

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml konsentrat til infusjonsvæske inneholder 20 mg docetaxel (vannfri).

Hvert hetteglass med 1 ml konsentrat inneholder 20 mg docetaxel.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, inneholder 395 mg vannfri etanol.

Hvert hetteglass med 1 ml konsentrat inneholder 395 mg vannfri etanol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).

Konsentratet er lysegult til brungult.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Brystkreft

Docetaxel Mylan i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosfamid er indisert ved adjuvant behandling av pasienter med

- operabel lymfeknutepositiv brystkreft
- operabel lymfeknutenegativ brystkreft

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

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

Docetaxel Mylan 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 alkyleringsmidler.

Docetaxel Mylan i kombinasjon med trastuzumab er indisert for behandling av pasienter med metastaserende brystkreft, der tumorcellene viser økt forekomst av HER2-reseptorer og som tidligere ikke har fått kjemoterapi for metastatisk sykdom.

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

Ikke-småcellet lungekreft

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

Docetaxel Mylan 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

Docetaxel Mylan i kombinasjon med prednison eller prednisolon er indisert for behandling av pasienter med hormonrefraktær metastaserende prostatakreft.

Adenokarsinom i ventrikkel

Docetaxel Mylan i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil er indisert for behandling av pasienter med metastatisk adenokarsinom i ventrikkel, inkludert adenokarsinom i den gastroøsofagale overgangen, som ikke tidligere har fått kjemoterapi for metastatisk sykdom.

Kreft i hode og hals

Docetaxel Mylan i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil er indisert for induksjonsbehandling av pasienter med lokalavansert plateepitelkarsinom i hode og hals.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Bruk av docetaxel bør begrenses til avdelinger som er spesialisert i håndtering av cytostatika, og legemidlet bør kun administreres under tilsyn av en lege med kompetanse i bruk av anticancer kjemoterapi (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, som f.eks. deksametason 16 mg daglig (f.eks. 8 mg 2 ganger daglig) i 3 dager med start én dag før administrering av docetaxel, brukes 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 deksametason 8 mg peroralt gitt 12 timer, 3 timer og 1 time før infusjon av docetaxel (se pkt. 4.4).

Docetaxel 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 for 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 en 1-ukes hvileperiode. Se preparatomtalen for kapecitabin for utregning av kapecitabindosen i henhold til arealet av kroppsoverflaten.

Ikke-småcellet lungekreft

Hos pasienter som ikke tidligere har fått kjemoterapi for 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 platinabasert 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 gis 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 lokalavansert 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 5 dager. Dette regimet administreres hver 3. uke i 4 sykluser. Etter kjemoterapi bør pasientene få radioterapi.
- Induksjonsbehandling med kjemoterapi etterfulgt av kjemoradioterapi (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 3. uke i 3 sykluser. Etter kjemoterapi bør pasientene få kjemoradioterapi.

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

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 én uke, alvorlige eller kumulative hudreaksjoner eller alvorlig perifer nevropati under docetaxelbehandling, bør dosen reduseres fra 100 mg/m² til 75 mg/m² og/eller fra 75 til 60 mg/m². Hvis pasienten fortsetter å få disse reaksjonene 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 nøytrophen infeksjon bør få redusert docetaxeldosen til 60 mg/m² i alle påfølgende sykluser (se pkt. 4.4 og 4.8). Pasienter som opplever stomatitt grad 3 eller 4 bør 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 febrile 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 for kapecitabin for endring av kapecitabindosen.
- Hos pasienter som utvikler første forekomst av toksisitet grad 2 som vedvarer til tidspunkt for neste docetaxel/kapecitabinbehandling, skal behandlingen utsettes til toksisiteten er diagnostisert som grad 0-1, for så å starte opp igjen med 100% av den opprinnelige dosen.
- Hos pasienter som utvikler 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 preparatomtalen for trastuzumab.

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 docetaxeldosen reduseres fra 75 til 60 mg/m². Hvis påfølgende episoder med komplisert nøytropeni oppstår, skal docetaxeldosen reduseres fra 60 til 45 mg/m². Ved trombocytopeni grad 4 skal docetaxeldosen reduseres fra 75 til 60 mg/m². Pasienter bør ikke behandles med nye sykluser med docetaxel 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 toksisitet hos pasienter som behandles med docetaxel i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil (5-FU):

Toksisitet	Dosejusteringer
Diaré grad 3	Første episode: reduser 5-FU-dosen med 20%. Andre episode: reduser docetaxeldosen med 20%.
Diaré grad 4	Første episode: reduser docetaxeldosen 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 docetaxeldosen med 20%.
Stomatitt/mukositt grad 4	Første episode: 5-FU gis ikke under noen av de påfølgende sykluser. Andre episode: reduser docetaxeldosen med 20%.

Se de korresponderende preparatomtalene for dosejusteringer av cisplatin og 5-fluorouracil.

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 (f.eks. dag 6-15).

Spesielle pasientpopulasjoner

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 normalverdi (ULN) og samtidig forhøyet alkalisk fosfatase >2,5 ganger øvre normalverdi, er anbefalt dose docetaxel 75 mg/m² (se pkt. 4.4 og 5.2). Hos pasienter med forhøyet serumbilirubin >ULN og/eller ASAT og ALAT >3,5 ganger øvre normalverdi og samtidig alkalisk fosfatase >6 ganger øvre normalverdi, kan dosereduksjon ikke anbefales, og docetaxel bør ikke gis med mindre det er strengt indisert. Pasienter med ALAT og/eller ASAT >1,5×ULN forbundet med alkalisk fosfatase >2,5×ULN, og bilirubin >1×ULN ble ekskludert i den pivotale studien for kombinasjonsbehandling med cisplatin og 5-fluorouracil ved adenokarsinom i ventrikkel. 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 docetaxel ved nasofaryngealt karsinom hos barn fra 1 måned til 18 år har ennå ikke blitt fastslått.

Det er ingen klinisk relevant bruk av docetaxel hos den pediatriske populasjonen for indikasjonene brystkreft, ikke-småcellet lungekreft, prostatakreft, ventrikkelkarsinom og hode og halskreft, ikke inkludert type II og III lavt differensiert nasofaryngealt karsinom.

Eldre

Basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse, foreligger det ingen spesielle doseringsanbefalinger hos eldre. Ved kombinasjonsbehandling med kapecitabin hos pasienter som er 60 år eller eldre, er det anbefalt at startdosen med kapecitabin reduseres til 75% (se preparatomtalen for 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 for 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), slik som deksametason 16 mg daglig (f.eks. 8 mg 2 ganger daglig) i 3 dager med start én dag før administrering av docetaxel, redusere insidens og alvorlighetsgrad av væskeretensjon og alvorlighetsgrad av hypersensitivitetsreaksjoner.

Premedisinering ved prostatakreft er deksametason 8 mg peroralt gitt 12 timer, 3 timer og 1 time før infusjon av docetaxel (se pkt. 4.2).

Hematologi

Nøytropeni er den hyppigste 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 hos alle pasienter som får docetaxelbehandling. Pasientene bør få ny behandlingskur når antall nøytrofile igjen er ≥ 1500 celler/mm³ (se pkt. 4.2).

Ved uttalt nøytropeni under docetaxelbehandling (<500 celler/ mm^3 med varighet på syv dager eller mer), anbefales dosereduksjon i påfølgende behandlingssykler 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 nøytrophen infeksjon 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 nøytrophen infeksjon). Pasienter som gis TCF skal overvåkes nøye (se pkt. 4.2 og 4.8).

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

Hypersensitivitetsreaksjoner

Pasientene bør overvåkes nøye for hypersensitivitetsreaksjoner, spesielt under første og andre infusjon. Hypersensitivitetsreaksjoner kan oppstå få minutter etter infusjonsstart av docetaxel, og utstyr for behandling av hypotensjon og bronkospasme bør derfor være 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 docetaxel og igangsetting av adekvat behandling. Pasienter som har utviklet alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner må ikke gis nye behandlingssykler med docetaxel.

Hudreaksjoner

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

Væskeretensjon

Pasienter med alvorlig væskeretensjon slik som pleural effusjon, perikardial effusjon og ascites bør overvåkes nøye.

Respiratoriske lidelser

Akutt respiratorisk distress-syndrom, interstitiell pneumoni/pneumonitt, interstitiell lungesykdom, lungefibrose og respirasjonssvikt har blitt rapportert og kan være forbundet med fatalt utfall. Tilfeller av strålingspneumonitt har blitt rapportert hos pasienter som samtidig får strålebehandling. Dersom nye lungesyntomer utvikles eller forverres, bør pasienten overvåkes nøye, undersøkelser iverksettes umiddelbart 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 gjenoppta docetaxelbehandling må vurderes nøye.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Pasienter behandlet med docetaxel 100 mg/m^2 som monoterapi og som har serum transaminasenivåer (ALAT og/eller ASAT) $>1,5$ ganger øvre normalverdi og samtidig serum alkalisk fosfatase-nivåer $>2,5$ ganger øvre normalverdi, har økt risiko for å utvikle alvorlige bivirkninger som toksisk død, inkludert sepsis og potensielt fatale gastrointestinale blødninger, febril nøytropeni, infeksjoner, trombocytopeni, stomatitt og asteni. Anbefalt dose docetaxel er derfor 75 mg/m^2 hos pasienter med forhøyede leverfunksjonstester. Leververdier bør måles før oppstart av behandling samt før hver behandlingssyklus (se pkt. 4.2).

Hos pasienter med serumbilirubin > øvre normalverdi og/eller ASAT/ALAT >3,5 ganger øvre normalverdi og samtidig forhøyelse av alkalisk fosfatase >6 ganger øvre normalverdi, kan dosereduksjon ikke anbefales, og docetaxel bør ikke brukes med mindre det er strengt indisert. Pasienter med ALAT og/eller ASAT >1,5×ULN forbundet med alkalisk fosfatase >2,5×ULN, og bilirubin >1×ULN ble ekskludert i den pivotale studien for kombinasjonsbehandling med cisplatin og 5-fluorouracil ved adenokarsinom i ventrikkel. For disse pasientene kan ingen dosereduksjoner anbefales, og docetaxel skal ikke gis med mindre det er strengt indisert. Det foreligger ingen data for pasienter med nedsatt leverfunksjon som er behandlet med docetaxel i kombinasjon for de andre indikasjonene.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Det foreligger ingen data for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon som er behandlet med docetaxel.

Nervesystemet

Ved utvikling av alvorlig perifer nevrotoksisitet er det nødvendig å redusere dosen (se pkt. 4.2).

Hjertetoksisitet

Hjertesvikt er observert hos pasienter som har fått docetaxel i kombinasjon med trastuzumab, spesielt etter antracyklinholdig kjemoterapi (doksorubicin eller epirubicin). Hjertesvikten kan være moderat til alvorlig og har vært forbundet med dødsfall (se pkt 4.8).

Pasienter som er kandidater for behandling med docetaxel i kombinasjon med trastuzumab, må utredes med hensyn til hjertefunksjon før behandlingsstart. Hjertefunksjonen må overvåkes under behandling (f.eks. hver tredje måned) for å identifisere pasienter som kan utvikle nedsatt hjertefunksjon. For ytterligere detaljer, se preparatomtalen for trastuzumab.

Øyesykdommer

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

Annet

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

Samtidig bruk av docetaxel 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

Hos pasienter som får komplisert nøytropeni (langvarig nøytropeni, febril nøytropeni eller infeksjon), 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 som skal utredes og behandles umiddelbart.

Hjertesvikt med stuvning (CHF)

Pasienter må overvåkes med hensyn til symptomer på hjertesvikt med stuvning under behandlingen 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 pasienter som får behandling med docetaxel, doksorubicin og cyklofosfamid (TAC), 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/risikoforhold for TAC hos pasienter med 4+ lymfeknuter fullstendig klarlagt i den endelige analysen (se pkt. 5.1).

