VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml innrennslisþykkni, lausn.
Docetaxel Accord 80 mg/4 ml innrennslisþykkni, lausn.
Docetaxel Accord 160 mg/8 ml innrennslisþykkni, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af innrennslisþykkni inniheldur 20 mg dócetaxel.

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml innrennslisþykkni, lausn.
Eitt hettuglas með 1 ml af innrennslisþykkni inniheldur 20 mg af dócetaxeli.

Docetaxel Accord 80 mg/4 ml innrennslisþykkni, lausn.
Eitt hettuglas með 4 ml af innrennslisþykkni inniheldur 80 mg af dócetaxeli.

Docetaxel Accord 160 mg/8 ml innrennslisþykkni, lausn.
Eitt hettuglas með 8 ml af innrennslisþykkni inniheldur 160 mg af dócetaxeli.

Hjálparefni með þekkta verkun

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml innrennslisþykkni, lausn
Hvert 1 ml hettuglas með innrennslisþykkni inniheldur 0,5 ml af vatnsfríu etanóli (395 mg).

Docetaxel Accord 80 mg/4 ml innrennslisþykkni, lausn
Hvert 4 ml hettuglas með innrennslisþykkni inniheldur 2 ml af vatnsfríu etanóli (1,58 g).

Docetaxel Accord 160 mg/8 ml innrennslisþykkni, lausn
Hvert 8 ml hettuglas með innrennslisþykkni inniheldur 4 ml af vatnsfríu etanóli (3,16 g).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn (sæft innrennslisþykkni).

Þykknið er tær, fölgul til fölgulbrúnleit lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Brjóstakrabbamein

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

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

Þegar um er að ræða sjúklinga með skurðtækt brjóstakrabbamein án meins í eitlum ætti að takmarka viðbótarmeðferð við sjúklinga sem uppfylla skilyrði fyrir því að fá krabbameinslyfjameðferð samkvæmt alþjóðlega viðurkenndum staðli varðandi fyrstu meðferð við brjóstakrabbameini sem greinst hefur á frumstigi (sjá kafla 5.1).

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

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

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

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

Lungnakrabbamein, sem er ekki af smáfrumugerð

Docetaxel Accord 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 Accord 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 Accord ásamt prednisóni eða prednisólóni er ætlað til meðferðar á sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum, sem svarar ekki hormónahvarfsmeðferð (metastatic castration-resistant prostate cancer).
Docetaxel Accord ásamt andrógenbælandi meðferð (androgen-deprivation therapy) með eða án prednisóns eða prednisólons er ætlað til meðferðar á sjúklingum með hormónaháð krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum (metastatic hormone-sensitive prostate cancer).

Kirtilkrabbamein í maga

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

Krabbamein á höfði og hálsi

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

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

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

Skammtar
Við meðferð á brjóstakrabbameini, lungnakrabbameini, sem er ekki af smáfrumugerð, krabbameini í maga og krabbameini á höfði og hálsi, má beita lyfjaforgjöf með barkstera til inntöku, t.d.

dexametasón 16 mg á dag (t.d. 8 mg tvisvar sinnum á dag) í 3 daga og byrja einum degi fyrir gjöf dócetaxels, svo fremi að lyfjaforgjöfin sé ekki frábending (sjá kafla 4.4).
Við meðferð á blöðruhálskirtilskrabbameini með meinvörpum, sem svarar ekki hormónahvarfsmeðferð, þar sem samtímis er gefið prednisón eða prednisólón, er mælt með lyfjaforgjöf með 8 mg af dexametasóni til inntöku 12 klst., 3 klst. og 1 klst. fyrir dócetaxelinnrennslið (sjá kafla 4.4).
Við meðferð á hormónaháðu blöðruhálskirtilskrabbameini með meinvörpum, óháð því hvort prednisón eða prednisólón er gefið samtímis, er mælt með lyfjaforgjöf með 8 mg af dexametasóni til inntöku 12 klst., 3 klst. og 1 klst. áður en dócetaxel innrennsli er gefið (sjá kafla 4.4).

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

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

Brjóstakrabbamein
Sem viðbótarmeðferð við skurðtæku brjóstakrabbameini sem breiðst hefur til eitla brjóstakrabbameini sem ekki hefur breiðst út til eitla er ráðlagður skammtur af dócetaxeli 75 mg/m² sem gefinn er 1 klst. eftir gjöf 50 mg/m² af doxórúbisíni og 500 mg/m² af cýklófosfamíði á þriggja vikna fresti í 6 meðferðalotum (TAC-samsett meðferð) (sjá einnig Breytingar á skömmtum meðan á meðferð stendur). Við meðferð hjá sjúklingum með langt gengið brjóstakrabbamein sem er staðbundið eða með meinvörpum er ráðlagður skammtur af dócetaxeli 100 mg/m^2 í eins lyfs meðferð. Þegar lyfið er notað sem fyrsti valkostur eru 75 mg/m² af dócetaxeli gefin ásamt doxórúbisíni (50 mg/m^2).

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

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

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

Blöðruhálskirtilskrabbamein
Blöðruhálskirtilskrabbamein með meinvörpum, sem svarar ekki hormónahvarfsmeðferð
Ráðlagður skammtur af dócetaxeli er 75 mg/m^2. Samtímis eru 5 mg af prednisóni eða prednisólóni gefin til inntöku tvisvar sinnum á dag samfellt (sjá kafla 5.1).

Hormónaháð blöðruhálskirtilskrabbamein með meinvörpum
Ráðlagður skammtur af dócetaxeli er 75 mg/m^2 á 3 vikna fresti í 6 lotur. Gefa má samtímis 5 mg af prednisóni eða prednisólóni til inntöku tvisvar sinnum á dag samfellt.

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

meðferð til að draga úr hættu á eiturverkunum á blóð (sjá einnig Breytingar á skömmtum meðan á meðferð stendur).

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

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

- Upphafskrabbameinslyfjameðferð og krabbameinslyfja- og geislameðferð í kjölfarið (TAX 324)
  Til upphafsmeðferðar hjá sjúklingum með staðbundið, langt gengið (tæknilega óskurðtækt, litlar líkur á bata eftir skurðaðgerð og stefnt að varðveislu líffæra) flöguþekjukrabbamein á höfði og hálsi (SCCHN) er ráðlagður skammtur af dócetaxeli 75 mg/m^2 gefinn sem innrennsli á 1 klst. á degi 1, fylgt eftir með gjöf 100 mg/m^2 af císplatíni sem innrennsli á 30 mínútum til 3 klst. og síðan er 1.000 mg/m^2/sólarhring af 5-flúoróúrasíli gefið með stöðugu innrennsli frá degi 1 til 4. Sami meðferðarháttur er hafður á, þriðju hverju viku í 3 lotur. Eftir að krabbameinslyfjameðferð lýkur eiga sjúklingar að fara í geislameðferð.

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

Breytingar á skömmtum meðan á meðferð stendur

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

Viðbótarmeðferð við brjóstakrabbameini
Fyrirbyggjandi grunnmeðferð með G-CSF ætti að íhuga hjá sjúklingum sem fá dócetaxel, doxórúbisín og cýklófosfamíð (TAC) viðbótarmeðferð við brjóstakrabbameini. Hjá sjúklingum sem fá daufkyrningafæð með hita og/eða sýkingu ætti að minnka dócetaxel skammtinn í 60 mg/m^2 í öllum síðari meðferðarlotum (sjá kafla 4.4 og 4.8).
Hjá sjúklingum sem fá munnbólgu af gráðu 3 eða 4 á að minnka skammt í 60 mg/m^2.

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

Gefið ásamt capecítabíni
- Um breytingar á skömmtum capecítabíns, sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir capecítabín.

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

Um breytingar á skömmtum trastuzumabs, sjá samantekt á eiginleikumlyfs fyrir trastuzumab.

Gefið ásamt cisplatíni og 5-flúoróúrasíli
Komi fram daufkyrningafæð með hita, langvarandi daufkyrningafæð eða sýking í tengslum við daufkyrningafæð þrátt fyrir notkun G-CSF, ætti að minnka skammt dócetaxels úr 75 í 60 mg/m^2. Ef síðar koma fram vandamál vegna daufkyrningafæðar ætti að minnka skammt dócetaxels úr 60 í 45 mg/m^2. Komi 4. gráðu blóðflagnafæð fram ætti að minnka skammt dócetaxels úr 75 í 60 mg/m^2. Ekki á að gefa sjúklingum næstu meðferðarlotu með dócetaxeli fyrr en fjöldi hlutleysiskyrninga er aftur orðinn > 1.500 frumur/mm^3 og fjöldi blóðflagna er aftur orðinn > 100.000 frumur/mm^3. Hætta á meðferð ef þessar eiturverkanir halda áfram (sjá kafla 4.4).
Skammtabreytingar, sem mælt er með vegna eiturverkana á meltingarfæri hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með dócetaxeli ásamt cisplatíni og 5-flúoróúrasíli (5-FU):

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

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

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

Sérstakir sjúklingahópar

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi
Með hliðsjón af upplýsingum um lyfjahvörf þar sem dócetaxel 100 mg/m^2 hefur verið gefið eitt sér, er ráðlagður skammtur dócetaxels 75 mg/m^2 hjá sjúklingum með bæði 1,5 falda eða meiri hækkun efri marka eðlilegra gilda (ULN) transamínasa (ALAT og/eða ASAT) og 2,5 falda eða meiri hækkun efri marka eðlilegra gilda alkalísks fosfatasa (sjá kafla 4.4 og 5.2). Hjá sjúklingum með bilirúbín í sermi meira en sem nemur efri mörkum eðlilegra gilda og/eða gildi ALAT og ASAT er hærra en sem nemur 3,5 földum efri mörkum eðlilegra gilda og gildi alkalísks fosfatasa er hærra en sem nemur sexföldum efri mörkum eðlilegra gilda, er ekki mælt með skammtaminnkun og á þá ekki að nota dócetaxel nema mjög brýnar ástæður séu fyrir hendi.
Við notkun ásamt cisplatíni og 5-flúoróúrasíli við meðferð hjá sjúklingum með kirtilkrabbamein í maga voru sjúklingar með ALAT og/eða ASAT yfir 1,5 földum efri mörkum eðlilegra gilda auk

alkalísks fosfatasa yfir 2,5 földum efri mörkum eðlilegra gilda og bilirúbíns yfir efri mörkum eðlilegra gilda útilokaðir frá þátttöku í grundvallar klínískum rannsóknum; hjá þessum sjúklingum er ekki hægt að mæla með 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.

Börn
Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun dócetaxels við nefkokskrabbameini hjá börnum á aldrinum 1 mánaðar til allt að 18 ára.
Meðferð með dócetaxeli er ekki viðeigandi hjá börnum með brjóstakrabbamein, lungnakrabbamein, sem er ekki af smáfrumugerð, blöðruhálskirtilskrabbamein, magakrabbamein og krabbamein á höfði og hálsi að undanskildu minna þroskuðu nefkokskrabbameini af tegund II og III.

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

Lyfjagjöf
Sjá leiðbeiningar um blöndun og gjöf lyfsins í kafla 6.6.

4.3 Frábendingar

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

Sjúklingar sem í upphafi (baseline) hafa færri hlutleysiskyrninga (neutrophil blóðkorn) en 1.500 frumur/mm³.

Sjúklingar með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

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

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

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

Blóðmynd

Daufkyrningafæð er algengasta aukaverkunin af völdum dócetaxels. Miðgildi lágmarksfjölda hlutleysiskyrninga 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 daufkyrningafæð (< 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 daufkyrningafæð með hita og sýking í tengslum við daufkyrningafæð sjaldnar fram þegar sjúklingar

höfðu fengið G-CSF í fyrirbyggjandi augnamiði. Sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með TCF á að gefa G-CSF í fyrirbyggjandi augnamiði til að draga úr hættu á vandamálum vegna daufkyrningafæðar (daufkyrningafæð með hita, langvarandi daufkyrningafæð eða sýking í tengslum við daufkyrningafæð). Fylgjast skal grannt með sjúklingum sem gefið er TCF (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með dócetaxeli ásamt doxórúbisíni og cýklófosfamíði (TAC) var tíðni daufkyrningafæðar með hita og/eða sýkingu lægri þegar sjúklingarnir fengu fyrirbyggjandi grunnmeðferð með G-CSF. Fyrirbyggjandi grunnmeðferð með G-CSF ætti að íhuga hjá sjúklingum sem fá viðbótarmeðferð með TAC við brjóstakrabbameini til að draga úr hættu á alvarlegri daufkyrningafæð (daufkyrningafæð með hita, langvarandi daufkyrningafæð eða daufkyrningafæð með sýkingu). Fylgjast á náið með sjúklingum sem fá TAC samsetta meðferð (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Viðbrögð frá meltingarfærum

Varúð er ráðlögð hjá sjúklingum með daufkyrningafæð, sérstaklega hjá þeim sem eiga á hættu að fá fylgikvilla frá meðtingarfærum. Þó að meirihluti tilvika komi fram í fyrstu eða annarri lotu meðferðaráætlunar sem inniheldur docetaxel getur garna og ristilbólga komið fram hvenær sem er og getur leitt til dauða svo skjótt sem á fyrsta degi sem hún kemur fram. Fylgjast skal náið með sjúklingum vegna snemmkominna einkenna alvarlegrar eiturverkunar á meltingarfæri (sjá kafla 4,2, 4.4 Blóðmynd og 4.8).

