

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Taxespira 20 mg/1 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Taxespira 80 mg/4 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Taxespira 120 mg/6 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml konsentrat inneholder 20 mg docetaxsel (som trihydrat).

20 mg/1 ml

Ett hetteglass med 1 ml konsentrat inneholder 20 mg docetaxsel.

80 mg/4 ml

Ett hetteglass med 4 ml konsentrat inneholder 80 mg docetaxsel.

120 mg/6 ml

Ett hetteglass med 6 ml konsentrat inneholder 120 mg docetaxsel.

Hjelpestoff med kjent effekt:

20 mg/1 ml

Hvert hetteglass med 1 ml konsentrat inneholder 0,5 ml vannfri etanol (395 mg).

80 mg/4 ml

Hvert hetteglass med 4 ml konsentrat inneholder 2 ml vannfri etanol (1580 mg).

120 mg/6 ml

Hvert hetteglass med 6 ml konsentrat inneholder 3 ml vannfri etanol (2370 mg).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Konsentratet er en blekgul til gulbrun oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Brystkreft

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

- operabel lymfeknutepositiv brystkreft
- operabel lymfeknutenegativ brystkreft.

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

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

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

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

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

Ikke-småcellet lungekreft

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

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

Prostatakreft

Taxespira i kombinasjon med prednison eller prednisolon er indisert for behandling av hormonrefraktær metastaserende prostatakreft.

Adenokarsinom i ventrikkel

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

Kreft i hode og hals

Taxespira i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil er indisert for induksjonsbehandling av pasienter med lokalt avansert plateepitelkarsinom i hode og hals.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Bruk av docetaxsel bør begrenses til avdelinger som er spesialisert i håndtering av cytostatika, og preparatet bør bare administreres under tilsyn av en lege med kompetanse i bruk av kjemoterapi mot kreft (se pkt. 6.6).

Anbefalt dose

Ved brystkreft, ikke-småcellet lungekreft, ventrikkelkreft og kreft i hode og hals kan premedisinering i form av peroralt kortikosteroid brukes, som f.eks. 16 mg deksametason daglig (f.eks. 8 mg 2 ganger daglig) i 3 dager med oppstart én dag før administrering av docetaxsel, med mindre kortikosteroider er kontraindisert (se pkt. 4.4). Profylaktisk G-CSF kan benyttes for å redusere risikoen for hematologisk toksisitet.

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

Docetaxsel gis som 1 times infusjon hver tredje uke.

Brystkreft

Ved adjuvant behandling av operabel lymfeknutepositiv og lymfeknutenegativ brystkreft, er anbefalt dose docetaxel 75 mg/m² gitt én time etter doksorubicin 50 mg/m² og cyklofosamid 500 mg/m² hver tredje uke i 6 sykluser (TAC-regimet) (se også Dosejustering under behandling).

Ved behandling av pasienter med lokalavansert eller metastaserende brystkreft, er anbefalt dose docetaxel 100 mg/m² gitt som monoterapi. Ved førstelinjebehandling gis docetaxel 75 mg/m² i kombinasjon med doksorubicin (50 mg/m²).

I kombinasjon med trastuzumab er anbefalt dose docetaxel 100 mg/m² gitt hver tredje uke, mens trastuzumab gis ukentlig. I en pivotal studie ble den første infusjonen av docetaxel gitt dagen etter første dose av trastuzumab. Påfølgende doser av docetaxel ble gitt umiddelbart etter fullført infusjon av trastuzumab, såfremt den foregående dosen av trastuzumab ble godt tolerert. For dose og administrering av trastuzumab, se preparatomtalen til trastuzumab.

I kombinasjon med kapecitabin, er anbefalt dose docetaxel 75 mg/m² hver tredje uke, kombinert med kapecitabin 1250 mg/m² to ganger daglig (innen 30 minutter etter et måltid) i 2 uker, etterfulgt av 1 ukes hvileperiode. Se preparatomtalen til kapecitabin for utregning av kapecitabin-dosen etter arealet av kroppsoverflaten.

Ikke-småcellet lungekreft

Hos pasienter som ikke tidligere har fått kjemoterapi mot ikke-småcellet lungekreft er anbefalt doseregime docetaxel 75 mg/m², umiddelbart etterfulgt av cisplatin 75 mg/m² gitt i løpet av 30–60 minutter. Når tidligere platina-basert kjemoterapi har sviktet er anbefalt dose 75 mg/m² gitt som monoterapi.

Prostatakreft

Anbefalt dose docetaxel er 75 mg/m². Prednison eller prednisolon 5 mg peroralt gis kontinuerlig 2 ganger daglig (se pkt. 5.1).

Adenokarsinom i ventrikkel

Anbefalt dose docetaxel er 75 mg/m² gitt som 1 times infusjon, etterfulgt av cisplatin 75 mg/m² gitt som 1 til 3 timers infusjon (begge gis kun ved dag 1), etterfulgt av 5-fluorouracil 750 mg/m² gitt som en 24-timers kontinuerlig infusjon hver dag i 5 påfølgende dager med oppstart etter avsluttet cisplatininfusjon. Behandlingen gjentas hver tredje uke. Pasientene må premedisineres med antiemetika og tilstrekkelig hydrering ved administrering av cisplatin. Profylaktisk G-CSF bør gis for å redusere risikoen for hematologisk toksisitet (se også Dosejustering under behandling).

Kreft i hode og hals

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

- Induksjonsbehandling med kjemoterapi etterfulgt av radioterapi (TAX 323)
For induksjonsbehandling av inoperabel lokalt avansert plateepitelkarsinom i hode og hals (SCCHN), er anbefalt dose docetaxel 75 mg/m² gitt som 1 times infusjon, etterfulgt av cisplatin 75 mg/m² gitt i løpet av 1 time, på dag 1, etterfulgt av 5-fluorouracil som en kontinuerlig infusjon med 750 mg/m² daglig i fem dager. Dette regimet administreres hver tredje uke i fire sykluser. Etter kjemoterapi bør pasientene få radioterapi.
- Induksjonsbehandling med kjemoterapi etterfulgt av radioterapi (TAX 324)
For induksjonsbehandling av pasienter med lokalavansert (teknisk inoperabel, lav sannsynlighet for kirurgisk helbredelse, og med målsetting om organbevaring) plateepitelkarsinom i hode og hals (SCCHN), er anbefalt dose docetaxel 75 mg/m² gitt som 1 times intravenøs infusjon første dag, etterfulgt av cisplatin 100 mg/m² infusjon gitt i løpet av 30 minutter til 3 timer, etterfulgt av 5-fluorouracil som en kontinuerlig infusjon med 1000 mg/m²/dag fra dag 1 til dag 4. Dette

regimet administreres hver tredje uke i tre sykluser. Etter kjemoterapi bør pasientene få radioterapi.

For dosejustering av cisplatin og 5-fluorouracil, se korresponderende preparatomtale.

Dosejustering under behandling

Generelt

Docetaxel bør gis ved antall nøytrofile granulocytter ≥ 1500 celler/mm³.

Hos pasienter med enten febril nøytropeni, antall nøytrofile granulocytter < 500 celler/mm³ i mer enn en uke, alvorlige eller kumulative hudreaksjoner eller alvorlig perifer nevropati under docetaxelbehandling, reduseres dosen fra 100 mg/m² til 75 mg/m² eller fra 75 til 60 mg/m². Hvis pasienten fortsetter å vise disse reaksjoner ved 60 mg/m², bør behandlingen avbrytes.

Adjuvant behandling ved brystkreft

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

I kombinasjon med cisplatin

For pasienter som initialt har fått docetaxel 75 mg/m² i kombinasjon med cisplatin og hvor nadir for trombocytter under tidligere kurer var $< 25\,000$ celler/mm³, eller hos pasienter som fikk febril nøytropeni eller alvorlige toksiske reaksjoner av ikke-hematologisk årsak, skal dosen av docetaxel i påfølgende behandlingssykluser reduseres til 65 mg/m². For dosejustering av cisplatin, se korresponderende preparatomtale.

I kombinasjon med kapecitabin

- Se preparatomtalen til kapecitabin for endring av kapecitabin-dosen.
- Ved første forekomst av toksisitet Grad 2 som vedvarer til tidspunkt for neste docetaxel/kapecitabin-behandling, skal behandlingen utsettes til toksisiteten er diagnostisert som Grad 0-1, for så å starte opp igjen med 100 % av den opprinnelige dosen.
- Ved andre forekomst av toksisitet Grad 2, eller første forekomst av toksisitet Grad 3, ved hvilket som helst tidspunkt av behandlingen, skal behandlingen utsettes til toksisiteten er diagnostisert som Grad 0-1, og startes opp igjen med docetaxel 55 mg/m².
- Ved ytterligere forekomst av toksisitet, eller toksisitet Grad 4, skal doseringen med docetaxel avsluttes.

For dosejustering av trastuzumab, se egen preparatomtale.

I kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil

Hvis en episode med febril nøytropeni, langvarig nøytropeni eller infeksjoner som følge av nøytropeni oppstår til tross for at G-CSF gis, skal docetakseldosen reduseres fra 75 til 60 mg/m². Hvis påfølgende episoder med komplisert nøytropeni oppstår, skal docetakseldosen reduseres fra 60 til 45 mg/m². Ved trombocytopeni Grad 4 skal docetakseldosen reduseres fra 75 til 60 mg/m². Nye sykluser med docetaxel bør ikke gis før antall nøytrofile er økt til > 1500 celler/mm³ og antall blodplater er økt til $> 100\,000$ celler/mm³. Behandlingen skal avsluttes hvis de toksiske effektene vedvarer (se pkt. 4.4).

Anbefalte dosejusteringer ved bivirkninger hos pasienter som behandles med docetaxel i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil (5-FU):

Bivirkning	Dosejustering
Diaré grad 3	Første episode: reduser 5-FU-dosen med 20 %. Andre episode: reduser docetakseldosen med 20 %.
Diaré grad 4	Første episode: reduser docetaxel og 5-FU-dosen med 20 %.

	Andre episode: avbryt behandlingen.
Stomatitt/mukositt grad 3	Første episode: reduser 5-FU-dosen med 20 %. Andre episode: 5-FU gis ikke under noen av de påfølgende sykluser. Tredje episode: reduser docetakseldosen med 20 %.
Stomatitt/mukositt grad 4	Første episode: 5-FU gis ikke under noen av de påfølgende sykluser. Andre episode: reduser docetakseldosen med 20 %.

For dosejustering av cisplatin og 5-fluorouracil, se korresponderende preparatomtale.

I den pivotale SCCHN-studien hos pasienter som fikk komplisert nøytropeni (inkludert langvarig nøytropeni, febril nøytropeni eller infeksjoner), ble det anbefalt å gi G-CSF profylaktisk ved alle påfølgende kurer (for eksempel dag 6-15).

Spesielle pasientgrupper

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Basert på farmakokinetiske data for docetaxel 100 mg/m² som monoterapi hos pasienter med forhøyede transaminaser (ALAT og/eller ASAT) > 1,5 ganger øvre referanseverdi (ULN) og samtidig forhøyet alkalisk fosfatase > 2,5 ganger øvre referanseverdi, er anbefalt dose docetaxel 75 mg/m² (se pkt. 4.4 og 5.2). Hos pasienter med forhøyet serumbilirubin og/eller ASAT og ALAT > 3,5 ganger ULN og samtidig alkalisk fosfatase > 6 ganger ULN, kan dosereduksjon ikke anbefales, og docetaxel bør ikke gis unntatt på streng indikasjon.

Pasienter med ALAT og/eller ASAT > 1,5 × ULN assosiert med alkalisk fosfatase > 2,5 × ULN, og bilirubin > 1 × ULN ble ekskludert i pivotalstudien for kombinasjonsbehandling med cisplatin og 5-fluorouracil ved adenokarsinom i ventrikel. For disse pasientene kan ingen dosereduksjoner anbefales, og docetaxel skal ikke gis med mindre det er strengt indisert. Det foreligger ingen data for kombinasjonsregimer med docetaxel hos pasienter med nedsatt leverfunksjon for de andre indikasjonene.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Taxespira ved nasofaryngealt karsinom hos barn fra 1 måned til 18 år har ennå ikke blitt fastslått.

Det er ikke klinisk relevant med pediatrisk bruk av Taxespira ved indikasjonene brystkreft, ikke-småcellet lungekreft, prostatakreft, magekarsinom og hode og halskreft, ikke inkludert type II og III lavt differensiert nasofarygealt karsinom.

Eldre

Basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse, foreligger det ingen spesielle doseringsanbefalinger hos eldre.

Ved kombinasjonsbehandling med kapecitabin hos personer som er 60 år eller eldre, er det anbefalt at startdosen av kapecitabin reduseres til 75 % (se preparatomtalen til kapecitabin).

4.3 Kontraindikasjoner

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

Pasienter med nøytrofile granulocytter < 1500 celler/mm³.