Eldre

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

Av 333 pasienter behandlet med docetaxel hver tredje uke i en studie av prostatakreft, var 209 pasienter 65 år eller eldre og 68 pasienter 75 år eller eldre. Hos pasienter som ble behandlet med docetaxel hver tredje uke, var insidensen av behandlingsrelaterte neplebivirkninger $\geq 10\%$ høyere hos pasienter 65 år eller eldre sammenlignet med yngre pasienter. Insidensen 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 docetaxel i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil i studien med ventrikkeltkreft, 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 yngre pasienter. Forekomsten av følgende bivirkninger (alle alvorlighetsgrader): døsighet, stomatitt, infeksjoner som følge av nøyttropeni var $\geq 10\%$ høyere hos pasienter som var 65 år eller eldre sammenlignet med yngre pasienter. Eldre personer som får behandling med TCF skal overvåkes nøye.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder 50 volumprosent etanol (alkohol), dvs. inntil 0,395 g per hetteglass, tilsvarende 10 ml øl eller 4 ml vin per hetteglass.

Skadelig for personer som lider av alkoholisme.

Må tas med i betraktningen hos kvinner som er gravide eller som ammer, barn, høyrisikogrupper som pasienter med leversykdom eller ved epilepsi.

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

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Studier *in vitro* har vist at metabolismen av docetaxel kan modifiseres ved samtidig administrering av forbindelser som induserer, hemmer eller metaboliseres (og hemmer dermed enzymet kompetitivt) via cytokrom P450-3A, som for eksempel ciklosporin, ketokonazol og erytromycin. Forsiktighet skal derfor utvises ved samtidig behandling med docetaxel og slike legemidler på grunn av risiko for en betydelig interaksjon.

I kombinasjon med CYP3A4-hemmere kan forekomsten av bivirkninger ved bruk av docetaxel øke pga. redusert metabolisme. Hvis samtidig bruk av en sterk CYP3A4 hemmer (f.eks. ketokonazol, itraconazol, klaritromycin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakinavir, telitromycin og

vorikonazol) ikke kan unngås, kreves nøye klinisk oppfølging, og justering av docetaxeldosen kan være nødvendig under behandling med sterke CYP3A4-hemmere (se pkt. 4.4). I en farmakokinetisk studie med 7 pasienter, førte samtidig administrering av docetaxel og den sterke CYP3A4-hemmeren ketokonazol til en signifikant reduksjon i clearance av docetaxel på 49 %.

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

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

Farmakokinetikken til docetaxel, doksorubicin og cyklofosfamid ble ikke påvirket ved samtidig administrering. Begrensede data fra en enkelt ukontrollert studie tyder på en interaksjon mellom docetaxel og karboplatin. Clearance av karboplatin var økt med ca. 50% i kombinasjon med docetaxel sammenlignet med tidligere rapporterte verdier for karboplatin monoterapi.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen informasjon ved bruk av docetaxel hos gravide kvinner. Docetaxel er vist å være både embryotoksisk og føtotoksisk hos kanin og rotte samt å redusere fertiliteten hos rotte. Som for andre cytostatika, kan docetaxel forårsake skade på fosteret hvis det gis til gravide kvinner. Docetaxel skal derfor ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig.

Kvinner i fertil alder som får docetaxel bør rådes til å ikke bli gravide, og oppfordres til å informere behandlende lege umiddelbart hvis dette oppstår.

Amming

Docetaxel er en lipofil substans, men det er ikke kjent om det utskilles i morsmelk hos mennesker. På grunn av fare for bivirkninger hos diende spedbarn, må amming derfor avbrytes så lenge behandlingen med docetaxel pågår.

Prevensjon hos kvinner og menn

Sikker prevensjon skal benyttes under behandling.

Fertilitet

I ikke-kliniske forsøk har docetaxel vist gentoksiske effekter og kan påvirke mannlig fertilitet (se pkt. 5.3). Menn som behandles med docetaxel rådes derfor til å ikke befrukte en kvinne under og inntil 6 måneder etter behandling, og de bør søke råd om konservering 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 docetaxel er hentet fra følgende materiale:

- 1312 og 121 pasienter som fikk henholdsvis 100 mg/m² og 75 mg/m² docetaxel som monoterapi.

- 258 pasienter som fikk docetaxel i kombinasjon med doksorubicin.
- 406 pasienter som fikk docetaxel i kombinasjon med cisplatin.
- 92 pasienter som fikk docetaxel i kombinasjon med trastuzumab.
- 255 pasienter som fikk docetaxel i kombinasjon med kapecitabin.
- 332 pasienter som fikk docetaxel i kombinasjon med prednison eller prednisolon (klinisk viktige behandlingsrelaterte bivirkninger er oppført).
- 1276 pasienter (744 og 532 i henholdsvis TAX 316 og GEICAM 9805) som fikk docetaxel i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosfamid (klinisk viktige behandlingsrelaterte bivirkninger er oppført).
- 300 pasienter med adenokarsinom i ventrikkelen (221 pasienter i fase III av studien og 79 pasienter i fase II av studien) som fikk docetaxel i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil (klinisk viktige behandlingsrelaterte bivirkninger er oppført).
- 174 og 251 pasienter med kreft i hode og hals som fikk docetaxel i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil (klinisk viktige behandlingsrelaterte bivirkninger er oppført).

Disse bivirkningene er beskrevet ved bruk av NCI Common Toxicity Criteria (grad 3=G3, grad 3-4=G3/4, grad 4=G4), og termer i henhold til COSTART og MedDRA. 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 ($\geq 1/10000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ukjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

De hyppigst rapporterte bivirkningene av docetaxel gitt alene er: nøytropeni (som var reversibel og ikke kumulativ, nadir inntraff etter en mediantid på 7 dager og median varighet av alvorlig nøytropeni (< 500 celler/mm³) var 7 dager), anemi, alopesi, kvalme, oppkast, stomatitt, diaré og asteni. Alvorligheten av bivirkningene av docetaxel kan øke når docetaxel gis i kombinasjon med andre kjemoterapeutiske legemidler.

For kombinasjon med trastuzumab, er bivirkninger (alle alvorlighetsgrader) rapportert hos $\geq 10\%$. Det var økt insidens av alvorlige bivirkninger (40% vs. 31%) og bivirkninger av grad 4 (34% vs. 23%) hos pasienter behandlet med trastuzumabkombinasjonen sammenlignet med docetaxel som monoterapi.

For kombinasjon med kapecitabin, er de hyppigst rapporterte behandlingsrelaterte bivirkningene ($\geq 5\%$) i en fase III-studie med brystkreftpasienter hvor antracyklinbehandling hadde sviktet presentert (se preparatomtalen for kapecitabin).

Følgende bivirkninger observeres ofte ved bruk av docetaxel:

Forstyrrelser i immunsystemet:

Hypersensitivitetsreaksjoner oppstår vanligvis innen få minutter etter start av infusjon med docetaxel, og er vanligvis lette til moderate. De hyppigst rapporterte symptomene var rødme, utslett med eller uten kløe, tetthet i brystet, ryggsmertor, dyspné og feber eller frysninger. Alvorlige reaksjoner ble 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 eller smerte, inkludert svie. Nevromotoriske hendelser er hovedsakelig karakterisert ved svakhet.

Hud- og underhudssykdommer:

Reversible hudreaksjoner er sett, og disse ble vanligvis vurdert å være milde til moderate. Reaksjonene ble karakterisert ved utslett, inkludert lokaliserte erupsjoner hovedsakelig på føtter og hender (inkludert alvorlig hånd-fotsyndrom), men også på armer, i ansiktet eller på thorax, ofte forbundet med kløe. Erupsjoner oppstår vanligvis innen én uke etter infusjon med docetaxel. Mindre hyppige, alvorlige symptomer i form av erupsjoner etterfulgt av hudavskalling er rapportert, men disse

fører sjelden til opphold eller seponering av docetaxelbehandling (se pkt. 4.2 og 4.4). Alvorlige neglesykdommer karakteriseres ved hypo- eller hyperpigmentering og enkelte ganger ved smerte og onykolyse.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Reaksjoner på infusjonsstedet var vanligvis milde og omfattet hyperpigmentering, inflammasjon, rødhet eller tørrhet i huden, flebitt, ekstravasering og hevelser i venen.

Væskeretensjon inkluderer hendelser som perifert ødem og mer sjeldent pleural effusjon, perikardial effusjon, ascites og vektøkning. Det perifere ødemet starter vanligvis i nedre ekstremiteter og kan bli generalisert med en vektøkning på 3 kg eller mer. Væskeretensjon er kumulativ i insidens og alvorlighetsgrad (se pkt. 4.4.).

Liste i tabellform over bivirkninger for docetaxel 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%)	Infeksjon forbundet med G4 nøyтроpeni (G3/4: 4,6%)	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøyтроpeni (G4: 76,4%) Anemi (G3/4: 8,9%) Febril nøyтроpeni	Trombocytopeni (G4: 0,2%)	
Forstyrrelser i immunsystemet	Hypersensitivitet (G3/4: 5,3%)		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi		
Nevrologiske sykdommer	Perifer sensorisk nevropati (G3: 4,1%) Perifer motorisk nevropati (G3/4: 4%) Dysgeusi (alvorlig: 0,07%)		
Hjertesykdommer		Arytmier (G3/4: 0,7%)	Hjertesvikt
Karsykdommer		Hypotensjon Hypertensjon Blødninger	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné (alvorlig: 2,7%)	Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Gastrointestinale sykdommer	Stomatitt (G3/4: 5,3%) Diaré (G3/4: 4%) Kvalme (G3/4: 4%) Oppkast (G3/4: 3%)	Forstoppelse (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%) Neglsykdom (alvorlig: 2,6%)		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi (alvorlig: 1,4%)	Artralgi	

MedDRA organklasser	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger	Mindre vanlige bivirkninger
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Væskeretensjon (alvorlig: 6,5%) Asteni (alvorlig: 11,2%) Smerter	Reaksjoner på infusjonsstedet Brystsmerter uten relasjon til hjertet (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 docetaxel 100 mg/m² som monoterapi ved brystkreft

Sykdommer i blod eller lymfatiske organer

Sjeldne: blødninger forbundet 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 alopeci som var irreversibelt ved studien 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 (i området 0-42 uker). Moderat og alvorlig væskeretensjon oppstod 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). Dette er imidlertid rapportert tidlig i behandlingen hos enkelte pasienter.

Liste i tabellform over bivirkninger for docetaxel 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		Arytmier (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%)	Forstoppelse

MedDRA organklasser	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi Hudreaksjoner (G3/4: 0,8%)	Neglsykdom (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 docetaxel 75 mg/m² i kombinasjon med doksorubicin ved brystkreft

MedDRA organklasser	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger	Mindre vanlige bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjon (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%) Forstoppelse		
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi Neglsykdom (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%) Smerter	Reaksjoner på infusjonsstedet	
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 docetaxel 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	Infeksjon (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		Arytmi (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%)	Forstoppelse	
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi Neglsydom (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 docetaxel 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 (inkludert nøytropeni forbundet med feber og bruk av antibiotika) eller nøytropen sepsis	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi	

MedDRA organklasser	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger
Psykiatriske lidelser	Insomni	
Nevrologiske sykdommer	Parestesi, hodepine, dysgeusi, hypoestesi	
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, forstoppelse, stomatitt, dyspepsi, abdominale smerter	
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi, erytem, utslett, neglsykdom	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi, artralgi, smerter i ekstremiteter, skjelettsmerter, ryggsmerte	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni, perifert ødem, feber, fatigue, betennelse i slimhinner, smerter, influensalignende symptomer, brystsmerte, frysninger	Letargi
Undersøkelser	Vektøkning	

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

Hjertesykdommer

Symptomatisk hjertesvikt er rapportert hos 2,2% av pasientene som fikk docetaxel i kombinasjon med trastuzumab, sammenlignet med 0% hos pasientene som fikk docetaxel alene. Av pasientene som fikk docetaxel i kombinasjon med trastuzumab hadde 64% fått et antracyklin som adjuvant behandling sammenlignet med 55% av pasientene som fikk docetaxel som monoterapi.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Svært vanlige: Pasienter som fikk trastuzumab og docetaxel hadde økt hematologisk toksisitet sammenlignet med pasienter som kun fikk docetaxel (grad 3/4 nøytropeni 32% vs. 22% ved bruk av NCI-CTC kriterier). Dette er sannsynligvis et underestimat siden 100 mg/m² docetaxel som monoterapi er kjent å gi nøytropeni hos 97% av pasientene, 76% grad 4, basert på nadir blodverdi. Insidensen av febril nøytropeni/nøytrope sepsis var også økt hos pasienter som ble behandlet med trastuzumab pluss docetaxel (23% vs. 17% hos pasienter behandlet med docetaxel alene).