Ofnæmisviðbrögð

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

Húðbreytingar

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

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

Vökvasöfnun

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

Sjúkdómar í öndunarfærum

Skýrt hefur verið frá bráðu andnauðarheilkenni (acute respiratory distress syndrome), millivefslungnabólgu/lungnabólgu, millivefslungnasjúkdómi (interstitial lung disease),

bandvefsmyndun í lungum (pulmanory fibrosis) og öndunarbilun 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/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, daufkyrningafæð með hita (febrile neutropenia), sýkingum, blóðflagnafæð, munnbólgu (stomatitis) og þróttleysi, ef gildi transamínasa í sermi (ALAT og/eða ASAT) eru hærri en sem nemur 1,5 földum efri mörkum eðlilegra gilda og gildi alkalísks fosfatasa í sermi eru samtímis hærri en sem nemur 2,5 földum efri mörkum eðlilegra gilda. Vegna þessa er ráðlagður skammtur af dócetaxeli 75 mg/m² hjá þeim sjúklingum sem eru með hækkuð lifrarpróf og skulu prófanir á lifrarstarfsemi gerðar við upphaf meðferðar og auk þess fyrir hverja meðferðarlotu (sjá kafla 4.2).
Hjá sjúklingum með bilirúbíni í sermi meira en sem nemur efri mörkum eðlilegra gilda og/eða gildi ALAT og ASAT eru hærri en sem nemur 3,5 földum efri mörkum eðlilegra gilda og gildi alkalísks fosfatasa er hærra en sem nemur sexföldum efri mörkum eðlilegra gilda er ekki hægt að mæla með skammtaminnkun og á þá ekki að nota dócetaxel nema mjög brýnar ástæður séu fyrir hendi.
Við notkun ásamt cisplatíni og 5-flúoróúrasíli við meðferð hjá sjúklingum með kirtilkrabbamein í maga voru sjúklingar með ALAT og/eða ASAT yfir 1,5 földum efri mörkum eðlilegra gilda auk alkalísks fosfatasa yfir 2,5 földum efri mörkum eðlilegra gilda og bilirúbíns yfir efri mörkum eðlilegra gilda útilokaðir frá þátttöku í grundvallar klínískum rannsóknum; hjá þessum sjúklingum er ekki hægt að mæla með 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.

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

Augu

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

Önnur frumkomin krabbamein

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

Æxlislýsuheilkenni

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

Annað

Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota getnaðarvarnir meðan á meðferð stendur og í tvo mánuði eftir að meðferð með dócetaxeli lýkur. Karlar verða að nota getnaðarvarnir meðan á meðferð stendur og í fjóra mánuði eftir að meðferð með dócetaxeli lýkur (sjá kafla 4.6).

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

Viðbótar varúðarreglur við notkun sem viðbótarmeðferð við brjóstakrabbameini

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

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

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

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

Aldraðir

Varúðarreglur við notkun sem viðbótarmeðferð við brjóstakrabbameini
Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun dócetaxels ásamt doxórúbisíni og cýklófosfamíði hjá sjúklingum >70 ára.

Varúðarreglur fyrir notkun við blöðruhálskirtilskrabbameini sem svarar ekki hormónahvarfsmeðferð
Af 333 sjúklingum, sem voru meðhöndlaðir með dócetaxeli á þriggja vikna fresti í rannsókn á blöðruhálskirtilskrabbameini, voru 209 sjúklingar 65 ára eða eldri og 68 sjúklingar voru eldri en 75 ára. Hjá sjúklingum, sem voru meðhöndlaðir með dócetaxeli á þriggja vikna fresti, var tíðni breytinga á nöglum ≥ 10% hærri hjá sjúklingum, sem voru 65 ára eða eldri samanborið við yngri sjúklinga. Tíðni hækkaðs líkamshita, niðurgangs, lystarleysis og bjúgs á útlimum var ≥ 10% hærri hjá sjúklingum, sem voru 75 ára eða eldri samanborið við sjúklinga yngri en 65 ára.

Varúðarreglur fyrir notkun við hormónaháðu blöðruhálskirtilskrabbameini
Af 545 sjúklingum, sem meðhöndlaðir voru með dócetaxeli á þriggja vikna fresti í rannsókn á hormónaháðu blöðruhálskirtilskrabbameini (STAMPEDE), voru 296 sjúklingar 65 ára eða eldri og 48 sjúklingar voru 75 ára eða eldri. Í dócetaxel hópnum greindu fleiri sjúklingar á aldrinum ≥65 ára frá ofnæmisviðbrögðum, daufkyrningafæð, blóðleysi, bjúg, mæði og breytingum á nöglum samanborið við sjúklinga sem voru yngri en 65 ára. Engin þessara tíðnisaukninga náðu 10% mun samanborið við viðmiðunarhópinn. Hjá sjúklingum sem voru 75 ára og eldri var greint frá daufkyrningafæð, blóðleysi, niðurgangi, mæði og sýkingum í efri öndunarvegi með hærri tíðni (að minnsta kosti 10% hærri) samanborið við yngri sjúklinga.

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

Hjálparefni

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml þykkni
Rúmmálsprósenta vatnsfrís etanóls (alkóhóls) í lyfinu er 50%, þ.e. allt að 395 mg af vatnsfríu etanóli í hverju hettuglasi, samsvarandi 10 ml bjórs eða 4 ml léttvíns.

Docetaxel Accord 80 mg/4 ml þykkni
Rúmmálsprósenta vatnsfrís etanóls (alkóhóls) í lyfinu er 50%, þ.e. allt að 1,58 g af vatnsfríu etanóli í hverju hettuglasi, samsvarandi 40 ml bjórs eða 16 ml léttvíns.

Docetaxel Accord 160 mg/8 ml þykkni
Rúmmálsprósenta vatnsfrís etanóls (alkóhóls) í lyfinu er 50%, þ.e. allt að 3,16 g af vatnsfríu etanóli í hverju hettuglasi, samsvarandi 79 ml bjórs eða 32 ml léttvíns.

Skaðlegt fyrir áfengissjúklinga.
Þungaðar konur, konur með barn á brjósti, börn og áhættuhópar, t.d. sjúklingar með lifrarsjúkdóma eða flogaveiki, þurfa að hafa í huga að lyfið inniheldur etanól.

Íhuga skal hugsanleg áhrif á miðtaugakerfi.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

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

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

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

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

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

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

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri/Getnaðarvarnir karla og kvenna

Ráðleggja skal konum sem geta orðið þungaðar og körlum sem fá dócetaxel að koma í veg fyrir getnað og að láta lækninn sem hefur umsjón með meðferðinni tafarlaust vita ef slíkt á sér stað.

Vegna hættu á að dócetaxel valdi eiturverkunum á erfðaefni (sjá kafla 5.3) verða konur sem geta orðið þungaðar að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í tvo mánuði eftir að meðferð með dócetaxeli lýkur. Karlar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í fjóra mánuði eftir að meðferð með dócetaxeli lýkur.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun dócetaxels hjá barnshafandi konum. Í ljós hefur komið, að dócetaxel hefur eiturverkanir á bæði fósturvísa og fóstur kanína og rottna. 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.

Brjóstagjöf

Dócetaxel er fitusækið efni, en ekki er vitað hvort það skilst út í brjóstamjólk. Vegna hugsanlegrar hættu á skaðlegum áhrifum á barnið á að stöðva brjóstagjöf meðan á meðferð með dócetaxeli stendur.

Frjósemi

Dýrarannsóknir hafa sýnt að dócetaxel getur haft áhrif á frjósemi karla (sjá kafla 5.3). Því verða karlar sem eru í meðferð með dócetaxeli að 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 á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Magn alkóhóls í lyfinu og aukaverkanir lyfsins geta haft áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla (sjá kafla 4.4 og 4.8). Því skal vara sjúklinga við hugsanlegum áhrifum af magni alkóhóls og aukaverkana lyfsins á hæfni til aksturs og notkunar véla og þeim ráðlagt að aka hvorki né nota vélar ef þeir finna fyrir þessum aukaverkunum meðan á meðferð stendur.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt um öryggi lyfsins fyrir allar ábendingar

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

- 1,312 sjúklingum, sem fengu 100 mg/m^2 af dócetaxeli einu sér og 121 sjúklingi, sem fékk 75 mg/m^2 af dócetaxeli einu sér.
- 258 sjúklingum, sem fengu dócetaxel ásamt doxórúbisíni.
- 406 sjúklingum, sem fengu dócetaxel ásamt cisplatíni.
- 92 sjúklingum, sem meðhöndlaðir voru með dócetaxeli ásamt trastuzumabi.
- 255 sjúklingum, sem fengu dócetaxel ásamt capecítabíni.
- 332 sjúklingum (TAX327), sem fengu dócetaxel ásamt prednisóni eða prednisólóni (sýndar eru aukaverkanir, sem eru klínískt mikilvægar og meðferðartengdar).
- 1,276 sjúklingum (744 og 532 í TAX 316 og GEICAM 9805 talið í sömu röð), sem fengu dócetaxel ásamt doxórúbisíni og cýklófosfamíði (sýndar eru aukaverkanir, sem eru klínískt mikilvægar og meðferðartengdar).
- 300 sjúklingum með kirtilkrabbamein í maga (221 sjúklingur var í 3. stigs hluta rannsóknarinnar og 79 sjúklingar í 2. stigs hluta rannsóknarinnar) sem meðhöndlaðir voru með dócetaxeli ásamt cisplatíni og 5-flúoróúrasíli (klínískt mikilvægar aukaverkanir sem tengdust meðferð eru tilgreindar).
- 174 og 251 sjúklingi með krabbamein á höfði og hálsi sem meðhöndlaðir voru með dócetaxeli ásamt cisplantíni og 5-flúoróúrasíli (klínískt mikilvægar aukaverkanir sem tengdust meðferð eru tilgreindar).
- 545 sjúklingum (STAMPEDE rannsóknin) sem fengu dócetaxel ásamt prednisóni eða prednisóloni og andrógenbælandi meðferð.

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

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá við notkun dócetaxels eins sér eru fækkun hlutleysiskyrninga (sem gekk til baka og jókst ekki við endurtekna skammta; lágmark í fjölda hlutleysiskyrninga var eftir 7 daga (miðgildi) og miðgildi þess tíma sem daufkyrningafæðin var alvarleg (<500 frumur/mm^3) 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 ≥ 10% tilvika við notkun samtímis trastuzumabi. Aukin tíðni alvarlegra aukaverkana (40% á móti 31%) og aukaverkana af 4. gráðu (34%

á móti 23%) var hjá hópnum sem fékk trastuzumab ásamt dócetaxeli samanborið við þá sem fengu dócetaxel eitt sér.

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

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

Eftirtaldar aukaverkanir sjást oft við notkun dócetaxels:

Ónæmiskerfi

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

Taugakerfi

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

Húð og undirhúð

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

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Viðbrögð á 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 yfir aukaverkanir við gjöf dócetaxels 100 mg/m², eins sér, við brjóstakrabbameini

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir	Sjaldgæfar aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýkingar (G3/4: 5,7%; þar á meðal sýklasótt og lungnabólga, sem leiddi til dauða í 1,7% tilvika)	Sýkingar tengdar G4 daufkyrningafæð (G3/4: 4,6%)	
Blóð og eitlar	Daufkyrningafæð (G4: 76,4%); Blóðleysi (G3/4: 8,9%); Daufkyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita	Blóðflagnafæð (G4: 0,2%)	
Ónæmiskerfi	Ofnæmi (G3/4: 5,3%)		
Efnaskipti og næring	Lystarleysi		
Taugakerfi	Útlægur skyntaugakvilli (G3: 4,1%); Útlægur hreyfitaugakvilli (G3/4: 4%) Bragðtruflun (alvarleg tilvik: 0,07%)		
Hjarta		Hjartsláttartruflanir (G3/4: 0,7%)	Hjartabilun
Æðar		Lágþrýstingur; Háþrýstingur; Blæðingar	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Andnauð (alvarleg tilvik: 2,7%)		
Meltingarfæri	Munnbólga (G3/4: 5,3%); Niðurgangur (G3/4: 4%); Ógleði (G3/4: 4%); Uppköst (G3/4: 3%)	Hægðatregða (alvarleg tilvik: 0,2%); Kviðverkir (alvarleg tilvik: 1%); Blæðingar í meltingarfærum (alvarleg tilvik: 0,3%)	Vélindabólga (alvarleg tilvik: 0,4%)
Húð og undirhúð	Hárlos; Húðbreytingar (G3/4: 5,9%); Breytingar á nöglum (alvarleg tilvik: 2,6%)		
Stoðkerfi og stoðvefur	Vöðvaverkir (alvarleg tilvik: 1,4%)	Liðverkir	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Vökvasöfnun (alvarleg tilvik: 6,5%) Þróttleysi (alvarleg tilvik: 11,2%); Verkir	Viðbrögð á innrennslisstað; Verkir fyrir brjósti sem ekki tengjast hjarta (alvarleg tilvik 0,4%)	

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir	Sjaldgæfar aukaverkanir
Rannsóknaniðurstöður		G3/4: Aukning bilirúbíns í blóði (< 5%); G3/4: aukning alkalísks fosfatasa í blóði (< 4%); G3/4: aukning ASAT < 3%); G3/4: aukning ALAT (< 2%)	

Lýsing á völdum aukaverkunum við gjöf dócetaxels 100 mg/m², eins sér, við brjóstakrabbameini

Blóð og eitlar
Mjög sjaldgæfar: Blæðingar tengdar gráðu 3/4 blóðflagnafæð.

Taugakerfi
Gögn um hvenær eiturverkanir á taugar gengu til baka liggja fyrir um 35,3% þeirra sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með 100 mg/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 hármissir ekki til baka í einu tilviki. Húðbreytingar höfðu gengið til baka innan 21 dags í 73% tilvika.

