

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Docetaxel Zentiva 20 mg/1 ml innrennslisþykkni, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af innrennslisþykkni inniheldur 20 mg dócetaxel (sem þríhýdrat).

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

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hvert hettuglas með innrennslisþykkni inniheldur 0,5 ml af vatnsfríu etanóli (395 mg).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn (sæft innrennslisþykkni).

Þykknið er fölgul til fölgulbrúnleit lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Brjóstakrabbamein

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

Kirtilkrabbamein í maga

Docetaxel Zentiva 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 Zentiva 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).

Hvítkornavaxtarþátt G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) má nota sem fyrirbyggjandi meðferð til að draga úr hættu á eiturvefnum 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/m² í eins lyfs meðferð. Þegar lyfið er notað sem fyrsti valkostur eru 75 mg/m² af dócetaxeli gefin ásamt doxórúbisíni (50 mg/m²).

Þegar lyfið er gefið ásamt trastuzumabi er ráðlagður skammtur af dócetaxeli 100 mg/m² 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/m², sem skal strax fylgt eftir með cisplatíni, 75 mg/m² gefið á 30-60 mínútum. Hjá sjúklingum þar sem fyrri meðferð með platínusamböndum hefur brugðist, er ráðlagður skammtur 75 mg/m², gefinn einn sér.

Blöðruhálskirtilskrabbamein

Blöðruhálskirtilskrabbamein með meinvörpum, sem svarar ekki hormónahvarfsmeðferð

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

Hormónaháð blöðruhálskirtilskrabbamein með meinvörpum

Ráðlagður skammtur af dócetaxeli er 75 mg/m² á 3 vikna fresti í 6 lotur. Gefa má samtímis 5 mg af prednisóni eða prednisólóni til inntöku tvisvar sinnum á dag samfelld.

Kirtilkrabbamein í maga

Ráðlagður skammtur af dócetaxeli er 75 mg/m² sem gefinn er með innrennsli á 1 klst. og í kjölfar þess eru 75 mg/m² af cisplatíni gefin með innrennsli á 1 til 3 klst. (bæði lyfin eru aðeins gefin á degi 1), síðan eru 750 mg/m² 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 cisplatingjöf hefst. Nota má G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) sem fyrirbyggjandi meðferð til að draga úr hættu á eiturveknum 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 cisplatingjöf). Nota má G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) sem fyrirbyggjandi meðferð til að draga úr hættu á eiturveknum á blóð. Allir sjúklingarnir sem fengu dócetaxel í TAX 323 og TAX 324 rannsóknunum fengu fyrirbyggjandi sýklalyf.

- Upphafskrabbameinslyfjameðferð og geislameðferð í kjölfarið (TAX 323)
Til upphafsmeðferðar hjá sjúklingum með óskurðtækt, staðbundið, langt gengið flöguþekjukrabbamein á höfði og hálsi (SCCHN) er ráðlagður skammtur af dócetaxeli 75 mg/m², sem gefinn er með innrennsli á 1 klst. og síðan er gefið 75 mg/m² af cisplatíni með innrennsli á 1 klst., á fyrsta degi. Síðan er fylgt á eftir með 750 mg/m² 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 1000 mg/m^2 /sólurhring 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 daufkyrninga (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.

Viðbótar meðferð við brjóstakrabbameini

Fyrirbyggjandi grunnmeðferð með G-CSF ætti að íhuga hjá sjúklingum sem fá dócetaxel, doxórúbisín og cýklófosfamíð (TAC) viðbótar meðferð 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 císplatíni

Hjá sjúklingum sem fengu upphaflega dócetaxel 75 mg/m^2 ásamt císplatíni 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 eitrunareinkennum sem tengjast ekki breytingum á blóðmynd, ætti að minnka skammt dócetaxels í 65 mg/m^2 í seinni meðferðarlotum. Varðandi breytingar á skömmtum císplatíns, sjá samsvarandi samantekt á eiginleikum lyfsins.

Gefið ásamt capecítabíni

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

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

Gefið ásamt císplatíni 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/m². Komi 4. gráðu blóðflagnafæð fram ætti að minnka skammt dócetaxels úr 75 í 60 mg/m². Ekki á að gefa sjúklingum næstu meðferðarlotu með dócetaxeli fyrir en fjöldi daufkyrninga er aftur orðinn > 1.500 frumur/mm³ og fjöldi blóðflagna er aftur orðinn > 100.000 frumur/mm³. Hætta á meðferð ef þessar eiturverkanir halda áfram (sjá kafla 4.4).

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

Eiturvirkni	Breyting á skömmtun
Niðurgangur gráða 3	Í fyrsta skipti: lækka 5-FU skammt um 20%. Í annað skipti: þá á að lækka dócetaxel skammt um 20%.
Niðurgangur gráða 4	Í fyrsta skipti: lækka dócetaxel og 5-FU skammta um 20%. Í annað skipti: hætta meðferð.
Munnbólga/slím bólga gráða 3	Í fyrsta skipti: lækka 5-FU skammt um 20%. Í annað skipti: hætta eingöngu gjöf 5-FU í öllum eftirfarandi meðferðarlotum. Í þriðja skipti: lækka dócetaxel skammt um 20%.
Munnbólga/slím bólga 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/m² hefur verið gefið eitt sér, er ráðlagður skammtur dócetaxels 75 mg/m² hjá sjúklingum með bæði 1,5 falda eða meiri hækkun efri marka eðlilegra gilda (ULN) transamínasa (ALT og/eða AST) og 2,5 falda eða meiri hækkun efri marka eðlilegra gilda alkalísks fosfatasa (sjá kafla 4.4 og 5.2). Hjá sjúklingum með bilirúbín í sermi meira en sem nemur efri mörkum eðlilegra gilda og/eða gildi ALT og AST er hærra en sem nemur 3,5 földum efri mörkum eðlilegra gilda og gildi alkalísks fosfatasa er hærra en sem nemur sexföldum efri mörkum eðlilegra gilda, er ekki mælt með skammtaminnkun og á þá ekki að nota dócetaxel nema mjög brýnar ástæður séu fyrir hendi.

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

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Docetaxel Zentiva við nefkokskrabbameini hjá börnum á aldrinum 1 mánaðar til allt að 18 ára.

Meðferð með Docetaxel Zentiva er ekki viðeigandi hjá börnum með brjóstakrabbamein, lungnakrabbamein, sem er ekki af smáfrumugerð, blóðruhálskirtilskrabbamein, 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 capecitabíns sé minnkaður í 75%, þegar það er gefið ásamt dócetaxeli (sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir capecitabín).

Lyfjagjöf

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um undirbúning lyfsins og lyfjagjöf.

4.3 Frábendingar

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

Sjúklingar sem í upphafi (baseline) hafa færri daufkyrninga (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 daufkyrningavar 7 dagar en þessi tími getur verið styttri hjá sjúklingum sem áður hafa fengið mikilvirka meðferð. Fylgjast skal jafnt og þétt með blóðhag hjá öllum sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með dócetaxeli. Endurtaka má meðferð með dócetaxeli þegar fjöldi daufkyrninga er aftur orðinn ≥ 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 eiturvekunar á meltingarfæri (sjá kafla 4,2, 4.4 Blóðmynd og 4.8).

Ofnæmisviðbrögð

Fylgjast þarf mjög grannt með sjúklingum með tilliti til ofnæmisviðbragða (hypersensitivity), einkum við fyrsta og annað innrennsli. Ofnæmisviðbrögð geta komið fram innan nokkurra mínútna eftir að innrennsli dócetaxels hefst og því þarf búnaður til að meðhöndla lágan blóðþrýsting og berkjukrampa (bronchospasm) að vera til staðar. Ef einkenni ofnæmis eru væg, til dæmis roði í húð eða staðbundnar húðbreytingar, þarf ekki að stöðva lyfjagjöf. Hins vegar þarf þegar í stað að stöðva dócetaxel innrennsli og beita viðeigandi meðferð ef alvarlegt ofnæmi eins og mikil lækun á blóðþrýstingi, berkjukrampar eða útbreidd útbrot/hörundsroði (erythema) kemur fram. Sjúklinga, sem fengið hafa alvarleg ofnæmisviðbrögð, á ekki að meðhöndla aftur með dócetaxeli. Sjúklingar sem áður hafa fengið ofnæmisviðbrögð við paclitaxeli geta átt á hættu að fá ofnæmisviðbrögð við dócetaxeli, alvarlegri ofnæmisviðbrögð meðalín. 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 (pulmonary fibrosis) og öndunarbílun sem getur tengst dauðsföllum. Greint hefur verið frá tilvikum geislunarlungnabólgu hjá sjúklingum sem voru samtímis í geislameðferð. Ef einkenni frá öndunarfærum versna eða ný einkenni koma fram, skal fylgjast náið með sjúklingi, rannsaka tafarlaust og meðhöndla eftir því sem við á. Mælt er með því að hætta meðhöndlun með dócetaxeli þar til sjúkdómsgreining liggur fyrir. Stuðningsmeðferð sem hafin er snemma getur hjálpað til við að bæta ástandið. Meta skal vandlega ávinning þess að hefja dócetaxel meðferð að nýju.

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Hjá sjúklingum, sem meðhöndlaðir eru með 100 mg/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 þröttleysi, ef gildi transamínasa í sermi (ALT og/ eða AST) eru hærri en sem nemur 1,5 földum efri mörkum eðlilegra gilda og gildi alkalísks fosfatasa í sermi eru samtímis hærri en sem nemur 2,5 földum efri mörkum eðlilegra gilda. Vegna þessa er ráðlagður skammtur af dócetaxeli 75 mg/m² hjá þeim sjúklingum sem eru með hækkuð

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

Hjá sjúklingum með bilirúbíni í sermi meira en sem nemur efri mörkum eðlilegra gilda og/eða gildi ALT og AST eru hærra en sem nemur 3,5 földum efri mörkum eðlilegra gilda og gildi alkalísks fosfataa 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 ALT og/eða AST yfir 1,5 földum efri mörkum eðlilegra gilda auk alkalísks fosfataa yfir 2,5 földum efri mörkum eðlilegra gilda og bilirúbíns yfir efri mörkum eðlilegra gilda útilokaðir frá þátttöku í grundvallar klínískum rannsóknum; hjá þessum sjúklingum er ekki hægt að mæla með lækun skammta og ekki á að nota dócetaxel nema brýnar ástæður séu fyrir hendi. Engar upplýsingar liggja fyrir um meðferð með dócetaxeli ásamt öðru lyfi hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi við hinum ábendingunum.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

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

Taugakerfi

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

Eiturverkanir á hjarta

Hjartabilun hefur sést hjá sjúklingum sem hafa fengið dócetaxel ásamt trastuzumabi, einkum og sér í lagi eftir krabbameinslyfjagjöf með antrasýklíni (doxórúbínsíni eða epírúbínsíni). 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 sleglaslættarglöp (ventricular arrhythmia), sleglahraðsláttur meðtalinn (stundum banvænn) hjá sjúklingum sem fá meðferð með docetaxeli í samsettum meðferðaráætlunum, sem innihalda doxorubicin, 5-flúoróúrasíli og/eða cýklófosfamíð (sjá kafla 4.8). Hjartarannsókn er ráðlögð við upphaf meðferðar.

Augu

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

Önnur frumkomin krabbamein

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

Annað

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

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

Viðbótar varúðarreglur við notkun sem viðbótarmeðferð við brjóstakrabbameini

Alvarleg daufkyrningafæð

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

Aukaverkanir í meltingarfærum

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

Hjartabilun

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

Sjúklingar með útbreiðslu til 4 eða fleiri eitla

Þar sem sá ávinningur, sem kom fram hjá sjúklingum með útbreiðslu til 4 eða fleiri eitla, var ekki tölfraðilega marktækur með tilliti til lifunar án sjúkdóms (disease-free survival) og heildarlifunar, sýndi lokagreining ekki fullkomlega fram á jákvætt hlutfall ávinnings/áhættu við TAC notkun hjá sjúklingum með útbreiðslu til 4 eða fleiri eitla 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 $\geq 10\%$ hærri hjá sjúklingum, sem voru 65 ára eða eldri samanborið við yngri sjúklinga. Tíðni hækkaðs líkamshita, niðurgangs, lystarleysis og bjúgs á útlimum var $\geq 10\%$ hærri hjá sjúklingum, sem voru 75 ára eða eldri samanborið við sjúklinga yngri en 65 ára.

Varúðarreglur fyrir notkun við hormónaháðu blöðruhálskirtilskrabbameini

Af 545 sjúklingum, sem meðhöndlaðir voru með dócetaxeli á þriggja vikna fresti í rannsókn á hormónaháðu blöðruhálskirtilskrabbameini (STAMPEDE), voru 296 sjúklingar 65 ára eða eldri og 48 sjúklingar voru 75 ára eða eldri. Í dócetaxel hópnum greindu fleiri sjúklingar á aldrinum ≥ 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

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

Meðal 300 sjúklinga (221 sjúklingur var í 3. stigs hluta rannsóknarinnar og 79 sjúklingar í 2. stigs hluta rannsóknarinnar) sem meðhöndlaðir voru með dócetaxeli ásamt cisplatíni og 5-flúoróúrasíli í magakrabbeinsrannsókninni, 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): svefnhöfði, munnbólga, sýking í tengslum við daufkyrningafæð var $\geq 10\%$ hærri hjá sjúklingum 65 ára eða eldri samanborið við yngri sjúklinga. Fylgjast skal grannt með öldruðum sem meðhöndlaðir eru með TCF.

Hjálparefni

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.

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.

Hafa skal í huga mögulegar aukaverkanir á miðtaugakerfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

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

Rannsóknir *in vitro* hafa leitt í ljós að umbrot dócetaxels geta breyst séu samtímis notuð lyf eða annað sem örvar, hemur, eða umbrotnar (og getur þannig hamið ensímið með samkeppni) fyrir tilstilli cýtókrom P450-3A eins og ciklósporín, ketókónazól og 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, claritrómýcín, indinavír, nefazodon, neflínavír, ritónavír, saquinavír, telitrómýcín og vorikónazól) er óhjákvæmileg þarf að hafa náði 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 blöðruhálskirtilskrabbein 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, própíranólól, própafenón, fenýtóín, salísýlat, súlfametoxazól og natríumvalpróat ekki haft áhrif á próteinbindingu dócetaxels. Enn fremur hafði dexametasón ekki áhrif á próteinbindingu dócetaxels. Dócetaxel hafði ekki áhrif á próteinbindingu digítóxíns.

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

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 auk þess að draga úr frjósemi hjá rottum. Eins og við á um önnur frumudrepandi lyf getur dócetaxel valdið fósturskemmdum ef það er gefið barnshafandi konum. Dócetaxel á því ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

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

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.

Getnaðarvarnir karla og kvenna

Sjúklingar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur.

Frjósemi

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

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins 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/m² af dócetaxeli einu sér og 121 sjúklingi, sem fékk 75 mg/m² af dócetaxeli einu sér.
- 258 sjúklingum, sem fengu dócetaxel ásamt doxórúbisíni.
- 406 sjúklingum, sem fengu dócetaxel ásamt cisplatíni.
- 92 sjúklingum, sem meðhöndlaðir voru með dócetaxeli ásamt trastuzumabi.
- 255 sjúklingum, sem fengu dócetaxel ásamt capecitabíni.
- 332 sjúklingum (TAX327), sem fengu dócetaxel ásamt prednisóni eða prednisólóni (sýndar eru aukaverkanir, sem eru klínískt mikilvægar og meðferðartengdar).

- 1276 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 prednisólóni og andrógenbælandi meðferð.

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

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

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

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

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

Eftirtaldir aukaverkanir sjást oft við notkun dócetaxels:

Ónæmiskerfi

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

Taugakerfi

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

Húð og undirhúð

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

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

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

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

Tafla yfir aukaverkanir við gjöf Docetaxel Zentiva 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%)		

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

Lýsing á völdum aukaverknaða við gjöf Docetaxel Zentiva 100 mg/m², eins sér, við brjóstakrabbameini

Blóð og eitlar

Mjög sjaldgæfar: Blæðingar tengdar gráðu 3/4 blóðflagnafæð.

Taugakerfi

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

Húð og undirhúð

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

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Miðgildi heildarskammts í meðferðinni (cumulative dose) sem leiddi til þess að hætta varð meðferðinni var hærri en 1.000 mg/m² og miðgildi tíma þar til vöktasöfnun gekk til baka var 16,4 vikur (á bilinu 0 til 42 vikur). Miðlungi alvarleg og alvarleg vöktasöfnun kom seinna fram (miðgildi heildarskammts: 818,9 mg/m²) hjá sjúklingum sem fengu lyfjaforgjöf samanborið við þá sem fengu ekki lyfjaforgjöf (miðgildi heildarskammts: 489,7 mg/m²), en hins vegar hefur verið skýrt frá tilvikum þar sem þetta hefur komið fram snemma í lyfjameðferðinni hjá sumum sjúklingum.

Tafla yfir aukaverkanir við gjöf Docetaxel Zentiva 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%); Uppköst (G3/4: 0,8%); Niðurgangur (G3/4: 1,7%)	Hægðatregða
Húð og undirhúð	Hárlos; Húðbreytingar (G3/4: 0,8%)	Breytingar á nöglum (alvarleg tilvik: 0,8%)
Stoðkerfi og bandvefur		Vöðvaverkir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þróttleysi (alvarleg tilvik: 12,4%); Vökvasöfnun (alvarleg tilvik: 0,8%); Verkir	
Rannsóknaniðurstöður		G3/4 aukning bilirúbíns í blóði (< 2%)

Tafla yfir aukaverkanir við gjöf Docetaxel Zentiva 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	

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

Tafla yfir aukaverkanir við gjöf Docetaxel Zentiva 75 mg/m² ásamt cisplatíni lungnkrabbameini, sem er ekki af smáfrumugerð

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

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

Tafla yfir aukaverkanir við gjöf Docetaxel Zentiva 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	

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

Lýsing á völdum aukaverkunarinnar við gjöf Docetaxel Zentiva 100 mg/m² ásamt trastuzumabi við brjóstakrabbameini

Blóð og eitlar

Mjög algengar: Eiturverkanir á blóð voru tíðari hjá sjúklingum sem fengu trastuzumab og docetaxel en hjá þeim sem fengu docetaxel 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 docetaxel eitt sér í 100 mg/m² 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 docetaxeli (23% á móti 17% sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með docetaxeli einu sér).

Hjarta

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

Tafla yfir aukaverkanir við gjöf Docetaxel Zentiva 75 mg/m² ásamt capecitabíni við brjóstakrabbameini

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Hvítsveppasýking í munni (G3/4: <1%)
Blóð og eitlar	Daufkyrningafæð (G3/4: 63%); Blóðleysi (G3/4: 10%)	Blóðflagnafæð (G3/4: 3%)
Efnaskipti og næring	Lystarleysi (G3/4: 1%); Minnkuð 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	
Öndunarferi, brjósthol og miðmæti	Verkur í koki og barkakýli (G3/4: 2%)	Andnauð (G3/4: 1%); Hósti (G3/4: < 1%); Blóðnasir (G3/4: < 1%)
Meltingarferi	Munnbólga (G3/4: 18%); Niðurgangur (G3/4: 14%); Ógleði (G3/4: 6%); Uppköst (G3/4: 4%); Hægðatregða (G3/4: 1%); Kviðverkir (G3/4: 2%);	Kviðverkir í efri hluta kviðarhols; Munnþurrkur

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir
	Meltingartruflanir	
Húð og undirhúð	Handa- og fótaheilkenni (G3/4: 24%); Hárlos (G3/4: 6%); Breytingar á nöglum (G3/4: 2%)	Húðbólga; Hörundsroði með útbrotum (G3/4: < 1%); Mislitun á nöglum; Naglarlos (G3/4: 1%)
Stoðkerfi og bandvefur	Vöðvaverkir (G3/4: 2%); Liðverkir (G3/4: 1%)	Verkir í útlimum (G3/4: < 1%); Bakverkir (G3/4: 1%);
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þröttleysi (G3/4: 3%); Hiti (G3/4: 1%); Þreyta/slappleiki (G3/4: 5%); Bjúgur á útlimum (G3/4: 1%);	Svefnhöfði; Verkir
Rannsóknaniðurstöður		Þyngdartap; G3/4 aukning bilirúbins í blóði (9%)

Tafla yfir aukaverkanir við gjöf Docetaxel Zentiva 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 bandvefur		Vöðvaverkir (G3/4: 0,3%); Liðverkir (G3/4: 0,3%)
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta (G3/4: 3,9%); Vökvasöfnun (alvarleg tilvik 0,6%)	

Tafla 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)

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	Sundh
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	
Allmennar 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 Docetaxel Zentiva 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%) Fiturverkanir á taugakerfi (G3/4: 0%); Svefnhöfgi (G3/4:0%)
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 bandvefur	Vöðvaverkir (G3/4: 0,7%); Liðverkir (G3/4: 0,2%)		
Æxlunarfæri og brjóst	Tíðateppa (G3/4: NA)		

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir	Sjaldgæfar aukaverkanir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þróttleysi (G3/4: 10.0%); Hiti (G3/4: NA); Bjúgur á útlimum (G3/4: 0,2%)		
Rannsóknaniðurstöður		Þyngdarakning (G3/4: 0%); Þyngdartap (G3/4: 0,2%)	

Lýsing á völdum aukaverkunarinnar við viðbótarmeðferð með Docetaxel Zentiva 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 viðhélt útlægur skyntaugakvilli sem hófst á meðferðartímabilinu eftir að eftirfylgnitíminn hófst hjá 10 sjúklingum (1,9%) í TAC hópnum og 4 sjúklingum (0,8%) í FAC hópnum. Við lok eftirfylgnitímans (miðgildi tíma eftirfylgni 10 ár og 5 mánuðir) kom fram að útlægur skyntaugakvilli var viðvarandi hjá 3 sjúklingum (0,6%) í TAC hópnum og hjá einum sjúklingi (0,2%) í FAC hópnum.

Hjarta

Í TAX 316 rannsókninni fengu 26 sjúklingar (3,5%) í TAC hópnum og 17 sjúklingar (2,3%) í FAC hópnum hjartabilun. Allir nema einn sjúklingur í hvorum meðferðarhópi rannsóknarinnar greindust með hjartabilun meira en 30 sólarhringum eftir að meðferðartímabilinu lauk. Tveir sjúklingar í TAC hópnum og 4 sjúklingar í FAC hópnum létust vegna hjartabilunar.

Í GEICAM 9805 rannsókninni fengu 3 sjúklingar (0,6%) í TAC hópnum og 3 sjúklingar (0,6%) í FAC hópnum hjartabilun meðan á eftirfylgnitímabilinu stóð. Við lok eftirfylgnitímabilsins (miðgildi tíma eftirfylgni var 10 ár og 5 mánuðir) var enginn sjúklingur í TAC hópnum með hjartabilun og einn sjúklingur í TAC hópnum lést vegna hjartavíkkunarkvilla (dilated cardiomyopathy) og fram kom að hjartabilun var viðvarandi hjá 1 sjúklingi í FAC hópnum.

Húð og undirhúð

Í TAX 316 rannsókninni var greint frá hármissem 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 hármissem í ljós hjá 29 sjúklingum í TAC hópnum (3,9%) og 16 sjúklingum í FAC hópnum (2,2%).

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

Hármissem 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 hármissem var viðvarandi hjá 3 sjúklingum (0,6%) í TAC hópnum og hjá einum sjúklingi í FAC hópnum.

Æxlunarfæri og brjóst

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

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

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

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

Í TAX 316 rannsókninni var tilkynnt um vessabjúg (lymphoedema) sem hófst á meðferðartímanum og hélst eftir að eftirfylgnitíminn hófst eftir lok á krabbameinslyfjameðferð hjá 11 af 744 sjúklingum (1,5%) í TAC hópnum og hjá 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 þröttleysi (asthenia) sem hófst á meðferðartímanum og hélst eftir að eftirfylgnitíminn hófst eftir lok á krabbameinslyfjameðferð hjá 236 af 744 sjúklingum (31,7%) í TAC hópnum og hjá 180 af 736 sjúklingum (24,5%) í FAC hópnum. Við lok eftirfylgnitímans (miðgildi tíma eftirfylgni 8 ár) var þröttleysi viðvarandi hjá 29 sjúklingum (3,9%) í TAC hópnum og hjá 16 sjúklingum (2,2%) í FAC hópnum.