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

MedDRA organklasser	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Peroral candida (G3/4: <1%)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni (G3/4: 63%) Anemi (G3/4: 10%)	Trombocytopeni (G3/4: 3%)

MedDRA organklasser	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi (G3/4: 1%) Redusert matlyst	Dehydrering (G3/4: 2%)
Nevrologiske sykdommer	Dysgeusi (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%) Epistakse (G3/4: <1%)
Gastrointestinale sykdommer	Stomatitt (G3/4: 18%) Diaré (G3/4: 14%) Kvalme (G3/4: 6%) Oppkast (G3/4: 4%) Forstoppelse (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%) Neglsykdom (G3/4: 2%)	Dermatitt Erytematøst utslett (G3/4: <1%) Misfarging av negler Onkolyse (G3/4: 1%)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi (G3/4: 2%) Artralgi (G3/4: 1%)	Smerter i ekstremiteter (G3/4: <1%) Ryggsmerter (G3/4: 1%)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Astemi (G3/4: 3%) Fever (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 docetaxel 75 mg/m² i kombinasjon med prednison eller prednisolon ved prostatakreft:

MedDRA organklasser	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger
Infeksiøse eller parasittære sykdommer	Infeksjon (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%) Dysgeusi (G3/4: 0%)	Perifer motorisk nevropati (G3/4: 0%)
Øyesykdommer		Økt tårevæskeutskillelse (G3/4: 0,6%)

MedDRA organklasser	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger
Hjertesykdommer		Nedsatt venstre ventrikkelfunksjon (G3/4: 0,3%)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Epistakse (G3/4: 0%) Dyspnè (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 Neglsykdom (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 docetaxel 75 mg/m² i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosfamid 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	Infeksjon (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	Dysgeusi (G3/4: 0,6%) Perifer sensorisk nevropati (G3/4: <0,1%)	Perifer motorisk nevropati (G3/4: 0%)	Synkope (G3/4: 0%) Nevrotoksitet (G3/4: 0%) Somnolens (G3/4: 0)
Øyesykdommer	Konjunktivitt (G3/4: <0,1%)	Økt tårevæskeutskillelse (G3/4: <0,1%)	
Hjertesykdommer		Arytmi (G3/4: 0,2%)	
Karsykdommer	Hetetokter (G3/4: 0,5%)	Hypotensjon (G3/4: 0%) Flebitt (G3/4: 0%)	Lymfødem (G3/4: 0%)

MedDRA organklasser	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger	Mindre vanlige bivirkninger
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%)	Gastrointestinale sykdommer
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi (vedvarende: <3%) Hudreaksjoner (G3/4: 0,6%); Neglsykdom (G3/4: 0,4%)		Hud- og underhudssykdommer
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi (G3/4: 0,7%) Artralgi (G3/4: 0,2%)		Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Amenoré (G3/4: ikke relevant)		Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni (G3/4: 10,0%) Feber (G3/4: ikke relevant) Perifert ødem (G3/4: 0,2%)		Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet
Undersøkelser		Vektøkning (G3/4: 0%) Vektreduksjon (G3/4: 0,2%)	Undersøkelser

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger for adjuvant behandling med docetaxel 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 med perifer sensorisk nevropati ved avslutningen av kjemoterapi i studien av lymfeknutepositiv brystkreft (TAX316).

Hjertesykdommer

I TAX316-studien fikk 26 pasienter (3,5%) i TAC-armen og 17 pasienter (2,3%) i FAC-armen hjertesvikt med stuvning (CHF). 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 på grunn av 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. Alopeci 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 amenoré 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 insidensen 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 av 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 docetaxel 75 mg/m² i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil ved adenokarsinom i ventrikkelen

MedDRA organklasser	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	

MedDRA organklasser	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger
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		Arytmi (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%)	Forstoppelse (G3/4: 1,0%) Gastrointestinal smerte (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%) Neglsykdom (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 docetaxel 75 mg/m² i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil ved adenokarsinom i ventrikkelen

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Febril nøyтроpeni og nøyтроpen infeksjon oppstod hos henholdsvis 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 nøyтроpeni og nøyтроpen infeksjon oppstod hos henholdsvis 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 docetaxel 75 mg/m² i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil ved kreft i hode og hals

- Induksjonsskjemoterapi etterfulgt av radioterapi (TAX 323)

MedDRA organklasser	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger	Mindre vanlige bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjon (G3/4: 6,3%) Nøyтроpen infeksjon		
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)		Kreftsmerte (G3/4: 0,6%)	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøyтроpeni (G3/4: 76,3%) Anemi (G3/4: 9,2%) Trombocytopeni (G3/4: 5,2%)	Febril nøyтроpeni	
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet (ingen alvorlig)	

MedDRA organklasser	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger	Mindre vanlige bivirkninger
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi (G3/4: 0,6%)		
Nevrologiske sykdommer	Dysgeusi/parosmi Perifer sensorisk nevropati (G3/4: 0,6%)	Svimmelhet	
Øyesykdommer		Økt tårevæskeutskillelse Konjunktivitt	
Sykdommer i øre og labyrint		Nedsatt hørsel	
Hjertesykdommer		Myokardiskemi (G3/4: 1,7%)	Arytmi (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%) Oppkast (G3/4: 0,6%)	Forstoppelse Øsofagitt/dysfagi/smerter ved svelging (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%) Fever (G3/4: 0,6%) Væskeretensjon Ødem		
Undersøkelser		Vektøkning	

- Induksjonskemoterapi etterfulgt av kjemoradioterapi (TAX 324)

MedDRA organsystemklasse	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger	Mindre vanlige bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjon (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%)		

MedDRA organsystemklasse	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger	Mindre vanlige bivirkninger
Nevrologiske sykdommer	Dysgeusi/parosmi (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		Arytmi (G3/4: 2,0%)	Myokard iskemi
Karsykdommer			Venøse lidelser
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%). Forstoppelse (G3/4: 0,4%)	Dyspepsi (G3/4: 0,8%) Gastrointestinale smerter (G3/4: 1,2%) Gastrointestinal blødning (G3/4: 0,4%)	
Hud- og underhudssykdommer	Alopeci (G3/4: 4,0%) 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	Vekttap		Vektøkning

Erfaring etter markedsføring

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

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

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Beinmargssuppresjon og andre hematologiske bivirkninger er rapportert. Disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC), ofte i forbindelse med sepsis eller multiorgansvikt, er rapportert.

Forstyrrelser i immunsystemet

Noen tilfeller av anafylaktisk sjokk, enkelte ganger fatale, er rapportert.

Nevrologiske sykdommer

Sjeldne tilfeller av kramper eller forbigående tap av bevissthet har vært observert ved administrering av docetaxel. I enkelte tilfeller har disse reaksjonene oppstått under infusjon av legemidlet.

Øyesykdommer

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

Sykdommer i øre og labyrint

Ototoksisitet, nedsatt hørsel eller hørselstap er rapportert i sjeldne tilfeller.

Hjertesykdommer

Myokardinfarkt er rapportert i sjeldne tilfeller.

Karsykdommer

Venøs tromboemboli er rapportert i sjeldne tilfeller.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Akutt respiratorisk distress-syndrom og tilfeller av interstitiell pneumoni/pneumonitt, interstitiell lungesykdom, lungefibrose og respirasjonssvikt, enkelte ganger fatale, er rapportert i sjeldne tilfeller. Sjeldne tilfeller av strålingsindusert pneumonitt er rapportert hos pasienter som samtidig får radioterapi.

Gastrointestinale sykdommer

Sjeldne tilfeller av dehydrering som følge av gastrointestinale hendelser, gastrointestinal perforasjon, iskemisk kolitt, kolitt og nøytrophen enterokolitt er rapportert. Ileus og intestinal obstruksjon er rapportert i sjeldne tilfeller.

Sykdommer i lever og galleveier

Svært sjeldne tilfeller av hepatitt er rapportert, i enkelte tilfeller fatale og da hovedsakelig hos pasienter med allerede eksisterende leversykdom.

Hud- og underhudssykdommer

Kutan lupus erythematosus og bulløse erupsjoner som erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse er rapportert i svært sjeldne tilfeller med docetaxel. I enkelte tilfeller kan andre medvirkende faktorer ha bidratt til utviklingen av disse effektene. Sklerodermalignende endringer, vanligvis med forutgående perifert lymfødem, er rapportert med docetaxel. Tilfeller av vedvarende alopeci er rapportert.

Sykdommer i nyre og urinveier

Nedsatt nyrefunksjon og nyresvikt er rapportert. I ca. 20 % av disse 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 i sjeldne tilfeller rapportert. Væskeretensjon har ikke vært ledsaget av akutte episoder med oliguri eller hypotensjon. Dehydrering og lungeødem er i sjeldne tilfeller rapportert.

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 antidot ved overdosering av docetaxel. 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 beinmargssuppresjon, perifer nevrotoksisitet og mukositt. Pasientene bør behandles med G-CSF så snart som mulig etter at overdoseringen er oppdaget. Andre egnede symptomlindrende tiltak bør iverksettes ved behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, taxaner, ATC Kode: L01C D02

Virkemåte

Docetaxel er et antineoplastisk middel som virker ved å fremme stabiliseringen av tubulin til mikrotubuli og hemmer nedbrytning av mikrotubuli, noe som gir en markant reduksjon i mengden fritt tubulin. Bindingen av docetaxel til mikrotubuli påvirker ikke antall protofilamenter.

Det er vist at docetaxel bryter opp det mikrotubulære nettverket som er avgjørende for cellens funksjoner under mitosen og i interfase *in vitro*.

Farmakodynamiske effekter

Docetaxel har vist cytotoxisk effekt mot ulike murine og humane tumorcellelinjer og mot humane tumorceller fra operasjonspreparater i klonogene tester *in vitro*. Det oppnås stabile høye konsentrasjoner av docetaxel intracellulært. I tillegg er det vist at docetaxel er aktivt overfor enkelte, men ikke alle, cellelinjer med overekspresjon av p-glykoprotein, som kodes av genet for multiresistens. *In vivo* er docetaxel uavhengig av infusjonsregime, og har et bredt spekter av antitumoraktivitet i eksperimentelle tumormodeller av murin og human opprinnelse.

Klinisk effekt og sikkerhet

Brystkreft

Docetaxel i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosfamid: adjuvant behandling

Pasienter med operabel lymfeknutepositiv brystkreft (TAX 316)

Data fra en multisenter, åpen, randomisert studie støtter bruk av docetaxel som adjuvant behandling hos pasienter med operabel lymfeknutepositiv brystkreft i aldersgruppen 18-70 år med Karnofsky funksjonstilstand $\geq 80\%$. Etter stratifisering i henhold til antall positive lymfeknuter (1-3, 4+), ble 1491 pasienter randomisert til behandling med enten docetaxel 75 mg/m^2 gitt 1 time etter doksorubicin 50 mg/m^2 og cyklofosfamid 500 mg/m^2 (TAC-arm), eller til doksorubicin 50 mg/m^2 etterfulgt av fluorouracil 500 mg/m^2 og cyklofosfamid 500 mg/m^2 (FAC-arm). Begge regimer ble gitt én gang hver tredje uke i 6 sykluser. Docetaxel ble administrert som en 1-times infusjon, mens alle andre legemidler ble gitt som intravenøs bolus på dag 1. G-CSF ble gitt som sekundærprofylakse til pasienter som fikk komplisert nøytropeni (febril nøytropeni, langvarig nøytropeni eller infeksjoner). 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. Etter siste kjemoterapikur fikk pasienter i begge armene med positiv østrogen- og/eller progesteronreseptorstatus tamoksifen 20 mg daglig i inntil 5 år. Adjuvant radioterapi ble forskrevet i henhold til retningslinjene ved de aktuelle institusjonene og ble gitt til 69% av pasientene som fikk TAC og 72% av pasientene som fikk FAC.