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

Tafla yfir aukaverkanir við gjöf dócetaxels 75 mg/m², eins sér, við lungnakrabbameini, sem er ekki af smáfrumugerð

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýkingar (G3/4: 5%)	
Blóð og eitlar	Daufkyrningafæð (G4: 54,2%); Blóðleysi (G3/4: 10,8%); Blóðflagnafæð (G4: 1,7%)	Daufkyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita
Ónæmiskerfi		Ofnæmi (engin alvarleg tilvik)
Efnaskipti og næring	Lystarleysi	
Taugakerfi	Útlægur skyntaugakvilli (G3/4: 0,8%)	Útlægur hreyfitaugakvilli (G3/4: 2,5%)
Hjarta		Hjartsláttartruflanir (engin alvarleg tilvik);
Æðar		Lágþrýstingur
Meltingarfæri	Ógleði (G3/4: 3,3%); Munnbólga (G3/4: 1,7%);	Hægðatregða

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir
	Uppköst (G3/4: 0,8%); Niðurgangur (G3/4: 1,7%)	
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 aukning bilirúbíns í blóði (< 2%)

Tafla yfir aukaverkanir við gjöf dócetaxels 75 mg/m² ásamt doxórúbisíni við brjóstakrabbameini

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

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir	Sjaldgæfar aukaverkanir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á ískomustað	Þróttleysi (alvarleg tilvik: 8,1%); Vökvasöfnun (alvarleg tilvik: 1,2%); Verkir	Viðbrögð á innrennslisstað	
Rannsóknaniðurstöður		G3/4: Aukning bilirúbíns í blóði (< 2,5%); G3/4: Aukning alkalísks fosfatasa í blóði (< 2,5%)	G3/4 Aukning ASAT (< 1%); G3/4 Aukning ALAT (< 1%)

<u>Tafla yfir aukaverkanir við gjöf dócetaxels 75 mg/m² ásamt cisplatíni við lungnakrabbameini, sem er ekki af smáfrumugerð</u>

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir	Sjaldgæfar aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking (G3/4: 5,7%)		
Blóð og eitlar	Daufkyrningafæð (G4: 51,5%); Blóðleysi (G3/4: 6,9%); Blóðflagnafæð (G4: 0,5%)	Daufkyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita	
Ónæmiskerfi	Ofnæmi (G3/4: 2,5%)		
Efnaskipti og næring	Lystarleysi		
Taugakerfi	Útlægur skyntaugakvilli (G3: 3,7%); Útlægur hreyfitaugakvilli (G3/4: 2%)		
Hjarta		Hjartsláttartruflanir (G3/4: 0,7%)	Hjartabilun
Æðar		Lágþrýstingur (G3/4: 0,7%)	
Meltingarfæri	Ógleði (G3/4: 9,6%); Uppköst (G3/4: 7,6%); Niðurgangur (G3/4: 6,4%); Munnbólga (G3/4: 2%)	Hægðatregða	
Húð og undirhúð	Hárlos; Breytingar á nöglum (alvarleg tilvik: 0,7%); Húðbreytingar (G3/4: 0,2%)		
Stoðkerfi og stoðvefur	Vöðvaverkir (alvarleg tilvik: 0,5%)		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á ískomustað	Þróttleysi (alvarleg tilvik: 9,9%); Vökvasöfnun (alvarleg tilvik: 0,7%); Hiti (G3/4: 1,2%)	Viðbrögð á innrennslisstað; Verkir	

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir	Sjaldgæfar aukaverkanir
Rannsóknaniðurstöður		G3/4: Aukning bilirúbíns í blóði (2,1%); G3/4: Aukning ALAT (1,3%)	G3/4 aukning AAST (0,5%); G3/4 aukning alkalísks fosfatasa í blóði (0,3%)

Tafla yfir aukaverkanir við gjöf dócetaxels 100 mg/m² ásamt trastuzumabi við brjóstakrabbameini

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

Lýsing á völdum aukaverkunum við gjöf dócetaxels 100 mg/m² ásamt trastuzumabi við brjóstakrabbameini

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% daufkyrningafæð af gráðu 3/4 á móti 22%, samkvæmt NCI-CTC mælikvarða). Athugið að þetta er sennilega vanáætlað þar sem þekkt er að dócetaxel eitt sér í 100 mg/m^2 skammti veldur daufkyrningafæð hjá 97% sjúklinga, 76% af gráðu 4, á grundvelli lægstu blóðgilda. Tíðni daufkyrningafæðar samfara hækkuðum líkamshita/sýklasótt ásamt daufkyrningafæð

var einnig aukin hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með Herceptin ásamt dócetaxeli (23% á móti 17% sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með dócetaxeli einu sér).

Hjarta
Skýrt var frá hjartabilun með einkennum hjá 2,2% þeirra sjúklinga sem fengu dócetaxel ásamt trastuzumabi 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.

Tafla yfir aukaverkanir við gjöf dócetaxels 75 mg/m² ásamt capecítabíni við brjóstakrabbameini

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

Tafla yfir aukaverkanir við gjöf dócetaxels 75 mg/m² ásamt prednisóni eða prednisólóni við blöðruhálskirtilskrabbameini með meinvörpum, sem svarar ekki hormónahvarfsmeðferð

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

<u>Tafla yfir aukaverkanir við gjöf Docetaxel 75 mg/m² ásamt prednisóni eða prednisólóni og andrógenbælandi meðferð við hormónaháðu mjög áhættusömu blöðruhálskirtilskrabbameini sem er staðbundið og langt gengið eða hormónaháðu blöðruhálskirtilskrabbameini með meinvörpum (STAMPEDE rannsóknin)</u>

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir
Blóð og eitlar	Daufkyrningafæð (G3-4: 12%) Blóðleysi Daufkyrningafæð með hita (G3-4: 15%)	
Ónæmiskerfi		Ofnæmi (G3-4: 1%)
Innkirtlar		Sykursýki (G3-4: 1%)
Efnaskipti og næring		Lystarleysi
Geðræn vandamál	Svefnleysi (G3: 1%)	
Taugakerfi	Útlægur skyntaugakvilli (≥G3: 2%)[a] Höfuðverkur	Sundl

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir
Augu		Þokusýn
Hjarta		Lágþrýstingur (G3: 0%)
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mæði (G3: 1%) Hósti (G3: 0%) Sýking í efri öndunarvegi (G3: 1%)	Kokbólga (G3: 0%)
Meltingarfæri	Niðurgangur (G3: 3%) Munnbólga (G3: 0%) Hægðatregða (G3: 0%) Ógleði (G3: 1%) Meltingartruflanir Kviðverkur (G3: 0%) Uppþemba	Uppköst (G3: 1%)
Húð og undirhúð	Hárlos (G3: 3%)[a] Breytingar á nöglum (G3: 1%)	Útbrot
Stoðkerfi og bandvefur	Vöðvaverkir	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Svefnhöfgi (G3-4: 2%) Flensulík einkenni (G3: 0%) Þróttleysi (G3: 0%) Vökvasöfnun	Hiti (G3: 1%) Sveppasýking í munni Blóðkalsíumlækkun (G3: 0%) Blóðfosfatlækkun (G3-4: 1%) Blóðkalíumlækkun (G3: 0%)

[a] Úr GETUG AFU15 rannsókninni

Tafla yfir aukaverkanir við viðbótarmeðferð með dócetaxeli 75 mg/m² í samsettri meðferð með doxórúbisíni og cýklófosfamíði hjá sjúklingum sem eru með brjóstakrabbamein sem hefur breiðst út til eitla (TAX 316) og brjóstakrabbamein sem hefur ekki breiðst út til eitla (GEICAM 9805) – samanlagðar niðurstöður

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir	Sjaldgæfar aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking (G3/4: 2,4%); Daufkyrningafæð ásamt sýkingu (G3/4: 2,6%).		
Blóð og eitlar	Blóðleysi (G3/4: 3%); Daufkyrningafæð (G3/4: 59,2%); Blóðflagnafæð (G3/4: 1,6%); Daufkyrningafæð með hita (G3/4: NA)		
Ónæmiskerfi		Ofnæmi (G3/4: 0,6%)	
Efnaskipti og næring	Lystarleysi (G3/4:1,5%)		
Taugakerfi	Bragðskynstruflun (G3/4: 0,6%); Útlægur skyntaugakvilli (G3/4: <0,1%)	Útlægur hreyfitaugakvilli (G3/4: 0%);	Yfirlið (G3/4: 0%) Eiturverkanir á taugakerfi (G3/4: 0%); Svefnhöfgi (G3/4:0%)

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir	Sjaldgæfar aukaverkanir
Augu	Tárubólga (G3/4:<0,1%)	Aukin táraseyting (G3/4: <0,1%);	
Hjarta		Hjartsláttaróregla (G3/4: 0,2%);	
Æðar	Hitasteypur (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 (viðvarandi: <3%); Húðbreytingar (G3/4: <0,6%); Breytingar á nöglum (G3/4: 0,4%)		
Stoðkerfi og stoðvefur	Vöðvaverkir (G3/4: 0,7%); Liðverkir (G3/4: 0,2%)		
Æxlunarfæri og brjóst	Tíðateppa (G3/4: NA)		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þróttleysi (G3/4: 10.0%); Hiti (G3/4: NA); Bjúgur á útlimum (G3/4: 0,2%)		
Rannsóknaniðurstöður		Þyngdaraukning (G3/4: 0%); Þyngdartap (G3/4: 0,2%)	

Lýsing á völdum aukaverkunum við viðbótarmeðferð með dócetaxeli 75 mg/m² í samsettri meðferð með doxórúbisíni og cýklófosfamíði hjá sjúklingum sem eru með brjóstakrabbamein sem hefur breiðst út til eitla (TAX 316) og brjóstakrabbamein sem hefur ekki breiðst út til eitla (GEICAM 9805)

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

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

Húð og undirhúð
Í TAX 316 rannsókninni var greint frá hármissi sem var viðvarandi eftir að eftirfylgnitímabilið hófst að lokinni krabbameinslyfjameðferð hjá 687 sjúklingum (92,3) af 744 í TAC hópnum og 645 sjúklingum af 736 (87,6%) í FAC hópnum.
Í lok eftirfylgnitímabilsins (miðgildi eftirfylgni 8 ár) kom áframhaldandi hármissir í ljós hjá 29 sjúklingum í TAC hópnum (3,9%) og 16 sjúklingum í FAC hópnum (2,2%).
Í GEICAM 9805 rannsókninni reyndist hármissir sem hófst á meðferðartímanum og viðhélst eftir að eftirfylgnitímabilið hófst verða viðvarandi hjá 49 sjúklingum (9,2%) í TAC hópnum og 35 sjúklingum (6,7%) í FAC hópnum. Hármissir í tengslum við rannsóknarlyfið hófst eða jókst meðan á eftirfylgnitímabilinu stóð hjá 42 sjúklingum (7,9%) í TAC hópnum og 30 sjúklingum (5,8%) í FAC hópnum. Við lok tímabils eftirfylgni (miðgildi eftirfylgni var 10 ár og 5 mánuðir) kom fram að hármissir var viðvarandi hjá 3 sjúklingum (0,6%) í TAC hópnum og hjá einum sjúklingi (0,2%) í FAC hópnum.

Æxlunarfæri og brjóst
Í TAX 316 rannsókninni var tilkynnt um tíðateppu sem hófst á meðferðartímabilinu og viðhélst eftir að eftirfylgnitíminn hófst eftir lok á krabbameinslyfjameðferð hjá 202 af 744 sjúklingum (27,2%) í TAC hópnum og 125 af 736 sjúklingum (17,0%) í FAC hópnum. Tíðateppa var viðvarandi við lok tímabils eftirfylgni (miðgildi eftirfylgni var 8 ár) hjá 121 af 744 sjúklingum í TAC hópnum (16,3%) og 86 sjúklingum í FAC hópnum (11,7%).
Í GEICAM 9805 rannsókninni reyndist tíðateppa sem hófst á meðferðartímanum og viðhélst eftir að eftirfylgnitímabilið hófst verða viðvarandi hjá 18 sjúklingum (3,4%) í TAC hópnum og 5 sjúklingum (1,0%) í FAC hópnum. Við lok eftirfylgnitímans (miðgildi eftirfylgni var 10 ár og 5 mánuðir) kom fram að tíðateppa var viðvarandi hjá 7 sjúklingum (1,3%) í TAC hópnum og hjá 4 sjúklingum (0,8%) í FAC hópnum.

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað
Í TAX 316 rannsókninni sást bjúgur á útlimum sem hófst á meðferðartímanum og hélst eftir að eftirfylgnitíminn hófst eftir lok á krabbameinslyfjameðferð hjá 119 af 744 sjúklingum (16,0%) í TAC hópnum og 23 af 736 sjúklingum (3,1%) í FAC hópnum. Við lok eftirfylgnistímans (miðgildi tíma eftirfylgni 8 ár) var bjúgur á útlimum viðvarandi hjá 19 sjúklingum (2,6%) í TAC hópnum og hjá 4 sjúklingum (0,5%) í FAC hópnum.
Í TAX 316 rannsókninni var tilkynnt um vessabjúg (lymphoedema) sem hófst á meðferðartímanum og hélst eftir að eftirfylgnitíminn hófst eftir lok á krabbameinslyfjameðferð hjá 11 af 744 sjúklingum (1,5%) í TAC hópnum og hjá einum af 736 sjúklingum (0,1%) í FAC hópnum. Við lok eftirfylgnitímans (miðgildi tíma eftirfylgni 8 ár) var vessabjúgur viðvarandi hjá 6 sjúklingum (0,8%) í TAC hópnum og hjá einum sjúklingi (0,1%) í FAC hópnum.
Í TAX316 rannsókninni var tilkynnt um þróttleysi (asthenia) sem hófst á meðferðartímanum og hélst eftir að eftirfylgnitíminn hófst eftir lok á krabbameinslyfjameðferð hjá 236 af 744 sjúklingum (31,7%) í TAC hópnum og hjá 180 af 736 sjúklingum (24,5%) í FAC hópnum. Við lok eftirfylgnitímans (miðgildi tíma eftirfylgni 8 ár) var þróttleysi viðvarandi hjá 29 sjúklingum (3,9%) í TAC hópnum og hjá 16 sjúklingum (2,2%) í FAC hópnum.

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

TAC hópnum með bjúg á útlimum og fram kom að hann viðhélst hjá einum sjúklingi (0,2%) í FAC hópnum.
Vessabjúgur sem hófst á meðferðartímanum hélst eftir að eftirfylgnitíminn hófst hjá 5 sjúklingum (0,9%) í TAC hópnum og 2 sjúklingum (0,4%) í FAC hópnum. Við lok eftirfylgnitímans viðhélst vessabjúgur hjá 4 sjúklingum (0,8%) í TAC hópnum og hjá 1 sjúklingi (0,2%) í FAC hópnum.
Þróttleysi sem hófst á meðferðartímanum hélst eftir að eftirfylgnitíminn hófst hjá 12 sjúklingum (2,3%) í TAC hópnum og hjá 4 sjúklingum (0,8%) í FAC hópnum. Við lok eftirfylgnitímans viðhélst þróttleysi hjá 2 sjúklingum (0,4%) í TAC hópnum og hjá 2 sjúklingum (0,4%) í FAC hópnum.

