð

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

vegna dócetaxels venjulega að undangengnum útlægum vessabjúg. Einnig hefur verið greint frá tilfellum varanlegs hármisssis.

Nýru og þvagfæri

Greint hefur verið frá nýrnastarfsbilun og nýrnabilun. Í u.þ.b. 20% þessara tilfella voru engir áhættuþættir fyrir nýrnabilun nýrnaskemmandi samfylgdarlyf og meltingarfæratrufanir.

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

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

Efnaskipti og næring

Greint hefur verið frá tilvikum blóðnatríumlækkunar, aðallega tengdum ofþornun, uppköstum og lungnabólgu.

Tilkynningar á ætluðum aukaverkunum

Það er mikilvægt að ætlaðar aukaverkanir séu tilkynntar eftir að lyfinu er veitt leyfi. Þannig gefst kostur á að vega ávinning á móti áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru beðnir að tilkynna allar ætlaðar aukaverkanir í gegnum innlenda tilkynningakerfið sem er skráð í Viðauka V.

4.9 Ofskömmtnun

Greint hefur verið frá nokkrum tilvikum ofskömmtnunar. Ekkert þekkt mótefni er til við ofskömmtnun dócetaxels. Við ofskömmtnun á að leggja sjúkling inn á gjörgæslu og fylgjast grannt með mikilvægustu líkamsstarfsemi. Við ofskömmtnun má búast við því að aukaverkanir versni. Þær aukaverkanir sem einkum má búast við vegna ofskömmtnunar eru beinmergsþæling, 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 ofskömmtnun er að ræða. Veita skal viðeigandi meðferð við öðrum einkennum eins og þörf er á.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

Verkunarháttur

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

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

Lyfhrif

Í ljós kom að dócetaxel hefur frumudrepani áhrif *in vitro* á ýmsar frumulínur æxla 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-glýkópróteini, en það er mælt með „fjölyfjapolnu“ geni (multidrug resistance gene). *In vivo* er virkni dócetaxels óháð meðferðarmynstri og í tilraunum hefur komið í ljós að það hefur breiðvirka frumudrepani verkun gegn ígræddum langt gengnum æxlum úr músum og mönnum.

Verkun og öryggi

Brjóstakrabbamein

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

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

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

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

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

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

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 heildarlíf tími marktækt lengri hjá þeim sem gefið var dócetaxel 75 mg/m² samanborið við þá sem fengu bestu stuðningsmeðferð. Eins árs lifun þeirra sem fengu dócetaxel var marktækt lengri (40%) en þeirra sem fengu bestu stuðningsmeðferð (16%). Sjúklingar sem meðhöndlaðir voru með 75 mg/m² af dócetaxeli notuðu minna af verkjalyfjum af morfínflokki ($p < 0,01$), öðrum verkjalyfjum en af morfínflokki ($p < 0,01$), öðrum sjúkdómstengdum lyfjum ($p = 0,06$) og geislameðferð ($p < 0,01$) samanborið við þá sem fengu bestu stuðningsmeðferð.

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

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

Í 3. stigs 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 þessu ástandi, skipt með slembivali og gefið dócetaxel (T) 75 mg/m² með innrennsli á 1 klst. sem var strax fylgt eftir með cisplatíni (Cis) 75 mg/m² gefnu á 30-60 mínútum á þriggja vikna fresti; dócetaxel 75 mg/m² gefið með innrennsli á 1 klst. ásamt karbóplatíni (AUC 6 mg/ml•mín.) gefnu á 30-60 mínútum á 3 vikna fresti (TCis), eða gefið var vínórelbín (V) 25 mg/m² á 6-10 mínútum daga 1, 8, 15, 22 og fylgt eftir með cisplatíni 100 mg/m² sem gefið var fyrsta dag hvernar meðferðarlootu og endurtekið á 4 vikna fresti (VCis).

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

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

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

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

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

Blöðruhálskirtilskrabbamein

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

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

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

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

Endapunktur	Dócetaxel gefið á 3 vikna fresti	Dócetaxel gefið vikulega	Mítosantrón gefið á 3 vikna fresti
<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.