To interimanalyser og én avsluttende analyse ble utført. Den første interimanalysen var planlagt foretatt 3 år etter den datoen da halvparten av pasientene var inkludert. Den andre interimanalysen ble foretatt etter at totalt 400 DFS (Disease Free Survival) -hendelser var rapportert, noe som førte til en median oppfølgingstid på 55 måneder. Den avsluttende analysen ble foretatt da alle pasientene hadde gjennomført 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.

En avsluttende analyse ble utført med en faktisk median oppfølgingstid på 96 måneder. Signifikant forlenget sykdomsfri overlevelse ble påvist i TAC-armen sammenlignet med FAC-armen. Insidensen av tilbakefall ved 10 år var redusert hos pasienter som fikk TAC sammenlignet med pasienter som fikk FAC (henholdsvis 39% versus 45%), dvs. en absolutt risikoreduksjon på 6% ($p=0,0043$). Total overlevelse ved 10 år var også signifikant høyere med TAC sammenlignet med FAC (henholdsvis 76% versus 69%), dvs. en absolutt reduksjon av risiko for død på 7% ($p=0,002$). Da nytten observert hos pasienter med 4+ lymfeknuder ikke var statistisk signifikant for DFS og OS, ble ikke positivt nytte/risikoforhold for TAC hos pasienter med 4+ lymfeknuder fullstendig klarlagt i den endelige analysen.

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

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

Subpopulasjon	Antall pasienter	Sykdomsfri overlevelse			Total overlevelse		
		“Hazard ratio”*	95% KI (konfidensintervall)	p=	“Hazard ratio”*	95% KI	p=
Antall lymfeknuder 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

*et “hazard ratio” <1 indikerer at TAC er forbundet med forlenget sykdomsfri overlevelse og total overlevelse sammenlignet med FAC.

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

Data fra en multisenter, åpen, randomisert studie støtter bruk av docetaxel som adjuvant behandling hos pasienter med operabel lymfeknudenegativ brystkreft kvalifisert for kjemoterapi. 1060 pasienter ble randomisert til enten docetaxel 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 lymfeknudenegativ brystkreft med høy risiko for tilbakefall i henhold til 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 én gang hver 3. uke i 6 sykluser. Docetaxel 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. Insidensen 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 tamoksifen 20 mg én gang daglig i inntil 5 år. Adjuvant radioterapi ble gitt i henhold til retningslinjene ved de aktuelle institusjonene, 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 (hazardratio = 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 (hazardratio = 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 (hazardratio= 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 (hazardratio = 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 i henhold til 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)

Subpopulasjon	Antall pasienter i TAC-gruppen	Sykdomsfri overlevelse	
		Hazardratio*	95% KI
Total	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			
Negativ	195	0,7	0,45-1,1
Positiv	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

* en hazardratio (TAC/FAC) mindre enn 1 tyder på at TAC er forbundet med lenger sykdomsfri overlevelse sammenlignet med FAC.

Eksplorativ analyse av undergruppene for sykdomsfri overlevelse hos pasienter som oppfyller 2009 St. Gallenkriteriene – (ITT-populasjonen) ble utført og er angitt i tabellen nedenfor

	TAC	FAC	Hazardratio (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

Estimert hazardratio brukte Cox-proporsjonal-hazardmodell med behandlingsgruppe som faktor.

Docetaxel som monoterapi

To randomiserte, sammenlignende fase III-studier ved metastaserende brystkreft med totalt 326 pasienter som hadde sviktet på behandling med alkyleringsmidler og 392 pasienter som hadde sviktet på antracyklinbehandling, fikk docetaxel i anbefalt doseringsregime på 100 mg/m² hver tredje uke.

Hos pasienter som hadde sviktet på alkyleringsmidler, ble docetaxel sammenlignet med doksorubicin 75 mg/m² hver 3. uke. Docetaxel økte responsraten (52% vs. 37%, p=0,01) og tid til respons ble kortere (12 uker vs. 23 uker, p=0,007), uten å påvirke total overlevelsestid (docetaxel 15 måneder vs. doksorubicin 14 måneder, p=0,38) og tid til progresjon (docetaxel 27 uker vs. doksorubicin 23 uker, p=0,54). Tre pasienter (2%) i docetaxelgruppen 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 docetaxel sammenlignet med en kombinasjon av mitomycin C (12 mg/m² hver 6. uke) og vinblastin (6 mg/m² hver 3. uke). Docetaxel økte responsraten (33% vs. 12%, p < 0,0001), forlenget tid til progresjon (19 uker vs. 11 uker, p=0,0004) og forlenget total overlevelse (11 måneder vs. 9 måneder, p=0,01).

I disse to fase III-studiene, var sikkerhetsprofilen for docetaxel i samsvar med sikkerhetsprofilen observert i fase II-studier (se pkt. 4.8).

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

Uten å påvirke det primære endepunktet som var total responsrate (32% vs. 25%, p=0,10), forlenget docetaxel median tid til progresjon (24,6 uker vs. 15,6 uker, p < 0,01) og median overlevelse (15,3 måneder vs. 12,7 måneder, p=0,03).

Flere bivirkninger av grad 3-4 ble observert for docetaxel monoterapi (55,4%) sammenlignet med paklitaxel (23,0%).

Docetaxel i kombinasjon med doksorubicin

I en stor randomisert fase III-studie med 429 tidligere ubehandlede pasienter med metastatisk sykdom, ble doksorubicin 50 mg/m² i kombinasjon med docetaxel 75 mg/m² (AT-arm) sammenlignet med doksorubicin 60 mg/m² i kombinasjon med cyklofosfamid 600 mg/m² (AC-arm). 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 sammenlignet med 46,5% (95% KI: 39,8-53,2) i AC-armen.

I denne studien hadde AT-armen høyere forekomst av alvorlig nøytropeni (90% vs. 68,6%), febril nøytropeni (33,3% vs. 10%), infeksjon (8% vs. 2,4%), diaré (7,5% vs. 1,4%), asteni (8,5% vs. 2,4%) og smerte (2,8% mot 0%) sammenlignet med AC-armen. På den annen side hadde AC-armen høyere insidens av alvorlig anemi (15,8% vs. 8,5%) enn AT-armen, og dessuten høyere insidens av alvorlig hjertetoksisitet: hjertesvikt (3,8% vs. 2,8%), absolutt reduksjon i LVEF $\geq 20\%$ (13,1% vs. 6,1%), absolutt reduksjon i LVEF $\geq 30\%$ (6,2% vs. 1,1%). Død på grunn av toksisitet forekom hos én pasient i AT-armen (kongestiv hjertesvikt) og hos 4 pasienter i AC-armen (1 på grunn av septisk sjokk og 3 på grunn av hjertesvikt med stuvning).

Livskvaliteten, målt via EORTC's spørreskjema, var tilsvarende i begge armene og stabil gjennom behandlingen og oppfølgingsperioden.

Docetaxel i kombinasjon med trastuzumab

Docetaxel i kombinasjon med trastuzumab ble undersøkt som behandling hos pasienter med metastaserende brystkreft der tumorcellene viste økt forekomst av HER2. Pasientene hadde ikke tidligere fått kjemoterapi for metastatisk sykdom. 186 pasienter ble randomisert til behandling med docetaxel (100 mg/m²) med eller uten trastuzumab, 60% av disse hadde tidligere mottatt antracyklinbasert adjuvant kjemoterapi. Docetaxel i kombinasjon med trastuzumab var effektivt uavhengig av om pasienten hadde fått adjuvant behandling med antracykliner tidligere. Den viktigste testmetoden 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. Effekteresultatene er oppsummert i følgende tabell:

Parameter	Docetaxel pluss trastuzumab ¹ n=92	Docetaxel ¹ n=94
Responsrate (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.

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

² Estimert median overlevelse

Docetaxel i kombinasjon med kapecitabin

Data fra en multisenter, randomisert, kontrollert fase III klinisk studie støtter bruk av docetaxel i kombinasjon med kapecitabin 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 docetaxel (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 docetaxel monoterapi (100 mg/m² gitt som 1-times intravenøs infusjon hver 3. uke). Overlevelse var høyere i kombinasjonsarmen docetaxel + kapecitabin (p=0,0126). Median overlevelse var 442 dager (docetaxel + kapecitabin) vs. 352 dager (docetaxel monoterapi). Total objektiv responsrate for alle randomiserte pasienter (utprøvers vurdering) var 41,6% for docetaxel + kapecitabin vs. 29,7% for docetaxel monoterapi, p=0,0058. Tid til progresjon var lenger i kombinasjonsarmen docetaxel + kapecitabin (p <0,0001). Median tid til progresjon var 186 dager for docetaxel + kapecitabin vs. 128 dager for docetaxel monoterapi.

Ikke-småcellet lungekreft

Pasienter som tidligere har fått kjemoterapi med eller uten radioterapi

I en fase III-studie med tidligere behandlede pasienter, var tid til progresjon (12,3 uker vs. 7 uker) og total overlevelse signifikant lenger for docetaxel ved 75 mg/m² sammenlignet med beste palliative behandling. Ett års overlevelse var også signifikant lengre for docetaxel (40%) sammenlignet med beste palliative behandling (16%). Det var mindre behov for smertestillende legemidler i form av morfin (p <0,01), andre analgetika (p <0,01), andre sykdomsrelaterte legemidler (p=0,06) og radioterapi (p <0,01) hos pasienter behandlet med docetaxel 75 mg/m² sammenlignet med pasienter som fikk beste palliative behandling.

Total responsrate var 6,8% hos evaluerbare pasienter, og median varighet av respons var 26,1 uker.

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

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

Overlevelsedata, median tid til progresjon og responsrater for to behandlingsarmer i studien er illustrert i følgende tabell:

	TCis n=408	VCis n=404	Statistisk analyse
Total overlevelse (Primært endepunkt):			
Median overlevelse (måneder)	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]
Responsrate (%):	31,6	24,5	Differanse: 7,1% [95% KI: 0,7; 13,5]

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

Sekundære endepunkt inkluderte forandring av smerte, samlet mål på livskvalitet ved "EuroQoL-5D", "Lung Cancer Symptom Scale" og forandringer i Karnofsky funksjonsnivå. 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 følgende behandlingsarmer:

- Docetaxel 75 mg/m² gitt hver 3. uke over 10 sykler.
- 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 3. uke over 10 sykler.

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

Pasienter som fikk docetaxel hver tredje uke viste signifikant lengre total overlevelse enn pasienter behandlet med mitoksantron. Økningen i overlevelse som ble sett i armen behandlet med ukentlig docetaxel var ikke statistisk signifikant sammenlignet med mitoksantron-kontrollarmen.

Effektendepunkter for docetaxelarmen sammenlignet med kontrollarmen er oppsummert i følgende tabell:

Endepunkt	Docetaxel hver 3. uke	Docetaxel ukentlig	Mitoksantron hver 3. uke
Antall pasienter	335	334	337
Median overlevelse (måneder)	18,9 (17,0-21,2)	17,4 (15,7-19,0)	16,5 (14,4-18,6)
95% KI	0,761	0,912	--
« Hazard ratio »	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
95% KI	0,0094	0,3624	--
p-verdi†*			
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 docetaxel gitt ukentlig hadde en noe bedre sikkerhetsprofil enn docetaxel gitt hver 3. uke, er det mulig at visse pasienter vil ha nytte av docetaxel gitt ukentlig.