Brátt hvítblæði / mergmisþroski (myelodysplastic syndrome)
Eftir 10 ára eftirfylgni í TAX 316 rannsókninni var greint frá bráðu hvítblæði hjá 3 af 744 sjúklingum (0,4%) í TAC hópnum og 1 af 736 sjúklingum (0,1%) í FAC hópnum. Einn sjúklingur (0,1%) í TAC hópnum og einn sjúklingur (0,1%) í FAC hópnum lést af völdum bráðs kyrningahvítblæðis á eftirfylgnitímanum (miðgildi tíma eftirfylgni 8 ár). Greint var frá mergmisþroskaheilkenni hjá 2 af 744 sjúklingum (0,3%) í TAC hópnum og 1 af 736 sjúklingum í FAC hópnum (0,1%). Eftir 10 ára eftirfylgni í GEICAM 9805 rannsókninni kom brátt hvítblæði fram hjá 1 af 532 (0,2%) sjúklingum í TAC hópnum. Engin tilvik komu fram hjá sjúklingum í FAC hópnum. Tilvik um mergmisþroska greindust í hvorugum meðferðarhópnum.

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

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

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

Tafla yfir aukaverkanir við gjöf dócetaxels 75 mg/m² ásamt cisplatíni og 5-flúóroúrasíli við kirtilkrabbameini í maga

MedDRA flokkun eftir líffærum	**Mjög algengar aukaverkanir**	**Algengar aukaverkanir**
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Daufkyrningafæð ásamt sýkingu; Sýking (G3/4: 11,7%)	
Blóð og eitlar	Blóðleysi G3/4: 20,9%); Daufkyrningafæð (G3/4: 83,2%); Blóðflagnafæð (G3/4: 8,8%); Daufkyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita	
Ónæmiskerfi	Ofnæmi (G3/4: 1,7)	

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

<u>Lýsing á völdum aukaverkunum við gjöf dócetaxels 75 mg/m² ásamt cisplatíni og 5-flúóroúrasíli við kirtilkrabbameini í maga</u>

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

Tafla yfir aukaverkanir við gjöf dócetaxels 75 mg/m² ásamt cisplatíni og 5-flúóroúrasíli við krabbameini í höfði og hálsi

- Upphafskrabbameinslyfjameðferð og geislameðferð í kjölfarið (TAX 323)

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

Ónæmiskerfi		Ofnæmi (engin alvarleg tilvik)	
Efnaskipti og næring	Lystarleysi (G3/4: 0,6%)		
Taugakerfi	Breyting á bragðskyni/breyting á lyktarskyni; Útlægur skyntaugakvilli (G3/4: 0,6%)	Sundl	
Augu		Aukin táraseyting; Tárubólga	
Eyru og völundarhús		Heyrnarskerðing	
Hjarta		Blóðþurrðarsjúkdómur í hjarta (G3/4: 1,7%)	Hjartsláttartruflanir (G3/4: 0,6%)
Æðar		Bláæðakvillar (G3/4: 0,6%)	
Meltingarfæri	Ógleði (G3/4: 0,6%); Munnbólga (G3/4: 4,0%); Niðurgangur (G3/4: 2,9%); Uppköst (G3/4: 0,6%)	Hægðatregða Vélindisbólga/ kyngingartregða/ kyngingarsársauki (G3/4: 0,6%); Kviðverkir Meltingaróþægindi; Blæðingar í meltingarvegi (G3/4: 0,6%)	
Húð og undirhúð	Hárlos (G3/4: 10,9%)	Útbrot með kláða; Húðþurrkur; Húðflögnun (G3/4: 0,6%)	
Stoðkerfi og stoðvefur		Vöðvaþrautir (G3/4:0,6%)	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Svefnhöfgi (G3/4: 3,4%) Hiti (G3/4: 0,6%); Vökvasöfnun; Bjúgur		
Rannsóknaniðurstöður		Þyngdaraukning	

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

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

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir	Sjaldgæfar aukaverkanir
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 tárarennsli	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 og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)
Greint hefur verið frá öðrum frumkomnum krabbameinum (tíðni ekki þekkt) m.a. non-Hodgkins eitilæxli í tengslum við dócetaxel þegar það er gefið ásamt öðrum krabbameinsmeðferðum sem þekkt er að tengist öðrum frumkomnum krabbameinum. Greint hefur verið frá bráðu kyrningahvítblæði og mergmisþroska (tíðni ekki þekkt) í lykilrannsóknum á brjóstakrabbameini með TAC samsettri meðferð.

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

Ónæmiskerfi
Skýrt hefur verið frá nokkrum tilvikum um bráðaofnæmislost, stundum banvænum.
Tilkynnt hefur verið um ofnæmisviðbrögð (tíðni ekki þekkt) við dócetaxeli hjá sjúklingum sem áður hafa fengið ofnæmisviðbrögð við paclitaxeli.

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

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

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

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

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

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti
Mjög sjaldan hefur verið skýrt frá bráðu andnauðarheilkenni (acute respiratory distress syndrome) og tilvikum um millivefslungnabólgu/lungnabólgu, millivefslungnasjúkdóm, bandvefsmyndun í lungum (pulmonary fibrosis) og öndunarbilun, sem í sumum tilvikum 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 garna og ristilbólgu, þar á meðal ristilbólgu, ristilbólgu vegna blóðþurrðar og garna- og ristilbólgu af völdum daufkyrningafæðar, hugsanlega banvænni (tíðni ekki þekkt).
Mjög sjaldan hefur verið greint frá vessaþurrð vegna vökvataps frá görnum, þar á meðal vegna garna og ristilbólgu og gatmyndunar í meltingarvegi. Skýrt hefur verið frá garnastíflu og þarmateppu, en það er mjög sjaldgæft.

Lifur og gall
Örsjaldan hefur verið greint frá lifrarbólgu, stundum banvænni, einkum hjá sjúklingum sem eru fyrir með lifrarsjúkdóm.

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

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

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

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

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

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

4.9 Ofskömmtun

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishemjandi efni, plöntualkalóíðar og önnur náttúruleg lyf, taxön (Taxanes), ATC flokkur: L01CD02.

Verkunarháttur

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

Í *in vitro* rannsóknum hefur komið í ljós að dócetaxel eyðileggur örpíplukerfi 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 péttni 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, sem er táknað með geni sem veldur fjöllyfjamótstöðu (multidrug resistance gene). *In vivo* er virkni dócetaxels óháð meðferðarmynstri og í tilraunum hefur komið í ljós að það hefur breiðvirka frumudrepandi verkun gegn ígræddum langt gengnum æxlum úr músum og mönnum.

Klínísk verkun og öryggi

Brjóstakrabbamein

Dócetaxel gefið ásamt doxórúbisíni og cýklófosfamíði: viðbótarmeðferð

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

Upplýsingar úr fjölsetra, opinni slembivalsrannsókn styðja notkun dócetaxels sem viðbótarmeðferð hjá sjúklingum á aldrinum 18 til 70 ára með skurðtækt brjóstakrabbamein sem breiðst hefur til eitla og KPS ≥ 80%. Eftir flokkun í samræmi við fjölda jákvæðra eitla (1-3, 4+) var 1.491 sjúklingi raðað með slembivali og fengu þeir annaðhvort dócetaxel 75 mg/m^2, sem gefið var 1 klst. eftir gjöf 50 mg/m^2 af doxórúbisíni og 500 mg/m^2 af cýklófosfamíði (TAC hópur) eða 50 mg/m^2 af doxórúbisíni og í kjölfar þess 500 mg/m^2 af flúoróúrasíli og 500 mg/m^2 af cýklófosfamíði (FAC hópur). Báðar lyfjameðferðir voru gefnar einu sinni á 3 vikna fresti í 6 meðferðarlotum. Dócetaxel var gefið með innrennsli á 1 klst., öll önnur lyf voru gefin með inndælingu í bláæð á degi 1. G-CSF var gefið sem seinni forvörn sjúklingum sem fengu alvarlega daufkyrningafæð (daufkyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita, langvarandi daufkyrningafæð eða sýkingu). Sjúklingum í TAC hópnum var gefið fyrirbyggjandi sýklalyf, cíprófloxacín 500 mg til inntöku tvisvar sinnum á dag í 10 daga og var lyfjagjöf hafin á degi 5 í hverri meðferðarlotu eða sambærilegt lyf. Eftir að síðustu meðferðarlotu með krabbameinslyfjum lauk var sjúklingum, sem voru með jákvæða estrógen og/eða prógesterón viðtaka, gefið 20 mg af tamoxífeni daglega í allt að 5 ár í báðum meðferðarhópunum. Til viðbótar var geislameðferð beitt í samræmi við leiðbeiningar sem voru í gildi á þeim stofnunum sem tóku þátt í rannsókninni og var hún notuð á 69% þeirra sjúklinga, sem fengu TAC og á 72% þeirra sjúklinga, sem fengu FAC. Gerðar voru tvær milligreiningar (interim analysis) og ein lokagreining. Fyrri milligreiningin var ráðgerð 3 árum eftir þann dag sem helmingur þeirra sem skráðir voru í rannsóknina höfðu lokið þátttöku. Seinni milligreiningin var gerð eftir að greint hafði verið frá í heild 400 tilvikum sjúkdómsfrírrar lifunar, sem varð til þess að miðgildi eftirfylgni var 55 mánuðir. Lokagreiningin var gerð þegar allir sjúklingar höfðu mætt í 10 ára eftirfylgniheimsókn (nema þeir hefðu áður náð sjúkdómsfrírri lifun eða ekki hefði verið hægt að hafa upp á þeim til eftirfylgni). Sjúkdómsfrí lifun var aðalendapunktur og heildarlifun var aukaendapunktur.

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

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

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

		Lifun án sjúkdóms			Heildarlifun		
Undirhópar	**Fjöldi sjúklinga**	**Áhættu-hlutfall***	**95% CI**	**p =**	**Áhættu-hlutfall***	**95% CI**	**p =**
Fjöldi jákvæðra eitla							
Alls	745	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020
1-3	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
4+	278	0,8387	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,12	0,2746

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

<u>Sjúklingar með skurðtækt brjóstakrabbamein, sem ekki hefur breiðst út til eitla, sem uppfylla skilyrði fyrir krabbameinslyfjameðferð</u> (GEICAM 9805)

Upplýsingar úr fjölsetra, opinni rannsókn með slembivali styður notkun dócetaxels sem viðbótarmeðferðar hjá sjúklingum með skurðtækt brjóstakrabbamein sem hefur ekki breiðst út til eitla og sem uppfylla skilyrði fyrir því að fá krabbameinslyfjameðferð. Valdir voru 1.060 sjúklingar með slembivali og fengu þeir annaðhvort dócetaxel 75 mg/m^2 gefið 1 klst. eftir meðferð með doxórúbisíni 50 mg/m^2 og cýklófosfamíði 500 mg/m^2 (539 sjúklingar í TAC hópi) eða doxórúbisín 50 mg/m^2 ásamt flúoróúrasíli 500 mg/m^2 og cýklófosfamíði 500 mg/m^2 í kjölfarið (521 sjúklingur í FAC hópi) sem viðbótarmeðferð við skurðtæku brjóstakrabbameini sem hafði ekki breiðst út til eitla hjá þeim sem voru í mikilli hættu á að fá bakslag samkvæmt 1998 St. Gallen viðmiðum (æxlisstærð >2 cm og/eða ER og PR neikvæð æxli og/eða háa vefjafræði-/skimunargráðu (gráðu 2 til 3) og/eða aldur <35 ár). Báðar meðferðirnar voru gefnar á þriggja vikna fresti í 6 meðferðarlotum. Dócetaxel var gefið með 1 klst. innrennsli. Öll önnur lyf voru gefin í bláæð á 1. degi á þriggja vikna fresti. Fyrirbyggjandi grunnmeðferð með G-CSF var sett sem skilyrði í TAC hópnum eftir að 230 sjúklingar höfðu verið valdir með slembivali. Tíðni daufkyrningafæðar af gráðu 4, daufkyrningafæðar með hita og sýkingar í tengslum við daufkyrningafæð var lægri hjá sjúklingum sem höfðu fengið fyrirbyggjandi grunnmeðferð með G-CSF (sjá kafla 4.8). Eftir síðustu meðferðarlotuna með krabbameinslyfjum fengu sjúklingar í báðum hópunum, sjúklingar með ER jákvæð og/eða PgR jákvæð æxli, tamoxifen 20 mg einu sinni á sólarhring í allt að 5 ár. Viðbótargeislameðferð var gefin samkvæmt viðurkenndum leiðbeiningum hjá viðkomandi stofnun á hverjum stað og fengu 57,3% sjúklinga sem höfðu fengið TAC og 51,2% sjúklinga sem höfðu fengið FAC viðbótargeislameðferð.

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

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

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

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

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

Greining á undirhópum-Viðbótarmeðferð í rannsókn á sjúklingum með brjóstakrabbamein sem hefur ekki breiðst út til eitla
(greining samkvæmt meðferðaráætlun (Intent to Treat Analysis))

Undirhópar	**Fjöldi sjúklinga í TAC hópi**	**Lifun án sjúkdóms**	
		Áhættuhlutfall*	**95% CI**
Alls	539	0,68	0,49-0,93
Aldurshópur 1			
<50 ára	260	0,67	0,43-1,05
≥50 ára	279	0,67	0,43-1,05
Aldurshópur 2			
<35 ára	42	0,31	0,11-0,89
≥35 ára	497	0,73	0,52-1,01
Staða hormónaviðtaka			
Neikvæð	195	0,7	0,45-1,1
Jákvæð	344	0,62	0,4-0,97
Stærð æxlis			
≤2 cm	285	0,69	0,43-1,1
>2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Vefjafræðigráða			
Gráða 1 (þ.m.t. óskilgreind gráða)	64	0,79	0,24-2,6
Gráða 2	216	0,77	0,46-1,3
Gráða 3	259	0,59	0,39-0,9
Staða tíðablæðinga			
Fyrir tíðahvörf	285	0,64	0,40-1
Eftir tíðahvörf	254	0,72	0,47-1,12

*áhættuhlutfall (TAC/FAC) minna en 1gefur til kynna að TAC samsettri meðferð fylgi lengri lifun án sjúkdóms samanborið við FAC samsetta meðferð.