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

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

Brátt hvítblæði / mergmisþroski (myelodysplastic syndrome)

Eftir 10 ára eftirfylgni í TAX 316 rannsókninni var greint frá bráðu hvítblæði hjá 3 af 744 sjúklingum (0,1%) í TAC hópnum og hjá einum 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 hjá einum af 736 sjúklingum (0,1%) í FAC hópnum.

Eftir 10 ára eftirfylgni í GEICAM 9805 rannsókninni kom brátt hvítblæði fram hjá einum 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 Docetaxel Zentiva 75 mg/m² ásamt cisplatíni og 5-flúóórúrasíli við kirtilkrabbameini í maga

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

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir
		(G3/4: 0,7%); Húðflögnun (G3/4: 0%)
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Svefnhöfði (G3/4: 19,0%); Hiti (G3/4: 2,3%); Vökvasöfnun (alvarleg tilvik/lífshættuleg: 1%)	

Lýsing á völdum aukaverkunarinnar við gjöf Docetaxel Zentiva 75 mg/m² ásamt cisplatíni og 5-flúóróúrasíli við kirtilkrabbameini í maga

Blóð og eitlar

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

Tafla yfir aukaverkanir við gjöf Docetaxel Zentiva 75 mg/m² ásamt cisplatíni og 5-flúóróúrasíli 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%); Daufkynningafæð ásamt sýkingu		
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)		Verkir vegna krabbameins (G3/4: 0,6%)	
Blóð og eitlar	Daufkynningafæð (G3/4: 76,3%); Blóðleysi (G3/4: 9,2%); Blóðflagnafæð (G3/4: 5,2%)	Daufkynningafæð 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 vöndarhús		Heyrnarskerðing	
Hjarta		Blóðþurrðarsjúkdómur í hjarta (G3/4: 1,7%)	Hjartsláttartruflanir (G3/4: 0,6%)
Æðar		Bláæðakvillar (G3/4: 0,6%)	

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir	Sjaldgæfar aukaverkanir
Meltingarfæri	Ógleði (G3/4: 0,6%); Munnbólga (G3/4: 4,0%); Niðurgangur (G3/4: 2,9%); Uppköst (G3/4: 0,6%)	Hægðatregða Vélindisbólga/ kyngingartregða/ kyngingarsársauki (G3/4: 0,6%); Kviðverkir Meltingarópægindi; Blæðingar í meltingarvegi (G3/4: 0,6%)	
Húð og undirhúð	Hárlos (G3/4: 10,9%)	Útbrot með kláða; Húðþurrkur; Húðflögnun (G3/4: 0,6%)	
Stoðkerfi og bandvefur		Vöðvaþrautir (G3/4: 0,6%)	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Svefnhöfgi (G3/4: 3,4%); Hiti (G3/4: 0,6%); Vökvasöfnun; Bjúgur		
Rannsóknaniðurstöður		Þyngdaraukning	

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

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir	Sjaldgæfar aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking (G3/4: 3,6%)	Daufkyrningafæð ásamt sýkingu	
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)		Verkir vegna krabbameins (G3/4: 1,2%)	
Blóð og eitlar	Daufkyrningafæð (G3/4: 83,5%); Blóðleysi (G3/4: 12,4%); Blóðflagnafæð (G3/4: 4,0%); Daufkyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita		
Ónæmiskerfi			Ofnæmi
Efnaskipti og næring	Lystarleysi (G3/4: 12,0%).		
Taugakerfi	Breyting á bragðskyni/breyting á lyktarskyni (G3/4: 0,4%); Útlægur skyntaugakvilli (G3/4: 1,2%).	Sundl (G3/4: 2,0%); Útlægur hreyfitaugakvilli (G3/4: 0,4%)	
Augu		Aukið tárarennslí	Tárubólga
Eyru og völundarhús	Heyrnarskerðing (G3/4: 1,2%)		
Hjarta		Hjartsláttartruflanir (G3/4: 2,0%)	Blóðþurrð í hjarta

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir	Sjaldgæfar aukaverkanir
Æðar			Bláæðakvillar
Meltingarfæri	Ógleði (G3/4: 13,9%); Munnbólga (G3/4: 20,7%); Uppköst (G3/4: 8,4%); Niðurgangur (G3/4: 6,8%); Vélindisbólga/ kyngingartregða/ kyngingarsársauki (G3/4: 12,0%); Hægðatregða (G3/4: 0,4%)	Meltingartruflanir (G3/4: 0,8%); Meltingaróþægindi (G3/4: 1,2%); Blæðingar í meltingarvegi (G3/4: 0,4%)	
Húð og undirhúð	Hárlos (G3/4: 4,0%); Útbrot með kláða	Húðþurrkur; Húðflögnun	
Stoðkerfi og bandvefur		Vöðvaþrautir (G3/4: 0,4%)	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Svefnhöfgi (G3/4: 4,0%); Hiti (G3/4: 3,6%); Vökvasöfnun (G3/4: 1,2%); Bjúgur (G3/4: 1,2%)		
Rannsóknaniðurstöður	Þyngdartap		Þyngdaraukning

Reynsla eftir markaðssetningu

Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðru 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 tárarennslum í ýmist með eða án tárubólgu og örsjaldan hefur verið skýrt frá stíflu í tárögöngum sem hefur valdið miklu tárarennslum. Greint hefur verið frá tilvikum blöðrublettabyggs (cystoid macular oedema) hjá sjúklingum meðhöndluðum með dócetaxel.

Eyru og völundarhús

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

Hjarta

Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilvikum um hjartadrep.

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

Æðar

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

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

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

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 lifrabólgu, stundum banvænni, einkum hjá sjúklingum sem eru fyrir með lifrarsjúkdóm.

Húð og undirhúð

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

Nýru og þvaggfæri

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 eitruverkun 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 þvaggþurrð (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, blóðmagnesiumlækkun, og blóðkalsíumlækkun hefur sést í tengslum við aukaverkanir í meltingarfærum og þá sérstaklega ef um niðurgang er að ræða.

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 Ofskömmtnun

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Taxön (Taxanes), ATC flokkur: L01CD02.

Verkunarháttur

Dócetaxel er æxlishefnandi lyf, sem verkar með því að stuðla að fjölíðun túbúlíns í stöðugar örpíplur (microtubuli) og hindrar 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 frumdrepanði áhrif *in vitro* á ýmsar frumulínur æsla úr músam og mönnum svo og á nýtekin sýni af æxlisfrumum úr mönnum í einræktunarprófum. Há þéttni dócetaxels næst í innanfrumuvökva og helst það lengi í frumunni. Enn fremur kom fram að dócetaxel er virkt gegn sumum en þó ekki öllum frumulínum, sem mynda mjög mikið af p-glýkópróteini, 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 frumdrepanði verkun gegn ígræddum langt gengnum æxlum úr músam og mönnum.

Klínísk verkun og öryggi

Brjóstakrabbamein

Docetaxel Zentiva 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 $\geq 80\%$. Eftir flokkun í samræmi við fjölda jákvæðra eitla (1-3, 4+) var 1.491 sjúklingi raðað með slembivali og fengu þeir annaðhvort dócetaxel 75 mg/m², sem gefið var 1 klst. eftir gjöf 50 mg/m² af doxórúbisíni og 500 mg/m² af cýklófosfamíði (TAC hópur) eða 50 mg/m² af doxórúbisíni og í kjölfar þess 500 mg/m² af flúoróúrasíli og 500 mg/m² 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 meðferðarhópnum. Til viðbótar var geislameðferð beitt í samræmi við leiðbeiningar sem voru í gildi á þeim stofnunum sem tóku þátt í rannsókninni og var hún notuð á 69% þeirra sjúklinga, sem fengu TAC og á 72% þeirra sjúklinga, sem fengu FAC. Gerðar voru tvær milligreiningar (interim analysis) og ein lokagreining. Fyrri milligreiningin var ráðgerð 3 árum eftir þann dag sem helmingur þeirra sem skráðir voru í rannsóknina höfðu lokið þátttöku. Seinni milligreiningin var gerð eftir að greint hafði verið frá í heild 400 tilvikum sjúkdómsfrírrar lifunar, sem varð til þess að miðgildi eftirfylgni var 55 mánuðir. Lokagreiningin var gerð þegar allir sjúklingar höfðu mætt í 10 ára eftirfylgniheimsókn (nema þeir hefðu áður náð sjúkdómsfrírrar lifun eða ekki hefði verið hægt að hafa upp á þeim til eftirfylgni). 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 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. lækun 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. lækun 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;

Undirhópar	Fjöldi sjúklinga	Lifun án sjúkdóms			Heildarlifun		
		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

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

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

Upplýsingar úr fjölsetra, opinni rannsókn með slembivali styður notkun Docetaxel Zentiva 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 Docetaxel Zentiva 75 mg/m² gefið 1 klst. eftir meðferð með doxórúbisíni 50 mg/m² og cýklófosfamíði 500 mg/m² (539 sjúklingar í TAC hópi) eða doxórúbisín 50 mg/m² ásamt flúoróúrasíli 500 mg/m² og cýklófosfamíði 500 mg/m² 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. Docetaxel Zentiva 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 hópnum, 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 tölfæðilega 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 var 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 eitra
(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 1 gefur til kynna að TAC samsettri meðferð fylgi lengri lífun án sjúkdóms samanborið við FAC samsetta meðferð.

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

	TAC (n=539)	FAC (n=521)	Áhættuhlutfall (TAC/FAC) (95% CI)	p-gildi
Undirhópar				
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 kýklófosfamíð

FAC = 5-flúoróúrasíl, doxórúbisín og kýklófosfamíð

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.

Docetaxel Zentiva gefið eitt sér

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

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

Hjá sjúklingum, sem höfðu verið meðhöndlaðir með antracyklínunum án árangurs, var gerður samanburður á dócetaxeli og mítómýsín 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%, $p < 0,0001$), lengd tíma þar til sjúkdómurinn tók að versna (19 vikur samanborið við 11 vikur, $p = 0,0004$) og sjúklingar lifðu lengur (11 mánuði samanborið við 9 mánuði, $p = 0,01$).

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

Opin, fjölsetra, 3. stigs rannsókn með slembivali var gerð til að bera saman meðferð með dócetaxeli einu sér og paclitaxeli við meðferð á langt gengnu brjóstakrabbameini hjá sjúklingum þar sem antracyklín hafði verið notað við fyrri meðferð. Alls var 449 sjúklingum raðað með slembivali og fengu þeir 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%).

Docetaxel Zentiva 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.
- Heildarsvörunarhlutfall (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 dauðfyrningafæðar meiri hjá AT hópnum en hjá AC hópnum (90% samanborið við 68,6%), einnig dauðfyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita (33,3% samanborið við 10%), syking (8% samanborið við 2,4%), niðurgangur (7,5% samanborið við 1,4%), þröttleysi (8,5% samanborið við 2,4%) og verkir (2,8% samanborið við 0%). Á hinn bóginn var tíðni alvarlegs blóðleysis meiri hjá AC hópnum en hjá AT hópnum (15,8% samanborið við 8,5%) og auk þess var tíðni alvarlegra eiturverkana á hjarta meiri: Hjartabilun (3,8% samanborið við 2,8%), heildarminnkun fráfallsbrots vinstra slegils (LVEF) $\geq 20\%$ (13,1% samanborið við 6,1%), heildarminnkun LVEF $\geq 30\%$ (6,2% samanborið við 1,1%). Einn sjúklingur úr AT hópnum lést vegna eiturverkana (vegna hjartabilunar) og 4 sjúklingar úr AC hópnum (einn vegna sýklasóttarlosts og þrír vegna hjartabilunar).

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

Docetaxel Zentiva 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 antracyklín sem viðbótar meðferð 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)). Lítil hluti sjúklinganna var mældur með því að nota „fluorescence in-situ hybridization” (FISH). Í þessari rannsókn höfðu 87% sjúklinganna sjúkdóm sem var IHC 3+ og 95% sjúklinganna sem voru þátttakendur voru með sjúkdóm sem var IHC 3+ og/eða FISH jákvæður. Niðurstöður um virkni eru dregnar saman í eftirfarandi töflu:

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.

¹Greining samkvæmt meðferðaráætlun („intent-to-treat”)

² Áætlað miðgildi lifunar

Docetaxel Zentiva gefið ásamt capecitabíni

Gögn úr einni 3. stigs klínískri, fjölsetra, samanburðarrannsókn með slembivali styður notkun dócetaxels ásamt capecitabíni 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/m² voru gefin með innrennsli í bláæð á 1 klst. á 3 vikna fresti) og capecitabíni (1.250 mg/m² 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/m² voru gefin með innrennsli í bláæð á 1 klst. á 3 vikna fresti). Þeir sem voru í dócetaxel + capecitabín hópnum lifðu lengur (p = 0,0126). Miðgildi lifunar var 442 dagar (dócetaxel + capecitabín) samanborið við 352 daga (dócetaxel eitt sér). Heildarsvörunartíðni í þýðinu sem var allt slembivalið (að mati rannsakanda) var 41,6% (dócetaxel + capecitabín) 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 + capecitabín hópnum (p < 0,0001). Miðgildi þess tíma þar til sjúkdómurinn versnaði var 186 dagar (dócetaxel + capecitabín) samanborið við 128 daga (dócetaxel eitt sér).

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

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

Í 3. stigs rannsókn, sem gerð var á sjúklingum sem höfðu áður fengið meðferð, var sá tími sem leið þar til sjúkdómurinn versnaði (12,3 vikur samanborið við 7 vikur) sem og heildarlífúmi marktækt lengri hjá þeim sem gefið var dócetaxel 75 mg/m² samanborið við þá sem fengu bestu stuðningsmeðferð. Hlutfall lárs lifunar þeirra sem fengu dócetaxel var marktækt hærra (40%) en þeirra sem fengu bestu stuðningsmeðferð (16%). Sjúklingar sem meðhöndlaðir voru með 75 mg/m² af dócetaxeli notuðu minna af verkjalyfjum af morfínflokki (p < 0,01), öðrum verkjalyfjum en af morfínflokki (p < 0,01), öðrum sjúkdómstengdum lyfjum (p = 0,06) og geislameðferð (p < 0,01) samanborið við þá sem fengu bestu stuðningsmeðferð.

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

Docetaxel Zentiva 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/m² með innrennsli á 1 klst. sem var strax fylgt eftir með cisplatíni (Cis) 75 mg/m² gefnu á 30-60 mínútum á þriggja vikna fresti (TCis); dócetaxel 75 mg/m² gefið með innrennsli á 1 klst. ásamt karbóplatíni (AUC 6 mg/ml.mín.) gefnu á 30-60 mínútum á 3 vikna fresti, eða gefið var vínórelbín (V) 25 mg/m² á 6-10 mínútum daga 1, 8, 15, 22 og fylgt eftir með cisplatíni 100 mg/m² sem gefið var fyrsta dag hvernar 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 svörunarhlutfall (%)	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 umt var að leggja mat á.

Auka endapunktur náðu til breytinga á verkjum, heildarbreytinga á lífsgæðum samkvæmt EuroQoL-5D, einkennakvarða lungnakrabbameins (Lung Cancer Symptom Scale) og breytinga á Karnofsky heilsukvarða (KPS). Niðurstöður þessara endapunkta var til stuðnings niðurstöðum 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/m² gefið á 3 vikna fresti í 10 meðferðarlotur.
- Dócetaxel 30 mg/m² gefið vikulega fyrstu 5 vikurnar á 6 vikna tímabili í 5 meðferðarlotur.
- Mítóxantrón 12 mg/m² 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 mítóxantróni. Aukning á lifun sem sást hjá þeim hópi sem fékk dócetaxel vikulega var ekki tölfræðilega marktæk í samanburði við þá sem fengu mítóxantrón.

Endapunktur verkunar hjá þeim sem fengu dócetaxel í samanburði við viðmiðunarhópana er dregin saman í eftirfarandi töflu:

Endapunktur	Dócetaxel gefið á 3 vikna fresti	Dócetaxel gefið vikulega	Mítoxantrón gefið á 3 vikna fresti
Fjöldi sjúklinga	335	334	337
Miðgildi lifunar (mánuðir)	18,9	17,4	16,5
95% CI	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
Áhættuhlutfall	0,761	0,912	--
95% CI	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
p-gildi†*	0,0094	0,3624	--
Fjöldi sjúklinga	291	282	300
PSA**, hlutfall svörunar (%)	45,4	47,9	31,7
95% CI	(39,5-51,3)	(41,9-53,9)	(26,4-37,3)
p-gildi*	0,0005	< 0,0001	--
Fjöldi sjúklinga	153	154	157
Verkir, hlutfall svörunar (%)	34,6	31,2	21,7
95% CI	(27,1-42,7)	(24,0-39,1)	(15,5-28,9)
p-gildi*	0,0107	0,0798	--
Fjöldi sjúklinga	141	134	137
Æxli, hlutfall svörunar (%)	12,1	8,2	6,6
95% CI	(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/m² gefið á 3 vikna fresti í 6 meðferðarlotur
- Eingöngu hefðbundin meðferð

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

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

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

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

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

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

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

^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 lágildi innan 24 vikna og yfir 4 ng/ml og staðfest með endurprófun eða meðferð), versnun sem er annaðhvort staðbundin, í eitlum eða í fjarlægum meinvörpum, tilvik sem tengjast stoðkerfi eða dauði vegna blöðruhálskirtilskrabbameins.

CHAARTED rannsóknin

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

- Andrógenbælandi meðferð + dócetaxel 75 mg/m² gefið í upphafi andrógenbælandi meðferðar, á 3 vikna fresti í 6 meðferðarlotur
- Eingöngu andrógenbælandi meðferð

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

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

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

Endapunktur	Dócetaxel + andrógenbælandi meðferð	Eingöngu andrógenbælandi meðferð
Fjöldi sjúklinga	397	393
Miðgildi heildarlifunar (mánuðir)		
Allir sjúklingar	57,6	44,0
95% CI	49,1-72,8	34,4-49,1
Aðlagð áhættuhlutfall	0,61	--
95% CI	(0,47-0,80)	--
p-gildi ^a	0,0003	--
Lifun án versnunar sjúkdóms		
Miðgildi (mánuðir)	19,8	11,6
95% CI	16,7-22,8	10,8-14,3
Aðlagð áhættuhlutfall	0,60	--
95% CI	0,51-0,72	--
p-gildi*	P<0,0001	--
PSA svörun** eftir 6 mánuði – N(%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p-gildi ^{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)
Aðlagð 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)
Aðlagð áhættuhlutfall	0,61	--
95% CI	(0,50-0,75)	--
p-gildi ^{a*}	<0,0001	--

^a Breytur fyrir tíma að tilvilki; 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 fyrir 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/m² á degi 1) ásamt cisplatíni (C) (75 mg/m² á degi 1) og 5-flúoróúrasíli (F) (750 mg/m² á dag í 5 daga) eða með cisplatíni (100 mg/m² á degi 1) og 5-flúoróúrasíli (1.000 mg/m² á dag í 5 daga). Lengd meðferðarlota var 3 vikur fyrir þá sem fengu TCF og 4 vikur fyrir þá sem fengu CF. Miðgildi þess fjölda meðferðarlota sem gefnar voru sjúklingum var 6 (á bilinu 1-16) hjá þeim sem fengu TCF samanborið við 4 (á bilinu 1-12) hjá þeim sem fengu CF. Tíminn þar til sjúkdómurinn versnaði (TTP) var 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. Heildarlífur var einnig marktækt lengri ($p = 0,0201$) sem var meiri í TCF-hópnum og hætta á dauðsfalli minnkaði um 22,7%. Niðurstöður verkunar eru dregnar saman í eftirfarandi töflu:

Verkun dócetaxels við meðferð sjúklinga með kirtilkrabbamein í maga

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)	9,2 (8,38-10,58)	8,6 (7,16-9,46)
2 ára áætlun (%)	18,4	8,8
Áhættuhlutfall (95% CI) *p-gildi	1,293 (1,041-1,606) 0,0201	
Heildarsvörunarhlutfall (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 lífið bentu lífsgæði (QoL) og klíniskur ávinningur ávallt til bóta fyrir TCF-hópinn. Hjá sjúklingum 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/m², síðan cisplatíni (P) 75 mg/m² og í kjölfarið 750 mg/m² á sólarhring af 5-flúoróúrasíli (F), með stöðugu innrennsli í 5 sólarhringa. Þessi meðferð var endurtekin á 3 vikna fresti í 4 meðferðarlutum, svo framarlega sem það mátti að minnsta kosti merkja smá svörum

($\geq 25\%$ minnkun á tvívíddarmælingum á stærð æxlisins) eftir tvær meðferðarlotur. Í lok krabbameinslyfjameðferðarinnar, eftir lágmark 4 vikna hlé og hámark 7 vikna hlé, fengu þeir sjúklingar sem ekki höfðu fengið versnun á sjúkdómi, geislameðferð í 7 vikur samkvæmt gildandi leiðbeiningum á viðkomandi stofnun (TPF/RT). Sjúklingar í samanburðararmi fengu 100 mg/m² cisplatín (P) og í kjölfarið 1000 mg/m² á sólarhring af 5-flúoróúrasíli (F), með stöðugu innrennsli í 5 sólarhringa. Þessi meðferð var endurtekin á 3 vikna fresti í 4 meðferðarlotum, svo framarlega sem það mátti að minnsta kosti merkja smá svörun ($\geq 25\%$ minnkun á tvívíddarmælingum á stærð æxlisins) eftir tvær meðferðarlotur. Í lok krabbameinslyfjameðferðarinnar, eftir lágmark 4 vikna hlé og hámark 7 vikna hlé, fengu þeir sjúklingar, sem ekki höfðu fengið versnun á sjúkdómi, geislameðferð í 7 vikur samkvæmt gildandi leiðbeiningum á viðkomandi stofnun (PF/RT). Staðbundin geislameðferð var gefin annaðhvort á venjulegan hátt (1,8 Gy-2,0 Gy, einu sinni á dag, fimm daga vikunnar þar til heildarskammtur var 66-70 Gy) eða hraðmeðferð (accelerated) /stórir (hyperfractionated) geislaskammtar (tvisvar á dag, með að minnsta kosti 6 klst. millibili, 5 daga vikunnar). Ráðlagður heildargeislaskammtur í hraðmeðferð var 70 Gy og 74 Gy við háskammtageislameðferð. Heimilt var að fjarlægja æxli með skurðaðgerð eftir krabbameinslyfjameðferðina, hvort sem var fyrir eða eftir geislameðferð. Sjúklingarnir í TPF arminum fengu fyrirbyggjandi sýklalyfjameðferð með ciprófloxasíni 500 mg til inntöku tvisvar á dag í 10 daga sem byrjaði á 5. degi 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 herra hjá TPF arminum en hjá PF arminum (miðgildi heildarlifunar: 18,6 mánuðir í TPF arminum á móti 14,5 mánuðum í PF arminum) með 28% lækkun á dánartíðni, $p = 0,0128$. Niðurstöður um verkun eru sýndar í töflunni hér fyrir neðan:

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

Endapunktur	Dócetaxel + Cis +5-FU n = 177	Cis +5-FU n = 181
Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms (mánuðir) (95% CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Aðlagð áhættuhlutfall (95% CI)	0,70 (0,55-0,89)	
*p-gildi	0,0042	
Miðgildi lifunar (mánuðir) (95% CI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,72 (0,56-0,93)	
**p-gildi	0,0128	
Besta heildarhlutfall svörunar við krabbameinslyfjameðferð (%) (95% CI)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
***p-gildi	0,006	
Besta heildarhlutfall svörunar við meðferð samkvæmt rannsóknaráætlun [krabbameinslyfjameðferð +/- geislameðferð] (%) (95% CI)	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)	0,72 (0,52-0,99)
**p-gildi	0,0457

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

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

** Log rank próf

*** Chi-square próf

Mælistærðir lífsgæða

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

Mælistærðir klíníks ávinnings

Útkoma á frammistöðumati á kvarða fyrir höfuð og háls (PSS-HN), kvarði til frekara mats, hannaður til að meta skiljanleika tals, getu til að borða innan um aðra og getu til neyslu almenns mataræðis, var marktækt betri hjá þeim sem höfðu fengið TPF meðferð en hjá þeim sem höfðu fengið PF meðferð. Miðgildi tíma fram að fyrstu versnun á frammistöðu á WHO kvarða var marktækt lengri í TPF arminum en í PF arminum. 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, slembivalds rannsókn (TAX 324). Í þessari rannsókn var 501 sjúklingi, með staðbundið langt gengið krabbamein á hálsi og höfði og WHO frammistöðumat 0 eða 1, skipti í tvo meðferðararma með slembivali. Sjúklingabýðið samanstóð af sjúklingum með tæknilega óskurðtækan sjúkdóm, sjúklingum þar sem litlar líkur voru á bata með skurðaðgerð og sjúklingum þar sem stefnt var að varðveislu líffæra. Mat á 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/m² með innrennsli á degi 1, síðan cisplatín (P) 100 mg/m², gefið sem innrennsli í 30 mínútur til 3 klst. og í kjölfarið 1000 mg/m² 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 rannsóknar-áætlun (TPF/CRT). Sjúklingar í samburðararmi fengu 100 mg/m² cisplatín (P) gefið sem innrennsli í 30 mínútur til 3 klst. á degi 1 og í kjölfarið 1000 mg/m² 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. Aðal endapunktur þessarar rannsóknar, heildarlifun, var marktækt lengri (log-rank próf, p = 0,0058) hjá þeim sem fengu dócetaxel en PF arminum (miðgildi heildarlifunar: 70,6 mánuðir hjá TPF armi og 30,1 mánuðir hjá PF armi) með 30% lækun á dánartíðni borið saman við PF (áhættuhlutfall (HR) = 0,70, 95% öryggismörk (CI) = 0,54-0,90) þar sem miðgildi heildareftirlifnítíma 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 tölfraðilega 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 + flúorourasíl meðferðinni í vil

* Óleiðrétt log rank próf

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

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

NA: Á ekki við.