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 docetaxel som behandling hos pasienter med metastatisk adenokarsinom i ventrikk, inkludert adenokarsinom i den gastroøsofagale overgangen, som ikke hadde fått kjemoterapi for metastatisk sykdom tidligere. Totalt 445 pasienter med Karnofsky funksjonsnivå (KPS) >70 ble behandlet med enten docetaxel (T) (75 mg/m² på dag 1) i kombinasjon med cisplatin (C) (75 mg/m² på dag 1) og 5-fluorouracil (F) (750 mg/m² daglig i 5 dager) eller cisplatin (100 mg/m² på dag 1) og 5-fluorouracil (1000 mg/m² daglig i 5 dager). En behandlingssyklus varte 3 uker for TCF-armen og i 4 uker for CF-armen. Median antall sykluser per pasient var 6 (i området 1-16) for TCF-armen og 4 (i området 1-12) for CF-armen. Tid til progresjon (TTP) var det primære endepunktet. I TCF-armen var risiko for progresjon redusert med 32,1% og TTP signifikant lenger (p=0,0004). Total overlevelse var også signifikant lenger (p=0,0201) i TCF-armen, med en risikoreduksjon for død på 22,7%. Effekteresultater er oppsummert i følgende tabell:

Effekt av docetaxel i behandling av pasienter med adenokarsinom i ventrikk

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

*Ikke-stratifisert logrank test

Subgruppeanalyser på tvers av alder, kjønn og etnisitet ga konsistent bedre resultater for TCF-armen sammenlignet med CF-armen.

En oppfølgingsanalyse av overlevelse etter en median oppfølgingstid på 41,6 måneder viste ikke lenger signifikant forskjell, selv om TCF-regimet alltid gav bedre resultater, og viste at fordelene av TCF sammenlignet med CF var helt tydelig mellom 18 og 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 funksjonsnivå (p=0,0088) var lenger for pasienter behandlet med TCF sammenlignet med de som ble behandlet med CF.

Kreft i hode og hals

- Induksjonskjemoterapi etterfulgt av radioterapi (TAX323)
Sikkerheten og effekt for docetaxel som 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 lokal avansert SCCHN og WHO funksjonsstatus 0 eller 1, randomisert til én av to behandlingsarmer. Pasientene i docetaxelarmen fikk docetaxel (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 regimet ble gitt hver tredje uke i 4 sykluser hos pasienter hvor det ble sett en viss respons ($\geq 25\%$ reduksjon i målt tumorstørrelse bidimensjonal) etter 2 sykluser. Ved slutten av 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 armen med sammenligningsarmene 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, hos pasienter hvor det etter 2 sykluser ble observert en viss respons ($\geq 25\%$ reduksjon i tumorstørrelse målt bidimensjonalt). Ved slutten av kjemoterapi, med et minimumsintervall på 4 uker og et maksimumsintervall på 7 uker, fikk pasienter med sykdom som ikke progredierte radioterapi i henhold til institusjonelle retningslinjer i 7 uker (PF/RT). Lokal regional radioterapi ble gitt enten med en konvensjonell fraksjon (1,8 Gy-2,0 Gy én gang daglig, 5 dager i uken med en total dose på 66 til 70 Gy) eller akselererte/hyperfraksjonerte radioterapiregimer (to ganger daglig, med et minimum interfraksjonsintervall på 6 timer, 5 dager i uken). Totalt 70 Gy ble anbefalt for akselererte regimer og 74 Gy for hyperfraksjonerte regimer. Kirurgisk reseksjon var tillatt etter kjemoterapi, før eller etter radioterapi. Pasienter i TPF-armen fikk antibiotikaproylaks med ciprofloksacin 500 mg peroralt to ganger daglig i 10 dager, med start på dag 5 i hver syklus, eller tilsvarende. Det primære endepunktet i denne studien, progresjonsfri overlevelse (PFS), var signifikant lenger i TPF-armen sammenlignet med PF-armen, $p=0,0042$ (median PFS: henholdsvis 11,4 vs. 8,3 måneder) med en samlet median oppfølgingstid på 33,7 måneder. Median total overlevelse var også signifikant lenger i favør av TPF-armen sammenlignet med PF-armen (median total overlevelse: henholdsvis 18,6 vs. 14,5 måneder) med 28% reduksjon i risiko for død, $p=0,0128$. Effekteresultater er angitt i tabellen under:

Effekten av docetaxel i induksjonsbehandling av pasienter med inoperabel lokal avansert SCCHN (Intent-to-Treat Analyse)

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

Et "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)

**Logrank test

*** Chi-square test

Livskvalitetsparametere

Pasienter behandlet med TPF fikk signifikant mindre reduksjon i "Global health score" sammenlignet med dem som ble behandlet med PF (p=0,01, ved bruk av EORTC QLQ-C30 skalaen).

Klinisk nytteparametere

TPF var signifikant bedre på 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, sammenlignet med PF.

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

- **Induksjonskjemoterapi etterfulgt av kjemoradioterapi (TAX324)**

Sikkerhet og effekt for docetaxel som induksjonsbehandling hos pasienter med lokal avansert plateepitelkarsinom i hode og hals (SCCHN) ble evaluert i en randomisert, multisenter, åpen, fase III-studie (TAX324). I denne studien ble 501 pasienter med lokalt avansert SCCHN og 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 målte utelukkende endepunktene overlevelse, og resultat for organbevaring ble ikke formelt 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 over 30 minutter til 3 timer, etterfulgt av 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m² daglig som en kontinuerlig intravenøs infusjon fra dag 1 til dag 4. Syklusen ble gjentatt hver tredje uke i 3 sykluser. Pasienter med ikke-progredierende sykdom fikk kjemoradioterapi (CRT) i henhold til protokoll (TPF/CRT). Pasientene i armen med sammenligningsarmen fikk cisplatin (P) 100 mg/m² som en intravenøs infusjon over 30 minutter til 3 timer på dag 1 etterfulgt av en kontinuerlig intravenøs infusjon med 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m² fra dag 1 til dag 5. Syklusen ble gjentatt hver tredje uke i 3 sykluser. Alle pasienter med ikke-progredierende sykdom fikk CRT i henhold til protokoll (PF/CRT).

Pasienter i begge behandlingsarmene skulle få 7 uker med CRT etter induksjon med kjemoterapi med et minimumsintervall på 3 uker, men ikke senere 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 maksimalt 7 doser. Radioterapi ble gitt med høyspenningsutstyr ved å bruke en daglig fraksjon (2 Gy per dag, 5 dager per uke i 7 uker, med en totaldose på 70-72 Gy). Kirurgi av primærsvulst og/eller i nakken kunne vurderes på alle tidspunkter etter fullført CRT. Alle pasientene i docetaxelarmen fikk antibiotikaprofylakse. Primærendepunktet for effekt i denne studien, total overlevelse (OS) var signifikant lengre ("log rank test", p=0,0058) med docetaxelregimet sammenlignet med PF (median OS, henholdsvis 70,6 vs. 30,1 måneder), med en 30% risikoreduksjon for død sammenlignet med PF ("hazard ratio" (HR)=0,70, 95% konfidens intervall (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 på 0,71, 95% KI 0,56-0,90, "log rank test" p=0,004. Effekteresultater er angitt i tabellen nedenfor:

Effekt av docetaxel som induksjonsbehandling av pasienter med lokal avansert SCCHN (Intent-to-Treat Analyse)

Endepunkt	Docetaxel+ Cis+5-FU n=255	Cis+5-FU n=246
Median progresjonsfri 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	

Endepunkt	Docetaxel+ Cis+5-FU n=255	Cis+5-FU n=246
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	
Beste totale respons på kjemoterapi (CR+PR) (%) (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	

Et "hazard ratio" på <1 indikerer fordel av docetaxel+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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Farmakokinetiske egenskaper for docetaxel er undersøkt i fase I studier etter administrering av 20-115 mg/m² hos kreftpasienter. Den farmakokinetiske profilen for docetaxel er doseuavhengig og forenlig med en trekompartiment modell, med halveringstider for alfa-, beta- og gammafasen på henholdsvis 4 minutter, 36 minutter og 11,1 timer. Den lange halveringsfasen er delvis relatert til en relativt langsom effluks av docetaxel fra perifere kompartments.

Distribusjon

Etter administrering av 100 mg/m² gitt som 1-times infusjon oppnås en gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon på 3,7 mikrogram/ml med et tilsvarende AUC på 4,6 timer mikrogram/ml. Gjennomsnittsverdi for totalclearance og distribusjonsvolumet er henholdsvis 21 liter/time/m² og 113 liter. Interindividuell variasjon i totalclearance var ca. 50%. Docetaxel har en plasmaproteinbindingsgrad på mer enn 95%.

Eliminasjon

En studie med ¹⁴C-merket docetaxel er utført hos tre kreftpasienter. Docetaxel ble eliminert via urin og fæces etter cytokrom P450-mediert oksidativ metabolisme av tert-butyl-ester-gruppen. I løpet av de første 7 dagene ble ca. 6% og 75% av den radioaktivt administrerte dosen utskilt i henholdsvis urin og fæces. Ca. 80% av radioaktiviteten gjenfunnet i fæces ble utskilt i løpet av de første 48 timene som én inaktiv hovedmetabolitt, tre mindre inaktive metabolitter og svært små mengder uendret legemiddel.

Spesielle populasjoner

Alder og kjønn

Analyse av populasjonsfarmakokinetikk er utført hos 577 pasienter behandlet med docetaxel. De farmakokinetiske parameterne estimert ved hjelp av denne modellen ligger meget nær verdier som er beregnet ut i fra fase I-studiene. Farmakokinetikken til docetaxel påvirkes ikke av pasientens alder eller kjønn.

Nedsatt leverfunksjon

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

Væskeretensjon

Clearance av docetaxel var ikke endret hos pasienter med mild til moderat væskeretensjon, og data for pasienter med alvorlig væskeretensjon er ikke tilgjengelig.

Kombinasjonsbehandling

Doksorubicin

Ved samtidig bruk av docetaxel og doksorubicin, påvirker ikke docetaxel clearance av doksorubicin eller plasmanivået av doksorubicinol (metabolitt av doksorubicin). Farmakokinetikken til docetaxel, doksorubicin og cyklofosamid ble ikke påvirket ikke ved samtidig administrering.

Kapecitabin

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

Cisplatin

Clearance av docetaxel gitt i kombinasjon med cisplatin var tilsvarende den som er sett etter monoterapi. Den farmakokinetiske profilen for cisplatin gitt kort tid etter infusjon av docetaxel er tilsvarende den som er sett for cisplatin gitt alene.

Cisplatin og 5-fluorouracil

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

Prednison og deksametason

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

Prednison

Ingen effekt av prednison på farmakokinetikken til docetaxel ble observert.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Docetaxels karsinogene potensiale er ikke undersøkt.

Docetaxel har vist mutagen effekt i *in vitro* mikronukleus og kromosomaberrasjonstest i CHO-K1 celler og i *in vivo* mikronukleus test hos mus. Ames test eller CHO/HGPRT genmutasjonstest viste imidlertid ikke mutagen effekt. Disse resultatene er konsistente med den farmakologiske aktiviteten til docetaxel.

Det er sett uønskede effekter på testikler i toksisitetsstudier hos gnagere som indikerer at docetaxel kan redusere mannlig fertilitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Etanol, vannfri
Polysorbat 80
Sitronsyre (til justering av pH)

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

12 måneder.

Hetteglass etter anbrudd

Hvert hetteglass er kun til engangsbruk og bør brukes umiddelbart etter anbrudd. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og oppbevaringsbetingelser brukerens ansvar.

Etter overføring til infusjonsposen

Ut ifra et mikrobiologisk synspunkt, skal fortynning utføres under kontrollerte og aseptiske forhold, og legemidlet skal brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og oppbevaringsbetingelser før bruk brukerens ansvar.

Når legemidlet er overført som anbefalt til en infusjonspose, som ikke skal være fremstilt av PVC, er infusjonsvæsken med docetaxel stabil i 6 timer ved oppbevaring ved høyst 25°C. Infusjonsvæsken skal brukes innen 6 timer (inkludert infusjonstiden på 1 time).