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

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

Hematologi

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

Ved uttalt nøytropeni under docetaxelbehandling (< 500 celler/mm³ med varighet på syv dager eller mer), anbefales dosereduksjon i kommende behandlingssyklus eller adekvat symptomatisk behandling (se pkt. 4.2).

Hos pasienter som behandles med docetaxel i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil (TCF), oppstod febril nøytropeni og infeksjoner som følge av nøytropeni sjeldnere hos de som fikk profylaktisk G-CSF. Pasienter som behandles med TCF bør få profylaktisk G-CSF for å redusere risikoen for komplisert nøytropeni (febril nøytropeni, langvarig nøytropeni og nøytropene infeksjoner). Pasienter som gis TCF skal overvåkes nøye (se pkt. 4.2 og 4.8).

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

Hypersensitivitetsreaksjoner

Pasientene bør overvåkes nøye, spesielt under første og andre infusjon av docetaxel, på grunn av risiko for hypersensitivitetsreaksjoner som kan inntre få minutter etter infusjonsstart. Utstyr for behandling av hypotensjon og bronkospasme bør derfor finnes tilgjengelig. Hvis hypersensitivitetsreaksjoner forekommer, er det ikke nødvendig å avbryte behandlingen ved milde reaksjoner som rødme eller lokale hudreaksjoner. Derimot vil alvorlige reaksjoner som alvorlig hypotensjon, bronkospasme eller generalisert utslett/erytem kreve umiddelbar seponering av docetaxelbehandlingen, samt igangsetting av adekvate behandlingstiltak. Pasienter som har utviklet alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner, må ikke gis nye behandlingssyklus med docetaxel.

Hudreaksjoner

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

Væskeretensjon

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

Respiratoriske lidelser

Akutt lungenesviktssyndrom (ARDS), interstitiell pneumoni/pneumonitt, interstitiell lungesykdom, lungefibrose og respirasjonssvikt har blitt rapportert og kan ha fatalt utfall. Tilfeller av strålingspneumonitt har blitt rapportert hos pasienter som samtidig får strålebehandling.

Dersom nye lungesymptomer utvikles eller forverres, bør pasienten overvåkes nøye, undersøkelser iverksettes straks og relevant behandling startes. Avbrytelse av behandling med docetaxel er anbefalt

inntil diagnose er stilt. Tidlig start av støttebehandling kan føre til bedring av tilstanden. Fordelen ved å starte docetakselbehandling på nytt må vurderes nøye.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Pasienter behandlet med docetaksel 100 mg/m² som monoterapi, og som har serum transaminaser (ALAT og/eller ASAT) > 1,5 ganger øvre normalverdi og samtidig serum alkalisk fosfatase > 2,5 ganger øvre normalverdi, har økt risiko for å utvikle alvorlige bivirkninger. Dette innbefatter behandlingsrelatert død, herunder sepsis og potensielt fatale gastrointestinale blødninger, videre febril nøytropeni, infeksjoner, trombocytopeni, stomatitt og asteni. Anbefalt dose av docetaksel til pasienter med forhøyet leverfunksjonstest (LFT) er derfor 75 mg/m² og leververdier bør måles før oppstart av behandling samt før hver behandlingssyklus (se pkt. 4.2).

Hos pasienter med serumbilirubin høyere enn øvre normalverdi og/eller forhøyelse av ASAT/ALAT > 3,5 ganger øvre normalverdi og samtidig forhøyelse av alkalisk fosfatase > 6 ganger øvre normalverdi, kan dosereduksjon ikke anbefales, og docetaksel bør kun brukes ved streng indikasjon.

Pasienter med ALAT og/eller ASAT > 1,5 × ULN assosiert med alkalisk fosfatase > 2,5 × ULN, og bilirubin > 1 × ULN ble ekskludert i pivotalstudien for kombinasjonsbehandling med cisplatin og 5-fluorouracil ved adenokarsinom i ventrikkel. For disse pasientene kan ingen dosereduksjoner anbefales, og docetaksel skal ikke gis med mindre det er strengt indisert. Det foreligger ingen data for kombinasjonsregimer med docetaksel hos pasienter med nedsatt leverfunksjon for de andre indikasjonene.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Det foreligger ingen data hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon som er behandlet med docetaksel.

Nervesystemet

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

Hjertetoksisitet

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

Pasienter som er kandidater for behandling med docetaksel i kombinasjon med trastuzumab, må utredes med hensyn til hjerterfunksjon før behandlingsstart. Videre må hjerterfunksjonen overvåkes under behandling (f.eks. hver tredje måned) for å identifisere pasienter som kan utvikle hjerteproblemer. For ytterligere detaljer, se egen preparatomtale til trastuzumab.

Øyesykdommer

Cystoid makulaødem (CMO) har blitt rapportert hos pasienter som har blitt behandlet med docetaksel. Pasienter med nedsatt syn bør raskt gjennomgå en fullstendig oftalmologisk undersøkelse. Dersom CMO diagnostiseres bør docetakselbehandlingen stoppes og passende behandling startes (se pkt. 4.8).

Annet

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

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

Ytterligere forsiktighetsregler ved adjuvant behandling av brystkreft

Komplisert nøytropeni

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

Gastrointestinale reaksjoner

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

Hjertesvikt med stuvning (CHF)

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

Leukemi

Hos docetaksel-, doksorubicin- og cyklofosfamid- (TAC) behandlede pasienter, vil risikoen for forsinket myelodysplasi eller myelogen leukemi kreve hematologisk oppfølging.

Pasienter med 4+ lymfeknuter

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

Eldre

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

Av 333 pasienter behandlet med docetaksel hver tredje uke i en studie av prostatakreft var 209 pasienter 65 år eller eldre og 68 pasienter 75 år eller eldre. Av pasienter behandlet med docetaksel hver tredje uke, var insidensen av behandlingsrelaterte neglebivirkninger $\geq 10\%$ høyere hos pasienter 65 år eller eldre sammenlignet med yngre pasienter. Forekomsten av behandlingsrelatert feber, diaré, anoreksi og perifert ødem var $\geq 10\%$ høyere hos pasienter som var 75 år eller eldre sammenlignet med pasienter yngre enn 65 år.

Blant de 300 pasientene (221 pasienter i fase III og 79 pasienter i fase II) som ble behandlet med docetaksel i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil i ventrikkeltkreftstudien, var 74 pasienter 65 år eller eldre og 4 pasienter var 75 år eller eldre. Forekomsten av alvorlige bivirkninger var høyere hos de eldre pasientene sammenlignet med de yngre. Forekomsten av følgende bivirkninger (alle alvorlighetsgrader): døsighet, stomatitt, infeksjoner som følge av nøytropeni var $\geq 10\%$ høyere hos pasientene som var 65 år eller eldre sammenlignet med de yngre pasientene. Eldre pasienter som gis TCF skal overvåkes nøye.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder 50 % (v/v) etanol (alkohol), dvs. opp til 0,395 g (0,5 ml) per ml.

20 mg/1 ml:

Dette tilsvarer 10 ml øl eller 4 ml vin per 1 ml hetteglass.

80 mg/4 ml:

Dette tilsvarer 40 ml øl eller 17 ml vin per 4 ml hetteglass.

120 mg/6 ml:

Dette tilsvarer 60 ml øl eller 25 ml vin per 6 ml hetteglass.

Skadelig for personer som har alkoholproblemer.

Alkoholinnhold bør tas i betraktning hos gravide og ammende kvinner, barn og høyrisikogrupper som pasienter med leversykdommer eller epilepsi.

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

Mengden alkohol i dette legemidlet kan påvirke pasientens evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

In vitro studier har vist at metabolismen av docetaxsel kan modifiseres ved samtidig administrasjon av legemidler som inducerer, hemmer eller metaboliseres via cytokrom P450-3A, som for eksempel cyklosporin, ketokonazol og erytromycin. Forsiktighet skal derfor utvises ved samtidig behandling med docetaxsel og slike legemidler på grunn av risiko for betydelig interaksjon.

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

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

Docetaxsel viser høy proteinbinding (> 95 %). Mulige *in vivo* interaksjoner mellom docetaxsel og andre legemidler er ikke undersøkt. *In vitro* interaksjoner med legemidler med høy proteinbinding, som erytromycin, difenhydramin, propranolol, propafenon, fenytoin, salicylat, sulfametoksazol og natriumvalproat, har ikke vist å påvirke proteinbindingen av docetaxsel. Deksametason er heller ikke vist å påvirke proteinbindingen av docetaxsel. Docetaxsel påvirker ikke bindingen av digitoksin.

Farmakokinetikken til docetaxsel, doksorubicin og cyklofosfamid ble ikke påvirket ved samtidig administrering. Begrensede data fra en ukontrollert enkeltstudie tyder på en interaksjon mellom docetaxsel og karboplatin. Clearance av karboplatin økte med om lag 50 % i kombinasjon med docetaxsel sammenlignet med karboplatin gitt som monoterapi.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

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

Amming

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

Prevensjon hos kvinner og menn

Sikker prevensjon skal benyttes under behandling.

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen for alle indikasjoner

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

- 1312 hhv. 121 pasienter som fikk 100 mg/m² hhv. 75 mg/m² docetaxsel som monoterapi.
- 258 pasienter som fikk docetaxsel i kombinasjon med doksorubicin.
- 406 pasienter som fikk docetaxsel i kombinasjon med cisplatin.
- 92 pasienter som fikk docetaxsel i kombinasjon med trastuzumab.
- 255 pasienter som fikk docetaxsel i kombinasjon med kapecitabin.
- 332 pasienter som fikk docetaxsel i kombinasjon med prednison eller prednisolon (klinisk signifikante behandlingsrelaterte bivirkninger er oppført).
- 1276 pasienter (744 og 532 i hhv. TAX 316 og GEICAM 9805) som fikk docetaxsel i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosamid (klinisk viktige behandlingsrelaterte bivirkninger er oppført).
- 300 pasienter med adenokarsinom i ventrikkelen (221 pasienter i fase III og 79 pasienter i fase II) som ble behandlet med docetaxsel i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil (klinisk viktige bivirkninger som er relatert til behandlingen er beskrevet).
- 174 og 251 pasienter med hode- og halskreft som ble behandlet med docetaxsel i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil (klinisk viktige bivirkninger som er relatert til behandlingen er beskrevet).

Disse bivirkningene er beskrevet ved bruk av NCI Common Toxicity Criteria (grad 3 = G3; grad 3-4 = G3/4; grad 4 = G4), COSTART- og MedDRA-termene.

Frekvensene er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$); ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

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

For kombinasjon med trastuzumab, vises bivirkninger (alle grader) som er rapportert hos ≥ 10 %. Det var økt forekomst av alvorlige bivirkninger (40 % vs. 31 %) og bivirkninger grad 4 (34 % vs. 23 %) hos pasienter behandlet med trastuzumab-kombinasjonen sammenlignet med docetaxsel som monoterapi.

For kombinasjon med kapecitabin, se nedenfor for de mest hyppige behandlingsrelaterte bivirkningene (≥ 5 %) rapportert i en fase III-studie med brystkreftpasienter hvor antracyklinbehandling hadde sviktet (se preparatomtalen til kapecitabin).

Følgende bivirkninger observeres ofte ved bruk av docetaxsel:

Forstyrrelser i immunsystemet

Hypersensitivitetsreaksjoner oppstår vanligvis innen få minutter etter start av infusjon med docetaksel, og er vanligvis lette til moderate. De hyppigst rapporterte symptomene var rødme i ansiktet, utslett med eller uten kløe, tetthet i brystet, ryggsmerte, dyspné, feber og frysninger. Alvorlige reaksjoner var karakterisert ved hypotensjon og/eller bronkospasme eller generalisert utslett/erytem (se pkt. 4.4.)

Nevrologiske sykdommer

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

Hud- og underhudssykdommer

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

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

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

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

MedDRA Organklasser	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger	Mindre vanlige bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjoner (G3/4: 5,7 %; inkludert sepsis og pneumoni, fatalt hos 1,7 %)	Infeksjoner assosiert med G4 nøytropeni (G3/4: 4,6 %).	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni (G4: 76,4 %); anemi (G3/4: 8,9 %); febril nøytropeni	Trombocytopeni (G4: 0,2 %).	
Forstyrrelser i immunsystemet	Hypersensitivitet (G3/4: 5,3 %).		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi		
Nevrologiske sykdommer	Perifer sensorisk nevropati (G3: 4,1 %); perifer motorisk nevropati (G3/4: 4 %); smaksforstyrrelser (alvorlig: 0,07 %).		
Hjertesykdommer		Arytmier (G3/4: 0,7 %).	Hjertesvikt
Karsykdommer		Hypotensjon; hypertensjon; blødninger	
Sykdommer i respirasjonsorganer,	Dyspné (alvorlig: 2,7 %).		

thorax og mediastinum			
Gastrointestinale sykdommer	Stomatitt (G3/4: 5,3 %); diaré (G3/4: 4 %); kvalme (G3/4: 4 %); oppkast (G3/4: 3 %)	Obstipasjon (alvorlig: 0,2 %); abdominale smerter (alvorlig 1 %); gastrointestinal blødning (alvorlig: 0,3 %).	Øsofagitt (alvorlig: 0,4 %)
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi; hudreaksjoner (G3/4: 5,9 %); neglforandringer (alvorlig: 2,6 %).		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi (alvorlig: 1,4 %).	Artralgi	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Væskeretensjon (alvorlig: 6,5 %); asteni (alvorlig: 11,2 %); smerter	Reaksjoner på infusjonsstedet; brystsmerter uten relasjon til hjerte (alvorlig: 0,4 %)	
Undersøkelser		G3/4 Økt bilirubin i blod (< 5 %); G3/4 økt alkalisk fosfatase i blod (< 4 %); G3/4 økt ASAT (< 3 %); G3/4 økt ALAT (< 2 %)	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger for Taxespira 100 mg/m² som monoterapi ved brystkreft

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Sjeldne: blødninger assosiert med G3/4 trombocytopeni.