Börn

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

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

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

Dreifing

Eftir gjöf 100 mg/m² dócetaxels með innrennsli á 1 klst. mældist hámarksþéttni í plasma 3,7 µg/ml og var AUC 4,6 klst. µg/ml. Meðalgildi fyrir heildarúthreinsun var 21 l/klst./m² og fyrir stöðugt dreifingarrúmmál 113 l. Mismunur heildarúthreinsunar milli einstaklinga er allt að 50%. Dócetaxel er > 95% bundið plasmapróteinum.

Brotthvarf

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

Sérstakir sjúklingahópar

Aldur og kyn

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

Skert lifrarstarfsemi

Hjá örfáum sjúklingum ($n = 23$), þar sem klínísk efnafræðigögn bentu til þess að lifrarstarfsemi væri lítilsháttar til í meðallagi mikið skert ($\text{ALT og AST} \geq 1,5$ falt yfir efri mörkum meðalgilda og alkalískur fosfatasi $\geq 2,5$ falt yfir efri mörkum meðalgilda) var 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 prednisóni á lyfjahvörf dócetaxels komu í ljós.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Krabbameinsvaldandi áhrif dócetaxels hafa ekki verið rannsökuð.

Í ljós hefur komið að dócetaxel veldur stökkbreytingum *in vitro* í smákjarna- (micronucleus) og litningabreytingaprófum (chromosome aberration) í CHO-K1-frumum svo og í *in vivo* smákjarnaprófi í músum. Hins vegar leiddi það 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
Sítrónusýra.

6.2 Ósamrýmanleiki

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

6.3 Geymslupól

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 blanda/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.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Varðandi geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

7 ml hettuglas úr glæru gleri (gerð I) með grænu innsigli úr áli og grænu plastsmelluloki (flip off cap) sem inniheldur 1 ml af innrennslisþykknri.

Hver askja inniheldur eitt hettuglas.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

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

Ef Docetaxel Zentiva innrennslisþykknir eða innrennslislausn kemst í snertingu við húð skal samstundis þvo hana vandlega með sápu og vatni. Ef Docetaxel Zentiva innrennslisþykknir 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 (innrennslisþykknir og leysir) með þessu lyfi (Docetaxel Zentiva 20 mg/1 ml innrennslisþykknir, lausn sem er aðeins 1 hettuglas).

Docetaxel Zentiva 20 mg/1 ml innrennslisþykknir, 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 Zentiva innrennslisþykknri, 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 Zentiva innrennslisþykknri, lausn til að fá þann skammt sem sjúklingur þarf. Draga skal upp við smitgát það magn af Docetaxel Zentiva innrennslisþykknri, lausn sem þarf með kvarðaðri sprautu með nál af stærð 21G.

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

Dælið því magni af Docetaxel Zentiva innrennslisþykknri, lausn sem nota á með einni inndælingu (einni sprautu) í 250 ml innrennslispoka eða -flösku 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 eða -flöskunni milli handanna.

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

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

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Zentiva k.s., U kabelovny 130, 102 37 Prague 10, Tékkland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/384/003

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

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20. apríl 2007

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 20. apríl 2012

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

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

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

1. HEITI LYFS

Docetaxel Zentiva 80 mg/4 ml innrennslisþykkni, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af innrennslisþykkni inniheldur 20 mg dócetaxel (sem þríhýdrat).

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

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hvert hettuglas með innrennslisþykkni inniheldur 2 ml af vatnsfríu etanóli (1,58 g).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn (sæft innrennslisþykkni).

Þykknið er fölgul til fölgulbrúnleit lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Brjóstakrabbamein

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

Kirtilkrabbamein í maga

Docetaxel Zentiva 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 Zentiva 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 eiturveikunum 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/m² í eins lyfs meðferð. Þegar lyfið er notað sem fyrsti valkostur eru 75 mg/m² af dócetaxeli gefin ásamt doxórúbisíni (50 mg/m²).

Þegar lyfið er gefið ásamt trastuzumabi er ráðlagður skammtur af dócetaxeli 100 mg/m² 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/m², sem skal strax fylgt eftir með cisplatíni, 75 mg/m² gefið á 30-60 mínútum. Hjá sjúklingum þar sem fyrri meðferð með platínusamböndum hefur brugðist, er ráðlagður skammtur 75 mg/m², gefinn einn sér.

Blöðruhálskirtilskrabbamein

Blöðruhálskirtilskrabbamein með meinvörpum, sem svarar ekki hormónahvarfsmeðferð

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

Hormónaháð blöðruhálskirtilskrabbamein með meinvörpum

Ráðlagður skammtur af dócetaxeli er 75 mg/m² á 3 vikna fresti í 6 lotur. Gefa má samtímis 5 mg af prednisóni eða prednisólóni til inntöku tvisvar sinnum á dag samfelld.

Kirtilkrabbamein í maga

Ráðlagður skammtur af dócetaxeli er 75 mg/m² sem gefinn er með innrennsli á 1 klst. og í kjölfar þess eru 75 mg/m² af cisplatíni gefin með innrennsli á 1 til 3 klst. (bæði lyfin eru aðeins gefin á degi 1), síðan eru 750 mg/m² 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 eiturveknum 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 eiturveknum á blóð. Allir sjúklingarnir sem fengu dócetaxel í TAX 323 og TAX 324 rannsóknunum fengu fyrirbyggjandi sýklalyf.

- Upphafskrabbameinslyfjameðferð og geislameðferð í kjölfarið (TAX 323)
Til upphafsmeðferðar hjá sjúklingum með óskurðtækt, staðbundið, langt gengið flöguþekjukrabbamein á höfði og hálsi (SCCHN) er ráðlagður skammtur af dócetaxeli 75 mg/m², sem gefinn er með innrennsli á 1 klst. og síðan er gefið 75 mg/m² af cisplatíni með innrennsli á 1 klst., á fyrsta degi. Síðan er fylgt á eftir með 750 mg/m² 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 cisplatíni sem innrennsli á 30 mínútum til 3 klst. og síðan er 1000 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 cisplatíni og 5-flúoróúrasíli, sjá samsvarandi samantektir á eiginleikum lyfjanna.

Breytingar á skömmtum meðan á meðferð stendur

Almennt

Dócetaxel á að gefa þegar fjöldi daufkyrninga (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.

Viðbótar meðferð við brjóstakrabbameini

Fyrirbyggjandi grunnmeðferð með G-CSF ætti að íhuga hjá sjúklingum, sem fá dócetaxel, doxórúbisín og cýklófosfamíð (TAC) viðbótar meðferð við brjóstakrabbameini. Hjá sjúklingum sem halda fá daufkyrningafæð með hita og/eða sýkingu ætti að minnka dócetaxel skammtinn hjá þeim 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 capecitabíni

- Um breytingar á skömmtum capecitabíns, sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir capecitabín.
- Þegar eituráhrif af gráðu 2 koma í fyrsta skipti fram hjá sjúklingum og eru enn til staðar við næstu dócetaxel/capecitabín 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/m^2 skammti af dócetaxeli.
- Komi einhver eituráhrif síðar fram eða ef eituráhrif af gráðu 4 koma fram á að hætta að gefa dócetaxel.

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

Gefið ásamt cisplatíni og 5-flúoróúrasíli

Komi fram daufkyrningafæð með hita, langvarandi daufkyrningafæð eða sýking í tengslum við daufkyrningafæð þrátt fyrir notkun G-CSF, ætti að minnka skammt dócetaxels úr 75 í 60 mg/m^2 . Ef

síðar koma fram vandamál vegna daufkyrningafæðar ætti að minnka skammt dócetaxels úr 60 í 45 mg/m². Komi 4. gráðu blóðflagnafæð fram ætti að minnka skammt dócetaxels úr 75 í 60 mg/m². Ekki á að gefa sjúklingum næstu meðferðarlotu með dócetaxeli fyrir en fjöldi daufkyrninga er aftur orðinn > 1.500 frumur/mm³ og fjöldi blóðflagna er aftur orðinn > 100.000 frumur/mm³. 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 skömmun
Niðurgangur gráða 3	Í fyrsta skipti: lækka 5-FU skammt um 20%. Í annað skipti: þá á að lækka dócetaxel skammt um 20%.
Niðurgangur gráða 4	Í fyrsta skipti: lækka dócetaxel og 5-FU skammta um 20%. Í annað skipti: hætta meðferð.
Munnbólga/slímabólga gráða 3	Í fyrsta skipti: lækka 5-FU skammt um 20%. Í annað skipti: hætta eingöngu gjöf 5-FU í öllum eftirfarandi meðferðarlotum. Í þriðja skipti: lækka dócetaxel skammt um 20%.
Munnbólga/slímabólga gráða 4	Fyrsta skipti: hætta eingöngu gjöf 5-FU í öllum eftirfarandi meðferðarlotum. Í annað skipti: lækka dócetaxel skammt um 20%.

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

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

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Docetaxel Zentiva við nefkokskrabbameini hjá börnum á aldrinum 1 mánaðar til allt að 18 ára.

Meðferð með Docetaxel Zentiva 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 capecitabíns sé minnkaður í 75%, þegar það er gefið ásamt dócetaxeli (sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir capecitabín).

Lyfjagjöf

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um undirbúning lyfsins og lyfjagjöf.

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 daufkyrninga (neutrophil blóðkorn) en 1.500 frumur/mm³.

Barnshafandi konur og konur með barn á brjósti.

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 vökvæðunna sem og alvarleika ofnæmis. Við blóðruhálskirtilskrabbameini 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 daufkyrninga var 7 dagar en þessi tími getur verið styttri hjá sjúklingum sem áður hafa fengið mikilvirka meðferð. Fylgjast skal jafnt og þétt með blóðhag hjá öllum sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með dócetaxeli. Endurtaka má meðferð með dócetaxeli þegar fjöldi daufkyrninga er aftur orðinn ≥ 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 daufkyrningarfæðar 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 einkennum ofnæmis eru væg, til dæmis roði í húð eða staðbundnar húðbreytingar, þarf ekki að stöðva lyfjagjöf. Hins vegar þarf þegar í stað að stöðva docetaxel innrennsli og beita viðeigandi meðferð ef alvarlegt ofnæmi eins og mikil lækun á blóðþrýstingi, berkjukrampa eða útbreidd útbrot/hörundsroði (erythema) kemur fram. Sjúklinga, sem fengið hafa alvarleg ofnæmisviðbrögð, á ekki að meðhöndla aftur með dócetaxeli. Sjúklingar sem áður hafa fengið ofnæmisviðbrögð við paclitaxeli geta átt á hættu að fá ofnæmisviðbrögð við dócetaxeli, alvarlegri ofnæmisviðbrögð meðtalín. Fylgjast skal náið með þeim sjúklingum við upphaf meðferðar með dócetaxeli.

Húðbreytingar

Staðbundinn hörundsroði á útlimum (í lófum og á iljum) ásamt bjúg, sem endar með húðflögnun hefur sést. Greint hefur verið frá alvarlegum einkennum eins og útpoti (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 graftarútpotum (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), bandvefslungnabólgu (pulmonary fibrosis) og öndunarbílun sem getur tengst dauðsföllum. Greint hefur verið frá tilvikum geislunarlungnabólgu hjá sjúklingum sem voru samtímis í geislameðferð. Ef einkenni frá öndunarfærum versna eða ný einkenni koma fram, skal fylgjast náið með sjúklingi, rannsaka tafarlaust og meðhöndla eftir því sem við á. Mælt er með því að hætta meðhöndlun með dócetaxeli þar til sjúkdómsgreining liggur fyrir. Stuðningsmeðferð sem hafin er snemma getur hjálpað til við að bæta ástandið. Meta skal vandlega ávinning þess að hefja dócetaxel meðferð að nýju.

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Hjá sjúklingum, sem meðhöndlaðir eru með 100 mg/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 þröttleysi, ef gildi transamínasa í sermi (ALT og/eða AST) eru hærri en sem nemur 1,5 földum efri mörkum eðlilegra gilda og gildi alkalísks fosfatasa í sermi eru samtímis hærri en sem nemur 2,5 földum efri mörkum eðlilegra gilda. Vegna þessa er ráðlagður skammtur af dócetaxeli 75 mg/m² hjá þeim sjúklingum sem eru með hækkuð lifrarpróf og skulu prófanir á lifrarstarfsemi gerðar við upphaf meðferðar og auk þess fyrir hverja meðferðarlotu (sjá kafla 4.2).

Hjá sjúklingum með bilirúbíni í sermi meira en sem nemur efri mörkum eðlilegra gilda og/eða gildi ALT og AST eru hærri en sem nemur 3,5 földum efri mörkum eðlilegra gilda og gildi alkalísks fosfatasa er hærri en sem nemur sexföldum efri mörkum eðlilegra gilda er ekki hægt að mæla með skammtaminnkun og á þá ekki að nota dócetaxel nema mjög brýnar ástæður séu fyrir hendi. Við notkun ásamt cisplatíni og 5-flúoróúrasíli við meðferð hjá sjúklingum með kirtilkrabbamein í maga voru sjúklingar með ALT og/eða AST yfir 1,5 földum efri mörkum eðlilegra gilda auk alkalísks fosfatasa yfir 2,5 földum efri mörkum eðlilegra gilda og bilirúbíns yfir efri mörkum eðlilegra gilda útilokaðir frá þátttöku í grundvallar klínískum rannsóknum; hjá þessum sjúklingum er ekki hægt að mæla með lækun skammta og ekki á að nota dócetaxel nema brýnar ástæður séu fyrir hendi. Engar upplýsingar liggja fyrir um meðferð með dócetaxeli ásamt öðru lyfi hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi við hinum ábendingunum.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

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

Taugakerfi

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

Eiturverkanir á hjarta

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

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

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

Augu

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

Önnur frumkomin krabbamein

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

Annað

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

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

Viðbótar varúðarreglur við notkun sem viðbótarmeðferð við brjóstakrabbameini

Alvarleg daufkýrningafæð

Hjá sjúklingum sem fá alvarlega daufkýrningafæð (langvarandi daufkýrningafæð, daufkýrningafæð 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 daufkýrningafæðar, geta verið snemmkomin merki um alvarlegar eiturvekanir í meltingarfærum og á að meta þau og meðhöndla tafarlaust.

Hjartabilun

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

Sjúklingar með útbreiðslu til 4 eða fleiri eitla

Þar sem sá ávinningur, sem kom fram hjá sjúklingum með útbreiðslu til 4 eða fleiri eitla, var ekki tölfraðilega marktækur með tilliti til lifunar án sjúkdóms (disease-free survival) og heildarlifunar, sýndi lokagreining ekki fullkomlega fram á jákvætt hlutfall ávinnings/áhættu við TAC notkun hjá sjúklingum með útbreiðslu til 4 eða fleiri eitla 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 nögglum $\geq 10\%$ hærri hjá sjúklingum, sem voru 65 ára eða eldri samanborið við yngri sjúklinga. Tíðni hækkaðs líkamshita, niðurgangs, lysterleysis og bjúgs á útlimum var $\geq 10\%$ hærri hjá sjúklingum, sem voru 75 ára eða eldri samanborið við sjúklinga yngri en 65 ára.

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

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 $\geq 10\%$ hærri hjá sjúklingum, sem voru 65 ára eða eldri samanborið við yngri sjúklinga. Tíðni hækkaðs líkamshita, niðurgangs, lystarleysis og bjúgs á útlimum var $\geq 10\%$ hærri hjá sjúklingum, sem voru 75 ára eða eldri samanborið við sjúklinga yngri en 65 ára.

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-flúorúrasi 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): svefnhöfði, munnbólga, sýking í tengslum við daufkyrningafæð var $\geq 10\%$ hærri hjá sjúklingum 65 ára eða eldri samanborið við yngri sjúklinga. Fylgjast skal grannt með öldruðum sem meðhöndlaðir eru með TCF.

Hjálparefni

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 17 ml létrvíns.

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.

Hafa skal í huga mögulegar aukaverkanir á miðtaugakerfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

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

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

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

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

Próteinbinding dócetaxels er veruleg ($>95\%$). Enda þótt hugsanlegar milliverkanir *in vivo* milli dócetaxels og annarra lyfja sem eru notuð samtímis hafi ekki verið rannsakaðar með formlegum hætti,

hafa rannsóknir *in vitro* með lyfjum sem eru mikið próteinbundin eins og erytrómýsín, dífenhýDRAMÍN, própRANÓLÓL, própafenón, fenýtóín, salísýlat, súlfametoxazól og natríumvalpróat ekki haft áhrif á próteinbindingu dócetaxels. Enn fremur hafði dexametasón ekki áhrif á próteinbindingu dócetaxels. Dócetaxel hafði ekki áhrif á próteinbindingu digitoxíns.

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

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

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

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

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.

Getnaðarvarnir karla og kvenna

Sjúklingar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur.

Frjósemi

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

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins 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/m² af dócetaxeli einu sér og 121 sjúklingi, sem fékk 75 mg/m² af dócetaxeli einu sér.
- 258 sjúklingum, sem fengu dócetaxel ásamt doxórúbisíni.

- 406 sjúklingum, sem fengu dócetaxel ásamt cisplatíni.
- 92 sjúklingum, sem meðhöndlaðir voru með dócetaxeli ásamt trastuzumabi.
- 255 sjúklingum, sem fengu dócetaxel ásamt capecítabíni.
- 332 sjúklingum (TAX327), sem fengu dócetaxel ásamt prednisóni eða prednisólóni (sýndar eru aukaverkanir, sem eru klínískt mikilvægar og meðferðartengdar).
- 1276 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 prednisólóni og andrógenbælandi meðferð.

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

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

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

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

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

Eftirtaldar aukaverkanir sjást oft við notkun dócetaxels:

Ónæmiskerfi

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

Taugakerfi

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

Húð og undirhúð

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

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

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

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

Tafla yfir aukaverkanir við gjöf Docetaxel Zentiva 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

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

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

Blóð og eitlar

Mjög sjaldgæfar: Blæðingar tengdar gráðu 3/4 blóðflagnafæð.

Taugakerfi

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

Húð og undirhúð

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

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Miðgildi heildarskammts í meðferðinni (cumulative dose) sem leiddi til þess að hætta varð meðferðinni var hærri en 1.000 mg/m² og miðgildi tíma þar til vökvæðun gekk til baka var 16,4 vikur (á bilinu 0 til 42 vikur). Miðlungi alvarleg og alvarleg vökvæðun kom seinna fram (miðgildi heildarskammts: 818,9 mg/m²) hjá sjúklingum sem fengu lyfjaforgjöf samanborið við þá sem fengu ekki lyfjaforgjöf (miðgildi heildarskammts: 489,7 mg/m²), en hins vegar hefur verið skýrt frá tilvikum þar sem þetta hefur komið fram snemma í lyfjameðferðinni hjá sumum sjúklingum.

Tafla yfir aukaverkanir við gjöf Docetaxel Zentiva 75 mg/m², eins sér, við lungnkrabbameini, 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%); Uppköst (G3/4: 0,8%); Niðurgangur (G3/4: 1,7%)	Hægðatregða
Húð og undirhúð	Hárlos; Húðbreytingar (G3/4: 0,8%)	Breytingar á nöglum (alvarleg tilvik: 0,8%)
Stoðkerfi og bandvefur		Vöðvaverkir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þróttleysi (alvarleg tilvik: 12,4%); Vökvæðun (alvarleg tilvik: 0,8%); Verkir	
Rannsóknaniðurstöður		G3/4 aukning bilirúbíns í blóði (< 2%)

Tafla yfir aukaverkanir við gjöf Docetaxel Zentiva 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		

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

Tafla yfir aukaverkanir við gjöf Docetaxel Zentiva 75 mg/m² ásamt cisplatíni við lungnakrabbameini, sem er ekki af smáfrumugerð

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

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

Tafla yfir aukaverkanir við gjöf Docetaxel Zentiva 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

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir
Æðar	Vessabjúgur	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Blóðnasir; verkir í koki og barkakýli; nefkoksþólga; andnauð; hósti; nefrennsli	
Meltingarfæri	Ógleði; niðurgangur; uppköst; hægðatregða; munnþólga; meltingartuflanir; kviðverkir	
Húð og undirhúð	Hárlos; hörundsroði; útbrot; breytingar á nöglum	
Stoðkerfi og bandvefur	Vöðvaverkir; liðverkir; verkir í útlimum, beinverkir; bakverkir	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þróttleysi; bjúgur á útlimum; hiti; þreyta; þólga í slímu; verkir; influensulíkur lasleiki; verkur fyrir brjósti; kuldahrollur	Svefnhöfgi
Rannsóknaniðurstöður	Þyngdaraukning	

Lýsing á völdum aukaverkunarinnar við gjöf Docetaxel Zentiva 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% dauðfyrirgangur 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/m² skammti veldur dauðfyrirgangur hjá 97% sjúklinga, 76% af gráðu 4, á grundvelli lægstu blóðgilda. Tíðni dauðfyrirgangur samfara hækkuðum líkamshita/sýklasótt ásamt dauðfyrirgangur 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 Docetaxel Zentiva 75 mg/m² ásamt capecitabíni við brjóstakrabbameini

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

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

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

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking (G3/4: 3,3%)	
Blóð og eitlar	Daufkyrningafæð (G3/4: 32%); Blóðleysi (G3/4: 4,9%)	Blóðflagnafæð; (G3/4: 0,6%); Daufkyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita
Ónæmiskerfi		Ofnæmi (G3/4: 0,6%)
Efnaskipti og næring	Lystarleysi (G3/4: 0,6%)	
Taugakerfi	Útlægur skyntaugakvilli (G3/4: 1,2%); Bragðtruflun (G3/4: 0%)	Útlægur hreyfitaugakvilli (G3/4: 0%)
Augu		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%);	

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

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)

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir
Blóð og eitlar	Daufkyrningafæð (G3-4: 12%) Blóðleysi Daufkyrningafæð með hita (G3-4: 15%)	
Önæmiskerfi		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
Augu		Þokusýn
Hjarta		Lágþrýstingur (G3: 0%)
Öndunarferfi, brjósthol og miðmæti	Mæði (G3: 1%) Hósti (G3: 0%) Sýking í efri öndunarvegi (G3: 1%)	Kokbólga (G3: 0%)
Meltingarferfi	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	

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

^a Úr GETUG AFU15 rannsókninni

Tafla yfir aukaverkanir við viðbótarmeðferð með Docetaxel Zentiva 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) samlagðar 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%)
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%)	

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir	Sjaldgæfar aukaverkanir
Húð og undirhúð	Hárlos (viðvarandi: <3%); Húðbreytingar (G3/4: <0,6%); Breytingar á nöglum (G3/4: 0,4%)		
Stoðkerfi og bandvefur	Vöðvaverkir (G3/4: 0,7%); Liðverkir (G3/4: 0,2%)		
Æxlunarfæri og brjóst	Tíðateppa (G3/4: 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 aukaverkunarum við viðbótarmeðferð með Docetaxel Zentiva 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 hópnum hjartabilun. Allir nema einn sjúklingur í hvorum meðferðarhópi rannsóknarinnar greindust með hjartabilun meira en 30 sólarhringum eftir að meðferðartímabilinu lauk. Tveir sjúklingar í TAC hópnum og 4 sjúklingar í FAC hópnum létust vegna hjartabilunar.