I tillegg er fysisk og kjemisk stabilitet for infusjonsvæsken tilberedt som anbefalt i poser (ikke av PVC) er vist i opptil 48 timer ved oppbevaring ved 2°C-8°C.

Infusjonsvæsken med docetaxel er overmettet og utfellinger kan derfor forekomme over tid. Ved utfellinger må infusjonsvæsken ikke brukes, og infusjonsvæsken kastes.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25°C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Klare hetteglass av type I på 6 ml med en propp av brombutylgummi, en aluminiumsforsegling og en avrivbar plasthette. Hvert hetteglass inneholder 1 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Eske med 1 hetteglass eller 5 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Docetaxel Mylan er et cytostatikum og som andre potensielt toksiske forbindelser, skal forsiktighet utvises ved håndtering og tilberedning av Docetaxel Mylan oppløsning. Bruk av hansker anbefales.

Hvis Docetaxel Mylan konsentrat eller infusjonsvæsken kommer i kontakt med hud, vask umiddelbart grundig med såpe og vann.

Hvis Docetaxel Mylan konsentrat eller infusjonsvæsken kommer i kontakt med øyne eller slimhinner, skyll umiddelbart med rikelige mengder vann.

Forberedelser til intravenøse administrering

Tilbereding av infusjonsvæsken

Det kan være behov for mer enn ett hetteglass med konsentrat for å oppnå den nødvendige dosen for pasienten.

Basert på nødvendig dose for pasienten uttrykt i mg, trekk aseptisk opp det tilsvarende volum med konsentrat til infusjonsvæske, som inneholder 20 mg/ml docetaxel, fra det nødvendige antall hetteglass ved hjelp av en gradert sprøyte med påsatt kanyle 21 G. For eksempel vil en ønsket dose på 140 mg docetaxel kreve 7 ml docetaxel konsentrat til infusjonsvæske.

Riktig volum konsentrat til infusjonsvæske injiseres inn i en infusjonspose eller -flaske på 250 ml som inneholder enten 5% glukoseoppløsning eller 9 mg/ml (0,9%) natriumkloridoppløsning til infusjon. Hvis det er nødvendig med en dose som er høyere enn 190 mg docetaxel, bør det brukes større volum av infusjonsvæsken slik at konsentrasjonen ikke overstiger 0,74 mg/ml docetaxel.

Infusjonsoppløsningen blandes godt ved at infusjonsposen eller -flasken vendes manuelt.

Infusjonsvæsken i infusjonsposen skal brukes innen 6 timer når oppbevart ved høyst 25°C og normale lysforhold, inkludert infusjonstiden på 1 time.

Som for alle parenterale preparater, skal Docetaxel Mylan konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, eller fortynnet infusjonsvæske inspiseres visuelt før bruk. Oppløsninger med utfellinger skal kastes.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan S.A.S.
117 allée des parcs
698000 Saint Priest
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/748/001 - 1 hetteglass
EU/1/11/748/002 - 5 hetteglass

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 31. januar 2012

10. OPPDATERINGSDATO

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

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, inneholder 20 mg docetaxel (vannfri).

Hvert hetteglass med 4 ml konsentrat inneholder 80 mg docetaxel.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver ml konsentrat til infusjonsvæske inneholder 395 mg vannfri etanol.

Hvert hetteglass med 4 ml konsentrat inneholder 1,58 g vannfri etanol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).

Konsentratet er lysegult til brungult.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Brystkreft

Docetaxel Mylan i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosfamid er indisert ved adjuvant behandling av pasienter med

- operabel lymfeknutepositiv brystkreft
- operabel lymfeknutenegativ brystkreft

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

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

Docetaxel Mylan 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 alkyleringsmidler.

Docetaxel Mylan i kombinasjon med trastuzumab er indisert for behandling av pasienter med metastaserende brystkreft, der tumorcellene viser økt forekomst av HER2-reseptorer og som tidligere ikke har fått kjemoterapi for metastatisk sykdom.

Docetaxel Mylan 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

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

Docetaxel Mylan 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

Docetaxel Mylan i kombinasjon med prednison eller prednisolon er indisert for behandling av pasienter med hormonrefraktær metastaserende prostatakreft.

Adenokarsinom i ventrikkel

Docetaxel Mylan i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil er indisert for behandling av pasienter med metastatisk adenokarsinom i ventrikkel, inkludert adenokarsinom i den gastroøsofagale overgangen, som ikke tidligere har fått kjemoterapi for metastatisk sykdom.

Kreft i hode og hals

Docetaxel Mylan i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil er indisert for induksjonsbehandling av pasienter med lokalavansert plateepitelkarsinom i hode og hals.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Bruk av docetaxel bør begrenses til avdelinger som er spesialisert i håndtering av cytostatika, og legemidlet bør kun administreres under tilsyn av en lege med kompetanse i bruk av anticancer kjemoterapi (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, som f.eks. deksametason 16 mg daglig (f.eks. 8 mg 2 ganger daglig) i 3 dager med start én dag før administrering av docetaxel, brukes 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 deksametason 8 mg peroralt gitt 12 timer, 3 timer og 1 time før infusjon av docetaxel (se pkt. 4.4).

Docetaxel 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 for 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 en 1-ukes hvileperiode. Se preparatomtalen for kapecitabin for utregning av kapecitabindosen i henhold til arealet av kroppsoverflaten.

Ikke-småcellet lungekreft

Hos pasienter som ikke tidligere har fått kjemoterapi for 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 platinabasert 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 gis 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 lokalavansert 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 5 dager. Dette regimet administreres hver 3. uke i 4 sykluser. Etter kjemoterapi bør pasientene få radioterapi.
- Induksjonsbehandling med kjemoterapi etterfulgt av kjemoradioterapi (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 3. uke i 3 sykluser. Etter kjemoterapi bør pasientene få kjemoradioterapi.

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

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 én uke, alvorlige eller kumulative hudreaksjoner eller alvorlig perifer nevropati under docetaxelbehandling, bør dosen reduseres fra 100 mg/m² til 75 mg/m² og/eller fra 75 til 60 mg/m². Hvis pasienten fortsetter å få disse reaksjonene 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 cyklofosfamid (TAC). Pasienter som får febril nøytropeni og/eller nøytrophen infeksjon bør få redusert docetaxeldosen til 60 mg/m² i alle påfølgende sykluser (se pkt. 4.4 og 4.8). Pasienter som opplever stomatitt grad 3 eller 4 bør 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 febrile 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 for kapecitabin for endring av kapecitabindosen.
- Hos pasienter som utvikler første forekomst av toksisitet grad 2 som vedvarer til tidspunkt for neste docetaxel/kapecitabinbehandling, skal behandlingen utsettes til toksisiteten er diagnostisert som grad 0-1, for så å starte opp igjen med 100% av den opprinnelige dosen.
- Hos pasienter som utvikler 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 preparatomtalen for trastuzumab.

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 docetaxeldosen reduseres fra 75 til 60 mg/m². Hvis påfølgende episoder med komplisert nøytropeni oppstår, skal docetaxeldosen reduseres fra 60 til 45 mg/m². Ved trombocytopeni grad 4 skal docetaxeldosen reduseres fra 75 til 60 mg/m². Pasienter bør ikke behandles med nye sykluser med docetaxel 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 toksisitet hos pasienter som behandles med docetaxel i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil (5-FU):

Toksisitet	Dosejusteringer
Diaré grad 3	Første episode: reduser 5-FU-dosen med 20%. Andre episode: reduser docetaxeldosen med 20%.
Diaré grad 4	Første episode: reduser docetaxeldosen 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 docetaxeldosen med 20%.
Stomatitt/mukositt grad 4	Første episode: 5-FU gis ikke under noen av de påfølgende sykluser. Andre episode: reduser docetaxeldosen med 20%.

Se de korresponderende preparatomtalene for dosejusteringer av cisplatin og 5-fluorouracil.

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 (f.eks. dag 6-15).

Spesielle pasientpopulasjoner

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 normalverdi (ULN) og samtidig forhøyet alkalisk fosfatase >2,5 ganger øvre normalverdi, er anbefalt dose docetaxel 75 mg/m² (se pkt. 4.4 og 5.2). Hos pasienter med forhøyet serumbilirubin >ULN og/eller ASAT og ALAT >3,5 ganger øvre normalverdi og samtidig alkalisk fosfatase >6 ganger øvre normalverdi, kan dosereduksjon ikke anbefales, og docetaxel bør ikke gis med mindre det er strengt indisert. Pasienter med ALAT og/eller ASAT >1,5×ULN forbundet med alkalisk fosfatase >2,5×ULN, og bilirubin >1×ULN ble ekskludert i den pivotale studien for kombinasjonsbehandling med cisplatin og 5-fluorouracil ved adenokarsinom i ventrikkel. 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 docetaxel ved nasofaryngealt karsinom hos barn fra 1 måned til 18 år har ennå ikke blitt fastslått.

Det er ingen klinisk relevant bruk av docetaxel hos den pediatriske populasjonen for indikasjonene brystkreft, ikke-småcellet lungekreft, prostatakreft, ventrikkelkarsinom og hode og halskreft, ikke inkludert type II og III lavt differensiert nasofaryngealt karsinom.

Eldre

Basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse, foreligger det ingen spesielle doseringsanbefalinger hos eldre. Ved kombinasjonsbehandling med kapecitabin hos pasienter som er 60 år eller eldre, er det anbefalt at startdosen med kapecitabin reduseres til 75% (se preparatomtalen for 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 for 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), slik som deksametason 16 mg daglig (f.eks. 8 mg 2 ganger daglig) i 3 dager med start én dag før administrering av docetaxel, redusere insidens og alvorlighetsgrad av væskeretensjon og alvorlighetsgrad av hypersensitivitetsreaksjoner.

Premedisinering ved prostatakreft er deksametason 8 mg peroralt gitt 12 timer, 3 timer og 1 time før infusjon av docetaxel (se pkt. 4.2).

Hematologi

Nøytropeni er den hyppigste 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 hos alle pasienter som får docetaxelbehandling. Pasientene bør få ny behandlingskur når antall nøytrofile igjen er ≥ 1500 celler/mm³ (se pkt. 4.2).

Ved uttalt nøytropeni under docetaxelbehandling (<500 celler/ mm^3 med varighet på syv dager eller mer), anbefales dosereduksjon i påfølgende behandlingssykler 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 nøytrophen infeksjon 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 nøytrophen infeksjon). Pasienter som gis TCF skal overvåkes nøye (se pkt. 4.2 og 4.8).

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

Hypersensitivitetsreaksjoner

Pasientene bør overvåkes nøye for hypersensitivitetsreaksjoner, spesielt under første og andre infusjon. Hypersensitivitetsreaksjoner kan oppstå få minutter etter infusjonsstart av docetaxel, og utstyr for behandling av hypotensjon og bronkospasme bør derfor være 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 docetaxel og igangsetting av adekvat behandling. Pasienter som har utviklet alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner må ikke gis nye behandlingssykler med docetaxel.

Hudreaksjoner

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

Væskeretensjon

Pasienter med alvorlig væskeretensjon slik som pleural effusjon, perikardial effusjon og ascites bør overvåkes nøye.

Respiratoriske lidelser

Akutt respiratorisk distress-syndrom, interstitiell pneumoni/pneumonitt, interstitiell lungesykdom, lungefibrose og respirasjonssvikt har blitt rapportert og kan være forbundet med fatalt utfall. Tilfeller av strålingspneumonitt har blitt rapportert hos pasienter som samtidig får strålebehandling. Dersom nye lungesyntomer utvikles eller forverres, bør pasienten overvåkes nøye, undersøkelser iverksettes umiddelbart 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 gjenoppta docetaxelbehandling må vurderes nøye.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Pasienter behandlet med docetaxel 100 mg/m^2 som monoterapi og som har serum transaminasenivåer (ALAT og/eller ASAT) $>1,5$ ganger øvre normalverdi og samtidig serum alkalisk fosfatase-nivåer $>2,5$ ganger øvre normalverdi, har økt risiko for å utvikle alvorlige bivirkninger som toksisk død, inkludert sepsis og potensielt fatale gastrointestinale blødninger, febril nøytropeni, infeksjoner, trombocytopeni, stomatitt og asteni. Anbefalt dose docetaxel er derfor 75 mg/m^2 hos pasienter med forhøyede leverfunksjonstester. Leververdier bør måles før oppstart av behandling samt før hver behandlingssyklus (se pkt. 4.2).