Framreiknun á lifun án sjúkdóms í undirhópum sjúklinga sem uppfylla viðmið um 2009 St. Gallen krabbameinslyfjameðferð – (ITT hópar) var framkvæmd og er birt hér fyrir neðan

	TAC	**FAC**	**Áhættuhlutfall (TAC/FAC)**	
Undirhópar	(n=539)	(n=521)	(95% CI)	**p-gildi**
Uppfyllt skilyrði ábendingar fyrir krabbameinslyfjameðferð[a]				
Nei	18/214 (8,4%)	26/227 (11,5%)	0,796 (0,434 - 1,459)	0,4593
Já	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0,606 (0,42 - 0,877)	0,0072

TAC = dócetaxel, doxórúbisín og cýklófosfamíð
FAC = 5-flúoróúrasíl, doxórúbisín og cýklófosfamíð
CI =öryggisbil; ER = estrogen viðtaki

PR = progesteron viðtaki
[a] ER/PR-neikvæð eða Gráða 3 eða æxlisstærð >5 cm

Við áætlun áhættuhlutfalls var notast við Cox hlutfallslegt áhættulíkan með meðferðarhóp sem meginþáttinn.

Dócetaxel gefið eitt sér

Gerðar hafa verið tvær 3. stigs samanburðarrannsóknir með slembivali, þar sem ráðlagður skammtur af dócetaxeli, 100 mg/m^2 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 antracýklínum án árangurs.

Hjá sjúklingum, sem höfðu verið meðhöndlaðir með alkýlerandi efnum án árangurs, var gerður samanburður á dócetaxeli og doxórúbisíni (75 mg/m^2 á þriggja vikna fresti). Dócetaxel hafði hvorki áhrif á heildarlíftíma (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 stytti þann tíma sem leið þar til áhrif á æxlið komu fram (12 vikur samanborið við 23 vikur, p = 0,007). Þrír sjúklingar (2%) sem fengu dócetaxel urðu að hætta meðferð vegna vökvasöfnunar en 15 sjúklingar (9%) sem fengu doxórúbisín urðu að hætta meðferð vegna eiturverkana á hjarta (þrír sjúklingar dóu vegna hjartabilunar).

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

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

Opin, fjölsetra, 3. stigs rannsókn með slembivali var gerð til að bera saman meðferð með dócetaxeli einu sér og paclitaxeli við meðferð á langt gengnu brjóstakrabbameini hjá sjúklingum þar sem antracýklín hafði verið notað við fyrri meðferð. Alls var 449 sjúklingum raðað með slembivali og fengu þeir annaðhvort 100 mg/m^2 skammt af dócetaxeli einu sér, sem gefið var með innrennsli á 1 klst. eða 175 mg/m^2 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 aðalendapunkt, þ.e. hlutfall heildarsvörunar (32% borið saman við 25%, p = 0,10), jók dócetaxel miðgildi þess tíma þar til sjúkdómurinn tók að versna (24,6 vikur borið saman við 15,6 vikur; p < 0,01) og miðgildi lifunar (15,3 mánuðir borið saman við 12,7 mánuði; p = 0,03). Fleiri aukaverkanir af gráðu 3/4 sáust hjá þeim, sem fengu dócetaxel eitt sér (55,4%) samanborið við þá sem fengu paclitaxel (23,0%).

Dócetaxel gefið ásamt doxórúbisíni

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

- Tími þar til sjúkdómurinn versnaði (TTP (time to progression)) var marktækt lengri hjá AT hópnum samanborið við AC hópinn, p = 0,0138. Miðgildi TTP var 37,3 vikur (95%CI :33,4-42,1) hjá AT hópnum og 31,9 vikur (95 %CI :27,4 - 36,0) hjá AC hópnum.

- Heildarsvörun (ORR (overall response rate)) var marktækt meiri hjá AT hópnum samanborið við AC hópinn, p = 0,009. ORR var 59,3 % (95 %CI : 52,8 - 65,9) hjá AT hópnum samanborið við 46,5 % (95 %CI : 39,8 - 53,2) hjá AC hópnum.

Í þessari rannsókn var tíðni alvarlegrar daufkyrningafæðar meiri hjá AT hópnum en hjá AC hópnum (90% samanborið við 68,6%), einnig daufkyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita (33,3% samanborið við 10%), sýking (8% samanborið við 2,4%), niðurgangur (7,5% samanborið við 1,4%), þróttleysi (8,5% samanborið við 2,4%) og verkir (2,8% samanborið við 0%). Á hinn bóginn var tíðni alvarlegs blóðleysis meiri hjá AC hópnum en hjá AT hópnum (15,8% samanborið við 8,5%) og auk þess var tíðni alvarlegra eiturverkana á hjarta meiri: Hjartabilun (3,8% samanborið við 2,8%), heildarminnkun fráfallsbrots vinstra slegils (LVEF) ≥ 20% (13,1% samanborið við 6,1%), heildar minnkun LVEF ≥ 30% (6,2% samanborið við 1,1%). Einn sjúklingur úr AT hópnum lést vegna eiturverkana (vegna hjartabilunar) og 4 sjúklingar úr AC hópnum (einn vegna sýklasóttarlosts og þrír vegna hjartabilunar).
Lífsgæði voru metin í báðum hópunum samkvæmt EORTC spurningalista og voru niðurstöður sambærilegar og stöðugar meðan á meðferð stóð svo og við eftirfylgni.

Dócetaxel gefið ásamt trastuzumabi

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

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

*TTP = time to progression= tími þar til sjúkdómur versnar; „ne" táknar að ekki var hægt að meta niðurstöðu eða hún hafði ekki enn náðst.
[1]Greining að fullu ákveðin samkvæmt meðferðaráætlun („intent-to-treat")
[2] Áætlað miðgildi lifunar

Dócetaxel gefið ásamt capecítabíni

Gögn úr einni 3. stigs klínískri, fjölsetra, samanburðarrannsókn með slembivali styður notkun dócetaxels ásamt capecítabíni til meðferðar á sjúklingum með langt gengið brjóstakrabbamein sem er staðbundið eða með meinvörpum þegar ekki hefur fengist svörun við annarri krabbameinslyfja-meðferð, þar með talið antrasýklíni. Í þessari rannsókn voru 255 sjúklingar, sem valdir voru með slembivali, meðhöndlaðir með dócetaxeli (75 mg/m^2 voru gefin með innrennsli í bláæð á 1 klst. á 3 vikna fresti) og capecítabíni (1.250 mg/m^2 tvisvar sinnum á dag í 2 vikur og síðan var 1 viku hvíld).

256 sjúklingar, sem valdir voru með slembivali, voru meðhöndlaðir með dócetaxeli einu sér (100 mg/m^2 voru gefin með innrennsli í bláæð á 1 klst. á 3 vikna fresti). Þeir sem voru í dócetaxel + capecítabín hópnum lifðu lengur (p = 0,0126). Miðgildi lifunar var 442 dagar (dócetaxel + capecítabín) samanborið við 352 daga (dócetaxel eitt sér). Heildarsvörunartíðni í þýðinu sem var allt slembivalið (að mati rannsakanda) var 41,6% (dócetaxel + capecítabín) samanborið við 29,7% (dócetaxel eitt sér); p = 0,0058. Sá tími sem leið þar til sjúkdómurinn versnaði var lengri hjá þeim, sem voru í dócetaxel + capecítabín hópnum (p < 0,0001). Miðgildi þess tíma þar til sjúkdómurinn versnaði var 186 dagar (dócetaxel + capecítabín) samanborið við 128 daga (dócetaxel eitt sér).

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

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

Í 3. stigs rannsókn, sem gerð var á sjúklingum sem höfðu áður fengið meðferð, var sá tími sem leið þar til sjúkdómurinn versnaði (12,3 vikur samanborið við 7 vikur) sem og heildarlíftími marktækt lengri hjá þeim sem gefið var dócetaxel 75 mg/m^2 samanborið við þá sem fengu bestu stuðningsmeðferð. Hlutfall 1árs lifunar þeirra sem fengu dócetaxel var marktækt hærra (40%) en þeirra sem fengu bestu stuðningsmeðferð (16%). Sjúklingar sem meðhöndlaðir voru með 75 mg/m^2 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 sem höfðu ekki áður fengið krabbameinslyfjameðferð við þessum sjúkdómum, skipt með slembivali og gefið dócetaxel (T) 75 mg/m^2 með innrennsli á 1 klst. sem var strax fylgt eftir með cisplatíni (Cis) 75 mg/m^2 gefnu á 30-60 mínútum á þriggja vikna fresti (TCis); dócetaxel 75 mg/m^2 gefið með innrennsli á 1 klst. ásamt karbóplatíni (AUC 6 mg/ml.mín.) gefnu á 30-60 mínútum á 3 vikna fresti, eða gefið var vínórelbín (V) 25 mg/m^2 á 6-10 mínútum daga 1, 8, 15, 22 og fylgt eftir með cisplatíni 100 mg/m^2 sem gefið var fyrsta dag hverrar meðferðarlotu og endurtekið á 4 vikna fresti (VCis).

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

	TCis n = 408	VCis n = 404	Tölfræðileg greining
Heildarlifun (Aðalendapunktur): 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 endapunktar náðu til breytinga á verkjum, heildarbreytinga á lífsgæðum samkvæmt EuroQoL-5D, einkennakvarða lungnakrabbameins (Lung Cancer Symptom Scale) og breytinga á Karnosfky heilsukvarða (KPS). Niðurstöður þessara endapunkta var til stuðnings niðurstöðum aðalendapunkts.

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

Blöðruhálskirtilskrabbamein

Blöðruhálskirtilskrabbamein með meinvörpum sem svarar ekki hormónahvarfsmeðferð

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

- Dócetaxel 75 mg/m^2 gefið á 3 vikna fresti í 10 meðferðarlotur.
- Dócetaxel 30 mg/m^2 gefið vikulega fyrstu 5 vikurnar á 6 vikna tímabili í 5 meðferðarlotur.
- Mítoxantrón 12 mg/m^2 gefið á 3 vikna fresti í 10 meðferðarlotur.

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 mítoxantróni. Aukning á lifun sem sást hjá þeim hópi sem fékk dócetaxel vikulega var ekki tölfræðilega marktæk í samanburði við þá sem fengu mítoxantrón. 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	Mítoxantrón gefið á 3 vikna fresti
Fjöldi sjúklinga	335	334	337
Miðgildi lifunar (mánuðir)	18,9	17,4	16,5
95% Cl	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
Áhættuhlutfall	0,761	0,912	--
95% Cl	(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% Cl	(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% Cl	(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% Cl	(17,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
p-gildi*	0,1112	0,5853	--

†Lagskipt raðprófanaskrá
*Upphaf tölfræðilegrar marktækni = 0,0175
**Blöðruhálskirtils sértækur mótefnavaki

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

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

Hormónaháð blöðruhálskirtilskrabbamein með meinvörpum

STAMPEDE rannsóknin

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

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

Dócetaxel var gefið í samsetningu með prednisóni eða prednisóloni 5 mg tvisvar sinnum á dag, samfellt.
Á meðal 1.776 sjúklinganna sem var slembiraðað voru 1.086 (61%) með sjúkdóm með meinvörpum, 362 fengu dócetaxel ásamt hefðbundinni meðferð, 724 fengu eingöngu hefðbundna meðferð.

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

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

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

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

[a] p-gildið var reiknað út frá prófi á sennileikahlutfalli og aðlagað fyrir alla lagskipta þætti (fyrir utan setur og fyrirhugaða hormónameðferð) og lagskipt eftir tímabili rannsóknar

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

CHAARTED rannsóknin

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

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

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

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

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

Endapunktur	Dócetaxel + andrógenbælandi meðferð	Eingöngu andrógenbælandi meðferð
Fjöldi sjúklinga	397	393
Miðgildi heildarlifunar (mánuðir)		
Allir sjúklingar	57,6	44,0
95% CI	49,1-72,8	34,4-49,1
Aðlagað áhættuhlutfall	0.61	--
95% CI	(0,47-0,80)	--
p-gildi[a]	0,0003	--
Lifun án versnunar sjúkdóms		
Miðgildi (mánuðir)	19,8	11.6
95% CI	16,7-22,8	10.8-14.3
Aðlagað áhættuhlutfall	0,60	--
95% CI	0,51-0,72	--
p-gildi*	P<0,0001	--
PSA svörun** eftir 6 mánuði – N(%)	127 (32,0)	77 (19.6)
p-gildi[a]*	<0,0001	--
PSA svörun** eftir 12 mánuði – N(%)	110 (27,7)	66 (16.8)
p-gildi[a]*	<0,0001	--
Tími að blöðruhálskirtilskrabbameini sem svarar ekki hormónahvarfsmeðferð[b]		
Miðgildi (mánuðir)	20,2	11,7
95% CI	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Aðlagað áhættuhlutfall	0,61	--
95% CI	(0,51-0,72)	--
p-gildi[a]*	<0,0001	--
Tími að klínískri versnun[c]		
Miðgildi (mánuðir)	33,0	19,8
95% CI	(27,3-41,2)	(17,9-22,8)
Aðlagað áhættuhlutfall	0,61	--
95% CI	(0,50-0,75)	--
p-gildi[a]*	<0,0001	--

[a] Breytur fyrir tíma að tilviki: Lagskipt log-rank próf.
Breytur fyrir svörunartíðni: Fishers Exact próf.
* p-gildi fyrir lýsandi markmið.
** PSA svörun: svörun fyrir sértækan mótefnavaka blöðruhálskirtils (Prostate-Specific Antigen response): PSA gildi sem mælist <0.2 ng/ml í tveimur mælingum í röð sem eru gerðar með að minnsta kosti 4 vikna millibili.