5.2 Lyfjahlvörf

Frásög

Lyfjahlvörf dócetaxels hafa verið rannsökuð hjá krabbameinssjúklingum eftir gjöf 20-115 mg/m² í 1. stigs rannsóknunum. Lyfjahlvörf dócetaxels eru ekki skammtaháð og samrýmast þriggja hólfa lyfjahlvarfalíkani með helmingunartíma 4 mín., 36 mín. og 11,1 klst. fyrir α-, β- og γ-fasana. Síðbúni fasinn er að hluta til vegna þess hversu flæði dócetaxels frá útlægum líkamshlutum er tiltölulega hægt.

Dreifing

Eftir gjöf 100 mg/m² 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./m² 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 ¹⁴C-merktu dócetaxeli á þremur sjúklingum með krabbamein. Dócetaxel skildist bæði út í þvagi og hægðum eftir umbrot vegna óbeinnar ildingar tertbútýl-esterhóps fyrir tilstilli cytókróm 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 (ALT og $AST \geq 1,5$ 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.

Samgjöf lyfja

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_{max} 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 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 eiturveknum hjá nagdýrum, gefa til kynna að dócetaxel geti skert frjósemi karla.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Hettuglas með þykkni:

Pólýsorbit 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 Geymslupól

- 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 (lægra 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 (lægra 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 Pharma 80 mg 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 pólýsorbiti 80 (áfyllingarmagn: 94,4 mg/3,40 ml). Þetta áfyllingarmagn var ákvarðað við þróun á dócetaxel 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.

Leysir fyrir Docetaxel Teva Pharma 80 mg hettuglas

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

Hettuglasið með leysinum inniheldur 5,12 ml af vatni fyrir stungulyf (áfyllingarmagn: 6,29 ml). Blöndun alls innihaldsins úr hettuglasinu með leysinum saman við innihaldið í hettuglasinu með Docetaxel Teva Pharma 80 mg innrennslisþykkni tryggir 10 mg/ml dócetaxel styrkleika af forblöndu.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

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

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

Blöndun innrennslislyfs

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

Ef hettuglösin hafa verið geymd í kæli á að taka þann fjölda Docetaxel Teva Pharma þakkinga 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 Pharma með því að halla hettuglasinu lítið eitt.

Dælið öllu innihaldi sprautunnar í tilsvarende Docetaxel Teva Pharma hettuglas.

Fjarlægið sprautuna og nálinu 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 pólýsorbit 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 efnifræðilegan 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 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 ekki úr PVC sem inniheldur annað hvort 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 Pharma innrennslislausn á að gefa með innrennslisli 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 Pharma forblöndu og innrennslislausn fyrir notkun og lausnum með útfellingum á að henda.

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Holland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/662/002

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

21.01.2011

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á heimasíðu 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 framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Pharmachemie BV.
Swensweg 5
Postbus 552
2003 RN Haarlem
Holland

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
2100 Gödöllő
Ungverjaland

Teva Operations Poland Sp. z.o.o.
Sienkiewicza 25
99-300 Kutno
Pólland

Teva Czech Industries s.r.o
Ostravská 29
Č.p. 305
747 70 Opava-Komárov
Tékkland

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

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

Lyf sem eingöngu má nota eftir ávísun tiltekinna sérfræðilækna (Sjá viðauka 1: 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 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

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ÁLETRANIR

Ce médicament n'est plus autorisé

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA - 20 mg

1. HEITI LYFS

Docetaxel Teva Pharma 20 mg innrennslisþykkni og leysir, lausn dócetaxel

2. VIRK(T) EFNI

Hvert stakskammta hettuglas af Docetaxel Teva Pharma þykkni inniheldur 20 mg dócetaxel (vatnsfrítt). Hver ml af þykkni inniheldur 27,73 mg af dócetaxeli.

3. HJÁLPAREFNI

Hettuglas með dócetaxel þykkni:
pólýsorbit 80, vatnsfrítt etanól.

Hettuglas með leysi:
vatn fyrir stungulyf.

Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni og leysir, lausn.

Hver askja inniheldur:

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

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð.

ATHUGIÐ: Notað 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 VARNAÐARORÐ 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 VARNAÐARORÐ, 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 Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/662/001

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskýlið.

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

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Docetaxel Teva Pharma 20 mg innrennslisþykkni, lausn.
docetaxel

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Til notkunar í bláæð.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

4. LOTUNÚMER

Lot:

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

0,72 ml (áfyllingarmagn 0,88 ml)

6. ANNÆÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS - LEYSIR FYRIR 20 mg

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Leysir fyrir Docetaxel Teva Pharma 20 mg

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

ASKJA - 80 mg

1. HEITI LYFS

Docetaxel Teva Pharma 80 mg innrennslisþykkni og leysir, lausn dócetaxel

2. VIRK(T) EFNI

Hvert stakskammta hettuglas af Docetaxel Teva Pharma þykkni inniheldur 80 mg dócetaxel (vatnsfrítt). Hver ml af þykkni inniheldur 27,73 mg af dócetaxeli.

3. HJÁLPAREFNI

Hettuglas með dócetaxel þykkni:
pólýsorbát 80, vatnsfrítt etanól.

Hettuglas með leysi:
vatn fyrir stungulyf.

Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni og leysir, lausn.

Hver askja inniheldur:

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

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð.

ATHUGIÐ: Notað 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 VARNAÐARORÐ 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 VARNAÐARORÐ, 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 Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/662/002

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskyft 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

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Docetaxel Teva Pharma 80 mg innrennslisþykkni, lausn.
docetaxel

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Til notkunar í bláæð.

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

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Leysir fyrir Docetaxel Teva Pharma 80 mg

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. FYLGISEÐILL

Ce médicament n'est plus autorisé

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Docetaxel Teva Pharma 20 mg innrennsliþykki, 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 lækinn eða lyfjafæðing 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 Pharma og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Docetaxel Teva Pharma
3. Hvernig nota á Docetaxel Teva Pharma
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Docetaxel Teva Pharma
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

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

Lyfið heitir Docetaxel Teva Pharma. Dócetaxel er efni sem unnið er úr nálum ýviðar. Dócetaxel tilheyrir flokki krabbameinslyfja sem nefnist taxón.

Læknirinn hefur ávísað Docetaxel Teva Pharma til meðferðar á langt gengnu brjóstakrabbameini, sérstökum tegundum af lungnakrabbameini (sem eru ekki af smáfrumugerð) og krabbameini í blöðruhálskirtli:

- Til meðferðar á langt gengnu brjóstakrabbameini er hægt að gefa Docetaxel Teva Pharma eitt sér.
- Til meðferðar á lungnakrabbameini er hægt að gefa Docetaxel Teva Pharma annaðhvort eitt sér eða ásamt cisplatíni.
- Til meðferðar á krabbameini í blöðruhálskirtli er Docetaxel Teva Pharma gefið ásamt prednisóni eða prednisólóni.

2. Áður en byrjað er að nota Docetaxel Teva Pharma

EKKI má gefa þér Docetaxel Teva Pharma

- ef þú ert með ofnæmi fyrir dócetaxeli eða einhverju öðru innihaldsefni Docetaxel Teva Pharma
- ef fjöldi hvítra blóðkorna er of lítill
- ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Fyrir hverja Docetaxel Teva Pharma 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 fái hita eða sýkingar.

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

Látið lækinn, 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 Pharma 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 Pharma 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.

Notkun annarra lyfja samhliða Docetaxel Teva Pharma

Látið lækinn 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 Pharma 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.

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi

Leitið ráða hjá læknum áður en lyf eru notuð.

Docetaxel Teva Pharma 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 Pharma 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 Pharma meðferð stendur.

Ef þú ert karlmaður og ert á meðferð með Docetaxel Teva Pharma 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

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum á hæfni til aksturs og notkunar véla.

3. Hvernig nota á Docetaxel Teva Pharma

Heilbrigðisstarfsfólk mun gefa þér Docetaxel Teva Pharma.