Nevrologiske sykdommer

Data fra pasienter behandlet med docetaxel 100 mg/m² som monoterapi viser at nevrotoksiske symptomer var reversible hos 35,3 % av pasientene. Reaksjonene reverserte spontant innen 3 måneder.

Hud- og underhudssykdommer

Svært sjeldne: ett tilfelle av alopesi som var irreversibelt ved studiens slutt. 73 % av hudreaksjonene var reversible innen 21 dager.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Median kumulativ dose ved avbrutt behandling var mer enn 1000 mg/m² og median tid til reversering av væskeretensjonen var 16,4 uker (0-42 uker). Moderat og alvorlig væskeretensjon inntrådte senere hos pasienter som fikk premedikasjon (median kumulativ dose: 818,9 mg/m²) sammenlignet med pasienter som ikke fikk premedikasjon (median kumulativ dose: 489,7 mg/m²). Tidlig inntreden av væskeretensjon er imidlertid rapportert hos enkelte pasienter.

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

MedDRA Organklasser	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjoner (G3/4: 5 %)	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni (G4: 54,2 %); anemi (G3/4: 10,8 %); trombocytopeni (G4: 1,7 %)	Febril nøytropeni
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet (ingen alvorlig)

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi	
Nevrologiske sykdommer	Perifer sensorisk nevropati (G3/4: 0,8 %)	Perifer motorisk nevropati (G3/4: 2,5 %)
Hjertesykdommer		Arytmi (ingen alvorlig)
Karsykdommer		Hypotensjon
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme (G3/4: 3,3 %) Stomatitt (G3/4: 1,7 %); oppkast (G3/4: 0,8 %); diaré (G3/4: 1,7 %)	Obstipasjon
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi; hudreaksjoner (G3/4: 0,8 %)	Neglforandringer (alvorlig: 0,8 %)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Myalgi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni (alvorlig: 12,4 %) Væskeretensjon (alvorlig: 0,8 %); smerter	
Undersøkelser		G3/4 Økt bilirubin i blod (< 2 %)

Liste i tabellform over bivirkninger for Taxespira 75 mg/m² i kombinasjon med doksorubin ved brystkreft

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

	smerter		
Undersøkelser		G3/4 Økt bilirubin i blod (< 2,5 %) G3/4 Økt alkalisk fosfatase i blod (< 2,5 %)	G3/4 Økt ASAT (< 1 %); G3/4 Økt ALAT (< 1 %);

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

MedDRA Organklasser	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger	Mindre vanlige bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjoner (G3/4: 5,7 %)		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni (G4: 51,5 %); anemi (G3/4: 6,9 %); trombocytopeni (G4: 0,5 %)	Febril nøytropeni	
Forstyrrelser i immunsystemet	Hypersensitivitet (G3/4: 2,5 %)		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi		
Nevrologiske sykdommer	Perifer sensorisk nevropati (G3: 3,7 %); perifer motorisk nevropati (G3/4: 2 %)		
Hjertesykdommer		Arytmier (G3/4: 0,7 %).	Hjertesvikt
Karsykdommer		Hypotensjon (G3/4: 0,7 %).	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme (G3/4: 9,6 %); oppkast (G3/4: 7,6 %). Diaré (G3/4: 6,4 %). Stomatitt (G3/4: 2 %)	Obstipasjon	
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi; neglforandringer (alvorlig: 0,7 %). hudreaksjoner (G3/4: 0,2 %).		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi (alvorlig: 0,5 %)		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni (alvorlig: 9,9 %); væskeretensjon (alvorlig: 0,7 %). Feber (G3/4: 1,2 %)	Reaksjoner på infusjonsstedet Smerter	
Undersøkelser		G3/4 Økt bilirubin i blod (2,1 %); G3/4 økt ALAT (1,3 %)	G3/4 Økt ASAT (0,5 %); G3/4 Økt alkalisk fosfatase i blod (0,3 %)

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

MedDRA Organklasser	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni (G3/4: 32 %); febril nøytropeni (inkluderer nøytropeni assosiert med feber og bruk av antibiotika) eller nøytropen sepsis	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi	
Psykiatriske lidelser	Søvnløshet	
Nevrologiske sykdommer	Parestesier; hodepine; smaksforstyrrelser; hypoestesier	
Øyesykdommer	Økt tårevæskeutskillelse; konjunktivitt	
Hjertesykdommer		Hjertesvikt
Karsykdommer	Lymfødem	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Neseblødning; smerter i svelg og strupe; nasofaryngitt; dyspné; hoste; rennende nese	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme; diaré; oppkast; obstipasjon; stomatitt; dyspepsi; abdominale smerter	
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi; erytem; utslett; neglforandringer	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi; artralgi; smerter i ekstremitetene; skjelettsmerter; ryggsmarter	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni; perifert ødem; feber; tretthet; betennelse i slimhinnene; smerter; influensalignende symptomer; brystsmarter; kuldegysninger	Letargi
Undersøkelser	Vektøkning	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger for Taxespira 100 mg/m² i kombinasjon med trastuzumab ved brystkreft

Hjertesykdommer

Symptomgivende hjertesvikt er rapportert hos 2,2 % av pasienter som fikk docetaxel i kombinasjon med trastuzumab, sammenlignet med 0 % hos pasienter som fikk docetaxel alene. I kombinasjonsarmen hadde 64 % gjennomgått et antracyklinholdig regime som adjuvant kjemoterapi, mot 55 % av pasientene som fikk docetaxel som monoterapi.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

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

Liste i tabellform over bivirkninger for Taxespira 75 mg/m² i kombinasjon med kapecitabin ved brystkreft

MedDRA Organklasser	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Oral candida (G3/4: < 1 %)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni (G3/4: 63 %); anemi (G3/4: 10 %)	Trombocytopeni (G3/4: 3 %)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi (G3/4: 1 %); redusert matlyst	Dehydrering (G3/4: 2 %)
Nevrologiske sykdommer	Smaksforstyrrelse (G3/4: <1 %); parestesi (G3/4: <1 %)	Svimmelhet; hodepine (G3/4: <1 %); perifer nevropati
Øyesykdommer	Økt tårevæskeutskillelse	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Smerter i svelg og strupe (G3/4: 2 %)	Dyspné (G3/4: 1 %); hoste (G3/4: <1 %); neseblødning (G3/4: <1 %)
Gastrointestinale sykdommer	Stomatitt (G3/4: 18 %); diaré (G3/4: 14 %); kvalme (G3/4: 6 %); oppkast (G3/4: 4 %); obstipasjon (G3/4: 1 %); abdominale smerter (G3/4: 2 %); dyspepsi	Smerter i øvre del av abdomen; munntørhet
Hud- og underhudssykdommer	Hånd-fot syndrom (G3/4: 24 %); alopesi (G3/4: 6 %); neglforandringer (G3/4: 2 %)	Dermatitt; erytematøst utslett (G3/4: < 1 %); misfarging av negl; løsning av negler (G3/4: 1 %)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi (G3/4: 2 %); artralgi (G3/4: 1 %)	Smerter i ekstremitetene (G3/4: < 1 %); Rygg smerter (G3/4: 1 %)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni (G3/4: 3 %); feber (G3/4: 1 %); fatigue/svakhet (G3/4: 5 %); perifert ødem (G3/4: 1 %)	Letargi; Smerter
Undersøkelser		Vektreduksjon; G3/4 Økt bilirubin i blod (9 %)

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

MedDRA Organklasser	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjoner (G3/4: 3,3 %)	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni (G3/4: 32 %); anemi (G3/4: 4,9 %)	Trombocytopeni (G3/4: 0,6 %); febril nøytropeni
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet (G3/4: 0,6 %)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi (G3/4: 0,6 %)	
Nevrologiske sykdommer	Perifer sensorisk nevropati (G3/4: 1,2 %); smaksforstyrrelser (G3/4: 0 %)	Perifer motorisk nevropati (G3/4: 0 %)
Øyesykdommer		Økt tårevæskeutskillelse (G3/4: 0,6 %)
Hjertesykdommer		Nedsatt venstre ventrikkelfunksjon (G3/4: 0,3 %).
Sykdommer i		Neseblødning (G3/4: 0 %);

respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		dyspné (G3/4: 0,6 %); hoste (G3/4: 0 %)
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme (G3/4: 2,4 %); diaré (G3/4: 1,2 %); stomatitt/faryngitt (G3/4: 0,9 %); oppkast (G3/4: 1,2 %)	
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi; neglforandringer (ingen alvorlig)	Utslett med hudavflassing (G3/4: 0,3 %).
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Artralgi (G3/4: 0,3 %); myalgi (G3/4: 0,3 %).
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue (G3/4: 3,9 %); væskeretensjon (alvorlig: 0,6 %)	

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

MedDRA Organklasser	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger	Mindre vanlige bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjoner (G3/4: 2,4 %); nøytropen infeksjon (G3/4: 2,6 %).		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Anemi (G3/4: 3 %); nøytropeni (G3/4: 59,2 %); trombocytopeni (G3/4: 1,6 %); febril nøytropeni (G3/4: Ikke relevant)		
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet (G3/4: 0,6 %)	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi (G3/4: 1,5 %)		
Nevrologiske sykdommer	Smaksforstyrrelser (G3/4: 0,6 %); perifer sensorisk nevropati (G3/4: <0,1 %)	Perifer motorisk nevropati (G3/4: 0 %)	Synkope (G3/4: 0 %) Neurotoksisitet (G3/4: 0 %); somnolens (G3/4: 0 %)
Øyesykdommer	Konjunktivitt (G3/4: < 0,1 %)	Økt tårevæskeutskillelse (G3/4: <0,1 %)	
Hjertesykdommer		Arytmier (G3/4: 0,2 %).	
Karsykdommer	Hetetokter (G3/4: 0,5 %)	Hypotensjon (G3/4: 0 %); flebitt (G3/4: 0 %)	Lymfødem (G3/4: 0 %)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Hoste (G3/4: 0 %)	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme (G3/4: 5,0 %); stomatitt (G3/4: 6,0 %); oppkast (G3/4: 4,2 %); diaré (G3/4: 3,4 %); forstoppelse (G3/4: 0,5 %)	Abdominale smerter (G3/4: 0,4 %)	
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi (vedvarende: <3 %); hudreaksjoner (G3/4:		

	0,6 %); neglforandringer (G3/4: 0,4 %)		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi (G3/4: 0,7 %); artralgi (G3/4: 0,2 %).		
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Amenoré (G3/4: Ikke relevant)		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni (G3/4: 10,0 %); feber (G3/4: Ikke relevant; perifert ødem (G3/4: 0,2 %).		
Undersøkelser		Vektøkning (G3/4: 0 %); vekttap (G3/4: 0,2 %).	

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

Nevrologiske sykdommer

Under oppfølging var perifer sensorisk nevropati fremdeles vedvarende hos 10 av 84 pasienter som hadde perifer sensorisk nevropati ved avslutningen av kjemoterapi i studien av lymfeknutepositiv brystkreft (TAX316).

Hjertesykdommer

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

3 pasienter (0,6 %) i TAC-armen og 3 pasienter (0,6 %) i FAC-armen utviklet hjertesvikt med stuvning i løpet av oppfølgingsperioden i GEICAM 9805-studien. En pasient i TAC-armen døde pga. dilatert kardiomyopati.

Hud- og underhudssykdommer

I TAX316-studien ble alopesi som vedvarte inn i oppfølgingsperioden etter avsluttet kjemoterapi rapportert hos 687 av 744 TAC-pasienter og 645 av 736 FAC-pasienter.

Ved slutten av oppfølgingsperioden (faktisk median oppfølgingstid på 96 måneder) ble alopesi fremdeles observert hos 29 TAC-pasienter (3,9 %) og 16 FAC-pasienter (2,2 %).