Í GEICAM 9805 rannsókninni fengu 3 sjúklingar (0,6%) í TAC hópnum og 3 sjúklingar (0,6%) í FAC hópnum hjartabilun meðan á eftirfylgnitímabilinu stóð. Við lok eftirfylgnitímabilsins (miðgildi tíma eftirfylgni var 10 ár og 5 mánuðir) var enginn sjúklingur í TAC hópnum með hjartabilun og einn sjúklingur í TAC hópnum lést vegna hjartavíkkunarkvilla (dilated cardiomyopathy) og fram kom að hjartabilun var viðvarandi hjá 1 sjúklingi í FAC hópnum.

Húð og undirhúð

Í TAX 316 rannsókninni var greint frá 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 var hármisssir sem hófst á meðferðartímanum og var viðvarandi eftir að eftirfylgnitímabilið hófst (miðgildi eftirfylgni var 10 ár og 5 mánuðir) og var enn til staðar hjá 49 sjúklingum (9,2%) í TAC hópnum og 35 sjúklingum (6,7%) í FAC hópnum.

Hármisssir 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 hármisssir var viðvarandi hjá 3 sjúklingum (0,6%) í TAC hópnum og hjá einum sjúklingi í FAC hópnum.

Æxlunarfæri og brjóst

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

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

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

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

Í TAX 316 rannsókninni var tilkynnt um vessabjúg (lymphedema) sem hófst á meðferðartímanum og hélst eftir að eftirfylgnitíminn hófst eftir lok á krabbameinslyfjameðferð hjá 11 af 744 sjúklingum (1,5%) í TAC hópnum og hjá 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 þröttleysi (asthenia) sem hófst á meðferðartímanum og hélst eftir að eftirfylgnitíminn hófst eftir lok á krabbameinslyfjameðferð hjá 236 af 744 sjúklingum (31,7%) í TAC hópnum og hjá 180 af 736 sjúklingum (24,5%) í FAC hópnum. Við lok eftirfylgnitímans (miðgildi tíma eftirfylgni 8 ár) var þröttleysi viðvarandi hjá 29 sjúklingum (3,9%) í TAC hópnum og hjá 16 sjúklingum (2,2%) í FAC hópnum.

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

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

Brátt hvítblæði / mergmisþroski (myelodysplastic syndrome)

Eftir 10 ára eftirfylgni í TAX 316 rannsókninni var greint frá bráðu hvítblæði hjá 3 af 744 sjúklingum (0,1%) í TAC hópnum og hjá einum 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 hjá einum af 736 sjúklingum (0,1%) í FAC hópnum.

Eftir 10 ára eftirfylgni í GEICAM 9805 rannsókninni kom brátt hvítblæði fram hjá einum 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 Docetaxel Zentiva 75 mg/m² ásamt cisplatíni og 5-flúóórúrasíli við kirtilkrabbameini í maga

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

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir
		(G3/4: 0,7%); Breytingar á nöglum (G3/4: 0,7%); Húðflögnun (G3/4: 0%)
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Svefnhöfði (G3/4: 19,0%); Hiti (G3/4: 2,3%); Vökvasöfnun (alvarleg tilvik/lífshættuleg: 1%)	

Lýsing á völdum aukaverkunarinnar við gjöf Docetaxel Zentiva 75 mg/m² ásamt cisplatíni og 5-flúóórúrasíli við kirtilkrabbameini í maga

Blóð og eitlar:

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

Tafla yfir aukaverkanir við gjöf Docetaxel Zentiva 75 mg/m² ásamt cisplatíni og 5-flúóórúrasíli 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, illkynja og ótilgreind (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 vöndarhús		Heyrnarskerðing	
Hjarta		Blóðþurrðarsjúkdómur í hjarta (G3/4: 1,7%)	Hjartsláttartruflanir (G3/4: 0,6%)

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

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

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir	Sjaldgæfar aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking (G3/4: 3,6%)	Daufkyrningafæð ásamt sýkingu	
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)		Verkir vegna krabbameins (G3/4: 1,2%)	
Blóð og eitlar	Daufkyrningafæð (G3/4: 83,5%); Blóðleysi (G3/4: 12,4%); Blóðflagnafæð (G3/4: 4,0%); Daufkyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita		
Ónæmiskerfi			Ofnæmi
Efnaskipti og næring	Lystarleysi (G3/4: 12,0%).		
Taugakerfi	Breyting á bragðskyni/breyting á lyktarskyni (G3/4: 0,4%); Útlægur skyntaugakvilli (G3/4: 1,2%).	Sundl (G3/4: 2,0%); Útlægur hreyfitaugakvilli (G3/4: 0,4%)	
Augu		Aukið tárarennslí	Tárubólga
Eyru og völungarhús	Heyrnarskerðing (G3/4: 1,2%)		

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir	Sjaldgæfar aukaverkanir
Hjarta		Hjartsláttartruflanir (G3/4: 2,0%)	Blóðþurrð í hjarta
Æðar			Bláæðakvillar
Meltingarfæri	Ógleði (G3/4: 13,9%); Munnbólga (G3/4: 20,7%); Uppköst (G3/4: 8,4%); Niðurgangur (G3/4: 6,8%); Vélindisbólga/kyngingartregða/kyngingarsársauki (G3/4: 12,0%); Hægðatregða (G3/4: 0,4%)	Meltingartruflanir (G3/4: 0,8%); Meltingaróþægindi (G3/4: 1,2%); Blæðingar í meltingarvegi (G3/4: 0,4%)	
Húð og undirhúð	Hárlos (G3/4: 4,0%); Útbrot með kláða	Húðþurrkur; Húðflögnun	
Stoðkerfi og bandvefur		Vöðvaþrautir (G3/4: 0,4%)	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Svefnhöfgi (G3/4: 4,0%); Hiti (G3/4: 3,6%); Vökvasöfnun (G3/4: 1,2%); Bjúgur (G3/4: 1,2%)		
Rannsóknaniðurstöður	Þyngdartap		Þyngdaraukning

Reynsla eftir markaðssetningu

Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blóðrur 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 tárarennisli ýmist með eða án tárubólgu og örsjaldan hefur verið skýrt frá stíflu í táragöngum sem hefur valdið miklu tárarennisli. Greint hefur verið frá tilvikum blóðrublettabyggs (cystoid macular oedema) hjá sjúklingum

meðhöndluðum með dócetaxel.

Eyru og vöfundarhús

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

Meltingarfæri

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

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

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

Lifur og gall

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

Húð og undirhúð

Greint hefur verið frá helluroða í húð (cutaneous lupus erythematosus), útbrotum með blöðrum (bullous eruptions) eins og regnbogaróðasótt (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 varanlegrar skallamyndunar (tíðni ekki þekkt).

Nýru og þvaggfæri

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 eitruverkun 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 þvaggþurrð (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, blóðmagnesiumlækkun, og blóðkalsíumlækkun hefur sést í tengslum við aukaverkanir í meltingarfærum og þá sérstaklega ef um niðurgang er að ræða.

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 Ofskömmtnun

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Taxön (Taxanes), ATC flokkur: L01CD02.

Verkunarháttur

Dócetaxel er æxlishefjandi lyf, sem verkar með því að stuðla að fjölíðun túbúlíns í stöðugar örpíplur (microtubuli) og hindrar 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 æsla úr músum og mönnum svo og á nýtekin sýni af æxlisfrumum úr mönnum í einræktunarprófum. Há þéttni dócetaxels næst í innanfrumuvökva og helst það lengi í frumunni. Enn fremur kom fram að dócetaxel er virkt gegn sumum en þó ekki öllum frumulínum, sem mynda mjög mikið af p-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

Docetaxel Zentiva 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 $\geq$ 80%. Eftir flokkun í samræmi við fjölda jákvæðra eitla (1-3, 4+) var 1.491 sjúklingi raðað með slembivali og fengu þeir annaðhvort dócetaxel 75 mg/m², sem gefið var 1 klst. eftir gjöf 50 mg/m² af doxórúbisíni og 500 mg/m² af cýklófosfamíði (TAC hópur) eða 50 mg/m² af doxórúbisíni og í kjölfar

Þess 500 mg/m² af flúoróúrasíli og 500 mg/m² 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 meðferðarhópnum. Til viðbótar var geislameðferð beitt í samræmi við leiðbeiningar sem voru í gildi á þeim stofnunum sem tóku þátt í rannsókninni og var hún notuð á 69% þeirra sjúklinga, sem fengu TAC og á 72% þeirra sjúklinga, sem fengu FAC. Gerðar voru tvær milligreiningar (interim analysis) og ein lokagreining. Fyrri milligreiningin var ráðgerð 3 árum eftir þann dag sem helmingur þeirra sem skráðir voru í rannsóknina höfðu lokið þátttöku. Seinni milligreiningin var gerð eftir að greint hafði verið frá í heild 400 tilvikum sjúkdómsfrírrar lifunar, sem varð til þess að miðgildi eftirfylgni var 55 mánuðir. Lokagreiningin var gerð þegar allir sjúklingar höfðu mætt í 10 ára eftirfylgniheimsókn (nema þeir hefðu áður náð sjúkdómsfrírrar lifun eða ekki hefði verið hægt að hafa upp á þeim til eftirfylgni). 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 hjá TAC hópnum samanborið við FAC hópinn. Tíðni endurkomu sjúkdómsins eftir 10 ár var lægri hjá sjúklingum sem fengu TAC samanborið við þá sem fengu FAC (39% á móti 45%), þ.e. lækkun á raunáhættu var 6% ($p = 0,0043$). Heildarlifun eftir 10 ár var einnig marktækt meiri hjá þeim sem fengu TAC samanborið við þá sem fengu FAC (76% á móti 69%), þ.e. lækkun á raunáhættu á dauðsfalli var 7% ($p = 0,002$). Þar sem ávinningurinn sem kom fram hjá sjúklingum með útbreiðslu til 4 eða fleiri eitla var ekki tölfræðilega marktækur, með tilliti sjúkdómsfrírrar lifunar og heildarlifunar, sýndi lokagreiningin ekki fullkomlega fram á jákvætt hlutfall ávinnings/áhættu af TAC meðferð, hjá sjúklingum með útbreiðslu til 4 eða fleiri eitla.

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

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

Undirhópar	Fjöldi sjúklinga	Lifun án sjúkdóms			Heildarlifun		
		Áhættu-hlutfall*	95% CI	p =	Áhættu-hlutfall*	95% CI	p =
Fjöldi jákvæðra eitla							
Alls	745	0,80	0,68-0,93	0,004	0,74	0,61-0,90	0,0020
1-3	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,12	0,2746

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

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

Upplýsingar úr fjölsetra, opinni rannsókn með slembivali styður notkun Docetaxel Zentiva 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 Docetaxel Zentiva 75 mg/m² gefið 1 klst. eftir meðferð með doxórúbisíni 50 mg/m² og cýklófosfamíði 500 mg/m² (539 sjúklingar í TAC hópi) eða doxórúbisín 50 mg/m² ásamt flúoróúrasíli 500 mg/m² og cýklófosfamíði 500 mg/m² 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. Docetaxel Zentiva 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 hópnum, 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 hjá 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 hættu á bakslagi hjá sjúklingum sem fengu TAC samanborið við þá sem fengu FAC (áhættuhlutfall = 0,84, 95% CI (0,65-1,08), $p = 0,1646$). Niðurstöður með tilliti til sjúkdómsfrírar lifunar voru ekki tölfæðilega marktækar en þó var jákvæð tilhneiging TAC í hag.

Við 77 mánaða miðgildi eftirfylgni var heildarlifun lengri hjá TAC hópnum, hættu á dauðsfalli 24% minni samanborið við FAC (áhættuhlutfall = 0,76, 95% 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 hættu á dauðsfalli 9% minni samanborið við þá sem fengu FAC (áhættuhlutfall = 0,91, 95% CI (0,63-1,32)). Við 8 ára eftirfylgniheimsókn var lifunarhlutfallið 93,7% í TAC hópnum og 91,4% í FAC hópnum, og við 10 ára eftirfylgniheimsókn var það 91,3% í TAC hópnum og 89% í FAC hópnum.

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

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

Greining á undirhópum-Viðbótarmeðferð í rannsókn á sjúklingum með brjóstakrabbamein sem hefur ekki breiðst út til eitra
(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 1 gefur til kynna að TAC samsettri meðferð fylgi lengri lífun án sjúkdóms samanborið við FAC samsetta meðferð.

Framreiknun á lífun 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.

Docetaxel Zentiva gefið eitt sér

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

Hjá sjúklingum, sem höfðu verið meðhöndlaðir með alkýlerandi efnum án árangurs, var gerður samanburður á dócetaxeli og doxórúbisíni (75 mg/m² á þriggja vikna fresti). Dócetaxel hafði hvorki áhrif á heildarlíf tíma (15 mánuðir fyrir dócetaxel samanborið við 14 mánuðir 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 svörunarhlutfall (52% samanborið við 37,4%, p = 0,01) og stýtti 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 antracyklínnum án árangurs, var gerður samanburður á dócetaxeli og mítómýsín 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%, $p < 0,0001$), lengd tíma þar til sjúkdómurinn tók að versna (19 vikur samanborið við 11 vikur, $p = 0,0004$) og sjúklingar lifðu lengur (11 mánuði samanborið við 9 mánuði, $p = 0,01$).

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

Opin, fjölsetra, 3. stigs rannsókn með slembivali var gerð til að bera saman meðferð með dócetaxeli einu sér og paclitaxeli við meðferð á langt gengnu brjóstakrabbameini hjá sjúklingum þar sem antracyklín hafði verið notað við fyrri meðferð. Alls var 449 sjúklingum raðað með slembivali og fengu þeir 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%).

Docetaxel Zentiva 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.
- Heildarsvörunarhlutfall (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 dauðfyrningafæðar meiri hjá AT hópnum en hjá AC hópnum (90% samanborið við 68,6%), einnig dauðfyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita (33,3% samanborið við 10%), sýking (8% samanborið við 2,4%), niðurgangur (7,5% samanborið við 1,4%), þröttleysi (8,5% samanborið við 2,4%) og verkir (2,8% samanborið við 0%). Á hinn bóginn var tíðni alvarlegs blóðleysis meiri hjá AC hópnum en hjá AT hópnum (15,8% samanborið við 8,5%) og auk þess var tíðni alvarlegra eiturverkana á hjarta meiri: Hjartabilun (3,8% samanborið við 2,8%), heildarminnkun fráfallsbrots vinstra slegils (LVEF) $\geq 20\%$ (13,1% samanborið við 6,1%), heildarminnkun LVEF $\geq 30\%$ (6,2% samanborið við 1,1%). Einn sjúklingur úr AT hópnum lést vegna eiturverkana (vegna hjartabilunar) og 4 sjúklingar úr AC hópnum (einn vegna sýklasóttarlosts og þrír vegna hjartabilunar).

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

Docetaxel Zentiva 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 grundvallarrannsókn var mótefnalitun vefja (immunohistochemistry (IHC)). Lítil hluti sjúklinganna var mældur með því að nota „fluorescence in-situ hybridization” (FISH). Í þessari rannsókn höfðu 87% sjúklinganna sjúkdóm sem var IHC 3+ og 95% sjúklinganna sem voru þátttakendur voru með sjúkdóm sem var IHC 3+ og/eða FISH jákvæður. Niðurstöður um virkni eru dregnar saman í eftirfarandi töflu:

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.

¹Greining samkvæmt meðferðaráætlun („intent-to-treat”)

² Áætlað miðgildi lifunar

Docetaxel Zentiva gefið ásamt capecitabíni

Gögn úr einni 3. stigs klínískri, fjölsetra, samanburðarrannsókn með slembivali styður notkun dócetaxels ásamt capecitabíni til meðferðar á sjúklingum með langt gengið brjóstakrabbamein sem er staðbundið eða með meinvörpum þegar ekki hefur fengist svörun við annarri krabbameinslyfjameðferð, þar með talið antrasýklíni. Í þessari rannsókn voru 255 sjúklingar, sem valdir voru með slembivali, meðhöndlaðir með dócetaxeli (75 mg/m^2 voru gefin með innrennsli í bláæð á 1 klst. á 3 vikna fresti) og capecitabíni (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 + capecitabín hópnum lifðu lengur ($p = 0,0126$). Miðgildi lifunar var 442 dagar (dócetaxel + capecitabín) samanborið við 352 daga (dócetaxel eitt sér). Heildarsvörunartíðni í þýðinu sem var allt slembivalið (að mati rannsakanda) var 41,6% (dócetaxel + capecitabín) 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 + capecitabín hópnum ($p < 0,0001$). Miðgildi þess tíma þar til sjúkdómurinn versnaði var 186 dagar (dócetaxel + capecitabín) 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 heildarlífími marktækt lengri hjá þeim sem gefið var dócetaxel 75 mg/m^2 samanborið við þá sem fengu bestu stuðningsmeðferð. Hlutfall 1 árs lifunar þeirra sem fengu dócetaxel var marktækt herra (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.

Docetaxel Zentiva 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/m² með innrennsli á 1 klst. sem var strax fylgt eftir með cisplatíni (Cis) 75 mg/m² gefnu á 30-60 mínútum á þriggja vikna fresti (TCis); dócetaxel 75 mg/m² gefið með innrennsli á 1 klst. ásamt karbóplatíni (AUC 6 mg/ml.mín.) gefnu á 30-60 mínútum á 3 vikna fresti, eða gefið var vínórelbín (V) 25 mg/m² á 6-10 mínútum daga 1, 8, 15, 22 og fylgt eftir með cisplatíni 100 mg/m² sem gefið var fyrsta dag hverrar 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]
Heildarsvörunarhlutfall (%):	31,6	24,5	Munur á meðferð: 7,1% [95% CI: 0,7; 13,5]

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

Auka endapunktur náðu til breytinga á verkjum, heildarbreytinga á lífsgæðum samkvæmt EuroQoL-5D, einkennakvarða lungnakrabbameins (Lung Cancer Symptom Scale) og breytinga á Karnofsky heilsukvarða (KPS). Niðurstöður þessara endapunkta var til stuðnings niðurstöðum 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/m² gefið á 3 vikna fresti í 10 meðferðarlotur.
- Dócetaxel 30 mg/m² gefið vikulega fyrstu 5 vikurnar á 6 vikna tímabili í 5 meðferðarlotur.
- Mítóxantrón 12 mg/m² 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% CI	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
Áhættuhlutfall	0,761	0,912	--
95% CI	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
p-gildi†*	0,0094	0,3624	--
Fjöldi sjúklinga	291	282	300
PSA**, hlutfall svörunar (%)	45,4	47,9	31,7
95% CI	(39,5-51,3)	(41,9-53,9)	(26,4-37,3)
p-gildi*	0,0005	< 0,0001	--
Fjöldi sjúklinga	153	154	157
Verkir, hlutfall svörunar (%)	34,6	31,2	21,7
95% CI	(27,1-42,7)	(24,0-39,1)	(15,5-28,9)
p-gildi*	0,0107	0,0798	--
Fjöldi sjúklinga	141	134	137
Æxli, hlutfall svörunar (%)	12,1	8,2	6,6
95% CI	(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/m² gefið á 3 vikna fresti í 6 meðferðarlotur
- Eingöngu hefðbundin meðferð

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

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 hefðbundna meðferð (HR = 0,76, 95% CI = 0,62-0,92, p=0,005).

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

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

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

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

^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 (CHAARTED). Alls var 790 karlkyns sjúklingum skipt í 2 meðferðarhópa:

- Andrógenbælandi meðferð + dócetaxel 75 mg/m² gefið í upphafi andrógenbælandi meðferðar, á 3 vikna fresti í 6 meðferðarlotur
- Eingöngu andrógenbælandi meðferð

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

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

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

Endapunktur	Dócetaxel + andrógenbælandi meðferð	Eingöngu andrógenbælandi meðferð
Fjöldi sjúklinga	397	393
Miðgildi heildarlifunar (mánuðir)		
Allir sjúklingar	57,6	44,0
95% CI	49,1-72,8	34,4-49,1
Aðlagð áhættuhlutfall	0,61	--
95% CI	(0,47-0,80)	--
p-gildi ^a	0,0003	--
Lifun án versnunar sjúkdóms		
Miðgildi (mánuðir)	19,8	11,6
95% CI	16,7-22,8	10,8-14,3
Aðlagð áhættuhlutfall	0,60	--
95% CI	0,51-0,72	--
p-gildi*	P<0,0001	--
PSA svörun** eftir 6 mánuði – N(%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p-gildi ^{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)
Aðlagð 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)
Aðlagð áhættuhlutfall	0,61	--
95% CI	(0,50-0,75)	--
p-gildi ^{a*}	<0,0001	--

^a Breytur fyrir tíma að tilvilki; 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 fyrir 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/m² á degi 1) ásamt cisplatíni (C) (75 mg/m² á degi 1) og 5-flúoróúrasíli (F) (750 mg/m² á dag í 5 daga) eða með cisplatíni (100 mg/m² á degi 1) og 5-flúoróúrasíli (1.000 mg/m² 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. Heildarlífur var einnig marktækt lengri ($p = 0,0201$) sem var meiri í TCF-hópnum og hætta á dauðsfalli minnkaði um 22,7%. Niðurstöður verkunar eru dregnar saman í eftirfarandi töflu:

Verkun dócetaxels við meðferð sjúklinga með kirtilkrabbamein í maga

Endapunktur	TCF n = 221	CF n = 224
Miðgildi TTP (mánuðir)	5,6	3,7
(95% CI)	(4,86-5,91)	(3,45-4,47)
Áhættuhlutfall	1,473	
(95% CI)	(1,189-1,825)	
*p-gildi	0,0004	
Miðgildi lifunar (mánuðir)	9,2	8,6
(95% CI)	(8,38-10,58)	(7,16-9,46)
2 ára áætlun (%)	18,4	8,8
Áhættuhlutfall	1,293	
(95% CI)	(1,041-1,606)	
*p-gildi	0,0201	
Heildarsvörunarhlutfall (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 lífið bentu lífsgæði (QoL) og klíniskur 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/m², síðan cisplatíni (P) 75 mg/m² og í kjölfarið 750 mg/m² á sólarhring af 5-flúoróúrasíli (F), með stöðugu innrennsli í 5 sólarhringa. Þessi meðferð var endurtekin á 3 vikna fresti í 4 meðferðarlotum, svo framarlega sem það mátti að minnsta kosti merkja smá svörun

($\geq 25\%$ minnkun á tvívíddarmælingum á stærð æxlisins) eftir tvær meðferðarlotur. Í lok krabbameinslyfjameðferðarinnar, eftir lágmark 4 vikna hlé og hámark 7 vikna hlé, fengu þeir sjúklingar sem ekki höfðu fengið versnun á sjúkdómi, geislameðferð í 7 vikur samkvæmt gildandi leiðbeiningum á viðkomandi stofnun (TPF/RT). Sjúklingar í samanburðararmi fengu 100 mg/m² cisplatín (P) og í kjölfarið 1000 mg/m² á sólarhring af 5-flúoróúrasíli (F), með stöðugu innrennsli í 5 sólarhringa. Þessi meðferð var endurtekin á 3 vikna fresti í 4 meðferðarlotum, svo framarlega sem það mátti að minnsta kosti merkja smá svörun ($\geq 25\%$ minnkun á tvívíddarmælingum á stærð æxlisins) eftir tvær meðferðarlotur. Í lok krabbameinslyfjameðferðarinnar, eftir lágmark 4 vikna hlé og hámark 7 vikna hlé, fengu þeir sjúklingar, sem ekki höfðu fengið versnun á sjúkdómi, geislameðferð í 7 vikur samkvæmt gildandi leiðbeiningum á viðkomandi stofnun (PF/RT). Staðbundin geislameðferð var gefin annaðhvort á venjulegan hátt (1,8 Gy-2,0 Gy, einu sinni á dag, fimm daga vikunnar þar til heildarskammtur var 66-70 Gy) eða hraðmeðferð (accelerated) /stórir (hyperfractionated) geislaskammtar (tvisvar á dag, með að minnsta kosti 6 klst. millibili, 5 daga vikunnar). Ráðlagður heildargeislaskammtur í hraðmeðferð var 70 Gy og 74 Gy við háskammtageislameðferð. Heimilt var að fjarlægja æxli með skurðaðgerð eftir krabbameinslyfjameðferðina, hvort sem var fyrir eða eftir geislameðferð. Sjúklingarnir í TPF arminum fengu fyrirbyggjandi sýklalyfjameðferð með ciprófloxasíni 500 mg til inntöku tvisvar á dag í 10 daga sem byrjaði á 5. degi 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 herra hjá TPF arminum en hjá PF arminum (miðgildi heildarlifunar: 18,6 mánuðir í TPF arminum á móti 14,5 mánuðum í PF arminum) með 28% lækkun á dánartíðni, $p = 0,0128$. Niðurstöður um verkun eru sýndar í töflunni hér fyrir neðan:

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

Endapunktur	Dócetaxel + Cis +5-FU n = 177	Cis +5-FU n = 181
Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms (mánuðir) (95% CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Aðlagð áhættuhlutfall (95% CI)	0,70 (0,55-0,89)	
*p-gildi	0,0042	
Miðgildi lifunar (mánuðir) (95% CI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,72 (0,56-0,93)	
**p-gildi	0,0128	
Besta heildarhlutfall svörunar við krabbameinslyfjameðferð (%) (95% CI)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
***p-gildi	0,006	
Besta heildarhlutfall svörunar við meðferð samkvæmt rannsóknaráætlun [krabbameinslyfjameðferð +/- geislameðferð] (%) (95% CI)	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)	0,72 (0,52-0,99)
**p-gildi	0,0457

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

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

** Log rank próf

*** Chi-square próf

Mælistærðir lífsgæða

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

Mælistærðir klíníks ávinnings

Útkoma á frammistöðumati á kvarða fyrir höfuð og háls (PSS-HN), kvarði til frekara mats, hannaður til að meta skiljanleika tals, getu til að borða innan um aðra og getu til neyslu almenns mataræðis, var marktækt betri hjá þeim sem höfðu fengið TPF meðferð en hjá þeim sem höfðu fengið PF meðferð. Miðgildi tíma fram að fyrstu versnun á frammistöðu á WHO kvarða var marktækt lengri í TPF arminum en í PF arminum. 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, slembivalds rannsókn (TAX 324). Í þessari rannsókn var 501 sjúklingi, með staðbundið langt gengið krabbamein á hálsi og höfði og WHO frammistöðumat 0 eða 1, skipti í tvo meðferðararma með slembivali. Sjúklingabýðið samanstóð af sjúklingum með tæknilega óskurðtækan sjúkdóm, sjúklingum þar sem litlar líkur voru á bata með skurðaðgerð og sjúklingum þar sem stefnt var að varðveislu líffæra. Mat á 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/m² með innrennsli á degi 1, síðan cisplatín (P) 100 mg/m², gefið sem innrennsli í 30 mínútur til 3 klst. og í kjölfarið 1000 mg/m² á sólarhring af 5-flúorúrasi (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 rannsóknar-áætlun (TPF/CRT). Sjúklingar í samanburðararmi fengu 100 mg/m² cisplatín (P) gefið sem innrennsli í 30 mínútur til 3 klst. á degi 1 og í kjölfarið 1000 mg/m² á sólarhring af 5-flúorúrasi (F), með stöðugu innrennsli frá degi 1 til 5. Þessi meðferð var endurtekin á 3 vikna fresti í 3 meðferðarlotum. Allir sjúklingar sem höfðu ekki versnandi sjúkdóm fengu krabbameinslyfja- og geislameðferð (CRT) samkvæmt rannsóknaráætlun (PF/CRT).