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

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

Kirtilkrabbamein í maga

Fjölsetra, opin rannsókn með slembivali var gerð til að meta öryggi og verkun dócetaxels við meðferð hjá sjúklingum með kirtilkrabbamein í maga með meinvörpum, þar með talið kirtilkrabbamein á mótum maga og vélindis, sem höfðu ekki áður fengið meðferð með krabbameinslyfjum við sjúkdómi með meinvörpum. Alls voru 445 sjúklingar, sem voru með KPS > 70, meðhöndlaðir annaðhvort með

dócetaxeli (T) (75 mg/m^2 á degi 1) ásamt cisplatíni (C) (75 mg/m^2 á degi 1) og 5-flúoróúrasíli (F) (750 mg/m^2 á dag í 5 daga) eða með cisplatíni (100 mg/m^2 á degi 1) og 5-flúoróúrasíli (1.000 mg/m^2 á dag í 5 daga). Lengd meðferðarlotu var 3 vikur fyrir þá sem fengu TCF og 4 vikur fyrir þá sem fengu CF. Miðgildi þess fjölda meðferðarlota sem gefnar voru sjúklingum var 6 (á bilinu 1-16) hjá þeim sem fengu TCF samanborið við 4 (á bilinu 1-12) hjá þeim sem fengu CF. Tíminn þar til sjúkdómurinn versnaði (TTP) var aðalendapunktur. Hættan á því að sjúkdómurinn versnaði minnkaði um 32,1% og var tengdur marktækt lengri TTP (p = 0,0004) sem var betri í TCF-hópnum. Heildarlifun var einnig marktækt lengri (p = 0,0201) sem var meiri í TCF-hópnum og hætta á dauðsfalli minnkaði um 22,7%. Niðurstöður verkunar eru dregnar saman í eftirfarandi töflu:

Verkun dócetaxels við meðferð sjúklinga með kirtilkrabbamein í maga

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

* Ólagskipt raðprófanaskrá

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

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

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

Krabbamein á höfði og hálsi

- Upphafskrabbameinslyfjameðferð og geislameðferð í kjölfarið (TAX 323)

Öryggi og verkun dócetaxels við upphafsmeðferð hjá sjúklingum með flöguþekjukrabbamein á höfði og hálsi (SCCHN) var metið í III. stigs, fjölsetra, opinni, slembivals rannsókn (TAX 323). Í þeirri rannsókn var 358 sjúklingum, með óskurðtækt, staðbundið langt gengið krabbamein á hálsi og höfði og WHO frammistöðumat 0 eða 1, skipt í tvo meðferðararma með slembivali. Sjúklingar í dócetaxel arminum fengu dócetaxel (T) 75 mg/m^2, síðan cisplatíni (P) 75 mg/m^2 og í kjölfarið 750 mg/m^2 á sólarhring af 5-flúoróúrasíli (F), með stöðugu innrennsli í 5 sólarhringa. Þessi meðferð var endurtekin á 3 vikna fresti í 4 meðferðarlotum, svo framarlega sem það mátti að minnsta kosti merkja smá svörun

(≥ 25% minnkun á tvívíddarmælingum á stærð æxlisins) eftir tvær meðferðarlotur. Í lok krabbameinslyfjameðferðarinnar, eftir lágmark 4 vikna hlé og hámark 7 vikna hlé, fengu þeir sjúklingar sem ekki höfðu fengið versnun á sjúkdómi, geislameðferð í 7 vikur samkvæmt gildandi leiðbeiningum á viðkomandi stofnun (TPF/RT). Sjúklingar í samanburðararmi fengu 100 mg/m^2 cisplatín (P) og í kjölfarið 1.000 mg/m^2 á sólarhring af 5-flúoróúrasíli (F), með stöðugu innrennsli í 5 sólarhringa. Þessi meðferð var endurtekin á 3 vikna fresti í 4 meðferðarlotum, svo framarlega sem það mátti að minnsta kosti merkja smá svörun (≥ 25% minnkun á tvívíddarmælingum á stærð æxlisins) eftir tvær meðferðarlotur. Í lok krabbameinslyfjameðferðarinnar, eftir lágmark 4 vikna hlé og hámark 7 vikna hlé, fengu þeir sjúklingar, sem ekki höfðu fengið versnun á sjúkdómi, geislameðferð í 7 vikur samkvæmt gildandi leiðbeiningum á viðkomandi stofnun (PF/RT). Staðbundin geislameðferð var gefin annaðhvort á venjulegan hátt (1,8 Gy-2,0 Gy, einu sinni á dag, fimm daga vikunnar þar til heildarskammtur var 66-70 Gy) eða hraðmeðferð (accelerated) /stórir (hyperfractionated) geislaskammtar (tvisvar á dag, með að minnsta kosti 6 klst. millibili, 5 daga vikunnar). Ráðlagður heildargeislaskammtur í hraðmeðferð var 70 Gy og 74 Gy við háskammtageislameðferð. Heimilt var að fjarlægja æxli með skurðaðgerð eftir krabbameinslyfjameðferðina, hvort sem var fyrir eða eftir geislameðferð. Sjúklingarnir í TPF arminum fengu fyrirbyggjandi sýklalyfjameðferð með ciprófloxasíni 500 mg til inntöku tvisvar á dag í 10 daga sem byrjaði á 5. degi hverrar meðferðarlotu, eða samsvarandi sýklalyfjameðferð.

Aðalendapunktur þessarar rannsóknar, lifun án versnunar sjúkdóms, var marktækt lengri í TPF arminum en PF arminum, p = 0,0042 (miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms: 11,4 mánuðir hjá TPF armi og 8,3 mánuðir hjá PF armi) þar sem miðgildi heildareftirfylgnitíma var 33,7 mánuðir. Miðgildi heildarlifunar var einnig marktækt hærra hjá TPF arminum en hjá PF arminum (miðgildi heildarlifunar: 18,6 mánuðir í TPF arminum á móti 14,5 mánuðum í PF arminum) með 28% lækkun á dánartíðni, p = 0,0128. Niðurstöður um verkun eru sýndar í töflunni hér fyrir neðan:

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

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

Áhættuhlutfall (95% CI) **p-gildi	0,72 (0,52-0,99) 0,0457

Áhættuhlutfall undir 1 dócetaxel + cisplatín +5-FU meðferðinni í vil
* Cox-módel (aðlagað miðað við frumæxlisstað, klínískan mælikvarða æxlis (T) og eitla (N) og frammistöðumat á WHO kvarða
** Log rank próf
*** Chi-square próf

Mælistærðir lífsgæða

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

Mælistærðir klínísks ávinnings

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

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

Öryggi og verkun dócetaxels við upphafsmeðferð hjá sjúklingum með staðbundið, langt gengið flöguþekjukrabbamein á höfði og hálsi (SCCHN) var metið í III. stigs, fjölsetra, opinni, slembivals rannsókn (TAX 324). Í þessari rannsókn var 501 sjúklingi, með staðbundið langt gengið krabbamein á hálsi og höfði og WHO frammistöðumat 0 eða 1, skipt í tvo meðferðararma með slembivali. Sjúklingaþýðið samanstóð af sjúklingum með tæknilega óskurðtækan sjúkdóm, sjúklingum þar sem litlar líkur voru á bata með skurðaðgerð og sjúklingum þar sem stefnt var að varðveislu líffæra. Mat á verkun og öryggi fól eingöngu í sér lifun fram að endapunkti og ekki var haft reglulegt eftirlit með varðveislu líffæra. Sjúklingar í dócetaxel arminum fengu dócetaxel (T) 75 mg/m^2 með innrennsli á degi 1, síðan cisplatín (P) 100 mg/m^2, gefið sem innrennsli í 30 mínútur til 3 klst. og í kjölfarið 1.000 mg/m^2 á sólarhring af 5-flúoróúrasíli (F), með stöðugu innrennsli frá degi 1 til 4. Þessi meðferð var endurtekin á 3 vikna fresti í 3 meðferðarlotum. Allir sjúklingar sem höfðu ekki versnandi sjúkdóm áttu að fá krabbameinslyfja- og geislameðferð (chemoradiotherapy, CRT) samkvæmt rannsóknaráætlun (TPF/CRT). Sjúklingar í samanburðararmi fengu 100 mg/m^2 cisplatín (P) gefið sem innrennsli í 30 mínútur til 3 klst. á degi 1 og í kjölfarið 1.000 mg/m^2 á sólarhring af 5-flúoróúrasíli (F), með stöðugu innrennsli frá degi 1 til 5. Þessi meðferð var endurtekin á 3 vikna fresti í 3 meðferðarlotum. Allir sjúklingar sem höfðu ekki versnandi sjúkdóm fengu krabbameinslyfja- og geislameðferð (CRT) samkvæmt rannsóknaráætlun (PF/CRT).
Sjúklingar í báðum meðferðarörmum áttu að fá 7 vikna meðferð með CRT í kjölfar upphafs-krabbameinslyfjameðferðar eftir að liðnar eru að lágmarki 3 vikur og að hámarki 8 vikur frá því að síðasta meðferðarlota hófst (dagur 22 til dagur 56 í síðustu meðferðarlotunni). Meðan á geislameðferð stóð var karbóplatín (AUC 1,5) gefið vikulega sem innrennsli á 1 klst., ekki voru gefnir fleiri en 7 skammtar. Geislunin var gefin með háspennutæki (megavoltage equipment) einu sinni á dag (2 Gy á dag, 5 daga vikunnar í 7 vikur, heildarskammtur 70-72 Gy). Heimilt var að skera upp á frumæxlisstað (primary site) og/eða hálsi hvenær sem var eftir CRT. Allir sjúklingarnir í dócetaxel arminum fengu fyrirbyggjandi sýklalyfjameðferð. Aðalendapunktur þessarar rannsóknar, heildarlifun, var marktækt lengri (log-rank próf, p = 0,0058) hjá þeim sem fengu dócetaxel en PF arminum (miðgildi heildarlifunar: 70,6 mánuðir hjá TPF armi og 30,1 mánuðir hjá PF armi) með 30% lækkun á dánartíðni borið saman við PF (áhættuhlutfall (HR) = 0,70, 95% öryggismörk (CI) = 0,54-0,90) þar sem miðgildi heildareftirfylgnitíma var 41,9 mánuðir. Annar endapunktur, lifun án versnunar, sýndi 29% lægri líkur á versnun eða dauðsfalli og 22 mánaða lengri lifun án versnunar (35 mánuðir fyrir TPF og 13,1 fyrir

PF). Þetta var einnig tölfræðilega marktækt með áhættuhlutfall 0,71; 95% CI 0,56-0,90; log-rank próf p = 0,004. Niðurstöður um verkun eru sýndar í töflunni hér fyrir neðan:

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

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

Áhættuhlutfall undir 1 dócetaxel + cisplatín +flúoróúrasíl meðferðinni í vil
* Óleiðrétt log rank próf
** Óleiðrétt log rank próf, ekki leiðrétt fyrir endurteknum samanburðum (multiple comparions)
*** Chi-square próf, ekki leiðrétt fyrir endurteknum samanburðum (multiple comparions)
NA: Á ekki við

Börn

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

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Lyfjahvörf dócetaxels hafa verið rannsökuð hjá krabbameinssjúklingum eftir gjöf 20-115 mg/m^2 í 1. stigs rannsóknum. Lyfjahvörf dócetaxels eru ekki skammtaháð og samrýmast þriggja hólfa lyfjahvarfalíkani með helmingunartíma 4 mín., 36 mín. og á milli 11,1 klst. og 17,5 klst. fyrir α-, β- og γ-(loka-)fasana, á allt að 24 klst. tímabili. Í viðbótarrannsókn þar sem mat var lagt á lyfjahvörf dócetaxels hjá sjúklingum við svipaða skammta (75 – 100 mg/m^2) en á lengra tímabili (í 22 daga) reyndist endanlegur meðalhelmingunartími brotthvarfs vera lengri, sem nam 91 – 120 klst. Síðbúni fasinn er að hluta til vegna þess hversu flæði dócetaxels frá útlægum líkamshlutum er tiltölulega hægt.

Dreifing

Eftir gjöf 100 mg/m^2 dócetaxels með innrennsli á 1 klst. mældist hámarksþéttni í plasma 3,7 µg/ml og var AUC 4,6 klst. µg/ml. Meðalgildi fyrir heildarúthreinsun var 21 l/klst./m^2 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 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 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 (ALAT og ASAT ≥ 1,5 falt yfir efri mörkum meðalgilda og alkalískur fosfatasi ≥ 2,5 falt yfir efri mörkum meðalgilda) var lækkun á heildarúthreinsun að meðaltali 27% (sjá kafla 4.2).

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

Samsett meðferð

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 predinsóni á lyfjahvörf dócetaxels komu í ljós.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Krabbameinsvaldandi áhrif dócetaxels hafa ekki verið rannsökuð.

Í ljós hefur komið að dócetaxel veldur eiturverkunum á erfðaefni fyrir tilstilli mislitunarvaldandi verkunarháttar *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 hvorki til stökkbreytinga í AMES prófi né heldur í CHO/HGPRT gena stökkbreytingaprófi. Þessar niðurstöður eru í samræmi við lyfjafræðilega verkun dócetaxels.

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

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Pólýsorbat 80
Vatnsfrítt etanól
Vatnsfrí sítrónusýra.

6.2 Ósamrýmanleiki

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

6.3 Geymsluþol

Órofið hettuglas
2 ár

Eftir að hettuglasið hefur verið rofið
Hvert hettuglas er einnota og á að nota strax eftir að það hefur verið rofið. Ef það er ekki notað strax eru geymslutími og skilyrði á ábyrgð notanda.

Eftir að lyfinu hefur verið bætt í innrennslispoka
Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að þynna lyfið við stýrðar aðstæður að viðhafðri smitgát og nota lyfið strax. Ef lyfið er ekki notað strax eru geymslutími og geymsluskilyrði á ábyrgð notandans.