I GEICAM 9805-studien vedvarte alopesi inn i oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid 10 år og 5 måneder) og ble observert som pågående hos 49 pasienter (9,2 %) i TAC-armen og 35 pasienter (6,7 %) i FAC-armen. Alopesi relatert til studielegemiddel startet eller ble forverret i løpet av oppfølgingsperioden hos 42 pasienter (7,9 %) i TAC-armen og 30 pasienter (5,8 %) i FAC-armen.

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Under oppfølging var amenoré fortsatt vedvarende hos 121 av 202 pasienter med amenoré ved avslutningen av kjemoterapi i TAX316-studien.

I GEICAM 9805-studien vedvarte alopesi inn i oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid 10 år og 5 måneder) og ble observert som pågående hos 18 pasienter (3,4 %) i TAC-armen og 5 pasienter (1,0 %) i FAC-armen.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

I TAX316-studien var perifert ødem fortsatt vedvarende hos 19 av 119 pasienter med perifert ødem i TAC-armen og hos 4 av 23 pasienter med perifert ødem i FAC-armen.

I GEICAM 9805-studien ble pågående lymfeødem observert hos 4 av de 5 pasientene i TAC-armen og hos 1 av de 2 pasientene i FAC-armen ved avslutning av kjemoterapien, og gikk ikke over i løpet av

oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid 10 år og 5 måneder). Asteni vedvarte inn i oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid 10 år og 5 måneder) og ble observert som pågående hos 12 pasienter (2,3 %) i TAC-armen og 4 pasienter (0,8 %) i FAC-armen.

Akutt leukemi/myelodysplastisk syndrom

Ved oppfølging etter 10 år i studien TAX316 ble akutt leukemi rapportert hos 4 av 744 TAC-pasienter og hos 1 av 736 FAC-pasienter. Myelodysplastisk syndrom ble rapportert hos 2 av 744 TAC-pasienter og hos 1 av 736 FAC-pasienter.

Etter 10-års oppfølging i GEICAM 9805-studien, forekom akutt leukemi hos 1 av 532 (0,2 %) pasienter i TAC-armen. Ingen tilfeller ble rapportert hos pasienter i FAC-armen. Ingen pasienter ble diagnostisert med myelodysplastisk syndrom i noen av behandlingsgruppene.

Nøytropene komplikasjoner

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

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

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

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

MedDRA Organklassesystem	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Nøytropen infeksjon; infeksjon (G3/4: 11,7 %).	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Anemi (G3/4: 20,9 %); nøytropeni (G3/4: 83,2 %); trombocytopeni (G3/4: 8,8 %); febril nøytropeni	
Forstyrrelser i immunsystemet	Hypersensitivitet (G3/4: 1,7 %)	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi (G3/4: 11,7 %).	
Nevrologiske sykdommer	Perifer sensorisk nevropati (G3/4: 8,7 %).	Svimmelhet (G3/4: 2,3 %); perifer motorisk nevropati (G3/4: 1,3 %).
Øyesykdommer		Økt tårevæskeutskillelse (G3/4: 0 %)
Sykdommer i øre og labyrint		Nedsatt hørsel (G3/4: 0 %)
Hjertesykdommer		Arytmier (G3/4: 1,0 %).
Gastrointestinale sykdommer	Diaré (G3/4: 19,7 %); kvalme (G3/4: 16 %); stomatitt (G3/4: 23,7 %); oppkast (G3/4: 14,3 %).	Obstipasjon (G3/4: 1,0 %); gastrointestinale smerter (G3/4: 1,0 %). Øsofagitt/dysfagi/smerter ved svelging (G3/4: 0,7 %).
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi (G3/4: 4,0 %).	Kløende utslett (G3/4: 0,7 %); neglforandringer (G3/4: 0,7 %);

		hudavskalling (G3/4: 0 %)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Letargi (G3/4: 19,0 %); feber (G3/4: 2,3 %). Væskeretensjon (alvorlig/livstruende: 1 %).	

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

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Febril nøytropeni og infeksjon som følge av nøytropeni oppstod henholdsvis hos 17,2 % og 13,5 % av pasientene, uavhengig om G-CSF ble gitt. G-CSF ble brukt som sekundærprofylakse hos 19,3 % av pasientene (10,7 % av syklusene). Febril nøytropeni og nøytropene infeksjoner oppstod henholdsvis hos 12,1 % og 3,4 % av pasientene når G-CSF ble gitt profylaktisk, og hos 15,6 % og 12,9 % av pasientene uten profylaktisk behandling med G-CSF (se pkt. 4.2).

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

- Induksjonsbehandling med kjemoterapi etterfulgt av radioterapi (TAX 323)

MedDRA Organklasser	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger	Mindre vanlige bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjoner (G3/4: 6,3 %); nøytropen infeksjon		
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)		Kreftsmerte (G3/4: 0,6 %)	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni (G3/4: 76,3 %); anemi (G3/4: 9,2 %); trombocytopeni (G3/4: 5,2 %)	Febril nøytropeni	
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet (ingen alvorlig)	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi (G3/4: 0,6 %)		
Nevrologiske sykdommer	Nedsatt smakssans/parosmia; perifer sensorisk nevropati (G3/4: 0,6 %)	Svimmelhet	
Øyesykdommer		Økt tårevæskeutskillelse; konjunktivitt	
Sykdommer i øre og labyrint		Nedsatt hørsel	
Hjertesykdommer		Myokard iskemi (G3/4: 1,7 %)	Arytmier (G3/4: 0,6 %)
Karsykdommer		Venøs lidelse (G3/4: 0,6 %)	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme (G3/4: 0,6 %); stomatitt (G3/4: 4,0 %); diaré (G3/4: 2,9 %)	Obstipasjon; øsofagitt/dysfagi/smerter ved svelging (G3/4: 0,6 %)	

	); oppkast (G3/4: 0,6 %)	); abdominale smerter; dyspepsi; gastrointestinal blødning (G3/4: 0,6 %)	
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi (G3/4: 10,9 %)	Kløende utslett; tørr hud; hudavskalling (G3/4: 0,6 %)	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Myalgi (G3/4: 0,6 %)	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Letargi (G3/4: 3,4 %); feber (G3/4: 0,6 %); væskeretensjon; ødem		
Undersøkelser		Vektøkning	

- Induksjonsbehandling med kjemoterapi etterfulgt av radioterapi (TAX 324)

MedDRA Organklasser	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger	Mindre vanlige bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjoner (G3/4: 3,6 %)	Nøytropen infeksjon	
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)		Kreftsmerte (G3/4: 1,2 %)	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni (G3/4: 83,5 %); anemi (G3/4: 12,4 %); trombocytopeni (G3/4: 4,0 %); febril nøytropeni		
Forstyrrelser i immunsystemet			Hypersensitivitet
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi (G3/4: 12,0 %)		
Nevrologiske sykdommer	Nedsatt smakssans/parosmia (G3/4: 0,4 %); perifer sensorisk nevropati (G3/4: 1,2 %)	Svimmelhet (G3/4: 2,0 %); perifer motorisk nevropati (G3/4: 0,4 %)	
Øyesykdommer		Økt tårevæskeutskillelse	Konjunktivitt
Sykdommer i øre og labyrint	Nedsatt hørsel (G3/4: 1,2 %)		
Hjertesykdommer		Arytmier (G3/4: 2,0 %)	Myokard iskemi
Karsykdommer			Venøs lidelse
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme (G3/4: 13,9 %); stomatitt (G3/4: 20,7 %); oppkast (G3/4: 8,4 %); diaré (G3/4: 6,8 %). Øsofagitt/dysfagi/smerter ved svelging (G3/4: 12,0 %); obstopasjon (G3/4: 0,4 %)	Dyspepsi (G3/4: 0,8 %); gastrointestinale smerter (G3/4: 1,2 %); gastrointestinal blødning (G3/4: 0,4 %)	
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi (G3/4: 0,4 %); Kløende utslett	Tørr hud; hudavskalling	

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Myalgi (G3/4: 0,4 %)	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Letargi (G3/4: 4,0 %); feber (G3/4: 3,6 %); væskeretensjon (G3/4: 1,2 %); ødem (G3/4: 1,2 %)		
Undersøkelser	Vektreduksjon		Vektøkning

Erfaring etter markedsføring

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

Tilfeller av akutt myeloid leukemi og myelodysplastisk syndrom er blitt rapportert i sammenheng med docetaxel gitt i kombinasjonsbehandling med andre kjemoterapeutiske midler og/eller radioterapi.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

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

Forstyrrelser i immunsystemet

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

Nevrologiske sykdommer

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

Øyesykdommer

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

Sykdommer i øre og labryrint

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

Hjertesykdommer

Sjeldne tilfeller av myokardinfarkt er rapportert.

Karsykdommer

Venøs tromboemboli er rapportert i sjeldne tilfeller.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Akutt lungesviktsyndrom (ARDS) og tilfeller av interstitiell pneumoni/pneumonitt, interstitiell lungesykdom, lungefibrose og respirasjonssvikt, i noen tilfeller fatal, er sjelden rapportert. Sjeldne tilfeller av strålingspneumonitt har blitt rapportert hos pasienter som samtidig får strålebehandling.

Gastrointestinale sykdommer

Sjeldne tilfeller av dehydrering som følge av gastrointestinale bivirkninger, gastrointestinal perforasjon, iskemisk kolitt, kolitt og nøytropen enterokolitt er rapportert. Sjeldne tilfeller av ileus og intestinal obstruksjon har vært rapportert.

Sykdommer i lever og galleveier

Meget sjeldne tilfeller av hepatitt har vært rapportert, i enkelte tilfeller med dødelig utgang og da primært hos pasienter med allerede eksisterende leversykdom.

Hud- og underhudssykdommer

Meget sjeldne tilfeller av kutan lupus erythematosus og bulløse erupsjoner som erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse har vært rapportert med docetaksel. I noen tilfeller kan andre medvirkende faktorer ha bidratt til utviklingen av disse tilstandene. Sklerodermalignende endringer, vanligvis innledet med perifert lymfødem, har vært rapportert med docetaksel. Tilfeller av vedvarende alopesi har blitt rapportert.

Sykdommer i nyre og urinveier

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

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Oppblussing av strålereaksjon, såkalt "radiation recall phenomenon", er rapportert i sjeldne tilfeller. Væskeretensjon har ikke vært ledsaget av akutte episoder med oliguri eller hypotensjon. Dehydrering og lungeødem er rapportert i sjeldne tilfeller.

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Tilfeller av hyponatremi har blitt rapportert, vanligvis i forbindelse med dehydrering, oppkast og pneumoni.

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Taksaner, ATC-kode: L01C D02

Virkningsmekanisme

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

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

Farmakodynamiske effekter

Docetaksel har *in vitro* vist cytotoksisk effekt mot ulike murine og humane tumorcellelinjer og mot humane tumorceller fra operasjonspreparater i klonogene tester. Det oppnås stabile høye konsentrasjoner av docetaksel intracellulært. Docetaksel er også vist å være aktivt overfor en rekke, dog ikke alle, cellelinjer med overekspresjon av p-glykoprotein, som kodes av genet for multiresistens.

In vivo har docetaxel vist seg å virke uavhengig av infusjonsregime, samt utviser et bredt spekter av antitumoraktivitet i eksperimentelle tumormodeller av murin og human opprinnelse.

Klinisk effekt og sikkerhet

Brystkreft

Taxespira ii kombinasjon med doksorubicin og cyklofosfamid: adjuvant behandling

Pasienter med operabel lymfeknutepositiv brystkreft (TAX 316)

Data fra en åpen, randomisert multiserierstudie understøtter bruk av docetaxel som adjuvant behandling av pasienter med operabel lymfeknutepositiv brystkreft i aldersgruppen 18-70 år med Karnofsky funksjonstilstand ≥ 80 %. Etter stratifisering i henhold til antall lymfeknuter med spredning (1-3, 4+), ble 1491 pasienter randomisert til behandling med docetaxel 75 mg/m² gitt 1 time etter doksorubicin 50 mg/m² og cyklofosfamid 500 mg/m² (TAC), eller til doksorubicin 50 mg/m² etterfulgt av fluorouracil 500 mg/m² og cyklofosfamid 500 mg/m² (FAC). Begge regimer ble gitt en gang hver 3. uke i 6 sykluser. Docetaxel ble administrert som en 1-times infusjon, mens alle andre preparater ble gitt som intravenøs bolus dag 1. G-CSF ble gitt som sekundærprofylakse til pasienter som opplevde komplisert nøytropeni (febril nøytropeni, langvarig nøytropeni eller infeksjoner). Pasienter i TAC-armen fikk antibiotikaprofylakse med 500 mg ciprofloksacin peroralt 2 ganger daglig i 10 dager med start dag 5 i hver syklus, eller tilsvarende regime. Etter siste kjemoterapikur fikk pasienter med positiv østrogen- og/eller progesteronreseptorstatus 20 mg tamoksifen daglig i inntil 5 år. Adjuvant stråleterapi ble forskrevet i henhold til den aktuelle institusjons retningslinjer, og ble gitt til 69 % av pasienter som fikk TAC og 72 % av pasienter som fikk FAC. To interimanalyser og en avsluttende analyse ble utført. Den første interimanalysen var planlagt foretatt 3 år etter den datoen da halve inklusjonen i studien var ferdig. Den andre interimanalysen ble foretatt etter at totalt 400 DFS-tilfeller var rapportert, noe som førte til en median oppfølgingstid på 55 måneder. Den avsluttende analysen ble foretatt da alle pasientene hadde vært på 10-års oppfølgingsbesøk hos legen (hvis de ikke hadde en DFS-hendelse eller var tapt for oppfølging tidligere). Sykdomsfri overlevelse (DFS) var det primære effektendepunktet og total overlevelse (OS) var det sekundære effektendepunktet.