Sjúklingar í báðum meðferðarörmum áttu að fá 7 vikna meðferð með CRT í kjölfar upphafskrabbameinslyfjameðferðar 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 heildareftirlifnitíma 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 tölfraðilega 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 lifunar (mánuðir) (95% CI)	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
Áhættuhlutfall: (95% CI)	0,70 (0,54-0,90)	
*p-gildi	0,0058	
Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms (mánuðir) (95% CI)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6-20,2)
Áhættuhlutfall: (95% CI)	0,71 (0,56-0,90)	
**p-gildi	0,004	
Besta 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 comparisons)

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

NA: Á ekki við

Börn

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

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

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

Dreifing

Eftir gjöf 100 mg/m² dócetaxels með innrennsli á 1 klst. mældist hámarkspéttni í plasma 3,7 µg/ml og var AUC 4,6 klst. µg/ml. Meðalgildi fyrir heildarúthreinsun var 21 l/klst./m² og fyrir stöðugt dreifingarrúmmál 113 l. Mismunur heildarúthreinsunar milli einstaklinga er allt að 50%. Dócetaxel er > 95% bundið plasmapróteinum.

Brotthvarf

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

Vökvasöfnun

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

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 prednisóni á lyfjahvörf dócetaxels komu í ljós.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Krabbameinsvaldandi áhrif dócetaxels hafa ekki verið rannsökuð.

Í ljós hefur komið að dócetaxel veldur stökkbreytingum *in vitro* í smákjarna- (micronucleus) og litningabreytingaprófum (chromosome aberration) í CHO-K1-frumum svo og í *in vivo* smákjarnaprófi

í músum. Hins vegar leiddi það 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

Pólýsorbit 80
Vatnsfrítt etanól
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
3 ár.

Eftir að hettuglasið hefur verið rofið

Hvert hettuglas er til nota einu sinni 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 blanda/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 stöðuleika 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.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

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

Varðandi geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

7 ml hettuglas úr glæru gleri (gerð I) með blárauðu innsigli úr áli og blárauðu plastsmelluloki (flip off cap) sem inniheldur 4 ml af innrennslisþykkni.

Hver askja inniheldur eitt hettuglas.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

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

Ef Docetaxel Zentiva innrennslisþykkni eða innrennslislausn kemst í snertingu við húð skal samstundis þvo hana vandlega með sápu og vatni. Ef Docetaxel Zentiva 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 (Docetaxel Zentiva 80 mg/4 ml innrennslisþykkni, lausn sem er aðeins 1 hettuglas).

Docetaxel Zentiva 80 mg/4 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 Zentiva 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 Zentiva innrennslisþykkni, lausn til að fá þann skammt sem sjúklingur þarf. Draga skal upp við smitgát það magn af Docetaxel Zentiva innrennslisþykkni, lausn sem þarf með kvarðaðri sprautu með nál af stærð 21G.

Í Docetaxel Zentiva 80 mg/4 ml hettuglasi er þéttni dócetaxels 20 mg/ml.

Dælið því magni af Docetaxel Zentiva innrennslisþykkni, lausn sem nota á með einni inndælingu (einni sprautu) í 250 ml innrennslispoka eða -flösku 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 yelta innrennslispokanum eða -flöskunni milli handanna.

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

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

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Zentiva k.s., U kabelovny 130, 102 37 Prague 10, Tékkland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/384/004

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

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20. apríl 2007

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 20. apríl 2012

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

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

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

1. HEITI LYFS

Docetaxel Zentiva 160 mg/8 ml innrennslisþykkni, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af innrennslisþykkni inniheldur 20 mg dócetaxel (sem þríhýdrat).

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

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hvert 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 fölgul til fölgulbrúnleit lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Brjóstakrabbamein

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

Kirtilkrabbamein í maga

Docetaxel Zentiva 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 Zentiva 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).

Hvítkornavaxtarþátt G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) má nota sem fyrirbyggjandi meðferð til að draga úr hættu á eiturvefnum 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/m² í eins lyfs meðferð. Þegar lyfið er notað sem fyrsti valkostur eru 75 mg/m² af dócetaxeli gefin ásamt doxórúbisíni (50 mg/m²).

Þegar lyfið er gefið ásamt trastuzumabi er ráðlagður skammtur af dócetaxeli 100 mg/m² 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/m², sem skal strax fylgt eftir með cisplatíni, 75 mg/m² gefið á 30-60 mínútum. Hjá sjúklingum þar sem fyrri meðferð með platínusamböndum hefur brugðist, er ráðlagður skammtur 75 mg/m², gefinn einn sér.

Blöðruhálskirtilskrabbamein

Blöðruhálskirtilskrabbamein með meinvörpum, sem svarar ekki hormónahvarfsmeðferð

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

Hormónaháð blöðruhálskirtilskrabbamein með meinvörpum

Ráðlagður skammtur af dócetaxeli er 75 mg/m² á 3 vikna fresti í 6 lotur. Gefa má samtímis 5 mg af prednisóni eða prednisólóni til inntöku tvisvar sinnum á dag samfelld.

Kirtilkrabbamein í maga

Ráðlagður skammtur af dócetaxeli er 75 mg/m² sem gefinn er með innrennsli á 1 klst. og í kjölfar þess eru 75 mg/m² af cisplatíni gefin með innrennsli á 1 til 3 klst. (bæði lyfin eru aðeins gefin á degi 1), síðan eru 750 mg/m² 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 cisplatingjöf hefst. Nota má G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) sem fyrirbyggjandi meðferð til að draga úr hættu á eiturveknum 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 cisplatingjöf). Nota má G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) sem fyrirbyggjandi meðferð til að draga úr hættu á eiturveknum á blóð. Allir sjúklingarnir sem fengu dócetaxel í TAX 323 og TAX 324 rannsóknunum fengu fyrirbyggjandi sýklalyf.

- Upphafskrabbameinslyfjameðferð og geislameðferð í kjölfarið (TAX 323)
Til upphafsmeðferðar hjá sjúklingum með óskurðtækt, staðbundið, langt gengið flöguþekjukrabbamein á höfði og hálsi (SCCHN) er ráðlagður skammtur af dócetaxeli 75 mg/m², sem gefinn er með innrennsli á 1 klst. og síðan er gefið 75 mg/m² af cisplatíni með innrennsli á 1 klst., á fyrsta degi. Síðan er fylgt á eftir með 750 mg/m² 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 cisplatíni sem innrennsli á 30 mínútum til 3 klst. og síðan er 1000 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 cisplatíni og 5-flúoróúrasíli, sjá samsvarandi samantektir á eiginleikum lyfjanna.

Breytingar á skömmtum meðan á meðferð stendur

Almennt

Dócetaxel á að gefa þegar fjöldi daufkyrninga (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.

Viðbótar meðferð við brjóstakrabbameini

Fyrirbyggjandi grunnmeðferð með G-CSF ætti að íhuga hjá sjúklingum, sem fá dócetaxel, doxórúbisín og cýklófosfamíð (TAC) viðbótar meðferð við brjóstakrabbameini.

Hjá sjúklingum 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 eitrunareinkennum 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 capecitabíni

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

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

Gefið ásamt cisplatíni og 5-flúoróúrasíli

Komi fram daufkyrningafæð með hita, langvarandi daufkyrningafæð eða sýking í tengslum við daufkyrningafæð þrátt fyrir notkun G-CSF, ætti að minnka skammt dócetaxels úr 75 í 60 mg/m^2 . Ef

síðar koma fram vandamál vegna daufkyrningafæðar ætti að minnka skammt dócetaxels úr 60 í 45 mg/m². Komi 4. gráðu blóðflagnafæð fram ætti að minnka skammt dócetaxels úr 75 í 60 mg/m². Ekki á að gefa sjúklingum næstu meðferðarlotu með dócetaxeli fyrir en fjöldi daufkyrninga er aftur orðinn > 1.500 frumur/mm³ og fjöldi blóðflagna er aftur orðinn > 100.000 frumur/mm³. Hætta á meðferð ef þessar eiturveirur halda áfram (sjá kafla 4.4). Skammtabreytingar, sem mælt er með vegna eiturveirana á meltingarfæri hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með dócetaxeli ásamt cisplatíni og 5-flúoróúrasíli (5-FU):

Eiturvirkni	Breyting á skömmtun
Niðurgangur gráða 3	Í fyrsta skipti: lækka 5-FU skammt um 20%. Í annað skipti: þá á að lækka dócetaxel skammt um 20%.
Niðurgangur gráða 4	Í fyrsta skipti: lækka dócetaxel og 5-FU skammta um 20%. Í annað skipti: hætta meðferð.
Munnbólga/slím bólga gráða 3	Í fyrsta skipti: lækka 5-FU skammt um 20%. Í annað skipti: hætta eingöngu gjöf 5-FU í öllum eftirfarandi meðferðarlotum. Í þriðja skipti: lækka dócetaxel skammt um 20%.
Munnbólga/slím bólga 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 lyfjahlvörf þar sem dócetaxel 100 mg/m² hefur verið gefið eitt sér, er ráðlagður skammtur dócetaxels 75 mg/m² hjá sjúklingum með bæði 1,5 falda eða meiri hækkun efri marka eðlilegra gilda (ULN) transamínasa (ALT og/eða AST) og 2,5 falda eða meiri hækkun efri marka eðlilegra gilda alkalísks fosfatasa (sjá kafla 4.4 og 5.2). Hjá sjúklingum með bilirúbín í sermi meira en sem nemur efri mörkum eðlilegra gilda og/eða gildi ALT og AST er hærra en sem nemur 3,5 földum efri mörkum eðlilegra gilda og gildi alkalísks fosfatasa er hærra en sem nemur sexföldum efri mörkum eðlilegra gilda, er ekki mælt með skammtaminnkun og á þá ekki að nota dócetaxel nema mjög brýnar ástæður séu fyrir hendi.

Við notkun ásamt cisplatíni og 5-flúoróúrasíli við meðferð hjá sjúklingum með kirtilkrabbamein í maga voru sjúklingar með ALT og/eða AST yfir 1,5 földum efri mörkum eðlilegra gilda auk alkalísks fosfatasa yfir 2,5 földum efri mörkum eðlilegra gilda og bilirúbíns yfir efri mörk eðlilegra gilda útilokaðir frá þátttöku í grundvallar klínískum rannsóknum; hjá þessum sjúklingum er ekki hægt að mæla með lækkan 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 Docetaxel Zentiva við nefkokskrabbameini hjá börnum á aldrinum 1 mánaðar til allt að 18 ára.

Meðferð með Docetaxel Zentiva er ekki viðeigandi hjá börnum með brjóstakrabbamein, lungnakrabbamein, sem er ekki af smáfrumgerð, 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 daufkyrninga (neutrophil blóðkorn) en 1.500 frumur/mm³.

Barnshafandi konur og konur með barn á brjósti.

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 ofnæmis. Við blöðruhálskirtilskrabbameini er lyfjaforgjöf 8 mg af dexametasóni til inntöku 12 klst., 3 klst. og 1 klst. fyrir dócetaxelinnrennslið (sjá kafla 4.2).

Blóðmynd

Daufkyrningafæð er algengasta aukaverkunin af völdum dócetaxels. Miðgildi lágmarksfjölda daufkyrninga var 7 dagar en þessi tími getur verið styttri hjá sjúklingum sem áður hafa fengið mikilvirka meðferð. Fylgjast skal jafnt og þétt með blóðhag hjá öllum sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með dócetaxeli. Endurtaka má meðferð með dócetaxeli þegar fjöldi daufkyrninga er aftur orðinn ≥ 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 dauðfyrningafæð, 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 eitruverkunar 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 docetaxels hefst og því þarf búnaður til að meðhöndla lágan blóðþrýsting og berkjukrampa (bronchospasm) að vera til staðar. Ef einkennum ofnæmis eru væg, til dæmis roði í húð eða staðbundnar húðbreytingar, þarf ekki að stöðva lyfjagjöf. Hins vegar þarf þegar í stað að stöðva docetaxel 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 docetaxeli. Sjúklingar sem áður hafa fengið ofnæmisviðbrögð við paclitaxeli geta átt á hættu að fá ofnæmisviðbrögð við docetaxeli, alvarlegri ofnæmisviðbrögð meðtalín. Fylgjast skal náið með þeim sjúklingum við upphaf meðferðar með docetaxeli.

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 útpoti (eruptions), sem endaði með húðflögnun og leiddi til þess að stöðva varð tímabundið eða hætta varð við meðferð með docetaxeli (sjá kafla 4.2).

Greint hefur verið frá verulegum aukaverkunum á húð eins og Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudreplos (toxic epidermal necrolysis) og bráðum útbreiddum graftarútpotum (acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)) við docetaxel 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 docetaxeli.

Vökvasöfnun

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

Sjúkdómar í öndunarfærum

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

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Hjá sjúklingum, sem meðhöndlaðir eru með 100 mg/m² skammti af docetaxeli 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 (ALT og/eða AST) eru hærri en sem nemur 1,5 földum efri mörkum eðlilegra gilda og gildi alkalísks fosfatasa í sermi eru samtímis hærri en sem nemur 2,5 földum efri mörkum eðlilegra gilda. Vegna þessa er ráðlagður skammtur af dócetaxeli 75 mg/m² hjá þeim sjúklingum sem eru með hækkuð lifrarpróf og skulu prófanir á lifrarstarfsemi gerðar við upphaf meðferðar og auk þess fyrir hverja meðferðarloftu (sjá kafla 4.2).

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

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

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

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

Taugakerfi

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

Eiturverkanir á hjarta

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

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

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

Augu

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

Önnur frumkomin krabbamein

Greint hefur verið frá öðrum frumkomnum krabbameinum þegar dócetaxel var gefið ásamt krabbameinsmeðferðum sem þekkt er að tengist öðrum frumkomnum krabbameinum. Önnur frumkomin krabbamein (m.a. brátt kyrningahvítblæði, mergangvöxtur 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).

Annað

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

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

Viðbótar varúðarreglur við notkun sem viðbótarmeðferð við brjóstakrabbameini

Alvarleg daufkyrningafæð

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

Aukaverkanir í meltingarfærum

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

Hjartabilun

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

Sjúklingar með útbreiðslu til 4 eða fleiri eitla

Þar sem sá ávinningur, sem kom fram hjá sjúklingum með útbreiðslu til 4 eða fleiri eitla, var ekki 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 nögglum $\geq 10\%$ hærri hjá sjúklingum, sem voru 65 ára eða eldri samanborið við yngri sjúklinga. Tíðni hækkaðs líkamshita, niðurgangs, lystarleysis og bjúgs á útlimum var $\geq 10\%$ hærri hjá sjúklingum, sem voru 75 ára eða eldri samanborið við sjúklinga yngri en 65 ára.

Varúðarreglur fyrir notkun við hormónaháðu blöðruhálskirtilskrabbameini

Af 545 sjúklingum, sem meðhöndlaðir voru með dócetaxeli á þriggja vikna fresti í rannsókn á hormónaháðu blöðruhálskirtilskrabbameini (STAMPEDE), voru 296 sjúklingar 65 ára eða eldri og 48 sjúklingar voru 75 ára eða eldri. Í dócetaxel hópnum greindu fleiri sjúklingar á aldrinum ≥ 65 ára frá ofnæmisviðbrögðum, daufkyrningafæð, blóðleysi, bjúg, mæði og breytingum á nögglum 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): svefnhöfði, munnbólga, sýking í tengslum við daufkyrningafæð var $\geq 10\%$ hærri hjá sjúklingum 65 ára eða eldri samanborið við yngri sjúklinga. Fylgjast skal grannt með öldruðum sem meðhöndlaðir eru með TCF.

Hjálparefni

Rúmmálsprósenta vatnsfrís etanóls (alkóhóls) í lyfinu er 50%, þ.e. allt að 3,16 g af vatnsfríu etanóli í hverju hettuglasi, samsvarandi 80 ml bjórs eða 33 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.

Hafa skal í huga mögulegar aukaverkanir á miðtaugakerfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

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

Rannsóknir *in vitro* hafa leitt í ljós að umbrot dócetaxels geta breyst séu samtímis notuð lyf eða annað sem örvar, hemur, eða umbrotnar (og getur þannig hamað 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, claritrómýcín, indinavír, nefazodon, nelfinavír, ritónavír, saquinavír, telitrómýcín 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, dífenhýdrámín, própranolól, própafenón, fenýtóín, salísýlat, súlfametoxazól og natríumvalpróat ekki haft áhrif á próteinbindingu dócetaxels. Enn fremur hafði dexametasón ekki áhrif á próteinbindingu dócetaxels. Dócetaxel hafði ekki áhrif á próteinbindingu digitoxíns.

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

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

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

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

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.

Getnaðarvarnir karla og kvenna

Sjúklingar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur.

Frjósemi

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

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins 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). 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/m² af dócetaxeli einu sér og 121 sjúklingi, sem fékk 75 mg/m² af dócetaxeli einu sér.
- 258 sjúklingum, sem fengu dócetaxel ásamt doxórúbisíni.
- 406 sjúklingum, sem fengu dócetaxel ásamt cisplatíni.
- 92 sjúklingum, sem meðhöndlaðir voru með dócetaxeli ásamt trastuzumabi.
- 255 sjúklingum, sem fengu dócetaxel ásamt capecitabíni.
- 332 sjúklingum (TAX327), sem fengu dócetaxel ásamt prednisóni eða prednisólóni (sýndar eru aukaverkanir, sem eru klínískt mikilvægar og meðferðartengdar).
- 1276 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 prednisólóni og andrógenbælandi meðferð.

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

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

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

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

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

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

Eftirtaldar aukaverkanir sjást oft við notkun dócetaxels:

Ónæmiskerfi

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

Taugakerfi

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

Húð og undirhúð

Húðbreytingar sem ganga til baka hafa sést og voru oftast vægar til í meðallagi miklar. Einkenni voru útbrot þar með talin staðbundin útpot einkum á fótum og höndum (þar með talið alvarlegt handa- og fótaheilkenni), en einnig á handleggjum, andliti eða á brjósti og oft samfara kláða. Útpot komu

venjulega fram innan einnar viku eftir dócetaxelinnrennsli. Sjaldgæfara var að greint væri frá alvarlegum einkennum eins og 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 Docetaxel Zentiva 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 daufkynningafæð (G3/4: 4,6%)	
Blóð og eitlar	Daufkynningafæð (G4: 76,4%); Blóðleysi (G3/4: 8,9%); Daufkynningafæð samfara hækkuðum líkamshita	Blóðflagnafæð (G4: 0,2%)	
Ónæmiskerfi	Ónæmi (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		Lágbrýstingur; Hábrýstingur; Blæðingar	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Andnauð (alvarleg tilvik: 2,7%)		

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

Lýsing á völdum aukaverknaðum við gjöf Docetaxel Zentiva 100 mg/m², eins sér, við brjóstakrabbameini

Blóð og eitlar

Mjög sjaldgæfar: Blæðingar tengdar gráðu 3/4 blóðflagnafæð.

Taugakerfi

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

Húð og undirhúð

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

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Miðgildi heildarskammts í meðferðinni (cumulative dose) sem leiddi til þess að hætta varð meðferðinni var hærri en 1.000 mg/m² og miðgildi tíma þar til vöskvasöfnun gekk til baka var 16,4 vikur (á bilinu 0 til 42 vikur). Miðlungi alvarleg og alvarleg vöskvasöfnun kom seinna fram (miðgildi heildarskammts: 818,9 mg/m²) hjá sjúklingum sem fengu lyfjaforgjöf samanborið við þá sem fengu ekki lyfjaforgjöf (miðgildi heildarskammts: 489,7 mg/m²), en hins vegar hefur verið skýrt frá tilvikum þar sem þetta hefur komið fram snemma í lyfjameðferðinni hjá sumum sjúklingum.

Tafla yfir aukaverkanir við gjöf Docetaxel Zentiva 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%); Uppköst (G3/4: 0,8%); Niðurgangur (G3/4: 1,7%)	Hægðatregða
Húð og undirhúð	Hárlos; Húðbreytingar (G3/4: 0,8%)	Breytingar á nöglum (alvarleg tilvik: 0,8%)
Stoðkerfi og bandvefur		Vöðvaverkir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þróttleysi (alvarleg tilvik: 12,4%); Vökvasöfnun (alvarleg tilvik: 0,8%); Verkir	
Rannsóknaniðurstöður		G3/4 aukning bilirúbíns í blóði (< 2%)

Tafla yfir aukaverkanir við gjöf Docetaxel Zentiva 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	

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

Tafla yfir aukaverkanir við gjöf Docetaxel Zentiva 75 mg/m² ásamt cisplatíni við lungnakkabbameini, sem er ekki af smáfrumugerð

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

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

Tafla yfir aukaverkanir við gjöf Docetaxel Zentiva 100 mg/m² ásamt trastuzumabi eins sér, 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	

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

Lýsing á völdum aukaverkunarinnar við gjöf Docetaxel Zentiva 100 mg/m² ásamt trastuzumabi við brjóstakrabbameini

Blóð og eitlar

Mjög algengar: Eiturverkanir á blóð voru tíðari hjá sjúklingum sem fengu trastuzumab og docetaxel en hjá þeim sem fengu docetaxel 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 docetaxel eitt sér í 100 mg/m² 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 docetaxeli (23% á móti 17% sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með docetaxeli einu sér).