Venjuleg skömmtnun

Skammtur fer eftir líkamsþyngd þinni og almennt heilsufari. Læknirinn reiknar út líkamsyfirborð þitt í fermetrum (m²) og ákveður hvaða skammt þú átt að fá.

Aðferð við lyfjagjöf og íkomuleið

Docetaxel Teva Pharma 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 svörum þinni við Docetaxel Teva Pharma. Vinsamlegast láttu lækinn 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 lækinn 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 Pharma einu sér, eru: fækkun rauðra blóðfrumna eða hvítra blóðfrumna, hárlós, ógleði, uppköst, sár í munni, niðurgangur og þreyta.

Alvarleiki aukaverkana af völdum Docetaxel Teva Pharma getur aukist þegar það er gefið ásamt öðrum krabbameinslyfjum.

Við innrennsli lyfsins á sjúkrahúsi geta eftirfarandi ofnæmisviðbrögð komið fram (**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.

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 getur komið fram á milli Docetaxel Teva Pharma 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 náladoða eða verkir í liðum og vöðvum
- höfuðverkur
- breytingar á bragðskyni
- bólga í auga eða aukið tárarennslis úr auga
- þroti vegna óeðlilegs vessafrárennslis
- andnauð
- nefrennslis, 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)
- 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 influensulík einkenni
- þyngdaraukning eða þyngdartap.

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
- vélindisbólga
- munnþurrkur
- erfiðleikar eða sársauki við kyngingu
- blæðing
- hækkuð lifrarendím (því er þörf á reglulegum blóðprófum).

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- yfirlið
- húðbreytingar, bláæðabólga (bólga í bláæðinni) eða þroti á stungustað
- bólga í ristli, smágirni; gatmyndun í meltingarvegi
- blóðkekkir.

Tíðni ekki þekkt:

- 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 þykknun í lungum sem einkennist af mæði).
- þokusýn vegna bólgu í sjónu í auga (cystoid macular oedema)
- lækkaður styrkur natríum í blóði.

Tilkynningar um aukaverkanir

Látid lækninn, sjúkrahúslýfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig getur þú tilkynnt aukaverkanir beint í gegnum innlenda tilkynningakerfið sem er skráð í Viðauka V. Með því að tilkynna aukaverkanir getur þú hjálpað til við að veita frekari upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Docetaxel Teva Pharma

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og hettuglösunum.

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 Pharma hettuglas með þykkni:

- Virka efnið er dócetaxel. Hvert hettuglas af 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.

Hvað inniheldur hettuglas með leysi:

Vatn fyrir stungulyf.

Útlit Docetaxel Teva Pharma og pakkningastærðir:

Docetaxel Teva Pharma 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 Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Holland

Framleiðandi:

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
PO Box 552
2003 RN Haarlem
Holland

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
2100 Gödöllő
Ungverjaland

Teva Operations Poland Sp. z.o.o.
Sienkiewicza 25
99-300 Kutno
Pólland

Teva Czech Industries s.r.o
Ostravská 29
Č.p. 305
747 70 Opava-Komárov
Tékkland

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: + 385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

Luxembourg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél: +32 3 820 73 73

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21 419 070/1/2

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97007 0

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 21 230 65 24

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

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

Latvija

UAB Sicor Biotech 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 þetta lyf eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu
<http://www.ema.europa.eu/>.

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

Ce médicament n'est plus autorisé

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

LEIÐBEININGAR UM BLÖNDUN DOCETAXEL TEVA PHARMA 20 MG INNRENNSLISÞYKKNIS OG LEYSIS FYRIR DOCETAXEL TEVA PHARMA

Mikilvægt er að þú lesir allar leiðbeiningarnar áður en þú byrjar að blanda Docetaxel Teva Pharma forblönduna eða Docetaxel Teva Pharma innrennslislausnina.

1. SAMSETNING

Docetaxel Teva Pharma 20 mg innrennslisþykki er tær, seig, gul til gulbrún lausn, sem inniheldur 27,73 mg/ml dócetaxel (vatnsfrítt) í pólýsorbati 80. Leysir fyrir Docetaxel Teva Pharma er vatn fyrir stungulyf.