Dócetaxel innrennslislausnin er stöðug í 6 klst. eftir að lyfinu hefur verið bætt í innrennslispoka á þann hátt sem ráðlagður er, sé hún geymd við lægri hita en 25°C. Innrennslislausnina á að nota innan 6 klst. (að meðtöldum 1 klst. innrennslistíma í bláæð). Innrennslislausnin má ekki vera í innrennslisbúnaðinum lengur en 6 klst. við 25°C.

Að auki hefur verið sýnt fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan stöðugleika innrennslislausnar, sem útbúin hefur verið á þann hátt sem ráðlagður er, í innrennslispokum sem ekki eru úr PVC, í allt að 48 klst. þegar hún er geymd við hitastig á bilinu 2°C til 8°C.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml innrennslisþykkni, lausn.
Hettuglas úr glæru gleri (gerð I) með *fluorotec plus* (etýlen tetraflúoretýlenfilmu) gúmmítappa og innsigli úr áli og appelsínugulu smelluloki (flip off cap), sem inniheldur 1 ml af innrennslisþykkni.

Docetaxel Accord 80 mg/4 ml innrennslisþykkni, lausn.
Hettuglas úr glæru gleri (gerð I) með *fluorotec plus* (etýlen tetraflúoretýlenfilmu) gúmmítappa og innsigli úr áli og rauðu smelluloki (flip off cap), sem inniheldur 4 ml af innrennslisþykkni.

Docetaxel Accord 160 mg/8 ml innrennslisþykkni, lausn.
Hettuglas úr glæru gleri (gerð I) með *fluorotec plus* (etýlen tetraflúoretýlenfilmu) gúmmítappa og innsigli úr áli og rauðu smelluloki (flip off cap), sem inniheldur 8 ml af innrennslisþykkni.

Hver askja innheldur eitt hettuglas.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

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

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

Undirbúningur lyfjagjafar í bláæð

Blöndun innrennslislausnar
NOTIÐ EKKI önnur dócetaxel lyf sem samanstanda af 2 hettuglösum (innrennslisþykkni og leysir) með þessu lyfi sem samanstendur aðeins af 1 hettuglasi með innrennslisþykkni. Docetaxel Accord 20 mg/1 ml innrennslisþykkni, lausn þarfnast ENGRAR forþynningar með leysi og er tilbúin til að bæta út í innrennslislausnina.

Hvert hettuglas er einnota og á að nota strax.

Ef hettuglösin hafa verið geymd í kæli á að taka þann fjölda pakkninga af Docetaxel Accord innrennslisþykkni, lausn sem nota á úr kælinum og láta standa við lægri hita en 25°C í 5 mínútur fyrir notkun. Það getur verið nauðsynlegt að nota fleiri en eitt hettuglas af Docetaxel Accord innrennslisþykkni, lausn til að fá þann skammt sem sjúklingur þarf.
Draga skal upp við smitgát það magn af Docetaxel Accord innrennslisþykkni, lausn sem þarf með kvarðaðri sprautu með nál af stærð 21G.

Í Docetaxel Accord 20 mg/1 ml hettuglasi er þéttni dócetaxels 20 mg/ml.

Dælið því magni af Docetaxel Accord innrennslisþykkni, lausn sem nota á með einni inndælingu (einni sprautu) í 250 ml innrennslispoka sem inniheldur annaðhvort 5% glúkósalausn eða natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%) til inndælingar.

Ef gefa á stærri skammt en 190 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 milli handanna.

Nota á innrennslispokann innan 6 klukkustunda við lægri hita en 25°C, þar með talið er innrennslið í sjúklinginn sem tekur eina klukkustund.

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

Dócetaxel innrennslislausn er yfirmettuð og því geta kristallar myndast með tímanum. Ef kristallar koma í ljós má ekki nota lausnina og á að fleygja henni.

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spánn

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/769/001
EU/1/12/769/002
EU/1/12/769/003

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 22. maí 2012
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 23. febrúar 2017

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

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

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Pólland

Accord Healthcare single member S.A.
64th Km National Road Athens,
Lamia, Schimatari, 32009,
Grikkland

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

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka 1: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2)

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

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

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

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

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Á ekki við.

VIÐAUKI III

ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml innrennslisþykkni, lausn
dócetaxel

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml af innrennslisþykkni inniheldur 20 mg af dócetaxeli.
Eitt hettuglas með 1 ml af innrennslisþykkni inniheldur 20 mg af dócetaxeli.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: pólýsorbat 80, vatnsfrítt etanól (sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli) og vatnsfrí sítrónusýra.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

VARÚÐ: Tilbúið til að bæta í innrennslislausn.

Til notkunar í bláæð.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Einnota hettuglas.

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 LYF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:
Geymsluþol í innrennslispoka: Sjá fylgiseðilinn.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spánn

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/769/001

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

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

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI Á HETTUGLASI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml sæft innrennslisþykkni
dócetaxel
Til notkunar í bláæð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAÐ

FRUMUDREPANDI LYF

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Docetaxel Accord 80 mg/4 ml innrennslisþykkni, lausn
dócetaxel

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml af innrennslisþykkni inniheldur 20 mg af dócetaxeli.

Eitt hettuglas með 4 ml af innrennslisþykkni inniheldur 80 mg af dócetaxeli.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: pólýsorbat 80, vatnsfrítt etanól (sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli) og vatnsfrí sítrónusýra.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

VARÚÐ: Tilbúið til að bæta í innrennslislausn.

Til notkunar í bláæð.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Einnota hettuglas.

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 LYF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:
Geymsluþol í innrennslispoka: sjá fylgiseðilinn.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spánn

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/769/002

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

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

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI Á HETTUGLASI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Docetaxel Accord 80 mg/4 ml sæft innrennslisþykkni
dócetaxel
Til notkunar í bláæð.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAÐ

FRUMUDREPANDI LYF

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Docetaxel Accord 160 mg/8 ml innrennslisþykkni, lausn
dócetaxel

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml af innrennslisþykkni inniheldur 20 mg af dócetaxeli.
Eitt hettuglas með 8 ml af innrennslisþykkni inniheldur 160 mg af dócetaxeli.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: pólýsorbat 80, vatnsfrítt etanól (sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli) og vatnsfrí sítrónusýra.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

VARÚÐ: Tilbúið til að bæta í innrennslislausn.

Til notkunar í bláæð.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Einnota hettuglas.

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 LYF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

Geymsluþol í innrennslispoka: sjá fylgiseðilinn.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spánn

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/769/003

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

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

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI Á HETTUGLASI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Docetaxel Accord 160 mg/8 ml sæft innrennslisþykkni
dócetaxel
Til notkunar í bláæð.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAÐ

FRUMUDREPANDI LYF

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml innrennslisþykkni, lausn
Docetaxel Accord 80 mg/4 ml innrennslisþykkni, lausn
Docetaxel Accord 160 mg/8 ml innrennslisþykkni, lausn
dócetaxel

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.
- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings á sjúkrahúsi eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn, lyfjafræðing á sjúkrahúsi eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

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

1. Upplýsingar um Docetaxel Accord og við hverju það er notað

Lyfið heitir Docetaxel Accord. Samheiti þess er dócetaxel. Dócetaxel er efni sem unnið er úr nálum ýviðar.
Dócetaxel tilheyrir flokki krabbameinslyfja sem nefnist taxön.

Læknirinn hefur ávísað Docetaxel Accord til meðferðar á brjóstakrabbameini, sérstökum tegundum af lungnakrabbameini (sem eru ekki af smáfrumugerð), krabbameini í blöðruhálskirtli, krabbameini í maga eða krabbameini á höfði og hálsi:
- Til meðferðar á langt gengnu brjóstakrabbameini er dócetaxel ýmist gefið eitt sér eða ásamt doxórúbisíni, trastuzumabi eða capecítabíni.
- Til meðferðar á brjóstakrabbameini á byrjunarstigi má nota dócetaxel ásamt doxórúbisíni og cýklófosfamíði hvort sem það hefur borist til eitla eða ekki.
- Til meðferðar á lungnakrabbameini er hægt að gefa dócetaxel annaðhvort eitt sér eða ásamt cisplatíni.
- Til meðferðar á krabbameini í blöðruhálskirtli er dócetaxel gefið ásamt prednisóni eða prednisólóni.
- Til meðferðar á krabbameini í maga með meinvörpum er dócetaxel gefið ásamt cisplatíni og 5-flúoróúrasíli.
- Til meðferðar á krabbameini á höfði og hálsi er dócetaxel gefið ásamt cisplatíni og 5-flúoróúrasíli.

2. Áður en byrjað er að nota Docetaxel Accord

Ekki má gefa þér Docetaxel Accord

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

Varnaðarorð og varúðarreglur

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

Látið lækninn, sjúkrahúslyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn tafarlaust vita ef þú færð kviðverki eða eymsli, niðurgang, blæðingu úr endaþarmi, blóð í hægðum eða hita. Einkennin geta verið fyrstu merki um alvarlega eiturverkun í meltingarfærum, sem getur verið banvæn. Læknirinn skal sinna þeim tafarlaust.
Látið lækninn, sjúkrahúslyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita ef sjóntruflanir koma fram. Ef sjóntruflanir koma fram, sérstaklega þokusýn, skal tafarlaust fara fram augn- og sjónskoðun.

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

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

Látið lækninn, sjúkrahúslyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn samstundis vita ef fram koma bráð eða versnandi vandamál tengd lungum (hiti, mæði eða hósti). Læknirinn gæti stöðvað meðferðina samstundis.

Áður en lyfið er gefið verður þú beðin(n) um að taka inn steratöflur eins og dexametasón daginn fyrir Docetaxel Accord gjöf og halda því áfram í einn eða tvo daga eftir lyfjagjöf. Þetta er til þess að draga úr ýmsum óæskilegum verkunum sem geta komið fram eftir Docetaxel Accord innrennsli, einkum ofnæmi og vökvauppsöfnun (bólgnar hendur, fætur og fótleggir eða þyngdaraukning).

Meðan á meðferð stendur getur verið að þér verði gefin önnur lyf til að viðhalda fjölda blóðfrumna.

Greint hefur verið frá verulegum húðvandamálum eins og Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudreplosi, bráðu útbreiddu graftarútþoti í tengslum við Docetaxel:
- einkenni Stevens-Johnsons heilkennis/húðþekjudrepsloss geta verið blöðrumyndun, flögnun eða blæðing hvar sem er á húðinni (þar með talið vörum, augum, munni, nefi, kynfærum, höndum eða fótum) með eða án útbrota. Þú getur einnig fengið flensulík einkenni á sama tíma eins og hita, kuldahroll eða vöðvaverki.
- einkenni bráðs útbreidds graftarútþots geta verið rauð, hreistruð útbreidd útbrot með hnúðum undir bólginni húð (þar með talið í húðfellingum, á búk og efri útlimum) og blöðrur ásamt hita.

Ef þú færð veruleg húðviðbrögð eða einhver viðbrögð sem talin eru upp hér á undan skaltu hafa tafarlaust samband við lækninn eða heilbrigðisstarfsmann.

Látið lækninn, sjúkrahúslyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita ef þú ert með nýrnakvilla eða há gildi þvagsýru í blóðinu áður en meðferð með Docetaxel Accord hefst.

Docetaxel Accord inniheldur áfengi. Leitaðu ráða hjá lækninum ef þú þjáist af áfengissýki eða ert með flogaveiki eða skerta lifrarstarfsemi. Sjá einnig kaflann „Docetaxel Accord inniheldur etanól (alkóhól)“ hér að neðan.

Notkun annarra lyfja samhliða Docetaxel Accord

Látið lækninn eða lyfjafræðing á sjúkrahúsi vita um önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils. Þetta er vegna þess að áhrif Docetaxel Accord eða hinna lyfjanna verða ef til vill ekki þau sem búist hafði verið við og auknar líkur er á að aukaverkanir geri vart við sig.
Magn alkóhóls í lyfinu getur haft áhrif á verkun annarra lyfja.

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi

Leitið ráða hjá lækninum áður en lyf eru notuð.

Docetaxel Accord 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 eða í tvo mánuði eftir að meðferð lýkur. Þú verður að nota örugga getnaðarvörn þann tíma sem meðferðin varir og í tvo mánuði eftir að meðferð lýkur vegna þess að dócetaxel getur verið hættulegt ófæddu barni. Ef þú verður barnshafandi meðan á meðferðinni stendur verður þú tafarlaust að segja lækninum frá því.

Þú mátt ekki gefa brjóst meðan á dócetaxel meðferð stendur.

Ef þú ert karlmaður á meðferð með dócetaxeli máttu ekki geta barn og verður að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í allt að fjóra mánuði eftir að meðferð með lyfinu lýkur. Ráðlagt er að leita ráðgjafar varðandi varðveislu á sæði fyrir meðferð vegna þess að dócetaxel getur haft áhrif á frjósemi karla.

Akstur og notkun véla

Magn alkóhóls í lyfinu getur skert hæfni þína til aksturs og stjórnunar véla.
Þú getur fundið fyrir aukaverkunum af notkun lyfsins sem geta skert hæfni þína til aksturs, notkunar áhalda eða véla (sjá kafla 4 Hugsanlegar aukaverkanir). Ef það gerist skaltu ekki aka eða nota áhöld eða vélar nema að ræða það fyrst við lækninn, hjúkrunarfræðinginn eða sjúkrahúslyfjafræðing.

Docetaxel Accord inniheldur etanól (alkóhól)
Docetaxel Accord 20 mg/1 ml inniheldur
Rúmmálsprósentu vatnsfrís etanóls (alkóhóls) sem nemur 50%, þ.e. allt að 395 mg af vatnsfríu etanóli í hverju hettuglasi, samsvarandi 10 ml bjórs eða 4 ml léttvíns.
Docetaxel Accord 80 mg/4 ml inniheldur
Rúmmálsprósentu vatnsfrís etanóls (alkóhóls) sem nemur 50%, þ.e. allt að 1,58 g af vatnsfríu etanóli í hverju hettuglasi, samsvarandi 40 ml bjórs eða 16 ml léttvíns.
Docetaxel Accord 160 mg/8 ml inniheldur
Rúmmálsprósentu vatnsfrís etanóls (alkóhóls) sem nemur 50%, þ.e. allt að 3,16 g af vatnsfríu etanóli í hverju hettuglasi, samsvarandi 79 ml bjórs eða 32 ml léttvíns.