Hjarta

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

Tafla yfir aukaverkanir við gjöf Docetaxel Zentiva 75 mg/m² ásamt capecitabíni við brjóstakrabbameini

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Hvítsveppasýking í munni (G3/4: <1%)
Blóð og eitlar	Daufkyrningafæð (G3/4: 63%); Blóðleysi (G3/4: 10%)	Blóðflagnafæð (G3/4: 3%)
Efnaskipti og næring	Lystarleysi (G3/4: 1%); Minnkuð matarlyst	Vessaþurrð (G3/4: 2%);
Taugakerfi	Breytingar á bragðskyni (G3/4: < 1%) Náladoði (G3/4: < 1%)	Sundl; Höfuðverkur (G3/4: < 1%); Úttaugakvilli
Augu	Aukin táraseyting	
Öndunarferi, brjósthol og miðmæti	Verkur í koki og barkakýli (G3/4: 2%)	Andnauð (G3/4: 1%); Hósti (G3/4: < 1%); Blóðnasir (G3/4: < 1%)
Meltingarferi	Munnbólga (G3/4: 18%); Niðurgangur (G3/4: 14%); Ógleði (G3/4: 6%); Uppköst (G3/4: 4%); Hægðatregða (G3/4: 1%); Kviðverkir (G3/4: 2%);	Kviðverkir í efri hluta kviðarhols; Munnþurrkur

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir
	Meltingartruflanir	
Húð og undirhúð	Handa- og fótaheilkenni (G3/4: 24%); Hárlos (G3/4: 6%); Breytingar á nöglum (G3/4: 2%)	Húðbólga; Hörundsroði með útbrotum (G3/4: < 1%); Mislitun á nöglum; Naglarlos (G3/4: 1%)
Stoðkerfi og bandvefur	Vöðvaverkir (G3/4: 2%); Liðverkir (G3/4: 1%)	Verkir í útlimum (G3/4: < 1%); Bakverkir (G3/4: 1%);
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þröttleysi (G3/4: 3%); Hiti (G3/4: 1%); Þreyta/slappleiki (G3/4: 5%); Bjúgur á útlimum (G3/4: 1%);	Svefnhöfði; Verkir
Rannsóknaniðurstöður		Þyngdartap; G3/4 aukning bilirúbins í blóði (9%)

Tafla yfir aukaverkanir við gjöf Docetaxel Zentiva 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 bandvefur		Vöðvaverkir (G3/4: 0,3%); Liðverkir (G3/4: 0,3%)
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta (G3/4: 3,9%); Vökvasöfnun (alvarleg tilvik 0,6%)	

Tafla 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)

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	Sundh
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	
Allmennar 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 Docetaxel Zentiva 75 mg/m² 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%); Fiturverkanir á taugakerfi (G3/4: 0%); Svefnhöfgi (G3/4: 0%)
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 bandvefur	Vöðvaverkir (G3/4: 0,7%); Liðverkir (G3/4: 0,2%)		
Æxlunarfæri og brjóst	Tíðateppa (G3/4: NA)		

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir	Sjaldgæfar aukaverkanir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þróttleysi (G3/4: 10.0%); Hiti (G3/4: NA); Bjúgur á útlimum (G3/4: 0,2%)		
Rannsóknaniðurstöður		Þyngdarakning (G3/4: 0%); Þyngdartap (G3/4: 0,2%)	

Lýsing á völdum aukaverkunarinnar við viðbótarmeðferð með Docetaxel Zentiva 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 viðhélt útlægur skyntaugakvilli sem hófst á meðferðartímabilinu eftir að eftirfylgnitíminn hófst hjá 10 sjúklingum (1,9%) í TAC hópnum og 4 sjúklingum (0,8%) í FAC hópnum. Við lok eftirfylgnitímans (miðgildi tíma eftirfylgni 10 ár og 5 mánuðir) kom fram að útlægur skyntaugakvilli var viðvarandi hjá 3 sjúklingum (0,6%) í TAC hópnum og hjá einum sjúklingi (0,2%) í FAC hópnum.

Hjarta

Í TAX 316 rannsókninni fengu 26 sjúklingar (3,5%) í TAC hópnum og 17 sjúklingar (2,3%) í FAC hópnum hjartabilun. Allir nema einn sjúklingur í hvorum meðferðarhópi rannsóknarinnar greindust með hjartabilun meira en 30 sólarhringum eftir að meðferðartímabilinu lauk. Tveir sjúklingar í TAC hópnum og 4 sjúklingar í FAC hópnum létust vegna hjartabilunar.

Í GEICAM 9805 rannsókninni fengu 3 sjúklingar (0,6%) í TAC hópnum og 3 sjúklingar (0,6%) í FAC hópnum hjartabilun meðan á eftirfylgnitímabilinu stóð. Við lok eftirfylgnitímabilsins (miðgildi tíma eftirfylgni var 10 ár og 5 mánuðir) var enginn sjúklingur í TAC hópnum með hjartabilun og einn sjúklingur í TAC hópnum lést vegna hjartavíkkunarkvilla (dilated cardiomyopathy) og fram kom að hjartabilun var viðvarandi hjá 1 sjúklingi í FAC hópnum.

Húð og undirhúð

Í TAX 316 rannsókninni var greint frá hármissem 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 hármissem í ljós hjá 29 sjúklingum í TAC hópnum (3,9%) og 16 sjúklingum í FAC hópnum (2,2%).

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

Hármissem 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 hármissem var viðvarandi hjá 3 sjúklingum (0,6%) í TAC hópnum og hjá einum sjúklingi í FAC hópnum.

Æxlunarfæri og brjóst

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

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

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

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

Í TAX 316 rannsókninni var tilkynnt um vessabjúg (lymphedema) sem hófst á meðferðartímanum og hélst eftir að eftirfylgnitíminn hófst eftir lok á krabbameinslyfjameðferð hjá 11 af 744 sjúklingum (1,5%) í TAC hópnum og hjá 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 þröttleysi (asthenia) sem hófst á meðferðartímanum og hélst eftir að eftirfylgnitíminn hófst eftir lok á krabbameinslyfjameðferð hjá 236 af 744 sjúklingum (31,7%) í TAC hópnum og hjá 180 af 736 sjúklingum (24,5%) í FAC hópnum. Við lok eftirfylgnitímans (miðgildi tíma eftirfylgni 8 ár) var þröttleysi viðvarandi hjá 29 sjúklingum (3,9%) í TAC hópnum og hjá 16 sjúklingum (2,2%) í FAC hópnum.

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

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

Brátt hvítblæði / mergmisþroski (myelodysplastic syndrome)

Eftir 10 ára eftirfylgni í TAX 316 rannsókninni var greint frá bráðu hvítblæði hjá 3 af 744 sjúklingum (0,1%) í TAC hópnum og hjá einum 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 8 ár). Greint var frá mergmisþroskaheilkenni hjá 2 af 744 sjúklingum (0,3%) í TAC hópnum og hjá einum af 736 sjúklingum (0,1%) í FAC hópnum.

Eftir 10 ára eftirfylgni í GEICAM 9805 rannsókninni kom brátt hvítblæði fram hjá einum 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 Docetaxel Zentiva 75 mg/m² ásamt cisplatíni og 5-flúoróúrasíli við kirtilkrabbameini í maga

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Daufkyrningafæð ásamt sýkingu; Sýking (G3/4: 11,7%)	
Blóð og eitlar	Blóðleysi G3/4: 20,9%); Daufkyrningafæð (G3/4: 83,2%); Blóðflagnafæð (G3/4: 8,8%); Daufkyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita	
Ónæmiskerfi	Ofnæmi (G3/4: 1,7)	
Efnaskipti og næring	Lýstarleysi (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 vöndarhús		Heyrnarskerðing (G3/4: 0%)
Hjarta		Hjartsláttartruflanir (G3/4: 1,0%)
Meltingarfærni	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	Svefnhöfði (G3/4: 19,0%); Hiti (G3/4: 2,3%); Vökvasöfnun (alvarleg	

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir
	tilvik/lífshættuleg: 1%)	

Lýsing á völdum aukaverkunarinnar við gjöf Docetaxel Zentiva 75 mg/m² ásamt cisplatíni og 5-flúóróúrasíli við kirtilkrabbameini í maga

Blóð og eitlar

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

Tafla yfir aukaverkanir við gjöf Docetaxel Zentiva 75 mg/m² ásamt cisplatíni og 5-flúóróúrasíli 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%); Daufkynningafæð ásamt sýkingu		
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)		Verkir vegna krabbameins (G3/4: 0,6%)	
Blóð og eitlar	Daufkynningafæð (G3/4: 76,3%); Blóðleysi (G3/4: 9,2%); Blóðflagnafæð (G3/4: 5,2%)	Daufkynningafæð 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 völungarhús		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%);	Hægðatregða Vélindisbólga/ kyngingartregða/ kyngingarsársauki (G3/4: 0,6%);	

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir	Sjaldgæfar aukaverkanir
	Uppköst (G3/4: 0,6%)	Kviðverkir Meltingaróþægindi; Blæðingar í meltingarvegi (G3/4: 0,6%)	
Húð og undirhúð	Hárlos (G3/4: 10,9%)	Útbrot með kláða; Húðþurrkur; Húðflögnun (G3/4: 0,6%)	
Stoðkerfi og bandvefur		Vöðvaþrautir (G3/4: 0,6%)	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Svefnhöfgi (G3/4: 3,4%) Hiti (G3/4: 0,6%); Vökvasöfnun; Bjúgur		
Rannsóknaniðurstöður		Þyngdaraukning	

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

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir	Sjaldgæfar aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking (G3/4: 3,6%)	Daufkyrningafæð ásamt sýkingu	
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)		Verkir vegna krabbameins (G3/4: 1,2%)	
Blóð og eitlar	Daufkyrningafæð (G3/4: 83,5%); Blóðleysi (G3/4: 12,4%); Blóðflagnafæð (G3/4: 4,0%); Daufkyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita		
Ónæmiskerfi			Ofnæmi
Efnaskipti og næring	Lýstarleysi (G3/4: 12,0%).		
Taugakerfi	Breyting á bragðskyni/breyting á lyktarskyni (G3/4: 0,4%); Útlægur skyntaugakvilli (G3/4: 1,2%).	Sundl (G3/4: 2,0%); Útlægur hreyfitaugakvilli (G3/4: 0,4%)	
Augu		Aukið tárarennslí	Tárubólga
Eyru og vöndarhús	Heyrnarskerðing (G3/4: 1,2%)		
Hjarta		Hjartsláttartruflanir (G3/4: 2,0%)	Blóðþurrð í hjarta
Æðar			Bláæðakvillar
Meltingarfæri	Ógleði (G3/4: 13,9%); Munnbólga (G3/4: 20,7%); Uppköst (G3/4: 8,4%);	Meltingartruflanir (G3/4: 0,8%); Meltingaróþægindi (G3/4: 1,2%);	

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar aukaverkanir	Algengar aukaverkanir	Sjaldgæfar aukaverkanir
	Niðurgangur (G3/4: 6,8%); Vélindisbólga/ kyngingartregða/ kyngingarsársauki (G3/4: 12,0%); Hægðatregða (G3/4: 0,4%)	Blæðingar í meltingarvegi (G3/4: 0,4%)	
Húð og undirhúð	Hárlos (G3/4: 4,0%); Útbrot með kláða	Húðþurrkur; Húðflögnun	
Stoðkerfi og bandvefur		Vöðvaþrautir (G3/4: 0,4%)	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Svefnhöfgi (G3/4: 4,0%); Hiti (G3/4: 3,6%); Vökvasöfnun (G3/4: 1,2%); Bjúgur (G3/4: 1,2%)		
Rannsóknaniðurstöður	Þyngdartap		Þyngdaraukning

Reynsla eftir markaðssetningu

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

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

Blóð og eitlar

Skýrt hefur verið frá beinmergsbælingu og öðrum aukaverkunum á blóð. Skýrt hefur verið frá dreifðri blóðstorknun (DIC), oft í tengslum við syklosótt 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 tárarennslum í ýmist með eða án tárubólgu og örsjaldan hefur verið skýrt frá stíflu í táragöngum sem hefur valdið miklu tárarennslum. Greint hefur verið frá tilvikum blöðrublettabyggs (cystoid macular oedema) hjá sjúklingum meðhöndluðum með dócetaxel.

Eyru og völundarhús

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

Hjarta

Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilvikum um hjartadrep.

Tilkynnt hefur verið um sleglasláttarglöp (ventricular arrhythmia), sleglahraðsláttur meðtalinn (tíðni ekki þekkt), stundum banvæn, hjá sjúklingum sem fá meðferð með docetaxeli í samsettum meðferðaráætlunum, sem innihalda doxorubicin, 5-flúoróúrasíli og/öðra 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, bandvefsmýndun í lungum (pulmonary fibrosis) og öndunarbílun, sem í sumum tilvikum hefur reynst banvæn. Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilvikum um geislunarlungnabólgu hjá sjúklingum sem eru samtímis í geislameðferð.

Meltingarfæri

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

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

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

Lifur og gall

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

Húð og undirhúð

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

Nýru og þvaghæri

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 þvaghþurrð (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, blóðmagnesiumlækkun, og blóðkalsíumlækkun hefur sést í tengslum við aukaverkanir í meltingarfærum og þá sérstaklega ef um niðurgang er að ræða.

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 Ofskömmtnun

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Taxön (Taxanes), ATC flokkur: L01CD02.

Verkunarháttur

Dócetaxel er æxlishefjandi lyf, sem verkar með því að stuðla að fjölliðun túbúlíns í stöðugar örpíplur (microtubuli) og hindrar klofning þeirra og dregur þannig umtalsvert úr fríu magni túbúlíns. Binding dócetaxels við örpíplur hefur engar breytingar á fjölda trefjubáða (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 frumdrepanði áhrif *in vitro* á ýmsar frumulínur æxla úr músum og mönnum svo og á nýtekin sýni af æxlisfrumum úr mönnum í einræktunarprófum. Há þéttni dócetaxels næst í innanfrumuvökva og helst það lengi í frumunni. Enn fremur kom fram að dócetaxel er virkt gegn sumum en þó ekki öllum frumulnum, sem mynda mjög mikið af p-glýkópróteini, sem er táknad 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 frumdrepanði verkun gegn ígræddum langt gengnum æxlum úr músum og mönnum.

Klínísk verkun og öryggi

Brjóstakrabbamein

Docetaxel Zentiva 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 $KPS \geq 80\%$. Eftir flokkun í samræmi við fjölda jákvæðra eitla (1-3, 4+) var 1.491 sjúklingi raðað með slembivali og fengu þeir annaðhvort dócetaxel 75 mg/m^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 dauðfyrningafæð (dauðfyrningafæð samfara hækkuðum líkamshita, langvarandi dauðfyrningafæð eða sýkingu). Sjúklingum í TAC hópnum var gefið fyrirbyggjandi

sýklalyf, cíprófloxacin 500 mg til inntöku tvisvar sinnum á dag í 10 daga og var lyfjagjöf hafin á degi 5 í hverri meðferðarlotu eða sambærilegt lyf. Eftir að síðustu meðferðarlotu með krabbameinslyfjum lauk var sjúklingum, sem voru með jákvæða estrógen og/eða prógesterón viðtaka, gefið 20 mg af tamoxifen daglega í allt að 5 ár í báðum 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 sjúkdómsfrírar 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 sjúkdómsfríri 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 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% ($p = 0,001$). Heildarlifun eftir 5 ár var einnig marktækt meiri hjá þeim sem fengu TAC samanborið við þá sem fengu FAC (76% á móti 69%), þ.e. lækkun á raunáhættu á dauðsfalli var 7% ($p = 0,002$). Þar sem ávinningurinn sem kom fram hjá sjúklingum með útbreiðslu til 4 eða fleiri eitla var ekki tölfræðilega marktækur, með tilliti sjúkdómsfrírar lifunar og heildarlifunar, sýndi lokagreiningin ekki fullkomlega fram á jákvætt hlutfall ávinnings/áhættu af TAC meðferð, hjá sjúklingum með útbreiðslu til 4 eða fleiri eitla.

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

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

Undirhópar	Fjöldi sjúklinga	Lifun án sjúkdóms			Heildarlifun		
		Áhættu-hlutfall*	95% CI	p =	Áhættu-hlutfall*	95% CI	p =
Fjöldi jákvæðra eitla							
Alls	745	0,80	0,68-0,93	0,004	0,74	0,61-0,90	0,0020
1-3	467	0,72	0,58-0,8291	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,12	0,2746

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

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

Upplýsingar úr fjölsetra, opinni rannsókn með slembivali styður notkun Docetaxel Zentiva 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 Docetaxel Zentiva 75 mg/m² gefið 1 klst. eftir meðferð með doxórúbisíni 50 mg/m² og cýklófosfamíði 500 mg/m² (539 sjúklingar í TAC hópi) eða doxórúbisín 50 mg/m² ásamt flúoróúrasíli 500 mg/m² og cýklófosfamíði 500 mg/m² 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. Docetaxel Zentiva 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 hópnum, 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 mánaðamiðgildi eftirfylgni var sýnt fram á marktækt lengri lifun án sjúkdóms hjá 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 sjúkdómsfrírar lifunar voru ekki tölfæðilega 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 gerðgreining 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 eitra

(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 1 gefur 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 kýklófosfamíð

FAC = 5-flúoróúrasíl, doxórúbisín og kýklófosfamíð

CI = öryggisbil; ER = estrogen viðtaki

PR = progesteron viðtaki

^a ER/PR-neikvæð eða Gráða 3 eða æxlisstærð >5 cm

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

Docetaxel Zentiva gefið eitt sér

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

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

Hjá sjúklingum, sem höfðu verið meðhöndlaðir með antracyklínunum án árangurs, var gerður samanburður á dócetaxeli og mítómýsín 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%, $p < 0,0001$), lengd tíma þar til sjúkdómurinn tók að versna (19 vikur samanborið við 11 vikur, $p = 0,0004$) og sjúklingar lifðu lengur (11 mánuði samanborið við 9 mánuði, $p = 0,01$).

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

Opin, fjölsetra, 3. stigs rannsókn með slembivali var gerð til að bera saman meðferð með dócetaxeli einu sér og paclitaxeli við meðferð á langt gengnu brjóstakrabbameini hjá sjúklingum þar sem antracyklín hafði verið notað við fyrri meðferð. Alls var 449 sjúklingum raðað með slembivali og fengu þeir 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%).

Docetaxel Zentiva 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 hópnun samanborið við AC hópin, $p = 0,0138$. Miðgildi TTP var 37,3 vikur (95%CI :33,4-42,1) hjá AT hópnun og 31,9 vikur (95 %CI :27,4 - 35,0) hjá AC hópnun.
- Heildarsvörunarhlutfall (ORR (overall response rate)) var marktækt meiri hjá AT hópnun samanborið við AC hópin, $p = 0,009$. ORR var 59,3 % (95 %CI : 52,8 - 65,9) hjá AT hópnun samanborið við 46,5 % (95 %CI : 39,8 - 53,2) hjá AC hópnun.

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

Docetaxel Zentiva 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 grundvallarrannsókn var mótefnalitun vefja (immunohistochemistry (IHC)). Litill 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.

¹Greining samkvæmt meðferðaráætlun („intent-to-treat”)

² Áætlað miðgildi lifunar

Docetaxel Zentiva gefið ásamt capecitabíni

Gögn úr einni 3. stigs klínískri, fjölsetra, samanburðarrannsókn með slembivali styður notkun dócetaxels ásamt capecitabíni til meðferðar á sjúklingum með langt gengið brjóstakrabbamein sem er staðbundið eða með meinvörpum þegar ekki hefur fengist svörun við annarri. Í þessari rannsókn voru 255 sjúklingar, sem valdir voru með slembivali, meðhöndlaðir með dócetaxeli (75 mg/m² voru gefin með innrennsli í bláæð á 1 klst. á 3 vikna fresti) og capecitabíni (1.250 mg/m² 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/m² voru gefin með innrennsli í bláæð á 1 klst. á 3 vikna fresti). Þeir sem voru í dócetaxel + capecitabín hópnum lifðu lengur (p = 0,0126). Miðgildi lifunar var 442 dagar (dócetaxel + capecitabín) samanborið við 352 daga (dócetaxel eitt sér). Heildarsvörunartíðni í þýðinu sem var allt slembivalið (að mati rannsakanda) var 41,6% (dócetaxel + capecitabín) 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 + capecitabín hópnum (p < 0,0001). Miðgildi þess tíma þar til sjúkdómurinn versnaði var 186 dagar (dócetaxel + capecitabín) 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 heildarlífími marktækt lengri hjá þeim sem gefið var dócetaxel 75 mg/m² samanborið við þá sem fengu bestu stuðningsmeðferð. Hlutfall 1 árs lifunar þeirra sem fengu dócetaxel var marktækt hærra (40%) en þeirra sem fengu bestu stuðningsmeðferð (16%). Sjúklingar sem meðhöndlaðir voru með 75 mg/m² af dócetaxeli notuðu minna af verkjalyfjum af morfínflokk (p < 0,01), öðrum verkjalyfjum en af morfínflokk (p < 0,01), öðrum sjúkdómstengdum lyfjum (p = 0,06) og geislameðferð (p < 0,01) samanborið við þá sem fengu bestu stuðningsmeðferð.

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

Docetaxel Zentiva 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/m² með innrennsli á 1 klst. sem var strax fylgt eftir með cisplatíni (Cis) 75 mg/m² gefnu á 30-60 mínútum á þriggja vikna fresti (TCis); dócetaxel 75 mg/m² gefið með innrennsli á 1 klst. ásamt karbóplatíni (AUC 6 mg/ml.mín.) gefnu á 30-60 mínútum á 3 vikna fresti, eða gefið var vínórelbín (V) 25 mg/m² á 6-10 mínútum daga 1, 8, 15, 22 og fylgt eftir með cisplatíni 100 mg/m² sem gefið var fyrsta dag hvernar 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]
Heildarsvörunarhlutfall (%):	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 umt var að leggja mat á.

Auka endapunktur náðu til breytinga á verkjum, heildarbreytinga á lífsgæðum samkvæmt EuroQoL-5D, einkennakvarða lungnakrabbameins (Lung Cancer Symptom Scale) og breytinga á Karnofsky heilsukvarða (KPS). Niðurstöður þessara endapunkta var til stuðnings niðurstöðum 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/m² gefið á 3 vikna fresti í 10 meðferðarlotur.
- Dócetaxel 30 mg/m² gefið vikulega fyrstu 5 vikurnar á 6 vikna tímabili í 5 meðferðarlotur.
- Mítóxantrón 12 mg/m² 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 mítóxantróni. Aukning á lifun sem sást hjá þeim hópi sem fékk dócetaxel vikulega var ekki tölfræðilega marktæk í samanburði við þá sem fengu mítóxantrón.

Endapunktur verkunar hjá þeim sem fengu dócetaxel í samanburði við viðmiðunarhópana er dregin saman í eftirfarandi töflu:

Endapunktur	Dócetaxel gefið á 3 vikna fresti	Dócetaxel gefið vikulega	Mítóxantrón gefið á 3 vikna fresti
Fjöldi sjúklinga	335	334	337
Miðgildi lifunar (mánuðir)	18,9	17,4	16,5
95% CI	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
Áhættuhlutfall	0,761	0,912	--
95% CI	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
p-gildi†*	0,0094	0,3624	--
Fjöldi sjúklinga	291	282	300
PSA**, hlutfall svörunar (%)	45,4	47,9	31,7
95% CI	(39,5-51,3)	(41,9-53,9)	(26,4-37,3)
p-gildi*	0,0005	< 0,0001	--
Fjöldi sjúklinga	153	154	157
Verkir, hlutfall svörunar (%)	34,6	31,2	21,7
95% CI	(27,1-42,7)	(24,0-39,1)	(15,5-28,9)
p-gildi*	0,0107	0,0798	--
Fjöldi sjúklinga	141	134	137
Æxli, hlutfall svörunar (%)	12,1	8,2	6,6
95% CI	(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/m² gefið á 3 vikna fresti í 6 meðferðarlotur
- Eingöngu hefðbundin meðferð

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

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

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

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

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

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

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

^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 lágildi innan 24 vikna og yfir 4 ng/ml og staðfest með endurprófun eða meðferð), versnun sem er annaðhvort staðbundin, í eitlum eða í fjarlægum meinvörpum, tilvik sem tengjast stoðkerfi eða dauði vegna blöðruhálskirtilskrabbameins.