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

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

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

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

* En "hazard ratio" < 1 indikerer at TAC er forbundet med forlenget sykdomsfri overlevelse og total overlevelse sammenlignet med FAC

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pasienter	Antall pasienter i TAC-gruppen	Sykdomsfri overlevelse	
		"Hazard ratio"*	95 % KI

Totalt	539	0,68	0,49-0,93
Alderskategori 1			
< 50 år	260	0,67	0,43-1,05
≥ 50 år	279	0,67	0,43-1,05
Alderskategori 2			
< 35 år	42	0,31	0,11-0,89
≥ 35 år	497	0,73	0,52-1,01
Hormonreseptor-status			
Negative	195	0,7	0,45-1,1
Positive	344	0,62	0,4-0,97
Tumorstørrelse			
≤ 2 cm	285	0,69	0,43-1,1
> 2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Histologisk grad			
Grad 1 (inkluderer ikke-vurderte grader)	64	0,79	0,24-2,6
Grad 2	216	0,77	0,46-1,3
Grad 3	259	0,59	0,39-0,9
Menopausestatus			
Pre-menopausal	285	0,64	0,40-1
Post-menopausal	254	0,72	0,47-1,12

* et "hazard ratio" (TAC/FAC) mindre enn 1 tyder på at TAC har lenger sykdomsfri overlevelse sammenlignet med FAC.

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

	TAC	FAC	Hazard ratio (TAC/FAC)	
Undergrupper	(n = 539)	(n = 521)	(95 % KI)	p-verdi
Oppfyller krav for kjemoterapi ^a				
Nei	18/214 (8,4 %)	26/227 (11,5 %)	0,796 (0,434 – 1,459)	0,4593
Ja	48/325 (14,8 %)	69/294 (23,5 %)	0,606 (0,42 – 0,877)	0,0072

TAC = docetaxel, doksorubicin og cyklofosfamid

FAC = 5-fluorouracil, doksorubicin og cyklofosfamid

KI = konfidensintervall; ER = østrogenreseptor

PR = progesteronreseptor

^a ER/PR-negativ eller grad 3 eller tumorstørrelse >5 cm

Det estimerte hazard ratio brukte Cox-proporsjonal-hazardmodell med behandlingsgruppe som faktor.

Taxespera som monoterapi

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

Hos pasienter som hadde sviktet på alkyleringsmidler, ble docetaxel sammenlignet med doksorubicin (75 mg/m² hver 3. uke). Responsraten var signifikant høyere hos docetaxelbehandlede pasienter sammenlignet med gruppen som fikk doksorubicin (52 % mot 37 %, p = 0,01) og tid til respons ble også forkortet (12 uker mot 23 uker, p = 0,007). Total overlevelsestid var imidlertid ikke signifikant forskjellig i de to behandlingsgruppene (docetaxel 15 måneder mot doksorubicin 14 måneder, p = 0,38), og heller ikke tid til progresjon (docetaxel 27 uker mot doksorubicin 23 uker, p = 0,54). Tre

pasienter (2 %) i docetakselgruppen avbrøt behandlingen på grunn av væskeretensjon, mens 15 pasienter (9 %) i doksorubicingruppen avbrøt behandlingen på grunn av kardiotoksisitet (tre tilfeller av fatal hjertesvikt).

Hos pasienter som hadde sviktet på antracykliner, ble docetaksel sammenlignet med en kombinasjon av mitomycin C (12 mg/m² hver 6. uke) og vinblastin (6 mg/m² hver 3. uke). Docetaksel økte responsraten (33 % mot 12 %, p 0,0001), forlenget tid til progresjon (19 uker mot 11 uker, p = 0,0004) og forlenget total overlevelse (11 måneder mot 9 måneder, p = 0,01).

I disse to fase III-studiene var bivirkningene av docetaksel i samsvar med det som er observert i fase II-studier (se pkt. 4.8).

En åpen, multisenter, randomisert fase III-studie ble utført for å sammenligne docetaksel som monoterapi mot paklitaksel i behandling av avansert brystkreft hos pasienter hvis tidligere behandling inkluderte et antracyklin. Totalt 449 pasienter ble randomisert for enten å motta docetaksel 100 mg/m² som monoterapi som 1-times infusjon eller paklitaksel 175 mg/m² som 3-timers infusjon. Begge regimer ble administrert hver 3. uke.

Uten å innvirke på primært endepunkt som var total responsrate (32 % mot 25 %, p = 0,10), forlenget docetaksel median tid til progresjon (24,6 uker mot 15,6 uker, p < 0,01) og median overlevelsestid (15,3 måneder mot 12,7 måneder, p = 0,03).

Flere grad 3-4 bivirkninger ble observert for docetaksel som monoterapi (55,4 %) enn paklitaksel (23,0 %).

Taxepira i kombinasjon med doksorubicin

I en stor randomisert fase III-studie utført på 429 tidligere ubehandlede pasienter med metastatisk sykdom, ble doksorubicin 50 mg/m² i kombinasjon med docetaksel 75 mg/m² (AT) sammenlignet med doksorubicin 60 mg/m² i kombinasjon med cyklofosfamid 600 mg/m² (AC). Begge regimer ble administrert dag 1 hver 3. uke.

- Tid til progresjon (TTP) var signifikant lenger i AT-armen sammenlignet med AC-armen, p = 0,0138. Median TTP var 37,3 uker (95 % KI: 33,4 – 42,1) i AT-armen og 31,9 uker (95 % KI: 27,4 – 36,0) i AC-armen.
- Total responsrate (ORR) var signifikant høyere i AT-armen sammenlignet med AC-armen, p = 0,009. ORR var 59,3 % (95 % KI: 52,8 – 65,9) i AT-armen og 46,5 % (95 % KI: 39,8 – 53,2) i AC-armen.

I foreliggende studie hadde AT-armen høyere forekomst av alvorlig nøytropeni (90 % mot 68,6 %), febril nøytropeni (33,3 % mot 10 %), infeksjon (8 % mot 2,4 %), diaré (7,5 % mot 1,4 %), asteni (8,5 % mot 2,4 %), og smerter (2,8 % mot 0 %) sammenlignet med AC-armen. På den annen side hadde AC-armen høyere forekomst av alvorlig anemi (15,8 % mot 8,5 %) enn AT-armen, og dessuten høyere forekomst av alvorlig hjertetoksisitet: hjertesvikt (3,8 % mot 2,8 %), absolutt reduksjon i LVEF 20 % (13,1 % mot 6,1 %), samt absolutt reduksjon i LVEF 30 % (6,2 % mot 1,1 %). Behandlingsrelatert død forekom hos én pasient i AT-armen (hjertesvikt) og hos 4 pasienter i AC-armen (1 septisk sjokk og 3 hjertesvikt).

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

Taxepira i kombinasjon med trastuzumab

Docetaksel i kombinasjon med trastuzumab ble studert hos pasienter med metastaserende brystkreft der tumorcellene viste økt forekomst av HER2. Pasientene hadde ikke tidligere mottatt kjemoterapi for metastatisk sykdom. 186 pasienter ble randomisert til behandling med docetaksel (100 mg/m²) med eller uten trastuzumab; 60 % av disse hadde tidligere mottatt antracyklinholdig adjuvant kjemoterapi. Docetaksel i kombinasjon med trastuzumab var effektivt uavhengig av om tidligere adjuvant behandling med antracykliner var gitt. Hovedtestmetoden for påvisning av positiv HER2-status i

denne pivotale studien var immunhistokjemi (IHC). Et mindretall av pasientene ble testet ved hjelp av "fluorescence in-situ hybridisering" (FISH). I studien hadde 87 % av pasientene sykdom klassifisert som IHC 3+, og 95 % hadde sykdom klassifisert som IHC 3+ og/eller FISH-positiv. Resultatene på effekt er oppsummert i tabellen:

Parameter	Docetaxsel pluss trastuzumab ¹ n = 92	Docetaxsel ¹ n = 94
Responstrate (95 % KI)	61 % (50-71)	34 % (25-45)
Median responsvarighet (måneder) (95 % KI)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
Median TTP (måneder) (95 % KI)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Median overlevelse (måneder) (95 % KI)	30,5 ² (26,8-ne)	22,1 ² (17,6-28,9)

TTP = tid til progresjon; "ne" angir at verdien ikke kunne beregnes eller ennå ikke var nådd.

¹Fullstendig analyse ("intent-to-treat")

²Estimert median overlevelse

Taxespira i kombinasjon med kapecitabin

Data fra en multisenter, randomisert, kontrollert klinisk fase III-studie underbygger bruk av kapecitabin i kombinasjon med docetaxsel ved behandling av pasienter med lokalavansert eller metastatisk brystkreft etter svikt av annen cytotoksisk kjemoterapi, inkludert et antracyklin. I denne studien ble 255 pasienter randomisert til behandling med docetaxsel (75 mg/m² gitt som 1 times intravenøs infusjon hver 3. uke) og kapecitabin (1250 mg/m² to ganger daglig i to uker) etterfulgt av 1 ukes hvileperiode. 256 pasienter ble randomisert til behandling med docetaxsel som monoterapi (100 mg/m² gitt som 1 time intravenøs infusjon hver 3. uke). Overlevelse var høyere i docetaxsel + kapecitabin gruppen (p = 0,0126). Median overlevelse var 442 dager (docetaxsel + kapecitabin) vs. 352 dager (docetaxsel alene). Total objektiv responstrate for alle randomiserte pasienter (utprøvers vurdering) var 41,6 % (docetaxsel + kapecitabin) vs. 29,7 % (docetaxsel alene); p = 0,0058. Tid til progresjon var lenger i docetaxsel + kapecitabin kombinasjonsgruppen (p < 0,0001). Median tid til progresjon var 186 dager (docetaxsel + kapecitabin) vs. 128 dager (docetaxsel alene).

Ikke-småcellet lungekreft

Pasienter som har mottatt tidligere kjemoterapi med eller uten strålebehandling

I en fase III-studie utført på tidligere behandlede pasienter, var tid til progresjon (TTP, 12,3 uker vs. 7 uker) og total overlevelse signifikant lenger for docetaxsel ved 75 mg/m² sammenlignet med beste palliative behandling. Ett års overlevelse var også signifikant lenger i docetaxselgruppen sammenlignet med beste palliative behandling (40 % vs. 16 %).

Det var mindre behov for smertestillende medikamenter i form av morfin (p < 0,01), andre analgetika (p < 0,01), annen sykdomsrelatert medikasjon (p = 0,06) og strålebehandling (p < 0,01) hos pasienter behandlet med 75 mg/m² docetaxsel sammenlignet med pasienter som fikk beste palliative behandling. Total responstrate var 6,8 % hos evaluerbare pasienter, og median varighet av respons var 26,1 uker.

Taxespira i kombinasjon med platinaforbindelser hos pasienter som ikke tidligere har fått kjemoterapi

1218 pasienter med inoperabel ikke-småcellet lungekreft stadium IIIB eller IV med Karnofsky funksjonstilstand på 70 % eller større og som ikke tidligere hadde fått kjemoterapi for denne tilstanden, ble i en fase III-studie randomisert til enten docetaxsel (T) 75 mg/m² gitt som 1 times infusjon umiddelbart etterfulgt av cisplatin (Cis) 75 mg/m² gitt i løpet av 30-60 minutter hver 3. uke (TCis), docetaxsel 75 mg/m² gitt som en 1 times infusjon i kombinasjon med karboplatin (AUC 6 mg/ml x min) i løpet av 30-60 minutter hver 3. uke, eller vinorelbin (V) 25 mg/m² gitt i løpet av 6-10 minutter på dagene 1, 8, 15, 22 etterfulgt av cisplatin 100 mg/m² gitt på dag 1 av sykluser gjentatt hver 4. uke (VCis).