Hos pasienter med serumbilirubin > øvre normalverdi og/eller ASAT/ALAT >3,5 ganger øvre normalverdi og samtidig forhøyelse av alkalisk fosfatase >6 ganger øvre normalverdi, kan dosereduksjon ikke anbefales, og docetaxel bør ikke brukes med mindre det er strengt indisert. Pasienter med ALAT og/eller ASAT >1,5×ULN forbundet med alkalisk fosfatase >2,5×ULN, og bilirubin >1×ULN ble ekskludert i den pivotale studien for kombinasjonsbehandling med cisplatin og 5-fluorouracil ved adenokarsinom i ventrikkel. For disse pasientene kan ingen dosereduksjoner anbefales, og docetaxel skal ikke gis med mindre det er strengt indisert. Det foreligger ingen data for pasienter med nedsatt leverfunksjon som er behandlet med docetaxel i kombinasjon for de andre indikasjonene.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Det foreligger ingen data for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon som er behandlet med docetaxel.

Nervesystemet

Ved utvikling av alvorlig perifer nevrotoksisitet er det nødvendig å redusere dosen (se pkt. 4.2).

Hjertetoksisitet

Hjertesvikt er observert hos pasienter som har fått docetaxel i kombinasjon med trastuzumab, spesielt etter antracyklinholdig kjemoterapi (doksorubicin eller epirubicin). Hjertesvikten kan være moderat til alvorlig og har vært forbundet med dødsfall (se pkt 4.8).

Pasienter som er kandidater for behandling med docetaxel i kombinasjon med trastuzumab, må utredes med hensyn til hjertefunksjon før behandlingsstart. Hjertefunksjonen må overvåkes under behandling (f.eks. hver tredje måned) for å identifisere pasienter som kan utvikle nedsatt hjertefunksjon. For ytterligere detaljer, se preparatomtalen for trastuzumab.

Øyesykdommer

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

Annet

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

Samtidig bruk av docetaxel 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

Hos pasienter som får komplisert nøytropeni (langvarig nøytropeni, febril nøytropeni eller infeksjon), 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 som skal utredes og behandles umiddelbart.

Hjertesvikt med stuvning (CHF)

Pasienter må overvåkes med hensyn til symptomer på hjertesvikt med stuvning under behandlingen 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 pasienter som får behandling med docetaxel, doksorubicin og cyklofosamid (TAC), 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/risikoforhold for TAC hos pasienter med 4+ lymfeknuter fullstendig klarlagt i den endelige analysen (se pkt. 5.1).

Eldre

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

Av 333 pasienter behandlet med docetaxel hver tredje uke i en studie av prostatakreft, var 209 pasienter 65 år eller eldre og 68 pasienter 75 år eller eldre. Hos pasienter som ble behandlet med docetaxel hver tredje uke, var insidensen av behandlingsrelaterte neglebivirkninger $\geq 10\%$ høyere hos pasienter 65 år eller eldre sammenlignet med yngre pasienter. Insidensen 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 docetaxel i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil i studien med ventrikkelfrekst, 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 yngre pasienter. Forekomsten av følgende bivirkninger (alle alvorlighetsgrader): døsighet, stomatitt, infeksjoner som følge av nøyttropeni var $\geq 10\%$ høyere hos pasienter som var 65 år eller eldre sammenlignet med yngre pasienter. Eldre personer som får behandling med TCF skal overvåkes nøye.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder 50 volumprosent etanol (alkohol), dvs. inntil 1,58 g per hetteglass, tilsvarende 40 ml øl eller 17 ml vin per hetteglass.

Skadelig for personer som lider av alkoholisme.

Må tas med i betraktningen hos kvinner som er gravide eller som ammer, barn, høyrisikogrupper som pasienter med leversykdom eller ved epilepsi.

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

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Studier *in vitro* har vist at metabolismen av docetaxel kan modifiseres ved samtidig administrering av forbindelser som induserer, hemmer eller metaboliseres (og hemmer dermed enzymet kompetitivt) via cytokrom P450-3A, som for eksempel ciklosporin, ketokonazol og erytromycin. Forsiktighet skal derfor utvises ved samtidig behandling med docetaxel og slike legemidler på grunn av risiko for en betydelig interaksjon.

I kombinasjon med CYP3A4-hemmere kan forekomsten av bivirkninger ved bruk av docetaxel øke pga. redusert metabolisme. Hvis samtidig bruk av en sterk CYP3A4 hemmer (f.eks. ketokonazol, itraconazol, klaritromycin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakinavir, telitromycin og

vorikonazol) ikke kan unngås, kreves nøye klinisk oppfølging, og justering av docetaxeldosen kan være nødvendig under behandling med sterke CYP3A4-hemmere (se pkt. 4.4). I en farmakokinetisk studie med 7 pasienter, førte samtidig administrering av docetaxel og den sterke CYP3A4-hemmeren ketokonazol til en signifikant reduksjon i clearance av docetaxel på 49 %.

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

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

Farmakokinetikken til docetaxel, doksorubicin og cyklofosfamid ble ikke påvirket ved samtidig administrering. Begrensede data fra en enkelt ukontrollert studie tyder på en interaksjon mellom docetaxel og karboplatin. Clearance av karboplatin var økt med ca. 50% i kombinasjon med docetaxel sammenlignet med tidligere rapporterte verdier for karboplatin monoterapi.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen informasjon ved bruk av docetaxel hos gravide kvinner. Docetaxel er vist å være både embryotoksisk og føtotoksisk hos kanin og rotte samt å redusere fertiliteten hos rotte. Som for andre cytostatika, kan docetaxel forårsake skade på fosteret hvis det gis til gravide kvinner. Docetaxel skal derfor ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig.

Kvinner i fertil alder som får docetaxel bør rådes til å ikke bli gravide, og oppfordres til å informere behandlende lege umiddelbart hvis dette oppstår.

Amming

Docetaxel er en lipofil substans, men det er ikke kjent om det utskilles i morsmelk hos mennesker. På grunn av fare for bivirkninger hos diende spedbarn, må amming derfor avbrytes så lenge behandlingen med docetaxel pågår.

Prevensjon hos kvinner og menn

Sikker prevensjon skal benyttes under behandling.

Fertilitet

I ikke-kliniske forsøk har docetaxel vist gentoksiske effekter og kan påvirke mannlig fertilitet (se pkt. 5.3). Menn som behandles med docetaxel rådes derfor til å ikke befrukte en kvinne under og inntil 6 måneder etter behandling, og de bør søke råd om konservering 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 docetaxel er hentet fra følgende materiale:

- 1312 og 121 pasienter som fikk henholdsvis 100 mg/m² og 75 mg/m² docetaxel som monoterapi.

- 258 pasienter som fikk docetaxel i kombinasjon med doksorubicin.
- 406 pasienter som fikk docetaxel i kombinasjon med cisplatin.
- 92 pasienter som fikk docetaxel i kombinasjon med trastuzumab.
- 255 pasienter som fikk docetaxel i kombinasjon med kapecitabin.
- 332 pasienter som fikk docetaxel i kombinasjon med prednison eller prednisolon (klinisk viktige behandlingsrelaterte bivirkninger er oppført).
- 1276 pasienter (744 og 532 i henholdsvis TAX 316 og GEICAM 9805) som fikk docetaxel i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosfamid (klinisk viktige behandlingsrelaterte bivirkninger er oppført).
- 300 pasienter med adenokarsinom i ventrikkelen (221 pasienter i fase III av studien og 79 pasienter i fase II av studien) som fikk docetaxel i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil (klinisk viktige behandlingsrelaterte bivirkninger er oppført).
- 174 og 251 pasienter med kreft i hode og hals som fikk docetaxel i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil (klinisk viktige behandlingsrelaterte bivirkninger er oppført).

Disse bivirkningene er beskrevet ved bruk av NCI Common Toxicity Criteria (grad 3=G3, grad 3-4=G3/4, grad 4=G4), og termer i henhold til COSTART og MedDRA. 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 ($\geq 1/10000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ukjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

De hyppigst rapporterte bivirkningene av docetaxel gitt alene er: nøytropeni (som var reversibel og ikke kumulativ, nadir inntraff etter en mediantid på 7 dager og median varighet av alvorlig nøytropeni (< 500 celler/mm³) var 7 dager), anemi, alopesi, kvalme, oppkast, stomatitt, diaré og asteni. Alvorligheten av bivirkningene av docetaxel kan øke når docetaxel gis i kombinasjon med andre kjemoterapeutiske legemidler.

For kombinasjon med trastuzumab, er bivirkninger (alle alvorlighetsgrader) rapportert hos $\geq 10\%$. Det var økt insidens av alvorlige bivirkninger (40% vs. 31%) og bivirkninger av grad 4 (34% vs. 23%) hos pasienter behandlet med trastuzumabkombinasjonen sammenlignet med docetaxel som monoterapi.

For kombinasjon med kapecitabin, er de hyppigst rapporterte behandlingsrelaterte bivirkningene ($\geq 5\%$) i en fase III-studie med brystkreftpasienter hvor antracyklinbehandling hadde sviktet presentert (se preparatomtalen for kapecitabin).

Følgende bivirkninger observeres ofte ved bruk av docetaxel:

Forstyrrelser i immunsystemet:

Hypersensitivitetsreaksjoner oppstår vanligvis innen få minutter etter start av infusjon med docetaxel, og er vanligvis lette til moderate. De hyppigst rapporterte symptomene var rødme, utslett med eller uten kløe, tetthet i brystet, ryggsmerte, dyspné og feber eller frysninger. Alvorlige reaksjoner ble 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 eller smerte, inkludert svie. Nevromotoriske hendelser er hovedsakelig karakterisert ved svakhet.

Hud- og underhudssykdommer:

Reversible hudreaksjoner er sett, og disse ble vanligvis vurdert å være milde til moderate. Reaksjonene ble karakterisert ved utslett, inkludert lokaliserte erupsjoner hovedsakelig på føtter og hender (inkludert alvorlig hånd-fotsyndrom), men også på armer, i ansiktet eller på thorax, ofte forbundet med kløe. Erupsjoner oppstår vanligvis innen én uke etter infusjon med docetaxel. Mindre hyppige, alvorlige symptomer i form av erupsjoner etterfulgt av hudavskalling er rapportert, men disse

fører sjelden til opphold eller seponering av docetaxelbehandling (se pkt. 4.2 og 4.4). Alvorlige neglesykdommer karakteriseres ved hypo- eller hyperpigmentering og enkelte ganger ved smerte og onykolyse.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Reaksjoner på infusjonsstedet var vanligvis milde og omfattet hyperpigmentering, inflammasjon, rødhet eller tørrhet i huden, flebitt, ekstravasering og hevelser i venen.

Væskeretensjon inkluderer hendelser som perifert ødem og mer sjeldent pleural effusjon, perikardial effusjon, ascites og vektøkning. Det perifere ødemet starter vanligvis i nedre ekstremiteter og kan bli generalisert med en vektøkning på 3 kg eller mer. Væskeretensjon er kumulativ i insidens og alvorlighetsgrad (se pkt. 4.4.).