CHAARTED rannsóknin

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

- Andrógenbælandi meðferð + dócetaxel 75 mg/m² gefið í upphafi andrógenbælandi meðferðar, á 3 vikna fresti í 6 meðferðarlotur
- Eingöngu andrógenbælandi meðferð

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

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

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

Endapunktur	Dócetaxel + andrógenbælandi meðferð	Eingöngu andrógenbælandi meðferð
Fjöldi sjúklinga	397	393
Miðgildi heildarlifunar (mánuðir)		
Allir sjúklingar	57,6	44,0
95% CI	49,1-72,8	34,4-49,1
Aðlagð áhættuhlutfall	0,61	--
95% CI	(0,47-0,80)	--
p-gildi ^a	0,0003	--
Lifun án versnunar sjúkdóms		
Miðgildi (mánuðir)	19,8	11,6
95% CI	16,7-22,8	10,8-14,3
Aðlagð áhættuhlutfall	0,60	--
95% CI	0,51-0,72	--
p-gildi*	P<0,0001	--
PSA svörun** eftir 6 mánuði – N(%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p-gildi ^{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)
Aðlagð 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)
Aðlagð áhættuhlutfall	0,61	--
95% CI	(0,50-0,75)	--
p-gildi ^{a*}	<0,0001	--

^a Breytur fyrir tíma að tilvilki; 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 fyrir 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/m² á degi 1) ásamt cisplatíni (C) (75 mg/m² á degi 1) og 5-flúorúrasi (F)

(750 mg/m² á dag í 5 daga) eða með cisplatíni (100 mg/m² á degi 1) og 5-flúoróúrasíli (1.000 mg/m² á dag í 5 daga). Lengd meðferðarlötu var 3 vikur fyrir þá sem fengu TCF og 4 vikur fyrir þá sem fengu CF. Miðgildi þess fjölda meðferðarlöta 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. Heildarlífur var einnig marktækt lengri ($p = 0,0201$) sem var meiri í TCF-hópnum og hætta á dauðsfalli minnkaði um 22,7%. Niðurstöður verkunar eru dregnar saman í eftirfarandi töflu:

Verkun dócetaxels við meðferð sjúklinga með kirtilkrabbamein í maga

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)	1,473 (1,189-1,825)	
*p-gildi	0,0004	
Miðgildi lifunar (mánuðir) (95% CI)	9,2 (8,38-10,58)	8,6 (7,16-9,46)
2 ára áætlun (%)	18,4	8,8
Áhættuhlutfall (95% CI)	1,293 (1,041-1,606)	
*p-gildi	0,0201	
Heildarsvörunarlutfall (CR+PR) (%)	36,7	25,4
p-gildi	0,0106	
Versnun sjúkdóms miðað við besta heildarlutfall 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 benti 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/m², síðan cisplatíni (P) 75 mg/m² og í kjölfarið 750 mg/m² á sólarhring af 5-flúoróúrasíli (F), með stöðugu innrennsli í 5 sólarhringa. Þessi meðferð var endurtekin á 3 vikna fresti í 4 meðferðarlötum, svo framarlega sem það mátti að minnsta kosti merkja smá svörum ($\geq 25\%$ minnkun á tvívíddarmælingum á stærð æxlisins) eftir tvær meðferðarlötur. 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/m² cisplatín (P) og í kjölfarið 1000 mg/m² á sólarhring af 5-flúoróúrasíli (F), með stöðugu innrennsli í 5 sólarhringa. Þessi meðferð var endurtekin á 3 vikna fresti í 4 meðferðarlotum, svo framarlega sem það mátti að minnsta kosti merkja smá svörun ($\geq 25\%$ minnkun á tvívíddarmælingum á stærð æxlisins) eftir tvær meðferðarlotur. Í lok krabbameinslyfjameðferðarinnar, eftir lágmark 4 vikna hlé og hámark 7 vikna hlé, fengu þeir sjúklingar, sem ekki höfðu fengið versnun á sjúkdómi, geislameðferð í 7 vikur samkvæmt gildandi leiðbeiningum á viðkomandi stofnun (PF/RT). Staðbundin geislameðferð var gefin annaðhvort á venjulegan hátt (1,8 Gy-2,0 Gy, einu sinni á dag, fimm daga vikunnar þar til heildarskammtur var 66-70 Gy) eða hraðmeðferð (accelerated) /stórir (hyperfractionated) geislaskammtar (tvisvar á dag, með að minnsta kosti 6 klst. millibili, 5 daga vikunnar). Ráðlagður heildargeislaskammtur í hraðmeðferð var 70 Gy og 74 Gy við háskammtageislameðferð. Heimilt var að fjarlægja æxli með skurðaðgerð eftir krabbameinslyfjameðferðina, hvort sem var fyrir eða eftir geislameðferð. Sjúklingarnir í TPF arminum fengu fyrirbyggjandi sýklalyfjameðferð með ciprófloxasíni 500 mg til inntöku tvisvar á dag í 10 daga sem byrjaði á 5. degi 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 heildareftirlifgnitíma var 33,7 mánuðir. Miðgildi heildarlifunar var einnig marktækt herra hjá TPF arminum en hjá PF arminum (miðgildi heildarlifunar: 18,6 mánuðir í TPF arminum á móti 14,5 mánuðum í PF arminum) með 28% lækkun á dánartíðni, $p = 0,0128$. Niðurstöður um verkun eru sýndar í töflunni hér fyrir neðan:

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

Endapunktur	Dócetaxel + Cis +5-FU n = 177	Cis +5-FU n = 181
Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms (mánuðir) (95% CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Aðlagð áhættuhlutfall (95% CI)	0,70 (0,55-0,89)	
*p-gildi	0,0042	
Miðgildi lifunar (mánuðir) (95% CI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,72 (0,56-0,93)	
**p-gildi	0,0128	
Besta heildarhlutfall svörunar við krabbameinslyfjameðferð (%) (95% CI)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
***p-gildi	0,006	
Besta heildarhlutfall svörunar við meðferð samkvæmt rannsóknaráætlun [krabbameinslyfjameðferð +/- geislameðferð] (%) (95% CI)	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)	0,72 (0,52-0,99)	
**p-gildi	0,0457	

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

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

** Log rank próf

*** Chi-square próf

Mælistærðir lífsgæða

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

Mælistærðir klíníks ávinnings

Útkoma á frammistöðumati á kvarða fyrir höfuð og háls (PSS-HN), kvarði til frekara mats, hannaður til að meta skiljanleika tals, getu til að borða innan um aðra og getu til neyslu almenns mataræðis, var marktækt betri hjá þeim sem höfðu fengið TPF meðferð en hjá þeim sem höfðu fengið PF meðferð. Miðgildi tíma fram að fyrstu versnun á frammistöðu á WHO kvarða var marktækt lengri í TPF arminum en í PF arminum. 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, slembivalds 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 1000 mg/m^2 á sólarhring af 5-flúorúrasíli (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 rannsóknar-áætlun (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 1000 mg/m^2 á sólarhring af 5-flúorúrasíli (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 meðferðarloti 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 heildar-lifunar: 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 heildareftirlifunartíma 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 tölfraðilega 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)	0,70 (0,54-0,90)	
*p-gildi	0,0058	
Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms (mánuðir) (95% CI)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6-20,2)
Áhættuhlutfall: (95% CI)	0,71 (0,56-0,90)	
**p-gildi	0,004	
Besta 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 comparisons)

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

NA: Á ekki við

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Docetaxel Zentiva 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 Lyfjahlvörf

Frásög

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

Dreifing

Eftir gjöf 100 mg/m² dócetaxels með innrennsli á 1 klst. mældist hámarksþétni í plasma 3,7 µg/ml og var AUC 4,6 klst. µg/ml. Meðalgildi fyrir heildarúthreinsun var 21 l/klst./m² og fyrir stöðugt dreifingarrúmmál 113 l. Mismunur heildarúthreinsunar milli einstaklinga er allt að 50%. Dócetaxel er > 95% bundið plasmapróteinum.

Brotthvarf

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

Sérstakir sjúklingahópar

Aldur og kyn

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

Skert lifrarstarfsemi

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

Vökvasöfnun

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

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 prednisóni á lyfjahvörf dócetaxels komu í ljós.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Krabbameinsvaldandi áhrif dócetaxels hafa ekki verið rannsökuð.

Í ljós hefur komið að dócetaxel veldur stökkbreytingum *in vitro* í smákjarna- (micronucleus) og litningabreytingaprófum (chromosome aberration) í CHO-K1-frumum svo og í *in vivo* smákjarnaprófi í músum. Hins vegar leiddi það 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

Pólýsorbit 80
Vatnsfrítt etanól
Sítrónusýra.

6.2 Ósamrýmanleiki

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

6.3 Geymslupól

Órofið hettuglas
3 ár.

Eftir að hettuglasið hefur verið rofið

Hvert hettuglas er til nota einu sinni 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 blanda/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 stöðuleika 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.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Varðandi geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

15 ml hettuglas úr glæru gleri (gerð I) með bláu innsigli úr áli og bláu plastsmelluloki (flip off cap) sem inniheldur 8 ml af innrennslisþykkn.

Hver askja innheldur eitt hettuglas.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

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

Ef Docetaxel Zentiva innrennslisþýkkni eða innrennslislausn kemst í snertingu við húð skal samstundis þvo hana vandlega með sápu og vatni. Ef Docetaxel Zentiva innrennslisþýkkni 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 hettuglössum (innrennslisþýkkni og leysir) með þessu lyfi (Docetaxel Zentiva 160 mg/8 ml innrennslisþýkkni, lausn sem er aðeins 1 hettuglas).

Docetaxel Zentiva 160 mg/8 ml innrennslisþýkkni, 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 Zentiva innrennslisþýkkni, 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 Zentiva innrennslisþýkkni, lausn til að fá þann skammt sem sjúklingur þarf. Draga skal upp við smitgát það magn af Docetaxel Zentiva innrennslisþýkkni, lausn sem þarf með kvarðaðri sprautu með nál af stærð 21G.

Í Docetaxel Zentiva 160 mg/8 ml hettuglasi er þéttni dócetaxels 20 mg/ml.

Dælið því magni af Docetaxel Zentiva innrennslisþýkkni, lausn sem nota á með einni inndælingu (einni sprautu) í 250 ml innrennslispoka eða -flösku 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 eða -flöskunni milli handanna.

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

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

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Zentiva k.s., U kabelovny 130, 102 37 Prague 10, Tékkland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/95/002/005

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning þegar markaðsleyfi var fyrst veitt: 27. nóvember 1995
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 20. apríl 2012

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

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

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

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 VÍÐ NOTKUN LYFSINS

A. FRAMLEIÐANDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Þýskaland

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

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

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

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

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

PSUR tímabil Docetaxel Zentiva er í takt við frumlyfið TAXOTERE, sem liggur til grundvallar markaðsleyfi Docetaxel Zentiva, þar til annað er ákveðið.

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

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA / Docetaxel Zentiva 20 mg/1 ml

1. HEITI LYFS

Docetaxel Zentiva 20 mg/1 ml innrennslisþykkni, lausn
docetaxel

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml af innrennslisþykkni inniheldur 20 mg af docetaxeli sem þríhýdrat.

Eitt hettuglas með 1 ml af innrennslisþykkni inniheldur 20 mg af docetaxeli.

3. HJÁLPAREFNI

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

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Tilbúið til að bæta í innrennslislausn.

ATHUGIÐ: Dragið magnið af docetaxel innrennslisþykkninu (**20 mg/ml**) sem þörf er á úr hettuglasinu og bætið því beint í innrennslislausnina. Sjá meðfylgjandi leiðbeiningar.

Einnota hettuglas.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar í bláæð.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

FRUMUDREPANDI LYF

Lyfið á að gefa undir handleiðslu lækni sem hefur reynslu af notkun frumudrepandi lyfja.

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

Farga á ónotuðu innihaldi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tékkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/384/003

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 ekki við.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

Á ekki við.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI Á HETTUGLASI / DOCETAXEL ZENTIVA 20 mg/1 ml

1. HEITI LYFS

Docetaxel Zentiva 20 mg/1 ml sæft innrennslisþykkni
docetaxel
Til notkunar í bláæð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNÆÐ

Inniheldur vatnsfrítt etanól (sjá fylgiseðil).

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA / DOCETAXEL ZENTIVA 80 mg/4 ml

1. HEITI LYFS

Docetaxel Zentiva 80 mg/4 ml innrennslisþykkni, lausn
docetaxel

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml af innrennslisþykkni inniheldur 20 mg af docetaxeli sem þríhýdrat.

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

3. HJÁLPAREFNI

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

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Tilbúið til að bæta í innrennslislausn.

ATHUGIÐ: Dragið magnið af docetaxel innrennslisþykkninu (20 mg/ml) sem þörf er á úr hettuglasinu og bætið því beint í innrennslislausnina. Sjá meðfylgjandi leiðbeiningar.

Einnota hettuglas. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar í bláa.

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

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

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

Farga á ónotuðu innihaldi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tékkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/384/004

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 ekki við.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

Á ekki við.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI Á HETTUGLASI / DOCETAXEL ZENTIVA 80 mg/4 ml

1. HEITI LYFS

Docetaxel Zentiva 80 mg/4 ml sæft innrennslisþykkni
docetaxel
Til notkunar í bláæð.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNÆÐ

Inniheldur vatnsfrítt etanól (sjá fylgiseðil).

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA / DOCETAXEL ZENTIVA 160 mg/8 ml****1. HEITI LYFS**

Docetaxel Zentiva 160 mg/8 ml innrennslisþykkni, lausn
docetaxel

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml af innrennslisþykkni inniheldur 20 mg af docetaxeli sem þríhýdrat.

Eitt hettuglas með 8 ml af innrennslisþykkni inniheldur 160 mg af docetaxeli.

3. HJÁLPAREFNI

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

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Tilbúið til að bæta í innrennslislausn.

ATHUGIÐ: Dragið magnið af docetaxel innrennslisþykkninu (20 mg/ml) sem þörf er á úr hettuglasinu og bætið því beint í innrennslislausnina. Sjá meðfylgjandi leiðbeiningar.

Einnota hettuglas. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar í bláa.

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

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

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

Farga á ónotuðu innihaldi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tékkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/384/005

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 ekki við.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

Á ekki við.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI Á HETTUGLASI / DOCETAXEL ZENTIVA 160 mg/8 ml

1. HEITI LYFS

Docetaxel Zentiva 160 mg/8 ml sæft innrennslisþykkni
docetaxel
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

Inniheldur vatnsfrítt etanól (sjá fylgiseðil).

B. FYLGISEÐILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Fylgiseðill: upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Docetaxel Zentiva 20 mg/1 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 lækinn, lyfjafræðing á sjúkrahúsi eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

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

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

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

Dócetaxel tilheyrir flokki krabbameinslyfja sem nefnist taxön.

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

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

2. Áður en byrjað er að nota Docetaxel Zentiva:

Ekki má gefa þér Docetaxel Zentiva

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

Varnaðarorð og varúðarreglur

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

Látið lækinn, 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 eitruverkun í meltingarfærum, sem getur verið banvæn. Læknirinn skal sinna þeim tafarlaust.

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

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

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

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

Áður en lyfið er gefið verður þú beðin(n) um að taka inn steratöflur eins og dexametasón daginn fyrir Docetaxel Zentiva 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 Zentiva innrennsli, einkum ofnæmi og vökvaupsöfnun (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, drepri í húðþekju, bráðum útbreiddum graftarbóluroða í tengslum við Docetaxel Zentiva:

- einkenni Stevens-Johnsons heilkennis geta verið blóðrumyndun, flögnun eða blæðing hvar sem er á húðinni (þar með talið vörum, augum, munni, nefi, kynfærum, höndum eða fótum) með eða án útbrot. Þú getur einnig fengið flensulík einkenni á sama tíma eins og hita, kuldaþroll eða vöðvaverki.
- einkenni bráðs útbreidds graftarbóluroða geta verið rauð, hreistruð útbreidd útbrot með hnúðum undir bólginni húð (þar með talið í húðfellingum, á bók 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 lækinn eða heilbrigðisstarfsmann.

Docetaxel Zentiva inniheldur alkóhól. Leitaðu ráða hjá læknum ef þú þjáist af áfengissýki, ert með flogaveiki eða skerta lifrarstarfsemi. Sjá einnig kaflann „Docetaxel Zentiva inniheldur etanól (alkóhól)“ hér fyrir neðan.

Notkun annarra lyfja samhliða Docetaxel Zentiva

Látið lækinn eða lyfjafræðing á sjúkrahúsi vita um önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils. Þetta er vegna þess að áhrif Docetaxel Zentiva 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 læknum áður en lyf eru notuð.

Docetaxel Zentiva má EKKI nota ef þú ert barnshafandi nema brýna nauðsyn beri til.

Þú mátt ekki verða barnshafandi meðan þú ert á meðferð með þessu lyfi. Þú verður að nota örugga getnaðarvörn þann tíma sem meðferðin varir vegna þess að Docetaxel Zentiva getur verið hættulegt ófæddu barni. Ef þú verður barnshafandi meðan á meðferðinni stendur verður þú tafarlaust að segja læknum frá því.

Þú mátt ekki gefa brjóst meðan á Docetaxel Zentiva meðferð stendur.

Ef þú ert karlmaður á meðferð með Docetaxel Zentiva er ráðlagt að geta ekki barn meðan á meðferð stendur og í allt að 6 mánuði eftir að meðferð lýkur. Leitaðu ráðgjafar varðandi varðveislu á sæði fyrir meðferð vegna þess að docetaxel getur haft áhrif á frjósemi karla.

Akstur og notkun véla

Magn alkóhóls í lyfinu getur skert hæfni þína til aksturs og stjórnunar véla.

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

Docetaxel Zentiva inniheldur etanól (alkóhól)

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.

Skaðlegt fyrir áfengissjúklinga.

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

Magn alkóhóls í lyfinu getur haft áhrif á miðtaugakerfið (þann hluta taugakerfisins sem samanstendur af heila og mænu).

3. Hvernig nota á Docetaxel Zentiva

Heilbrigðisstarfsfólk mun gefa þér Docetaxel Zentiva.

Venjulegur skammtur

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

Aðferð við lyfjagjöf og íkomuleið

Docetaxel Zentiva 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 svörum þinni við Docetaxel Zentiva. Vinsamlegast láttu lækinn vita, sér í lagi ef þú færð niðurgang, sár í munn, tilfinningaleysi eða náladofa og hita, og láttu hann fá niðurstöðurnar úr blóðprófum. Slíkar upplýsingar gera honum kleift að ákveða hvort nauðsynlegt er að minnka skammtinn. Ef þú hefur einhverjar frekari spurningar um notkun þessa lyfs skalt þú spyrja lækinn eða lyfjafræðing á sjúkrahúsi.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll önnur lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Læknirinn mun ræða þetta við þig og útskýra gagn og hugsanlega áhættu meðferðarinnar.

Algengustu aukaverkanirnar, sem greint er frá við notkun á Docetaxel Zentiva einu sér, eru: fækkun rauðra blóðfrumna eða hvítra blóðfrumna, hárlos, ógleði, uppköst, sár í munni, niðurgangur og þreyta.

Aukaverkanir af völdum Docetaxel Zentiva 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 kuldaþrollur
- bakverkir
- lágur blóðþrýstingur.

Alvarlegra ofnæmi getur komið fram.

Ef þú hefur fengið ofnæmisviðbrögð við paclitaxeli getur þú einnig fengið ofnæmisviðbrögð við dócetaxeli sem geta verið alvarlegri.

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

Eftirfarandi getur komið fram á milli Docetaxel Zentiva 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 læknum þegar í stað frá því
- ofnæmisviðbrögð eins og lýst er hér að framan
- minnkuð matarlyst (lystarleysi)
- svefnleysi
- tilfinning um doða eða náladoða eða verkir í liðum eða vöðvum
- höfuðverkur
- breytingar á bragðskyni
- bólga í auga eða aukið tárarennslis úr auga
- þroti vegna óeðlilegs vessafrárennslis
- andnað
- nefrennslis, bólga í hálsi og nefi, hósti
- blóðnasir
- sár í munni
- magaþægindi, þar með talið ógleði, uppköst og niðurgangur, hægðatregða
- kviðverkir
- meltingartruflanir
- hárlos: í flestum tilvikum verður hárvöxtur aftur eðlilegur. Í sumum tilfellum hefur verið greint frá varanlegu hárlosi (tíðni ekki þekkt)
- roði og þroti í lófum eða iljum sem getur valdið því að húðin flagni (þetta getur einnig komið fram á handleggjum, andliti eða búknunum)
- litabreytingar á nöglum, sem geta losnað
- vöðvaþrautir og verkir, bakverkir eða beinverkir

- breytingar á tíðahring eða tíðateppa
- bjúgur á höndum, fótum, fótleggjum
- þreyta eða Inflúensulík einkenni
- þyngdaraukning eða þyngdartap.
- sýking í efri öndunarvegi.

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

- hvítsveppasýking í munni
- vessapurrð
- 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
- blóðekkir
- 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 lífshættulegt (tíðni ekki þekkt), gatmyndun í meltingarvegi.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- millilífslungnasjúkdómur (bólga í lungum sem veldur hósta og öndunarerfiðleikum. Bólgur í lungum geta einnig myndast þegar dócetaxel meðferð fer fram samhliða geislameðferð)
- lungnabólga (sýking í lungum)
- bandvefsmyndun í lungum (pulmonary fibrosis) (örvefsmyndun og þykkun í lungum sem einkennist af mæði)
- þokusýn vegna bólgu í sjónu í auga (cystoid macular oedema)
- lækkuð gildi natríums og/eða magnesíums í blóði (ójafnvægi í vökva- og saltbúskap líkamans)
- sleglaslættarglöp eða sleglahraðsláttur (kemur fram sem óreglulegur og/eða hraður hjartsláttur, mikil andnað, sundl og/eða yfirlið). Sum þessara einkenna geta verið alvarleg. Ef þau koma fram verður þú að láta lækinn tafarlaust vita.
- viðbrögð á stungustað þar sem viðbrögð hafa komið fyrir áður
- non-Hodgkins eitilæxli (krabbamein sem hefur áhrif á ónæmiskerfið) og önnur krabbamein geta komið fram hjá sjúklingum sem fá dócetaxel ásamt ákveðnum öðrum krabbameinsmeðferðum.
- Stevens-Johnson heilkenni og drep í húðþekju (blöðrumyndun, flögnun eða blæðing hvar sem er á húðinni (þar með talið vörum, augum, munni, nefi, kynfærum, höndum eða fótum) með eða án útbrot. Þú getur einnig fengið flensulík einkenni á sama tíma eins og hita, kuldaþroll eða vöðvaverki).
- bráður útbreiddur graftarbóluroði (rauð, hreistruð, útbreidd útbrot með hnúðum undir bólginni húð (þar með talið í húðfellingum, á bók og efri útlimum) og blöðrur ásamt hita).

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 Zentiva

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 blanda/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.

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 Zentiva inniheldur

- Virka efnið er dócetaxel (sem þríhýdrat). Hver ml af dócetaxel innrennslisþykkn, lausn inniheldur 20 mg af dócetaxeli.
- Önnur innihaldsefni eru pólýsorbit 80, vatnsfrítt etanól (sjá kafla 2) og sítrónusýra.

Lýsing á útliti Docetaxel Zentiva og pakkningastærðir

Docetaxel Zentiva innrennslisþykkn, lausn er fölgul til fölgulbrúnleit lausn.

Innrennslisþykknið er í 7 ml gegnsæju litlausu hettuglasi úr gleri með grænu innsigli úr áli og grænu plastsmelluloki.

Hver askja inniheldur eitt hettuglas með 1 ml af innrennslisþykkn (20 mg dócetaxel).

Markaðsleyfishafi

Zentiva k.s.