2. UMBÚÐIR

Docetaxel Teva Pharma er í stakskammta hettuglösum.

Hver askja inniheldur eitt Docetaxel Teva Pharma hettuglas (20 mg) og tilsvareandi leysi fyrir Docetaxel Teva Pharma í hettuglasi.

Docetaxel Teva Pharma hettuglös á ekki að geyma við hærri hita en 25°C og þau á að verja gegn ljósi. Docetaxel Teva Pharma á ekki að nota eftir fyrningardagsetninguna sem er á öskjunni og hettuglösunum.

2.1 Docetaxel 20 mg hettuglas

- Hettuglas með Docetaxel 20 mg er 7 ml glært hettuglas úr gleri með brómóbútýl gúmmítappa og smelluloki.
- Í Docetaxel 20 mg hettuglasinu er 27,73 mg/ml lausn af dócetaxeli í pólýsorbati 80.
- Hvert hettuglas inniheldur 20 mg/0,72 ml 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 Pharma 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, fáið 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 Leysir fyrir Docetaxel 20 mg hettuglas

- Leysir fyrir Docetaxel 20 mg hettuglas er í 6 ml glæru hettuglasi með brómóbútýl gúmmítappa og smelluloki.
- Leysirinn til blöndunar á Docetaxel 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 hettuglassins Docetaxel Teva Pharma 20 mg til að fá fram forblandaða þéttni sem nemur 10 mg/ml dócetaxeli.

3. RÁÐLEGGINGAR UM ÖRUGGA MEÐHÖNDLUN

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

Ef Docetaxel Teva Pharma innrennslisþykkni, forblanda eða innrennslislausn kemst í snertingu við húð skal samstundis þvo hana vandlega með sápu og vatni. Ef Docetaxel Teva Pharma 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 Pharma forblöndu (10 mg dócetaxel/ml)

- 4.1.1 Ef hettuglösín hafa verið geymd í kæli skal taka þann fjölda Docetaxel Teva Pharma 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 Pharma með því að halla hettuglasinu lítið eitt.
- 4.1.3 Dæla skal öllu innihaldi sprautunnar í tilsvarendi Docetaxel Teva Pharma 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 hrísta 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 Pharma innrennslislausn á að gefa með innrennsli 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 Pharma 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.

Ce médicament n'est plus autorisé

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Docetaxel Teva Pharma 80 mg 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 lækinn eða lyfjafæðing 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 Pharma og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Docetaxel Teva Pharma
3. Hvernig nota á Docetaxel Teva Pharma
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Docetaxel Teva Pharma
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

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

Lyfið heitir Docetaxel Teva Pharma. Dócetaxel er efni sem unnið er úr nálum ýfiðar. Dócetaxel tilheyrir flokki krabbameinslyfja sem nefnist taxón.

Læknirinn hefur ávísað Docetaxel Teva Pharma til meðferðar á langt gengnu brjóstakrabbameini, sérstökum tegundum af lungnakrabbameini (sem eru ekki af smáfrumugerð) og krabbameini í blöðruhálskirtli:

- Til meðferðar á langt gengnu brjóstakrabbameini er hægt að gefa Docetaxel Teva Pharma eitt sér.
- Til meðferðar á lungnakrabbameini er hægt að gefa Docetaxel Teva Pharma annaðhvort eitt sér eða ásamt cisplatíni.
- Til meðferðar á krabbameini í blöðruhálskirtli er Docetaxel Teva Pharma gefið ásamt prednisóni eða prednisólóni.

2. Áður en byrjað er að nota Docetaxel Teva Pharma

EKKI má gefa þér Docetaxel Teva Pharma

- ef þú ert með ofnæmi fyrir dócetaxeli eða einhverju öðru innihaldsefni Docetaxel Teva Pharma
- ef fjöldi hvítra blóðkorna er of lítill
- ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Fyrir hverja Docetaxel Teva Pharma 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 fái hita eða sýkingar.