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

	TCis n = 408	VCis n = 404	Statistisk analyse
Total overlevelse (Primært endepunkt):			
Median overlevelse (måned)	11,3	10,1	Hazard ratio: 1,122 [97,2 % KI: 0,937; 1,342]*
1-års overlevelse (%)	46	41	Differanse: 5,4 % [95 % KI: -1,1; 12,0]
2-års overlevelse (%)	21	14	Differanse: 6,2 % [95 % KI: 0,2; 12,3]
Median tid til progresjon (uker):	22,0	23,0	Hazard ratio: 1,032 [95 % KI: 0,876; 1,216]
Responstrate (%):	31,6	24,5	Differanse: 7,1 % [95 % KI: 0,7; 13,5]

*: Korrigert for multiple sammenligninger og justert for stratifiseringsparametre (stadium av sykdom og kroppsdeler som behandles), basert på evaluerbar pasientpopulasjon.

Sekundære endepunkt inkluderte forandringer av smerter, samlet mål på livskvalitet ved "EuroQoL-5D", "Lung Cancer Symptom Scale", og forandringer i Karnofsky funksjonstilstand. Resultatene for disse endepunktene støttet resultatene for de primære endepunktene.

For kombinasjonen docetaxel/karboplatin kunne verken ekvivalent eller non-inferior effekt påvises sammenlignet med referansebehandlingen VCis.

Prostatakreft

Sikkerhet og effekt av docetaxel i kombinasjon med prednison eller prednisolon hos pasienter med hormonrefraktær metastaserende prostatakreft ble undersøkt i en randomisert multisenter fase III-studie. Totalt 1006 pasienter med Karnofsky funksjonstilstand ≥ 60 ble randomisert til ett av følgende behandlingsregimer:

- Docetaxel 75 mg/m² gitt hver tredje uke over 10 kurer.
- Docetaxel 30 mg/m² gitt ukentlig de første 5 ukene i en 6-ukers syklus, gjentatt i 5 behandlingssykluser.
- Mitoksantron 12 mg/m² gitt hver tredje uke over 10 kurer.

Alle tre behandlingsregimer ble gitt i kombinasjon med 5 mg prednison eller prednisolon gitt sammenhengende to ganger daglig.

Pasienter som ble behandlet med docetaxel hver tredje uke viste signifikant lenger total overlevelse enn pasienter behandlet med mitoksantron. Levetidsforlengelsen som ble sett i gruppen behandlet med ukentlig docetaxel var ikke statistisk signifikant sammenlignet med mitoksantrongruppen. Effektpunkter for docetaxelgruppen sammenlignet med kontrollgruppen er oppsummert i tabellen nedenfor:

Endepunkt	Docetaxel hver tredje uke	Docetaxel ukentlig	Mitoksantron hver tredje uke
Antall pasienter	335	334	337
Median overlevelse (måned)	18,9	17,4	16,5
95 % KI	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
"Hazard ratio"	0,761	0,912	--
95 % KI	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
p-verdi [†] *	0,0094	0,3624	--
Antall pasienter	291	282	300

PSA** responsrate (%)	45,4	47,9	31,7
95 % KI	(39,5-51,3)	(41,9-53,9)	(26,4-37,3)
p-verdi*	0,0005	< 0,0001	--
Antall pasienter	153	154	157
Smerte responsrate (%)	34,6	31,2	21,7
95 % KI	(27,1-42,7)	(24,0-39,1)	(15,5-28,9)
p-verdi*	0,0107	0,0798	--
Antall pasienter	141	134	137
Tumor responsrate (%)	12,1	8,2	6,6
95 % KI	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
p-verdi*	0,1112	0,5853	--

*Stratifisert log rank test

*Terskel for statistisk signifikans = 0,0175

**PSA: Prostataspesifikt antigen

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

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

Adenokarsinom i ventrikk

En åpen, randomisert multisenterstudie ble utført for å vurdere sikkerhet og effekt av docetaksel i behandling av metastatisk adenokarsinom i ventrikk, inklusiv adenokarsinom i den gastroesofagale overgang. Pasientene hadde ikke tidligere fått kjemoterapi for metastatisk sykdom. Totalt 445 pasienter med Karnofsky funksjonstilstand (KPS) > 70 ble behandlet med enten docetaksel (T) (75 mg/m² dag 1) i kombinasjon med cisplatin (C) (75 mg/m² dag 1) og 5-fluorouracil (F) (750 mg/m² daglig i 5 dager) eller cisplatin (100 mg/m² dag 1) og 5-fluorouracil (1000 mg/m² daglig i 5 dager). En behandlingssyklus varte 3 uker for TCF-armen og 4 uker for CF-armen. Median antall sykluser per pasient var 6 (med et spenn på 1-16) for TCF-armen og 4 (med et spenn på 1-12) for CF-armen. Tid til progresjon (TTP) var det primære endepunkt. I TCF-armen var risiko for progresjon redusert med 32,1 % og TTP signifikant lenger (p = 0,0004). Total overlevelse var også lenger (p = 0,0201) i TCF-armen, med en risikoreduksjon for død på 22,7 %. Resultatene for effekt er oppsummert i tabellen:

Effekt av docetaksel i behandling av pasienter med adenokarsinom i ventrikk

Endepunkt	TCF n = 221	CF n = 224
Median TTP (måneder)	5,6	3,7
(95 % KI)	(4,86-5,91)	(3,45-4,47)
"Hazard ratio"	1,473	
(95 % KI)	(1,189-1,825)	
*p-verdi	0,0004	
Median overlevelse (måneder)	9,2	8,6
(95 % KI)	(8,38-10,58)	(7,16-9,46)
2-års estimat (%)	18,4	8,8
"Hazard ratio"	1,293	
(95 % KI)	(1,041-1,606)	
*p-verdi	0,0201	
Total responsrate (CR+PR) (%)	36,7	25,4
p-verdi	0,0106	
Progridierende sykdom som beste totalrespons (%)	16,7	25,9

*Ikke-stratifisert logrank test

Undergruppeanalyser på tvers av alder, kjønn og etnisitet favoriserte konsekvent TCF-armen over CF-armen.

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

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

Kreft i hode og hals

- Induksjonsbehandling med kjemoterapi etterfulgt av radioterapi (TAX 323)

Sikkerheten og effekten til docetaxsel for induksjonsbehandling av pasienter med plateepitelkarsinom i hode og hals (SCCHN) ble evaluert i en fase III, multisenter, åpen, randomisert studie (TAX323). I denne studien ble 358 pasienter med inoperabel lokalavansert SCCHN, og WHO funksjonsstatus 0 eller 1, randomisert til en av to behandlingsarmer. Pasientene i docetakselarmen fikk docetaxsel (T) 75 mg/m² etterfulgt av cisplatin (P) 75 mg/m² etterfulgt av 5-fluorouracil (F) 750 mg/m² daglig som en kontinuerlig infusjon i 5 dager. Dette regime ble gitt hver tredje uke i 4 sykluser til pasienter hvor det ble sett mild respons eller bedre (≥ 25 % reduksjon i bidimensjonal målt tumorstørrelse) etter 2 sykluser. Ved avsluttet kjemoterapi, med et minimumsintervall på 4 uker og et maksimumsintervall på 7 uker, fikk pasienter med sykdom som ikke progredierte radioterapi (RT) i henhold til institusjonelle retningslinjer i 7 uker (TPF/RT). Pasientene i sammenligningsarmen fikk cisplatin (P) 100 mg/m² etterfulgt av 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m² daglig i 5 dager. Dette regime ble gitt hver tredje uke i 4 sykluser til pasienter hvor det ble sett mild respons eller bedre (≥ 25 % reduksjon i bidimensjonal målt tumorstørrelse) etter 2 sykluser. Ved avsluttet kjemoterapi, med et minimumsintervall på 4 uker og et maksimumsintervall på 7 uker, fikk pasienter med sykdom som ikke progredierte radioterapi (RT) i henhold til institusjonelle retningslinjer i 7 uker (TPF/RT). Lokal regional terapi med stråling ble gitt enten med en konvensjonell fraksjon (1,8 Gy-2,0 Gy en gang daglig, 5 dager i uken for en total dose på 66 til 70 Gy) eller akselererte/hyperfraksjonerte stråleterapiregimer (to ganger daglig, med minimum interfraksjonsintervall på 6 timer, 5 dager i uken). Totalt 70 Gy ble anbefalt for akselererte regimer og 74 Gy for hyperfraksjonerte skjema. Kirurgisk reseksjon var tillatt etter kjemoterapi, før eller etter radioterapi. Pasienter i TAC-armen fikk antibiotikaprofylakse med ciprofloksacin 500 mg peroralt 2 ganger daglig i 10 dager med start dag 5 i hver syklus, eller tilsvarende regime. Det primære endepunktet i denne studien, progresjonsfri overlevelse (PFS), var signifikant lenger i TPF-armen sammenlignet med PF-armen, $p = 0,0042$ (median PFS: 11,4 vs. 8,3 måneder respektivt) med en samlet median oppfølgingstid på 33,7 måneder. Median samlet overlevelse var også signifikant lenger i favør av TPF-armen sammenlignet med PF-armen (median samlet overlevelse: 18,6 vs. 14,5 måneder respektivt) med 28 % risiko reduksjon for død, $p = 0,0128$. Resultater for effekt er presentert i tabellen under:

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

Endepunkt	Docetaxsel + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Median progresjonsfri overlevelse (måneder) (95 % KI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Justert hazard ratio (95 % KI)	0,70 (0,55-0,89)	
*p-verdi	0,0042	
Median overlevelse (måneder) (95 % KI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
"Hazard ratio" (95 % KI)	0,72 (0,56-0,93)	

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

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

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

**Log rank test

*** Chi-square test

Livskvalitetsparametere

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

Klinisk fordel parametere

Underskalaene til funksjonsstatusskalaen for hode og hals (PSS-HN), som er laget for å måle språkforståelse, evne til å spise offentlig og normalitet av diett, var signifikant i favør av TPF når sammenlignet med PF.

Mediantid til første forverring av WHO funksjonsstatus var signifikant lenger i TPF-armen sammenlignet med PF. Smerteintensitet skår forbedret seg under behandling i begge grupper, noe som indikerer tilstrekkelig smertekontroll.

- Induksjonsbehandling med kjemoterapi etterfulgt av radioterapi (TAX 323)
Sikkerheten og effekten av docetaxel for induksjonsbehandling av pasienter med lokalavansert plateepitelkarsinom i hode og hals (SCCHN) ble evaluert i en randomisert, multisenter, åpen, fase III-studie (TAX324). I denne studien ble 501 pasienter med lokalavansert SCCHN, WHO funksjonsstatus 0 eller 1, randomisert til én av to behandlingsarmer. Studiepopulasjonen besto av pasienter med teknisk inoperabel sykdom, pasienter med liten sannsynlighet for kirurgisk helbredelse og pasienter med målsetting om organbevaring. Evaluering av sikkerhet og effekt ble utelukkende målt som overlevelse, endepunktet organbevaring ble ikke vurdert. Pasientene i docetaxelarmen fikk docetaxel (T) 75 mg/m² som 1 times intravenøs infusjon første dag, etterfulgt av cisplatin (P) 100 mg/m² gitt som intravenøs infusjon i løpet av 30 minutter til 3 timer, etterfulgt av 5-fluorouracil (F) 1,000 mg/m² daglig som en kontinuerlig intravenøs infusjon fra dag 1 til dag 4. Dette regimet ble administrert hver tredje uke i 3 sykluser. Pasienter med ikke-progredierende sykdom fikk kjemoradioterapi (CRT) i henhold til protokoll (TPF/CRT). Pasientene i sammenligningsarmen fikk cisplatin (P) 100 mg/m² som en 30 minutter til 3 timers intravenøs infusjon på dag 1 etterfulgt av en kontinuerlig intravenøs infusjon med 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m² fra dag 1 til dag 5. Dette regimet ble administrert hver tredje uke i 3 sykluser. Pasienter med ikke-progredierende sykdom fikk kjemoradioterapi (CRT) i henhold til protokoll (PF/CRT).