U kabelovny 130

102 37 Prague 10

Tékkland

Framleiðendur

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Þýskaland

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

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

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 280 86 420
PV-Belgium@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: + 359 2 805 72 08
PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark

Zentiva, k.s.
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva, k.s.
Tel: +34 931 815 250
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva, k.s.
Tel: +385 155 17 772
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 766 803 944
PV-Ireland@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország

Zentiva, k.s.
Tel.: +36 165 55 722
PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 277 82 052
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge

Zentiva, k.s.
Tlf: +47 219 66 203
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

S.C. ZENTIVA S.A.
Tel: +40 021 304 7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Ísland

Zentiva, k.s.
Sími: +354 539 0650
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
+39-02-38598801
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +357 240 30 144
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva, k.s.
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva, k.s.
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

United Kingdom

Zentiva Pharma UK Limited
Tel: +44 (0) 845 372 7101
PV-United-Kingdom@zentiva.com

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 ZENTIVA 20 mg/1 ml INNRENNSLISÞYKKNIS, LAUSNAR

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

Leiðbeiningar um örugga meðhöndlun

Dócetaxel er frumueyðandi 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 Zentiva 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 hettuglösun (innrennslisþykkni og leysir) með þessu lyfi (Docetaxel Zentiva 20 mg/1 ml innrennslisþykkni, lausn sem er aðeins 1 hettuglas).

Docetaxel Zentiva 20 mg/1 ml 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 Zentiva 20 mg/1 ml hettuglasi er þéttni dócetaxels 20 mg/ml.

- Dælið svo með einni inndælingu (einni sprautu) í 250 ml innrennslispoka eða -flösku sem inniheldur annaðhvort 5% glúkósalausn eða natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%) til innrennslis. Ef gefa á stærri skammt en 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 eða -flöskunni milli handanna.
- Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að blanda/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.

Fylgiseðill: upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Docetaxel Zentiva 80 mg/4 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 lækinn, lyfjafræðing á sjúkrahúsi eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

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

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

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

Dócetaxel tilheyrir flokki krabbameinslyfja sem nefnast taxön.

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

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

2. Áður en byrjað er að nota Docetaxel Zentiva

Ekki má gefa þér Docetaxel Zentiva

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

Varnaðarorð og varúðarreglur

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

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

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

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

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

Áður en lyfið er gefið verður þú beðin(n) um að taka inn steratöflur eins og dexametasón daginn fyrir Docetaxel Zentiva 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 Zentiva innrennsli, einkum ofnæmi og vökvaupsöfnun (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, drepri í húðþekju, bráðum útbreiddum graftarbóluroða í tengslum við Docetaxel Zentiva:

- einkenni Stevens-Johnsons heilkennis 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 útbrot. Þú getur einnig fengið flensulík einkenni á sama tíma eins og hita, kuldaþroll eða vöðvaverki.
- einkenni bráðs útbreidds graftarbóluroða geta verið rauð, hreistruð útbreidd útbrot með hnúðum undir bólginni húð (þar með talið í húðfellingum, á bók 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 lækinn eða heilbrigðisstarfsmann.

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

Notkun annarra lyfja samhliða Docetaxel Zentiva

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

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi

Leitið ráða hjá læknum áður en lyf eru notuð.

Docetaxel Zentiva má EKKI nota ef þú ert barnshafandi nema brýna nauðsyn beri til.

Þú mátt ekki verða barnshafandi meðan þú ert á meðferð með þessu lyfi. Þú verður að nota örugga getnaðarvörn þann tíma sem meðferðin varir vegna þess að Docetaxel Zentiva getur verið hættulegt ófæddu barni. Ef þú verður barnshafandi meðan á meðferðinni stendur verður þú tafarlaust að segja læknum frá því.

Þú mátt ekki gefa brjóst meðan á Docetaxel Zentiva meðferð stendur.

Ef þú ert karlmaður á meðferð með Docetaxel Zentiva er ráðlagt að geta ekki barn meðan á meðferð stendur og í allt að 6 mánuði eftir að meðferð lýkur. Leitaðu ráðgjafar varðandi varðveislu á sæði fyrir meðferð vegna þess að docetaxel getur haft áhrif á frjósemi karla.

Akstur og notkun véla

Magn alkóhóls í lyfinu getur skert hæfni þína til aksturs og stjórnunar véla.

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

Docetaxel Zentiva inniheldur etanól (alkóhól)

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 17 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.

Magn alkóhóls í lyfinu getur haft áhrif á miðtaugakerfið (þann hluta taugakerfisins sem samanstendur af heila og mænu).

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

Magn etanóls (alkóhóls) í lyfinu getur haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

3. Hvernig nota á Docetaxel Zentiva

Heilbrigðisstarfsfólk mun gefa þér Docetaxel Zentiva.

Venjulegur skammtur

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

Aðferð við lyfjagjöf og íkomuleið

Docetaxel Zentiva 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 svörum þinni við Docetaxel Zentiva. Vinsamlegast láttu læknum vita, sér í lagi ef þú færð niðurgang, sár í munn, tilfinningaleysi eða náladofa og hita, og láttu hann fá niðurstöðurnar úr blóðprófum. Slíkar upplýsingar gera honum kleift að ákveða hvort nauðsynlegt er að minnka skammtinn. Ef þú hefur einhverjar frekari spurningar um notkun þessa lyfs skalt þú spyrja læknum eða lyfjafræðing á sjúkrahúsi.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll önnur lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Læknirinn mun ræða þetta við þig og útskýra gagn og hugsanlega áhættu meðferðarinnar.

Algengustu aukaverkanirnar, sem greint er frá við notkun á Docetaxel Zentiva einu sér, eru fækkun rauðra blóðfrumna eða hvítra blóðfrumna, hárlos, ógleði, uppköst, sár í munni, niðurgangur og þreyta.

Aukaverkanir af völdum Docetaxel Zentiva 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
- spennu 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 Docetaxel Zentiva 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 læknum þegar í stað frá því
- ofnæmisviðbrögð eins og lýst er hér að framan
- minnkuð matarlyst (lystarleysi)
- svefnleysi
- tilfinning um dökka eða náladofa eða verkir í liðum eða vöðvum
- höfuðverkur
- breytingar á bragðskyni
- bólga í auga eða aukið tárarennslis úr auga
- þrot vegna óeðlilegs vessafrárennslis
- andnauð
- nefrennslis, bólga í hálsi og nefi, hósti
- blóðnasir
- sár í munni
- magaþægindi, þar með talið ógleði, uppköst og niðurgangur, hægðatregða
- kviðverkir
- meltingartruflanir
- hárlos: í flestum tilvikum verður hárvöxtur aftur eðlilegur. Í sumum tilfellum hefur verið greint frá varanlegu hárlosi (tíðni ekki þekkt)
- roði og þroti í lófum eða iljum sem getur valdið því að húðin flagni (þetta getur einnig komið fram á handleggjum, andliti eða búknum)
- litabreytingar á nöglum, sem geta losnað

- vöðvaþrautir og verkir, bakverkir eða beinverkir
- breytingar á tíðahring eða tíðateppa
- bjúgur á höndum, fótum, fótleggjum
- þreyta eða Inflúensulík einkenni
- þyngdaraukning eða þyngdartap.
- sýking í efri öndunarvegi.

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

- hvítsveppasýking í munni
- vessaþurrð
- sundl
- skert heyrn
- lækkun blóðþrýstings, óreglulegur eða hraður hjartsláttur
- hjartabilun
- vélindisbólga
- munnþurrkur
- erfiðleikar eða sársauki við kyngingu
- blæðing
- hækkuð lifrarensím (því er þörf á reglulegum blóðprófum).
- blóðsykurshækkun
- lækkuð gildi kalíums, kalsíums og/eða fosfats í blóði.

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

- yfirlið
- húðbreytingar, bláæðabólga (bólga í bláæðinni) eða þroti á stungustað
- blóðkekkir
- brátt kyrningahvítblæði og mergmisþroski (tegundir blóðkrabbameins) getur komið fram hjá sjúklingum sem fá dócetaxel ásamt ákveðnum öðrum krabbameinsmeðferðum.

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 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 fyrirbyggjandi gögnum):

- millilivelslungnasjúkdómur (bólga í lungum sem veldur hósta og öndunarerfiðleikum. Bólgur í lungum geta einnig myndast þegar dócetaxel meðferð fer fram samhliða geislameðferð)
- lungnabólga (sýking í lungum)
- bandvefsmyndun í lungum (pulmonary fibrosis) (örvefsmyndun og þykknun í lungum sem einkennist af mæði)
- þokusýn vegna bólgu í sjónu í auga (cystoid macular oedema)
- lækkuð gildi natríums og/eða magnesíums í blóði (ójafnvægi í vökva- og saltbúskap líkamans).
- sleglasláttarglöp eða sleglahraðsláttur (kemur fram sem óreglulegur og/eða hraður hjartsláttur, mikil andnauð, sundl og/eða yfirlið). Sum þessara einkenna geta verið alvarleg. Ef þau koma fram verður þú að láta lækinn tafarlaust vita.
- viðbrögð á stungustað þar sem viðbrögð hafa komið fyrir áður
- non-Hodgkins eitilæxli (krabbamein sem hefur áhrif á ónæmiskerfið) og önnur krabbamein geta komið fram hjá sjúklingum sem fá dócetaxel ásamt ákveðnum öðrum krabbameinsmeðferðum.
- Stevens-Johnson heilkenni og drep í húðþekju (blöðrumyndun, flögnun eða blæðing hvar sem er á húðinni (þar með talið vörum, augum, munni, nefi, kynfærum, höndum eða fótum) með eða án útbrot. Þú getur einnig fengið flensulík einkenni á sama tíma eins og hita, kuldaþroll eða vöðvaverki).
- bráður útbreiddur graftarbóluroði (rauð, hreistruð, útbreidd útbrot með hnúðum undir bólginni húð (þar með talið í húðfellingum, á bók og efri útlimum) og blöðrur ásamt hita).

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 Zentiva

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 blanda/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 innrennslid 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.

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 Zentiva inniheldur

- Virka efnið er dócetaxel (sem þríhýdrat)l. Hver ml af dócetaxel innrennslisþykkn, lausn inniheldur 20 mg af dócetaxeli.
- Önnur innihaldsefni eru pólýsorbat 80, vatnsfrítt etanól (sjá kafla 2) og sítrónusýra.

Lýsing á útliti Docetaxel Zentiva og pakkingastærðir

Docetaxel Zentiva innrennslisþykkn, lausn er fölgul til fölgulbrúnleit lausn.

Innrennslisþykknið er í 7 ml gegnsæju litlausu hettuglasi úr gleri með blárauðu innsigli úr áli og blárauðu plastsmelluloki.

Hver askja inniheldur eitt hettuglas með 4 ml af innrennslisþykkn (80 mg dócetaxel).

Markaðsleyfishafi

Zentiva k.s.

U kabelovny 130

102 37 Prague 10

Tékkland

Framleiðendur

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Industriepark Höchst

65926 Frankfurt am Main

Þýskaland

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

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

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 280 86 420
PV-Belgium@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: + 359 2 805 72 08
PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark

Zentiva, k.s.
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva, k.s.
Tel: +34 931 815 250
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva, k.s.
Tel: +385 155 17 772
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 766 803 944
PV-Ireland@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország

Zentiva, k.s.
Tel.: +36 165 55 722
PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 277 82 052
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge

Zentiva, k.s.
Tlf: +47 219 66 203
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

S.C. ZENTIVA S.A.
Tel: +40 021 304 7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Ísland

Zentiva, k.s.
Sími: +354 539 0650
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
+39-02-38598801
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +357 240 30 144
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva, k.s.
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva, k.s.
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

United Kingdom

Zentiva Pharma UK Limited
Tel: +44 (0) 845 372 7101
PV-United-Kingdom@zentiva.com

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 ZENTIVA 80 mg/4 ml INNRENNSLISÞYKKNIS, LAUSNAR

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

Leiðbeiningar um örugga meðhöndlun

Dócetaxel er frumueyðandi 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 Zentiva 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 Zentiva 80 mg/4 ml innrennslisþykkni, lausn sem er aðeins 1 hettuglas).

Docetaxel Zentiva 80 mg/4 ml innrennslisþykkni, lausn þarfnast ENGRAR forþynningar með leysi og er tilbúin til að vera bætt út í innrennslislausnina.

- Hvert hettuglas er til nota einu sinni 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 Zentiva 80 mg/4 ml hettuglasi er þéttni dócetaxels 20 mg/ml.

- Dælið svo með einni inndælingu (einni sprautu) í 250 ml innrennslispoka eða -flösku sem inniheldur annaðhvort 5% glúkósalausn eða natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%) til innrennslis. Ef gefa á stærri skammt en 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 eða -flöskunni milli handanna.
- Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að blanda/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.

Fylgiseðill: upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Docetaxel Zentiva 160 mg/8 ml innrennslisþykknir, 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 lækinn, lyfjafræðing á sjúkrahúsi eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

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

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

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

Dócetaxel tilheyrir flokki krabbameinslyfja sem nefnast taxón.

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

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

2. Áður en byrjað er að nota Docetaxel Zentiva

Ekki má gefa þér Docetaxel Zentiva

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

Varnaðarorð og varúðarreglur

Fyrir hverja Docetaxel Zentiva 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 lækinn, 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 eitruverkun í meltingarfærum, sem getur verið banvæn. Læknirinn skal sinna þeim tafarlaust.

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

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

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

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

Áður en lyfið er gefið verður þú beðin(n) um að taka inn steratöflur eins og dexametasón daginn fyrir Docetaxel Zentiva 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 Zentiva innrennsli, einkum ofnæmi og vökvappstöfnun (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, drepí í húðþekju, bráðum útbreiddum graftarbóluroða í tengslum við Docetaxel Zentiva:

- einkenni Stevens-Johnsons heilkennis geta verið blóðrumyndun, flögnun eða blæðing hvar sem er á húðinni (þar með talið vörum, augum, munni, nefi, kynfærum, höndum eða fótum) með eða án útbrot. Þú getur einnig fengið flensulík einkenni á sama tíma eins og hita, kuldahroll eða vöðvaverki.
- einkenni bráðs útbreidds graftarbóluroða geta verið rauð, hreistruð útbreidd útbrot með hnúðum undir bólninni húð (þar með talið í húðfellingum, á bók 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 lækinn eða heilbrigðisstarfsmann.

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

Notkun annarra lyfja samhliða Docetaxel Zentiva

Látið lækinn eða lyfjafræðing á sjúkrahúsi vita um önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils. Þetta er vegna þess að áhrif Docetaxel Zentiva eða hinna lyfjanna verða ef til vill ekki þau sem búist hafði verið við og líkur á aukaverkunum aukast.

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

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi

Leitið ráða hjá læknum áður en lyf eru notuð.

Docetaxel Zentiva má EKKI nota ef þú ert barnshafandi nema brýna nauðsyn beri til.

Þú mátt ekki verða barnshafandi meðan þú ert á meðferð með þessu lyfi. Þú verður að nota örugga getnaðarvörn þann tíma sem meðferðin varir vegna þess að Docetaxel Zentiva getur verið hættulegt ófæddu barni. Ef þú verður barnshafandi meðan á meðferðinni stendur verður þú tafarlaust að segja læknum frá því.

Þú mátt ekki gefa brjóst meðan á Docetaxel Zentiva meðferð stendur.

Ef þú ert karlmaður á meðferð með Docetaxel Zentiva er ráðlagt að geta ekki barn meðan á meðferð stendur og í allt að 6 mánuði eftir að meðferð lýkur. Leitaðu ráðgjafar varðandi varðveislu á sæði fyrir meðferð vegna þess að docetaxel getur haft áhrif á frjósemi karla.

Akstur og notkun véla

Magn alkóhóls í lyfinu getur skert hæfni þína til aksturs og stjórnunar véla.

Magn alkóhóls í lyfinu getur skert hæfni þína til aksturs og stjórnunar véla.

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

Docetaxel Zentiva inniheldur etanól (alkóhól)

Rúmmálsprósenta vatnsfrís etanóls (alkóhóls) í lyfinu er 50%, þ.e. allt að 3,16 g af vatnsfríu etanóli í hverju hettuglasi, samsvarandi 80 ml bjórs eða 33 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.

Magn alkóhóls í lyfinu getur haft áhrif á miðtaugakerfið (þann hluta taugakerfisins sem samanstendur af heila og mænu).

3. Hvernig nota á Docetaxel Zentiva

Heilbrigðisstarfsfólk mun gefa þér Docetaxel Zentiva.

Venjulegur skammtur

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

Aðferð við lyfjagjöf og íkomuleið

Docetaxel Zentiva 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 Zentiva. Vinsamlegast láttu læknum vita, sér í lagi ef þú færð niðurgang, sár í munn, tilfinningaleysi eða náladofa og hita, og láttu hann fá niðurstöðurnar úr blóðprófum. Slíkar upplýsingar gera honum kleift að ákveða hvort nauðsynlegt er að minnka skammtinn. Ef þú hefur einhverjar frekari spurningar um notkun þessa lyfs skalt þú spyrja læknum eða lyfjafræðing á sjúkrahúsi.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll önnur lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Læknirinn mun ræða þetta við þig og útskýra gagn og hugsanlega áhættu meðferðarinnar.

Algengustu aukaverkanirnar, sem greint er frá við notkun á Docetaxel Zentiva einu sér, eru fækkun rauðra blóðfrumna eða hvítra blóðfrumna, hárlos, ógleði, uppköst, sár í munni, niðurgangur og þreyta.

Aukaverkanir af völdum Docetaxel Zentiva 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 kuldaþrollur
- bakverkir
- lágur blóðþrýstingur.

Alvarlegra ofnæmi getur komið fram.

Ef þú hefur fengið ofnæmisviðbrögð við paclitaxeli getur þú einnig fengið ofnæmisviðbrögð við dócetaxeli sem geta verið alvarlegri.

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

Eftirfarandi getur komið fram á milli Docetaxel Zentiva 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 læknum þegar í stað frá því
- ofnæmisviðbrögð eins og lýst er hér að framan
- minnkuð matarlyst (lystarleysi)
- svefnleysi
- tilfinning um doða eða náladofa eða verkir í liðum eða vöðvum
- höfuðverkur
- breytingar á bragðskyni
- bólga í auga eða aukið tárarennslis úr auga
- þroti vegna óeðlilegs vessafrárennslis
- andnað
- nefrennslis, bólga í hálsi og nefi, hósti
- blóðnasir
- sár í munni
- magaþægindi, þar með talið ógleði, uppköst og niðurgangur, hægðatregða
- kviðverkir
- meltingartruflanir
- hárlos: í flestum tilvikum verður hárvöxtur aftur eðlilegur. Í sumum tilfellum hefur verið greint frá varanlegu hárlosi (tíðni ekki þekkt)
- roði og þroti í lófum eða iljum sem getur valdið því að húðin flagni (þetta getur einnig komið fram á handleggjum, andliti eða búknunum)
- litabreytingar á nöglum, sem geta losnað
- vöðvaþrautir og verkir, bakverkir eða beinverkir

- breytingar á tíðahring eða tíðateppa
- bjúgur á höndum, fótum, fótleggjum
- þreyta eða Inflúensulík einkenni
- þyngdaraukning eða þyngdartap.
- sýking í efri öndunarvegi.

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

- hvítsveppasýking í munni
- vessapurrð
- sundl
- skert heyrn
- lækkun blóðþrýstings, óreglulegur eða hraður hjartsláttur
- hjartabilun
- vélindisbólga
- munnþurrkur
- erfiðleikar eða sársauki við kyngingu
- blæðing
- hækkuð lifrarensím (því er þörf á reglulegum blóðprófum).
- blóðsykurshækkun
- lækkuð gildi kalíums, kalsíums og/eða fosfats í blóði.

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

- yfirlið
- húðbreytingar, bláæðabólga (bólga í bláæðinni) eða þroti á stungustað
- blóðekkir
- 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 fyrirbyggjandi gögnum):

- millilivelslungnasjúkdómur (bólga í lungum sem veldur hósta og öndunarerfiðleikum. Bólgur í lungum geta einnig myndast þegar dócetaxel meðferð fer fram samhliða geislameðferð)
- lungnabólga (sýking í lungum)
- bandvefsmyndun í lungum (pulmonary fibrosis) (örvefsmyndun og þykknun í lungum sem einkennist af mæði)
- þokusýn vegna bólgu í sjónu í auga (cystoid macular oedema)
- lækkuð gildi natríums og/eða magnesíums í blóði (ójafnvægi í vökva- og saltbúskap líkamans)
- sleglafláttarglöp eða sleglahraðsláttur (kemur fram sem óreglulegur og/eða hraður hjartsláttur, mikil andnað, sundl og/eða yfirlið). Sum þessara einkenna geta verið alvarleg. Ef þau koma fram verður þú að láta lækinn tafarlaust vita.
- viðbrögð á stungustað þar sem viðbrögð hafa komið fyrir áður
- non-Hodgkins eitilæxli (krabbamein sem hefur áhrif á ónæmiskerfið) og önnur krabbamein geta komið fram hjá sjúklingum sem fá dócetaxel ásamt ákveðnum öðrum krabbameinsmeðferðum.
- Stevens-Johnson heilkenni og drep í húðþekju (blöðrumyndun, flögnun eða blæðing hvar sem er á húðinni (þar með talið vörum, augum, munni, nefi, kynfærum, höndum eða fótum) með eða án útbrot. Þú getur einnig fengið flensulík einkenni á sama tíma eins og hita, kuldahroll eða vöðvaverki).
- bráður útbreiddur graftarbóluroði (rauð, hreistruð, útbreidd útbrot með hnúðum undir bólginni húð (þar með talið í húðfellingum, á bók og efri útlimum) og blöðrur ásamt hita).

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 Zentiva

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 blanda/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 innrennslíð 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.

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 Zentiva inniheldur

- Virka efnið er dócetaxel (sem þríhýdrat). Hver ml af dócetaxel innrennslisþykkn, lausn inniheldur 20 mg af dócetaxeli.
- Önnur innihaldsefni eru pólýsorbát 80, vatnsfrítt etanól (sjá kafla 2) og sítrónusýra.

Lýsing á útliti Docetaxel Zentiva og pakkningastærðir

Docetaxel Zentiva innrennslisþykkn, lausn er fölgul til fölgulbrúnleit lausn.

Innrennslisþykkníð er í 15 ml gegnsæju, litlausu hettuglasi úr gleri með bláu innsigli úr áli og bláu plasts melluloki.

Hver askja inniheldur eitt hettuglas með 8 ml af innrennslisþykkn (160 mg dócetaxel).

Markaðsleyfishafi

Zentiva k.s.

U kabelovny 130

102 37 Prague 10

Tékkland

Framleiðendur

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Þýskaland

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

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

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 280 86 420
PV-Belgium@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: + 359 2 805 72 08
PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark

Zentiva, k.s.
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva, k.s.
Tel: +34 931 815 250
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva, k.s.
Tel: +385 155 17 772
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 766 803 944
PV-Ireland@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország

Zentiva, k.s.
Tel.: +36 165 55 722
PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 277 82 052
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge

Zentiva, k.s.
Tlf: +47 219 66 203
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

S.C. ZENTIVA S.A.
Tel: +40 021 304 7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Ísland

Zentiva, k.s.
Sími: +354 539 0650
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
+39-02-38598801
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +357 240 30 144
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva, k.s.
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva, k.s.
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

United Kingdom

Zentiva Pharma UK Limited
Tel: +44 (0) 845 372 7101
PV-United-Kingdom@zentiva.com

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 ZENTIVA 160 mg/8 ml INNRENNSLISÞYKKNIS, LAUSNAR

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

Leiðbeiningar um örugga meðhöndlun

Dócetaxel er frumueyðandi 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 Zentiva 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 Zentiva 160 mg/8 ml innrennslisþykkni, lausn sem er aðeins 1 hettuglas).

Docetaxel Zentiva 160 mg/8 ml innrennslisþykkni, lausn þarfnast ENGRAR forþynningar með leysi og er tilbúin til að vera bætt út í innrennslislausnina.

- Hvert hettuglas er til nota einu sinni 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 Zentiva 160 mg/8 ml hettuglasi er þéttni dócetaxels 20 mg/ml.

- Dælið svo með einni inndælingu (einni sprautu) í 250 ml innrennslispoka eða -flösku sem inniheldur annaðhvort 5% glúkósalausn eða natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%) til innrennslis. Ef gefa á stærri skammt en 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 eða -flöskunni milli handanna.
- Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að blanda/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

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.