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

Látið lækinn, 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 Pharma 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 Pharma 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.

Notkun annarra lyfja samhliða Docetaxel Teva Pharma

Látið lækinn 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 Pharma 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.

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi

Leitið ráða hjá læknum áður en lyf eru notuð.

Docetaxel Teva Pharma 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 Pharma 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 Pharma meðferð stendur.

Ef þú ert karlmaður og ert á meðferð með Docetaxel Teva Pharma 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

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum á hæfni til aksturs og notkunar véla.

3. Hvernig nota á Docetaxel Teva Pharma

Heilbrigðisstarfsfólk mun gefa þér Docetaxel Teva Pharma.

Venjuleg skömmtun

Skammtur fer eftir líkamsþyngd þinni og almennu heilsufari. Læknirinn reiknar út líkamsyfirborð þitt í fermetrum (m^2) og ákveður hvaða skammt þú átt að fá.

Aðferð við lyfjagjöf og íkomuleið

Docetaxel Teva Pharma 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 svörum þinni við Docetaxel Teva Pharma. Vinsamlegast láttu lækninn 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 lækninn 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 Pharma einu sér, eru: fækkun rauðra blóðfrumna eða hvítra blóðfrumna, hárlós, ógleði, uppköst, sár í munni, niðurgangur og þreyta.

Alvarleiki aukaverkana af völdum Docetaxel Teva Pharma getur aukist þegar það er gefið ásamt öðrum krabbameinslyfjum.

Við innrennsli lyfsins á sjúkrahúsi geta eftirfarandi ofnæmisviðbrögð komið fram (**geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum**):

- roði í andliti, húðbreytingar, kláði
- spennna fyrir brjósti, erfiðleikar við öndun
- hiti eða kuldaþrollur
- bakverkir
- lágur blóðþrýstingur.

Alvarlegra ofnæmi getur komið fram.

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 getur komið fram á milli Docetaxel Teva Pharma 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
- andnaud
- nefrennslis, 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)

- 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 influensulík einkenni
- þyngdaraukning eða þyngdartap.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- hvítsveppasýking í munni
- vessaþurrð
- sundl
- skert heyrn
- lækkun blóðþrýstings; óreglulegur eða hraður hjartsláttur
- hjartabilun
- vélindisbólga
- munnþurrkur
- erfiðleikar eða sársauki við kyngingu
- blæðing
- hækkuð lifrarendim (því er þörf á reglulegum blóðprófum).

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- yfirlið
- húðbreytingar, bláæðabólga (bólga í bláæðinni) eða þroti á stungustað
- bólga í ristli, smágirni; gatmyndun í meltingarvegi
- blóðkekkir.

Tíðni ekki þekkt:

- millivefslungnasjúkdómur (bólga í lungum sem veldur hósta og öndunarerfiðleikum. Bólgur í lungum geta einnig myndast þegar docetaxel meðferð fer fram samhliða geislameðferð)
- lungnabólga (sýking í lungum)
- bandvefsmyndun í lungum (pulmonary fibrosis) (örvefsmyndun og þykknun í lungum sem einkennist af mæði).
- þokusýn vegna bólgu í sjónu í auga (cystoid macular oedema)
- lækkaður styrkur natríum í blóði.

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 getur þú tilkynnt aukaverkanir beint í gegnum innlenda tilkynningakerfið sem er skráð í Viðauka V. Með því að tilkynna aukaverkanir getur þú hjálpað til við að veita frekari upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Docetaxel Teva Pharma

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og hettuglösunum.

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 Pharma hettuglas með þykkni:

- Virka efnið er dócetaxel. Hvert hettuglas af þykkni inniheldur 80 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.

Hvað inniheldur hettuglas með leysi:

Vatn fyrir stungulyf.