Skaðlegt fyrir áfengissjúklinga.
Þungaðar konur, konur með barn á brjósti, börn og áhættuhópar, t.d. sjúklingar með lifrarsjúkdóma eða flogaveiki, þurfa að hafa í huga að lyfið inniheldur etanól.

Það magn alkóhóls sem er að finna í þessu lyfi kann að hafa áhrif á miðtaugakerfið (þann hluta taugakerfisins sem felur í sér heila og mænu).

3. Hvernig nota á Docetaxel Accord

Heilbrigðisstarfsfólk mun gefa þér Docetaxel Accord.

Ráðlagður skammtur

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.

Lyfjagjöf og íkomuleið

Docetaxel Accord er gefið sem innrennsli í bláæð (til notkunar 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 og svörun þinni við Docetaxel Accord. Vinsamlegast láttu lækninn vita, sér í lagi ef þú færð niðurgang, sár í munn, tilfinningaleysi eða náladofa og hita, og láttu lækninn fá niðurstöðurnar úr blóðprófum. Slíkar upplýsingar gera lækninum 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 dócetaxeli einu sér, eru: fækkun rauðra blóðfrumna eða hvítra blóðfrumna, hárlos, ógleði, uppköst, sár í munni, niðurgangur og þreyta.

Aukaverkanir af völdum dócetaxels geta orðið alvarlegri 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
- spenna fyrir brjósti, erfiðleikar við öndun
- hiti eða kuldahrollur
- bakverkir
- lágur blóðþrýstingur.

Alvarlegra ofnæmi getur komið fram.
Ef þú hefur fengið ofnæmisviðbrögð við paclitaxeli getur þú einnig fengið ofnæmisviðbrögð við dócetaxeli sem geta verið alvarlegri.

Starfsfólk sjúkrahússins mun fylgjast nákvæmlega með heilsufarsástandi þínu meðan á meðferðinni stendur. Segðu því þegar í stað frá því ef þú finnur fyrir einhverjum þessara áhrifa.

Eftirfarandi getur komið fram á milli dócetaxel innrennslisgjafa og tíðni 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 lækninum 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 eða vöðvum
- höfuðverkur
- breytingar á bragðskyni
- bólga í auga eða aukið tárarennsli úr auga
- þroti vegna óeðlilegs vessafrárennslis
- andnauð
- nefrennsli, bólga í hálsi og nefi, hósti

- blóðnasir
- sár í munni
- magaóþægindi, þar með talið ógleði, uppköst og niðurgangur, hægðatregða
- kviðverkir
- meltingartruflanir
- hárlos: í flestum tilvikum ætti hárvöxtur að verða aftur eðlilegur. Í sumum tilvikum (tíðni ekki þekkt) hefur orðið vart við varanlegt hárlos.
- roði og þroti í lófum eða iljum sem getur valdið því að húðin flagni (þetta getur einnig komið fram á handleggjum, andliti eða búknum)
- litabreytingar á nöglum, sem geta losnað
- vöðvaþrautir og verkir, bakverkir eða beinverkir
- breytingar á tíðahring eða tíðateppa
- bjúgur á höndum, fótum, fótleggjum
- þreyta eða inflúensulík einkenni
- þyngdaraukning eða þyngdartap
- sýking í efri öndunarvegi.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):
- hvítsveppasýking í munni
- vessaþurrð
- sundl
- skert heyrn
- lækkun blóðþrýstings, óreglulegur eða hraður hjartsláttur
- hjartabilun
- vélindisbólga
- munnþurrkur
- erfiðleikar eða sársauki við kyngingu
- blæðing
- hækkuðu lifrarensím (því er þörf á reglulegum blóðprófum)
- blóðsykurshækkun
- lækkuð gildi kalíums, kalsíums og/eða fosfats í blóði.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):
- yfirlið
- húðbreytingar, bláæðabólga (bólga í bláæðinni) eða þroti á stungustað
- blóðkekkir
- brátt kyrningahvítblæði og mergmisþroski (tegundir blóðkrabbameins) getur komið fram hjá sjúklingum sem fá dócetaxel ásamt ákveðnum öðrum krabbameinsmeðferðum.

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):
- bólga í ristli, smágirni, sem getur verið banvænt (tíðni ekki þekkt); gatmyndun í meltingarvegi.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum):
- millivefslungnasjúkdómur (bólga í lungum sem veldur hósta og öndunarerfiðleikum. Bólgur í lungum geta einnig myndast þegar dócetaxel meðferð fer fram samhliða geislameðferð)
- lungnabólga (sýking í lungum)
- bandvefsmyndun í lungum (pulmanory fibrosis) (örvefsmyndun og þykknun í lungum sem einkennist af mæði).
- þokusýn vegna bólgu í sjónu í auga (cystoid macular oedema)
- lækkuð gildi natríums og/eða magnesíums í blóði (ójafnvægi í vökva- og saltbúskap líkamans).
- sleglasláttarglöp eða sleglahraðsláttur (kemur fram sem óreglulegur og/eða hraður hjartsláttur, mikil

andnauð, sundl og/eða yfirlið). Sum þessara einkenna geta verið alvarleg. Ef þau koma fram verður þú að láta lækninn tafarlaust vita.
- viðbrögð á stungustað þar sem viðbrögð hafa komið fyrir áður

- non-Hodgkins eitilæxli (krabbamein sem hefur áhrif á ónæmiskerfið) og önnur krabbamein geta komið fram hjá sjúklingum sem fá dócetaxel ásamt ákveðnum öðrum krabbameinsmeðferðum.
- Stevens-Johnson heilkenni og húðþekjudreplos (blöðrumyndun, flögnun eða blæðing hvar sem er á húðinni (þar með talið vörum, augum, munni, nefi, kynfærum, höndum eða fótum) með eða án útbrota. Þú getur einnig fengið flensulík einkenni á sama tíma eins og hita, kuldahroll eða vöðvaverki).
- bráður útbreiddur graftarútþot (rauð, hreistruð, útbreidd útbrot með hnúðum undir bólginni húð (þar með talið í húðfellingum, á búk og efri útlimum) og blöðrur ásamt hita).
- æxlislýsuheilkenni er alvarlegt ástand sem uppgötvast þegar breytingar koma fram í blóðrannsókn t.a.m. hækkuð gildi þvagsýru, kalíums, fosfórs og lækkuð gildi kalsíums og hefur í för með sér einkenni eins og krampa, nýrnabilun (minna magn þvags eða dökkt þvag) og hjartsláttartruflanir. Ef þetta kemur fyrir skaltu segja lækninum frá því þegar í stað.
- vöðvabólga (bólga í vöðvum – heitir, rauðir og bólgnir vöðvar – sem veldur vöðvaverkjum og slappleika).

Tilkynning aukaverkana
Látið lækninn, sjúkrahúslyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Docetaxel Accord

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og merkimiða hettuglassins á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

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

Notið hettuglasið strax eftir opnun. Ef það er ekki notað strax eru geymslutími og -skilyrði á ábyrgð notanda.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að þynna lyfið við stýrðar aðstæður að viðhafðri smitgát.

Notið lyfið strax eftir að því hefur verið bætt út í innrennslispokann. Ef það er ekki notað strax eru geymslutími og geymsluskilyrði á ábyrgð notanda og ættu venjulega ekki að vera lengri en 6 klukkustundir við lægri hita en 25°C, þar með talið er innrennslið í sjúklinginn sem tekur eina klukkustund.

Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan stöðugleika innrennslislausnar, sem útbúin hefur verið á þann hátt sem ráðlagður er, í innrennslispokum sem ekki eru úr PVC, í allt að 48 klst. þegar hún er geymd við hitastig á bilinu 2°C til 8°C.

Undirbúa skal innrennslislausnina samkvæmt ráðleggingum. Innrennslislausnin má ekki vera í innrennslisbúnaðinum lengur en 6 klst. við 25°C.

Dócetaxel innrennslislausn er yfirmettuð og því geta kristallar myndast með tímanum. Ef kristallar koma í ljós má ekki nota lausnina og á að fleygja henni.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. 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

Docetaxel Accord inniheldur
- Virka efnið er dócetaxel. Hver ml af dócetaxel innrennslisþykkni, lausn inniheldur 20 mg af dócetaxeli.

Eitt hettuglas með 1 ml af innrennslisþykkni inniheldur 20 mg af dócetaxeli.
Eitt hettuglas með 4 ml af innrennslisþykkni inniheldur 80 mg af dócetaxeli.
Eitt hettuglas með 8 ml af innrennslisþykkni inniheldur 160 mg af dócetaxeli.

- Önnur innihaldsefni eru pólýsorbat 80, vatnsfrítt etanól (sjá kafla 2) og vatnsfrí sítrónusýra.

Lýsing á útliti Docetaxel Accordog pakkningastærðir
Docetaxel Accord innrennslisþykkni, lausn er tær, fölgul til fölgulbrúnleit lausn.

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml er í 5 ml gegnsæju hettuglasi úr gleri með *fluorotec plus* gúmmítappa og innsigli úr áli og appelsínugulu smelluloki.
Docetaxel Accord 80 mg/4 ml er í 5 ml gegnsæju hettuglasi úr gleri með *fluorotec plus* gúmmítappa og innsigli úr áli og rauðu smelluloki.
Docetaxel Accord 160 mg/8 ml er í 10 ml gegnsæju hettuglasi úr gleri með *fluorotec plus* gúmmítappa og innsigli úr áli og rauðu smelluloki.

Pakkningastærð:
Hver askja innheldur eitt hettuglas með 1 ml af innrennslisþykkni.
Hver askja innheldur eitt hettuglas með 4 ml af innrennslisþykkni.
Hver askja innheldur eitt hettuglas með 8 ml af innrennslisþykkni.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi
Markaðsleyfishafi
Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spánn

Framleiðandi
Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Pólland

Accord Healthcare single member S.A.
64th Km National Road Athens,
Lamia, Schimatari, 32009,
Grikkland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL / NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES
Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica Pharmaceutical S.A.
Tel: +30 210 7488 821

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

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

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

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

LEIÐBEININGAR UM BLÖNDUN DOCETAXEL ACCORD INNRENNSLISÞYKKNIS, LAUSNAR

Mikilvægt er að þú lesir allar leiðbeiningarnar áður en þú byrjar að blanda Docetaxel Accord innrennslislausnina

Leiðbeiningar um örugga meðhöndlun
Dócetaxel er æxlishemjandi efni og eins og með önnur lyfjaefni, sem eru hugsanlega eitruð, skal gæta varúðar við meðhöndlun og blöndun lausna. Mælt er með notkun hlífðarhanska.

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

Undirbúningur lyfjagjafar í bláæð

Blöndun innrennslislausnar
NOTIÐ EKKI önnur dócetaxel lyf sem samanstanda af 2 hettuglösum (innrennslisþykkni og leysir) með þessu lyfi (Docetaxel Accord 20 mg/1 ml innrennslisþykkni, lausn sem er aðeins 1 hettuglas).

NOTIÐ EKKI önnur dócetaxel lyf sem samanstanda af 2 hettuglösum (innrennslisþykkni og leysir) með þessu lyfi (Docetaxel Accord 80 mg/4 ml innrennslisþykkni, lausn sem er aðeins 1 hettuglas).

NOTIÐ EKKI önnur dócetaxel lyf sem samanstanda af 2 hettuglösum (innrennslisþykkni og leysir) með þessu lyfi (Docetaxel Accord 160 mg/8 ml innrennslisþykkni, lausn sem er aðeins 1 hettuglas).

Docetaxel Accord innrennslisþykkni, lausn þarfnast ENGRAR forþynningar með leysi og er tilbúin til að vera bætt út í innrennslislausnina.
- Hvert hettuglas er einnota og á að nota strax eftir opnun. Ef það er ekki notað strax eru geymslutími og -skilyrði á ábyrgð notanda. Það getur verið nauðsynlegt að nota fleiri en eitt hettuglas af innrennslisþykkni, lausn til að fá þann skammt sem sjúklingur þarf. Ef til dæmis á að gefa 140 mg af dócetaxeli þarf að nota 7 ml af dócetaxel innrennslisþykkni, lausn.
- Dragið upp við smitgát það magn af innrennslisþykkni, lausn sem þarf með kvarðaðri sprautu með nál af stærð 21G.

Í Docetaxel Accord hettuglasi er þéttni dócetaxels 20 mg/ml.
- Dælið svo með einni inndælingu (einni sprautu) í 250 ml innrennslispoka sem inniheldur annaðhvort 5% glúkósalausn eða natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%) til innrennslis. Ef gefa á stærri skammt en 190 mg af dócetaxeli, þarf að nota meira magn af innrennslisvökva, þannig að styrkur dócetaxels verði ekki meiri en 0,74 mg/ml.
- Blandið með því að velta innrennslispokanum milli handanna.
- Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að þynna lyfið við stýrðar aðstæður að viðhafðri smitgát og nota lyfið strax. Ef lyfið er ekki notað strax eru geymslutími og geymsluskilyrði á ábyrgð notandans.
  Dócetaxel innrennslislausnin er stöðug í 6 klst. eftir að lyfinu hefur verið bætt í innrennslispoka á þann hátt sem ráðlagður er, sé hún geymd við lægri hita en 25°C. Innrennslislausnina á að nota innan 6 klst. (að meðtöldum 1 klst. innrennslistíma í bláæð).
  Að auki hefur verið sýnt fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan stöðugleika innrennslislausnar, sem útbúin hefur verið á þann hátt sem ráðlagður er, í innrennslispokum sem ekki eru úr PVC, í allt að 48 klst. þegar hún er geymd við hitastig á bilinu 2°C til 8°C.
  Dócetaxel innrennslislausn er yfirmettuð og því geta kristallar myndast með tímanum. Ef kristallar koma í ljós má ekki nota lausnina og á að fleygja henni.
- Eins og við á um öll önnur lyf sem gefin eru í æð á að skoða innrennslislausn fyrir notkun og fleygja lausnum með útfellingum.

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 eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.