Pasienter i begge behandlingsarmene skulle få 7 uker med CRT etter kjemoterapi med et minimumsintervall på 3 uker, men ikke lenger enn 8 uker etter start av siste syklus (dag 22 til dag 56 av siste syklus). Under radioterapi, ble karboplatin (AUC 1,5) gitt ukentlig som en 1-times intravenøs infusjon med et maksimum på 7 doser. Stråling ble gitt med høyspenningsutstyr ved å bruke 1 daglig fraksjon (2 Gy per dag, 5 dager per uke i 7 uker, med en totaldose på 70-72 Gy). Kirurgi av primærsvulsten og/eller i nakken kunne vurderes på alle tidspunkter etter fullført CRT. Alle pasientene i docetaxelarmen fikk antibiotikaprofylakse. Det primære endepunktet for effekt i denne studien; total overlevelse (OS) var signifikant lengre ("log rank test", p = 0,0058) i docetaxelgruppen

sammenlignet med PF (median OS henholdsvis 70,6 versus 30,1 måneder), med en 30 % risiko reduksjon i mortalitet sammenlignet med PF ("hazard ratio" (HR) = 0,70, 95 % konfidensintervall (KI) = 0,54-0,90) med en total median oppfølgingstid på 41,9 måneder. Sekundært endepunkt, PFS, viste en 29 % risikoreduksjon for progresjon eller død og 22 måneders bedring i median PFS (35,5 måneder for TPF og 13,1 for PF). Dette var også statistisk signifikant med HR lik 0,71; 95 % KI 0,56-0,90; "log rank test" p = 0,004. Resultater for effekt er presentert i tabellen under:

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

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

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

* Ikke justert Log rank test

** Ikke justert Log rank test, ikke justert for multiple sammenligninger

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

NA Ikke relevant

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Taxespira i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved brystkreft, ikke-småcellet lungekreft, prostatakreft, magekarsinom og hode- og halskreft, ikke inkludert type II og III lavere grad av differensiert nasofaryngealt karsinom (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Farmakokinetiske egenskaper av docetaxsel er undersøkt i fase I-studier hos kreftpasienter i doseområdet 20-115 mg/m². Den farmakokinetiske profilen er doseuavhengig og forenlig med en tre-kompartiment modell, med halveringstider for α-, β- og γ-fasen på henholdsvis 4 minutter, 36 minutter og 11,1 time. Den lange halveringstiden i γ-fasen er delvis relatert til en relativt langsam redistribusjon av docetaxsel fra perifere kammer.

Distribusjon

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

Eliminasjon

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

Spesielle pasientgrupper

Alder og kjønn

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Væskeretensjon

Clearance av docetaxsel var ikke endret hos pasienter med mild til moderat væskeretensjon. Det er ingen tilgjengelige data for pasienter med alvorlig væskeretensjon.

Kombinasjonsbehandling

Doksorubicin

Når docetaxsel brukes i kombinasjon med doksorubicin, influerer docetaxsel ikke på clearance av doksorubicin eller plasmanivå av doksorubicinol (metabolitt av doksorubicin). Farmakokinetikken til docetaxsel, doksorubicin og cyklofosfamid ble ikke påvirket ved samtidig administrering.

Kapecitabin

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

Cisplatin

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

Cisplatin og 5-fluorouracil

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

Prednison og deksametason

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

Prednison

Ingen effekt av prednison på farmakokinetikken til docetaxsel ble observert.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Karsinogentesting av docetaxsel er ikke utført.

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

Uønskede effekter på testis sett i toksisitetsstudier hos gnagere indikerer at docetaxel kan redusere mannlig fertilitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Polysorbat 80
Etanol (vannfri)
Sitronsyremonohydrat

6.2 Uforlikeligheter

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

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass
24 måneder.

Etter åpning av hetteglass

Hvert hetteglass er beregnet til engangsbruk og skal brukes umiddelbart etter åpning. Dersom infusjonsløsningen ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser brukerens ansvar.

Etter overføring til infusjonsposen

Av mikrobiologiske hensyn må rekonstituering/fortynning skje under kontrollerte og aseptiske forhold, og legemidlet skal brukes umiddelbart. Dersom infusjonsløsningen ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser brukerens ansvar.

Etter at docetaxel infusjonsløsning er overført til infusjonsposen er oppløsningen stabil i 6 timer ved oppbevaring ved høyst 25 °C. Den bør brukes innen 6 timer (inkludert 1 times intravenøs administrasjon).

I tillegg har infusjonsløsningen, når tilberedt med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller 50 mg/ml glukose (5 %) oppløsning i infusjonsposer som ikke er avPVC, eller med 50 mg/ml glukose (5 %) oppløsning i glassflasker, vist seg å ha fysisk og kjemisk bruksstabilitet i opptil 48 timer ved oppbevaring mellom 2 °C og 8 °C og i opptil 6 timer ved oppbevaring under 25 °C.

Docetaxel infusjonsløsning er supermettet og kan derfor krystalliseres over tid. Dersom det oppstår krystaller, må ikke oppløsningen brukes lenger og skal kastes.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser for fortynnet legemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass i klart glass (type I) med gummipropp av klorbutyl og aluminiumsforsegling med flip-off-hette.

20 mg/1 ml inneholder 1 ml konsentrat.

80 mg/4 ml inneholder 4 ml konsentrat.

120 mg/6 ml inneholder 6 ml konsentrat.

Pakningsstørrelse:

Hver eske inneholder 1 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Taxespira er et antineoplastisk middel (cytostatikum), og som med andre potensielt toksiske legemidler skal det utvises forsiktighet ved bruk og tilberedning av Taxespira-oppløsninger. Bruk av hansker anbefales.

Hvis Taxespira konsentrat eller infusjonsløsning kommer i kontakt med hud, vask umiddelbart grundig med såpe og vann. Hvis Taxespira konsentrat kommer i kontakt med slimhinner, vask umiddelbart grundig med såpe og vann.

Forberedelser til den intravenøse administrasjonen

Tilberedning av infusjonsoppløsning

Bruk IKKE andre legemidler med docetaxel bestående av 2 hetteglass (konsentrat og oppløsning) sammen med dette legemidlet (Taxespira 20 mg/1 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, som inneholder kun 1 hetteglass).

Bruk IKKE andre legemidler med docetaxel bestående av 2 hetteglass (konsentrat og oppløsning) sammen med dette legemidlet (Taxespira 80 mg/4 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, som inneholder kun 1 hetteglass).

Bruk IKKE andre legemidler med docetaxel bestående av 2 hetteglass (konsentrat og oppløsning) sammen med dette legemidlet (Taxespira 120 mg/6 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, som inneholder kun 1 hetteglass).

Taxespira konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning krever IKKE fortynning med et fortynningsmiddel og er klar til tilsetning til infusjonsløsningen.

Hvert hetteglass er beregnet til engangsbruk og skal brukes umiddelbart.

Dersom hetteglassene oppbevares i kjøleskap, skal det nødvendige antall esker med Taxespira konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning stå ved høyst 25 °C i 5 minutter før bruk.

Det kan være nødvendig med mer enn ett hetteglass av Taxespira konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning for å oppnå påkrevet dose til pasienten. Bruk aseptisk teknikk til å trekke opp den nødvendige mengden Taxespira konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning med en kalibrert sprøyte påsatt en 21G kanyler.

I Taxespira 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml og 120 mg/6 ml hetteglass er konsentrasjonen av docetaxel 20 mg/ml.

Nødvendig volum av Taxespira konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning injiseres ved én enkelt infusjon (ett skudd) inn i en 250 ml infusjonspose eller -flaske som inneholder enten 50 mg/ml glukose (5 %) oppløsning eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til infusjon.

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

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

Oppløsningen i infusjonsposen bør brukes innen 6 timer ved temperaturer under 25 °C, inkludert 1 times infusjon til pasienten.

Som for alle parenterale produkter, skal docetaxel infusjonsløsning inspiseres visuelt før bruk. Ved utfellinger skal løsningen kastes.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Hospira UK Limited
Horizon,
Honey Lane,
Hurley,
Maidenhead,
SL6 6RJ
Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1017/001
EU/1/15/1017/002
EU/1/15/1017/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE 28 august 2015

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

Hospira UK Limited
Horizon,
Honey Lane,
Hurley,
Maidenhead,
SL6 6RJ
Storbritannia

Hospira Enterprises B.V.
Randstad 22-11
NL-1316 BN Almere
Nederland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**Ytterkartong****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Taxespira 20 mg/1 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
docetaxsel

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml konsentrat inneholder 20 mg docetaxsel (som trihydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: polysorbat 80, vannfri etanol, sitronsyremonohydrat. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til intravenøs bruk.

Klar for tilsetning til infusjonsvæsken.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytostatikum

8. UTLØPSDATO

Exp:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Hetteglass til engangsbruk.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Hospira UK Limited
Hurley,
SL6 6RJ
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1017/001 20 mg/1 ml hetteglass x 1 hetteglass

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**Ytterkartong****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Taxespira 80 mg/4 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
docetaxsel

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml konsentrat inneholder 20 mg docetaxsel (som trihydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: polysorbat 80, vannfri etanol, sitronsyremonohydrat. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til intravenøs bruk.

Klar for tilsetning til infusjonsvæsken

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytostatikum

8. UTLØPSDATO

Exp:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Hetteglass til engangsbruk.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Hospira UK Limited
Hurley,
SL6 6RJ
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1017/002 80 mg/4 ml hetteglass x 1 hetteglass

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTOLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**Ytterkartong****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Taxespira 120 mg/6 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
docetaxsel

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml konsentrat inneholder 20 mg docetaxsel (som trihydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: polysorbat 80, vannfri etanol, sitronsyremonohydrat. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til intravenøs bruk.

Klar for tilsetning til infusjonsvæsken

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytostatikum

8. UTLØPSDATO

Exp:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Hetteglass til engangsbruk.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Hospira UK Limited
Hurley,
SL6 6RJ
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1017/003 120 mg/6 ml hetteglass x 1 hetteglass

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Etikett på hetteglass

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Taxespira 20 mg/1 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
docetaxsel
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

20 mg/1 ml

(20 mg/ml)

6. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Etikett på hetteglass

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Taxespira 80 mg/4 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
docetaxsel
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

80 mg/4 ml

(20 mg/ml)

6. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Etikett på hetteglass

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Taxespira 120 mg/6 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
docetaxsel
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

120 mg/6 ml

(20 mg/ml)

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Taxespira 20 mg/1 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Taxespira 80 mg/4 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Taxespira 120 mg/6 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

docetaxsel

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Kontakt lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Taxespira er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Taxespira
3. Hvordan du bruker Taxespira
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Taxespira
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Taxespira er og hva det brukes mot

Legemidlets navn er Taxespira. Dette er et handelsnavn for docetaxsel. Docetaxsel er et stoff som utvinnes fra nålene til barlind. Docetaxsel tilhører gruppen av kreftmedisin som kalles taksaner.

Taxespira er forskrevet av legen din til behandling av brystkreft, spesielle former for lungekreft (ikke-småcellet lungekreft), prostatakreft, magekreft eller kreft i hode og hals:

- For behandling av langtkommen brystkreft kan Taxespira gis enten alene eller sammen med doksorubicin, trastuzumab eller kapecitabin.
- For behandling av tidlig brystkreft med eller uten spredning til lymfeknuter, kan Taxespira gis sammen med doksorubicin og cyklofosamid.
- For behandling av lungekreft kan Taxespira gis enten alene eller sammen med cisplatin.
- For behandling av prostatakreft gis Taxespira sammen med prednison eller prednisolon.
- For behandling av magekreft med spredning gis Taxespira sammen med cisplatin og 5-fluorouracil.
- For behandling av kreft i hode og hals gis Taxespira sammen med cisplatin og 5-fluorouracil.

2. Hva du må vite før du bruker Taxespira

Bruk ikke Taxespira

- dersom du er allergisk overfor docetaxsel eller noen av de andre innholdsstoffene i Taxespira.
- dersom antall hvite blodceller er for lavt.
- dersom du har alvorlige leverproblemer.

Advarsler og forsiktighetsregler

Før hver behandling med Taxespira, vil det bli tatt blodprøver av deg for å kontrollere at du har nok blodceller og god leverfunksjon til å kunne behandles med Taxespira. Hvis du får forstyrrelser i de hvite blodlegemene, kan du få feber eller infeksjoner.

Informér lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier dersom du får problemer med synet. Ved synsforstyrrelser, spesielt ved uklart syn, bør du få øynene og synet sjekket med en gang.

Hvis du utvikler akutte eller forverrede lungeproblemer (feber, andpustenhet eller hoste), kontakt umiddelbart lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier. Legen din kan stoppe behandlingen straks.

Du vil bli bedt om å ta en premedisinering som består av kortikosteroidtabletter som f.eks. deksametason 1 dag før behandling med Taxespira. Du skal fortsette med dette i 1-2 dager etterpå for å minske visse bivirkninger som kan oppstå etter infusjonen med Taxespira. Dette gjelder spesielt allergiske reaksjoner og opphopning av væske (hevelse av hender, føtter, ben eller vektøkning).

Under behandlingen kan du bli gitt andre medisiner som skal opprettholde antall blodceller i blodet ditt.

Taxespira inneholder alkohol. Rådfør deg med legen dersom du har alkoholproblemer eller nedsatt leverfunksjon. Se også avsnittet "Taxespira inneholder etanol (alkohol)" nedenfor.

Andre legemidler og Taxespira

Rådfør deg med lege eller sykehusfarmasøyt dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler. Dette er fordi effekten av Taxespira eller det andre legemidlet kan bli svakere enn forventet, og du kan ha større risiko for å få en bivirkning.

Graviditet, amming og fertilitet

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisin.

Taxespira må IKKE brukes dersom du er gravid, med mindre legen din mener det er helt nødvendig.