Útlit Docetaxel Teva Pharma og pakkningastærðir:

Docetaxel Teva Pharma 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 Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Holland

Framleiðandi:

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
PO Box 552
2003 RN Haarlem
Holland

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
2100 Gödöllő
Ungverjaland

Teva Operations Poland Sp. z.o.o.
Sienkiewicza 25
99-300 Kutno
Pólland

Teva Czech Industries s.r.o
Ostravská 29
Č.p. 305
747 70 Opava-Komárov
Tékkland

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg

Teva Pharma Belgium N.A./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

Drugsales Ltd
Tel: +356 21 419 070/1/2

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97007 0

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tél: +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 51 321 740

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Ísland

ratiopharm
OySími: +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 028917981

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.

Τηλ: +30 210 72 79 099

Sverige

Teva Sweden AB

Tel: +46 42 12 11 00

Latvija

UAB Sicor Biotech 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 þetta lyf eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu

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

Ce médicament n'est plus autorisé

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

LEIÐBEININGAR UM BLÖNDUN DOCETAXEL TEVA PHARMA 80 mg INNRENNSLISÞYKKNIS OG LEYSIS FYRIR DOCETAXEL TEVA PHARMA

Mikilvægt er að þú lesir allar leiðbeiningarnar áður en þú byrjar að blanda Docetaxel Teva Pharma forblönduna eða Docetaxel Teva Pharma innrennslislausnina.

1. SAMSETNING

Docetaxel Teva Pharma 80 mg innrennslisþykkni er tær, seig, gul til gulbrún lausn, sem inniheldur 27,73 mg/ml dócetaxel (vatnsfrítt) í pólýsorbati 80. Leysir fyrir Docetaxel Teva Pharma er vatn fyrir stungulyf.

2. UMBÚÐIR

Docetaxel Teva Pharma er í stakskammta hettuglösum.

Hver askja inniheldur eitt Docetaxel Teva Pharma hettuglas (80 mg) og tilsvareandi leysi fyrir Docetaxel Teva Pharma í hettuglasi.

Docetaxel Teva Pharma hettuglös á ekki að geyma við hærri hita en 25°C og þau á að verja gegn ljósi. Docetaxel Teva Pharma á ekki að nota eftir fyrningardagsetninguna sem er á öskjunni og hettuglösunum.

2.1 Docetaxel 80 mg hettuglas

- Hettuglas með Docetaxel 80 mg er 15 ml glært hettuglas úr gleri með brómóbútýl gúmmítappa og smelluloki.
- Í Docetaxel 80 mg hettuglasinu er 27,73 mg/ml lausn af dócetaxeli í pólýsorbati 80.
- Hvert hettuglas inniheldur 80 mg/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 dócetaxel 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, 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.

2.2 Leysir fyrir Docetaxel 80 mg hettuglas

- Leysir fyrir Docetaxel 80 mg hettuglas er í 15 ml glæru hettuglasi brómóbútýl gúmmítappa og smelluloki.
- Leysirinn til blöndunar á Docetaxel 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 Dócetaxel Teva Pharma 80 mg hettuglass með þykkni fyrir innrennslislausn til að fá fram forblandaða þéttni sem nemur 10 mg/ml dócetaxeli.

3. RÁÐLEGGINGAR UM ÖRUGGA MEÐHÖNDLUN

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

Ef Docetaxel Teva Pharma innrennslisþykkni, forblanda eða innrennslislausn kemst í snertingu við húð skal samstundis þvo hana vandlega með sápu og vatni. Ef Docetaxel Teva Pharma 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 Pharma forblöndu (10 mg dócetaxel/ml)

- 4.1.1 Ef hettuglösin hafa verið geymd í kæli skal taka þann fjölda Docetaxel Teva Pharma 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 Pharma með því að halla hettuglasinu lítið eitt.
- 4.1.3 Dæla skal öllu innihaldi sprautunnar í tilsvarendi Docetaxel Teva Pharma hettuglas.
- 4.1.4 Fjarlæga skal sprautuna og nálina og blanda innihaldinu með því að halla hettuglasinu sitt á hvað í að minnsta kosti 45 sekúndur. Ekki má brista 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 ekki úr PVC 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 Pharma innrennslislausn á að gefa með innrennsli 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 Pharma 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.

Ce médicament n'est plus autorisé