Du må ikke bli gravid mens du behandles med dette legemidlet, og du må bruke sikker prevensjon under behandlingen. Taxespira kan skade det ufødte barnet. Hvis du blir gravid under behandlingen, må du straks informere legen din.

Du må ikke amme mens du behandles med Taxespira.

Hvis du er mann og behandles med Taxespira bør du ikke gjøre en kvinne gravid under behandling, og inntil 6 måneder etter behandlingen er avsluttet. Du bør søke råd om oppbevaring av sæd før behandlingen, fordi mannens fertilitet kan påvirkes av docetaxsel.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Taxespira inneholder etanol (alkohol)

Dette legemidlet inneholder 50 % (v/v) etanol (alkohol), dvs. opp til 0,395 g (0,5 ml) per ml, tilsvarende 10 ml øl eller 4 ml vin per 1 ml hetteglass, 40 ml øl eller 17 ml vin per 4 ml hetteglass, eller 60 ml øl eller 25 ml vin per 6 ml hetteglass.

Skadelig for personer som har alkoholproblemer.

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

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

Mengden alkohol i dette legemidlet kan svekke pasientens evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

3. Hvordan du bruker Taxespira

Helsepersonell vil gi deg Taxespira-infusjonen.

Normal dose

Doseringen avhenger av din vekt og allmenntilstand. Legen din beregner kroppsoverflaten i kvadratmeter (m²) og vil bestemme dosen du skal motta.

Metode og hvordan medisinen gis

Taxespira gis som infusjon i en blodåre (intravenøst). Infusjonen tar ca. 1 time og gis mens du er på sykehuset.

Hvor ofte gis medisinen

Du vil normalt få en infusjon hver 3. uke.

Legen din kan endre dosen og hvor ofte du får dosen avhengig av blodprøvene dine, allmenntilstanden din og din reaksjon på Taxespira. Vær særlig nøye med å informere legen din hvis du får diaré, sår i munnhulen, en følelse av nummenhet, prikking eller feber. Gi legen din resultatene av de blodprøvene du har tatt. Slik informasjon vil gjøre at legen kan bestemme om det er nødvendig å redusere dosen. Hvis du har ytterligere spørsmål om bruk av dette legemidlet, spør legen din eller sykehusfarmasøyt.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Legen din vil diskutere disse med deg og forklare mulige risikoer og fordeler ved behandlingen.

De vanligste bivirkningene når Taxespira gis alene er: redusert antall røde blodlegemer eller hvite blodlegemer, håravfall, kvalme, brekninger, sår i munnhulen, diaré og trøtthet (fatigue).

Bivirkningene av Taxespira kan bli mer alvorlige når Taxespira gis sammen med andre kjemoterapeutiske legemidler (cellegift).

Følgende allergiske reaksjoner kan oppstå under infusjonen på sykehuset (kan påvirke flere enn 1 av 10 pasienter):

- rødme i ansiktet, hudreaksjoner, kløe
- tetthet i brystet, pustevansker,
- feber eller frysninger
- ryggsmarter
- lavt blodtrykk.

Mer alvorlige reaksjoner kan forekomme.

Tilstanden din vil bli nøye overvåket av helsepersonell under behandlingen. Informer dem straks dersom du får noen av disse reaksjonene.

Følgende bivirkninger kan oppstå mellom Taxespira-infusjonene, og frekvensen av bivirkningene kan variere med den kombinasjonen av legemidler du får:

Svært vanlige (kan påvirke flere enn 1 av 10 pasienter):

- infeksjoner, nedsatt antall røde (anemi) eller hvite blodlegemer (viktige for å bekjempe infeksjoner), samt blodplater (viktig for blodlevringen)
- feber: dersom du får feber skal du umiddelbart kontakte lege
- allergiske reaksjoner som beskrevet ovenfor
- tap av appetitt (anoreksi)
- søvnløshet
- følelse av nummenhet eller stikkende og prikkende fornemmelser
- smerter i ledd eller muskler
- hodepine
- endring i smakssansen
- inflammasjon i øyet eller økt utskillelse av tårevæske
- hevelse som skyldes redusert venedrenasje
- kortpustethet
- tett nese; inflammasjon i hals og nese; hoste
- neseblødning
- sårddannelser i munnen
- magebesvær, inkludert kvalme, oppkast, diaré, forstoppelse
- magesmerter
- fordøyelsesbesvær
- håravfall (i de fleste tilfeller kommer normal hårvekst tilbake)
- rødme og hevelse i håndflatene eller fotsålene, noe som kan få huden til å skalle av (dette kan også forekomme på armer, i ansiktet eller på kroppen)
- endret farge på neglene, som også kan løsne
- smerter og verking i musklene; ryggsmarter eller skjelettsmerter
- forandring eller fravær av menstruasjonen
- hevelser i hender, ben og føtter
- tretthet eller influensalignende symptomer
- vektøkning eller vekttap.

Vanlige kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer:

- soppinfeksjon i munnen (oral candida)
- dehydrering (uttørring)
- svimmelhet
- nedsatt hørsel
- redusert blodtrykk; uregelmessig eller rask hjerterytme
- hjertesvikt
- inflammasjon i spiserøret
- munntørhet
- vansker eller smerter ved svelging
- blødninger
- økt nivå av leverenzymmer i blodet (derav behovet for regelmessige blodprøver).

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- besvimelse
- på injeksjonsstedet, hudreaksjoner, inflammasjon i venen eller hevelse
- inflammasjon i tykktarmen, tynntarmen, tarmperforasjon
- blodpropp.

Ukjent frekvens:

- interstitiell lungesykdom (betennelse i lungene som medfører hoste og pusteproblemer. Betennelse i lungene kan også utvikles når behandling med docetaxel brukes sammen med strålingsbehandling)
- pneumoni (infeksjon i lungene)
- lungefibrose (arrdannelse og fortykning i lungene med andpustenhet)

- uklart syn pga. opphovning av netthinnen inne i øyet (cystoid makulaødem)
- redusert nivå av natrium i blodet.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Taxespira

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten på hetteglasset etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Bruk hetteglasset umiddelbart etter åpning. Dersom infusjonsløsningen ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -forhold brukerens ansvar.

Av mikrobiologiske hensyn må rekonstituering/fortynning skje under kontrollerte og aseptiske forhold.

Etter overføring til infusjonsposen skal legemidlet brukes umiddelbart. Dersom infusjonsløsningen ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -forhold brukerens ansvar, og er normalt ikke lenger enn 6 timer ved temperaturer under 25 °C inkludert 1 times infusjon.

Infusjonsløsningen har, når tilberedt som anbefalt vist seg å ha fysisk og kjemisk bruksstabilitet i ikke-PVC-posen i opptil 48 timer ved oppbevaring mellom 2 °C og 8 °C.

Docetaksel infusjonsløsning er supermettet og kan derfor krystalliseres over tid. Dersom det oppstår krystaller, må ikke oppløsningen brukes lenger og skal kastes.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Taxespira

- Virkestoffet er docetaksel (som trihydrat). Hver ml oppløsning inneholder 20 mg docetaksel (som trihydrat).

20 mg/1 ml

Ett hetteglass med 1 ml konsentrat inneholder 20 mg docetaksel.

80 mg/4 ml

Ett hetteglass med 4 ml konsentrat inneholder 80 mg docetaksel.

120 mg/6 ml

Ett hetteglass med 6 ml konsentrat inneholder 120 mg docetaksel.

- Andre innholdsstoffer er polysorbat 80, vannfri etanol og sitronsyremonohydrat.

Hvordan Taxespira ser ut og innholdet i pakningen

Taxespira konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning er en blekgul til brungul oppløsning som leveres i hetteglass.

Hetteglass som inneholder 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml og 120 mg/6 ml hetteglass leveres i forpakninger som inneholder ett enkelt hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Hospira UK Limited
Horizon,
Honey Lane,
Hurley,
Maidenhead,
SL6 6RJ Storbritannia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

AT / DE

Hospira Deutschland GmbH
Tel: + 49 (0) 89 43 77 77 0

BE / LX / NL

Hospira Benelux BVBA
Tél/Tel: + 32 3 231 90 09

BG / CZ / EE / EL / HR / HU / IE / LT / LV / MT / PL / RO / SI / SK / UK

Hospira UK Limited
Tel: + 44 (0) 1926 820820

CY

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Tel: 24656165

DK / FI / IS / NO / SE

Hospira Nordic AB
Tel: + 46 (0) 8 672 85 00

ES

Hospira Productos Farmacéuticos y Hospitalarios
S.L.
Tel: + 34 914847100

FR

Hospira France
Tél: + 33 (0) 1 40 83 82 00

IT

Hospira Italia Srl
Tel: + 39 0812405912

PT

Hospira Portugal Lda
Tel: + 351 214857434

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert i {måned AAAA}.

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

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

VEILEDNING FOR TILBEREDNING AV TAXESPIRA KONSENTRAT TIL INFUSJONSVÆSKE

Det er viktig at du leser hele innholdet i denne veiledningen før tilberedning av Taxespira infusjonsløsning.

Instruksjon vedrørende sikker håndtering

Docetaxsel er et antineoplastisk middel (cytostatikum), og som med andre potensielt toksiske legemidler skal det utvises forsiktighet ved bruk og tilberedning av oppløsninger. Bruk av hansker anbefales.

Hvis Taxespira konsentrat eller infusjonsløsning kommer i kontakt med hud, vask umiddelbart grundig med såpe og vann. Hvis det kommer i kontakt med slimhinner, vask umiddelbart grundig med såpe og vann.

Tilberedning av infusjonsoppløsning

Tilberedning av infusjonsoppløsning

Bruk IKKE andre legemidler med docetaxsel bestående av 2 hetteglass (konsentrat og oppløsning) sammen med dette legemidlet (Taxespira 20 mg/1 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, som inneholder kun 1 hetteglass).

Bruk IKKE andre legemidler med docetaxsel bestående av 2 hetteglass (konsentrat og oppløsning) sammen med dette legemidlet (Taxespira 80 mg/4 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, som inneholder kun 1 hetteglass).

Bruk IKKE andre legemidler med docetaxsel bestående av 2 hetteglass (konsentrat og oppløsning) sammen med dette legemidlet (Taxespira 120 mg/6 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, som inneholder kun 1 hetteglass).

Taxespira konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning krever IKKE fortynning med et fortynningsmiddel og er klar til tilsetning til infusjonsløsningen.

- Hvert hetteglass er beregnet til engangsbruk og skal brukes umiddelbart etter åpning. Dersom infusjonsløsningen ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og forhold brukerens ansvar. Det kan være nødvendig med mer enn ett hetteglass av Taxespira konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning for å oppnå påkrevet dose for pasienten. For eksempel krever en dose på 140 mg docetaxsel 7 ml Taxespira 20 mg/1 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
- Bruk aseptisk teknikk til å trekke opp den nødvendige mengden konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning med en kalibrert sprøyte påsatt en 21G kanyle.

I Taxespira 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml og 120 mg/6 ml hetteglass er konsentrasjonen av docetaxsel 20 mg/ml.

- Nødvendig dose (i mg) injiseres ved én enkelt injeksjon (ett skudd) inn i en 250 ml ikke-PVC infusjonspose som inneholder enten 50 mg/ml glukose (5 %) oppløsning eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til infusjon, eller med 5 % glukoseløsning i en glassflaske. Hvis det er nødvendig med en dose som er høyere enn 190 mg docetaxsel, bør det benyttes en infusjonspose med større volum slik at sluttkonsentrasjonen ikke overstiger 0,74 mg/ml docetaxsel
- Infusjonsoppløsningen blandes godt ved at infusjonsposen eller -flasken vendes for hånd.

- Fra et mikrobiologisk synspunkt må rekonstituering/fortynning skje under kontrollerte og aseptiske forhold, og legemidlet skal brukes umiddelbart. Dersom infusjonsløsningen ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og forhold brukerens ansvar. Etter at docetaxel infusjonsløsning er overført til infusjonsposen er oppløsningen stabil i 6 timer ved oppbevaring ved høyst 25 °C. Den bør brukes innen 6 timer (inkludert den timeslange intravenøse administrasjonen). Dessuten har infusjonsløsningen, når tilberedt som anbefalt i ikke-PVC-poser eller flasker vist seg å ha fysisk og kjemisk bruksstabilitet i opptil 48 timer ved oppbevaring mellom 2 °C og 8 °C og i opptil 6 timer ved oppbevaring under 25 °C. Docetaxel infusjonsløsning er supermettet og kan derfor krystalliseres over tid. Dersom det oppstår krystaller må ikke oppløsningen lenger brukes og skal kastes.
- Som for alle parenterale produkter, skal docetaxel infusjonsløsning inspiseres visuelt før bruk. Ved utfellinger skal løsningen kastes.

Destruksjon

Alt materiale som har vært brukt i forbindelse med fortynning og infusjon skal fjernes i henhold til standardprosedyrer. Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.