Liste i tabellform over bivirkninger for docetaxel 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%)	Infeksjon forbundet med G4 nøyttropeni (G3/4: 4,6%)	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøyttropeni (G4: 76,4%) Anemi (G3/4: 8,9%) Febril nøyttropeni	Trombocytopeni (G4: 0,2%)	
Forstyrrelser i immunsystemet	Hypersensitivitet (G3/4: 5,3%)		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi		
Nevrologiske sykdommer	Perifer sensorisk nevropati (G3: 4,1%) Perifer motorisk nevropati (G3/4: 4%) Dysgeusi (alvorlig: 0,07%)		
Hjertesykdommer		Arytmier (G3/4: 0,7%)	Hjertesvikt
Karsykdommer		Hypotensjon Hypertensjon Blødninger	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné (alvorlig: 2,7%)	Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Gastrointestinale sykdommer	Stomatitt (G3/4: 5,3%) Diaré (G3/4: 4%) Kvalme (G3/4: 4%) Oppkast (G3/4: 3%)	Forstoppelse (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%) Neglsykdom (alvorlig: 2,6%)		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi (alvorlig: 1,4%)	Artralgi	

MedDRA organklassessystem	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger	Mindre vanlige bivirkninger
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Væskeretensjon (alvorlig: 6,5%) Asteni (alvorlig: 11,2%) Smerter	Reaksjoner på infusjonsstedet Brystsmerter uten relasjon til hjertet (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 docetaxel 100 mg/m² som monoterapi ved brystkreft

Sykdommer i blod eller lymfatiske organer

Sjeldne: blødninger forbundet 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 alopeci som var irreversibelt ved studien 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 (i området 0-42 uker). Moderat og alvorlig væskeretensjon oppstod 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). Dette er imidlertid rapportert tidlig i behandlingen hos enkelte pasienter.

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

MedDRA organklassessystem	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		Arytmier (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%)	Forstoppelse

MedDRA organklasser	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi Hudreaksjoner (G3/4: 0,8%)	Neglsykdom (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 docetaxel 75 mg/m² i kombinasjon med doksorubicin ved brystkreft

MedDRA organklasser	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger	Mindre vanlige bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjon (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%) Forstoppelse		
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi Neglsykdom (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%) Smerter	Reaksjoner på infusjonsstedet	
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 docetaxel 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	Infeksjon (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		Arytmi (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%)	Forstoppelse	
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi Neglsydom (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 docetaxel 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 (inkludert nøytropeni forbundet med feber og bruk av antibiotika) eller nøytropen sepsis	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi	

MedDRA organklasser	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger
Psykiatriske lidelser	Insomni	
Nevrologiske sykdommer	Parestesi, hodepine, dysgeusi, hypoestesi	
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, forstoppelse, stomatitt, dyspepsi, abdominale smerter	
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi, erytem, utslett, neglsykdom	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi, artralgi, smerter i ekstremiteter, skjelettsmerter, ryggsmerte	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni, perifert ødem, feber, fatigue, betennelse i slimhinner, smerter, influensalignende symptomer, brystsmerte, frysninger	Letargi
Undersøkelser	Vektøkning	

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

Hjertesykdommer

Symptomatisk hjertesvikt er rapportert hos 2,2% av pasientene som fikk docetaxel i kombinasjon med trastuzumab, sammenlignet med 0% hos pasientene som fikk docetaxel alene. Av pasientene som fikk docetaxel i kombinasjon med trastuzumab hadde 64% fått et antracyklin som adjuvant behandling sammenlignet med 55% av pasientene som fikk docetaxel som monoterapi.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Svært vanlige: Pasienter som fikk trastuzumab og docetaxel hadde økt hematologisk toksisitet sammenlignet med pasienter som kun fikk docetaxel (grad 3/4 nøytropeni 32% vs. 22% ved bruk av NCI-CTC kriterier). Dette er sannsynligvis et underestimat siden 100 mg/m² docetaxel som monoterapi er kjent å gi nøytropeni hos 97% av pasientene, 76% grad 4, basert på nadir blodverdi. Insidensen av febril nøytropeni/nøytrope sepsis var også økt hos pasienter som ble behandlet med trastuzumab pluss docetaxel (23% vs. 17% hos pasienter behandlet med docetaxel alene).

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

MedDRA organklasser	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Peroral candida (G3/4: <1%)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni (G3/4: 63%) Anemi (G3/4: 10%)	Trombocytopeni (G3/4: 3%)

MedDRA organklasser	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi (G3/4: 1%) Redusert matlyst	Dehydrering (G3/4: 2%)
Nevrologiske sykdommer	Dysgeusi (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%) Epistakse (G3/4: <1%)
Gastrointestinale sykdommer	Stomatitt (G3/4: 18%) Diaré (G3/4: 14%) Kvalme (G3/4: 6%) Oppkast (G3/4: 4%) Forstoppelse (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%) Neglsykdom (G3/4: 2%)	Dermatitt Erytematøst utslett (G3/4: <1%) Misfarging av negler Onkolyse (G3/4: 1%)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi (G3/4: 2%) Artralgi (G3/4: 1%)	Smerter i ekstremiteter (G3/4: <1%) Ryggsmerter (G3/4: 1%)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Astemi (G3/4: 3%) Fever (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 docetaxel 75 mg/m² i kombinasjon med prednison eller prednisolon ved prostatakreft:

MedDRA organklasser	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger
Infeksiøse eller parasittære sykdommer	Infeksjon (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%) Dysgeusi (G3/4: 0%)	Perifer motorisk nevropati (G3/4: 0%)
Øyesykdommer		Økt tårevæskeutskillelse (G3/4: 0,6%)

MedDRA organklasser	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger
Hjertesykdommer		Nedsatt venstre ventrikkelfunksjon (G3/4: 0,3%)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Epistakse (G3/4: 0%) Dyspnè (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 Neglsykdom (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 docetaxel 75 mg/m² i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosfamid 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	Infeksjon (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	Dysgeusi (G3/4: 0,6%) Perifer sensorisk nevropati (G3/4: <0,1%)	Perifer motorisk nevropati (G3/4: 0%)	Synkope (G3/4: 0%) Nevrotoksisitet (G3/4: 0%) Somnolens (G3/4: 0)
Øyesykdommer	Konjunktivitt (G3/4: <0,1%)	Økt tårevæskeutskillelse (G3/4: <0,1%)	
Hjertesykdommer		Arytmi (G3/4: 0,2%)	
Karsykdommer	Hetetokter (G3/4: 0,5%)	Hypotensjon (G3/4: 0%) Flebitt (G3/4: 0%)	Lymfødem (G3/4: 0%)

MedDRA organklasser	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger	Mindre vanlige bivirkninger
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%)	Gastrointestinale sykdommer
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi (vedvarende: <3%) Hudreaksjoner (G3/4: 0,6%); Neglsykdom (G3/4: 0,4%)		Hud- og underhudssykdommer
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi (G3/4: 0,7%) Artralgi (G3/4: 0,2%)		Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Amenoré (G3/4: ikke relevant)		Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni (G3/4: 10,0%) Feber (G3/4: ikke relevant) Perifert ødem (G3/4: 0,2%)		Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet
Undersøkelser		Vektøkning (G3/4: 0%) Vektreduksjon (G3/4: 0,2%)	Undersøkelser

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger for adjuvant behandling med docetaxel 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 med perifer sensorisk nevropati ved avslutningen av kjemoterapi i studien av lymfeknutepositiv brystkreft (TAX316).

Hjertesykdommer

I TAX316-studien fikk 26 pasienter (3,5%) i TAC-armen og 17 pasienter (2,3%) i FAC-armen hjertesvikt med stuvning (CHF). 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 på grunn av 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. Alopeci 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 amenoré 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 insidensen 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 av 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 docetaxel 75 mg/m² i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil ved adenokarsinom i ventrikkelen

MedDRA organklasser	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	

MedDRA organklasser	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger
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		Arytmi (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%)	Forstoppelse (G3/4: 1,0%) Gastrointestinal smerte (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%) Neglsykdom (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 docetaxel 75 mg/m² i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil ved adenokarsinom i ventrikkelen

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Febril nøyтроpeni og nøyтроpen infeksjon oppstod hos henholdsvis 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 nøyтроpeni og nøyтроpen infeksjon oppstod hos henholdsvis 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 docetaxel 75 mg/m² i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil ved kreft i hode og hals

- Induksjonskjemoterapi etterfulgt av radioterapi (TAX 323)

MedDRA organklasser	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger	Mindre vanlige bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjon (G3/4: 6,3%) Nøyтроpen infeksjon		
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)		Kreftsmerte (G3/4: 0,6%)	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøyтроpeni (G3/4: 76,3%) Anemi (G3/4: 9,2%) Trombocytopeni (G3/4: 5,2%)	Febril nøyтроpeni	
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet (ingen alvorlig)	

MedDRA organklasser	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger	Mindre vanlige bivirkninger
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi (G3/4: 0,6%)		
Nevrologiske sykdommer	Dysgeusi/parosmi Perifer sensorisk nevropati (G3/4: 0,6%)	Svimmelhet	
Øyesykdommer		Økt tårevæskeutskillelse Konjunktivitt	
Sykdommer i øre og labyrint		Nedsatt hørsel	
Hjertesykdommer		Myokardiskemi (G3/4: 1,7%)	Arytmi (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%) Oppkast (G3/4: 0,6%)	Forstoppelse Øsofagitt/dysfagi/smerter ved svelging (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%) Fever (G3/4: 0,6%) Væskeretensjon Ødem		
Undersøkelser		Vektøkning	

- Induksjonskjemoterapi etterfulgt av kjemoradioterapi (TAX 324)

MedDRA organsystemklasse	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger	Mindre vanlige bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjon (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%)		

MedDRA organsystemklasse	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger	Mindre vanlige bivirkninger
Nevrologiske sykdommer	Dysgeusi/parosmi (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		Arytmi (G3/4: 2,0%)	Myokard iskemi
Karsykdommer			Venøse lidelser
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%). Forstoppelse (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: 4,0%) 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	Vekttap		Vektøkning

Erfaring etter markedsføring

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

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

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Beinmargssuppresjon og andre hematologiske bivirkninger er rapportert. Disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC), ofte i forbindelse med sepsis eller multiorgansvikt, er rapportert.

Forstyrrelser i immunsystemet

Noen tilfeller av anafylaktisk sjokk, enkelte ganger fatale, er rapportert.

Nevrologiske sykdommer

Sjeldne tilfeller av kramper eller forbigående tap av bevissthet har vært observert ved administrering av docetaxel. I enkelte tilfeller har disse reaksjonene oppstått under infusjon av legemidlet.

Øyesykdommer

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

Sykdommer i øre og labyrint

Ototoksisitet, nedsatt hørsel eller hørselstap er rapportert i sjeldne tilfeller.

Hjertesykdommer

Myokardinfarkt er rapportert i sjeldne tilfeller.

Karsykdommer

Venøs tromboemboli er rapportert i sjeldne tilfeller.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Akutt respiratorisk distress-syndrom og tilfeller av interstitiell pneumoni/pneumonitt, interstitiell lungesykdom, lungefibrose og respirasjonssvikt, enkelte ganger fatale, er rapportert i sjeldne tilfeller. Sjeldne tilfeller av strålingsindusert pneumonitt er rapportert hos pasienter som samtidig får radioterapi.

Gastrointestinale sykdommer

Sjeldne tilfeller av dehydrering som følge av gastrointestinale hendelser, gastrointestinal perforasjon, iskemisk kolitt, kolitt og nøytrophen enterokolitt er rapportert. Ileus og intestinal obstruksjon er rapportert i sjeldne tilfeller.

Sykdommer i lever og galleveier

Svært sjeldne tilfeller av hepatitt er rapportert, i enkelte tilfeller fatale og da hovedsakelig hos pasienter med allerede eksisterende leversykdom.

Hud- og underhudssykdommer

Kutan lupus erythematosus og bulløse erupsjoner som erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse er rapportert i svært sjeldne tilfeller med docetaxel. I enkelte tilfeller kan andre medvirkende faktorer ha bidratt til utviklingen av disse effektene. Sklerodermalignende endringer, vanligvis med forutgående perifert lymfødem, er rapportert med docetaxel. Tilfeller av vedvarende alopeci er rapportert.

Sykdommer i nyre og urinveier

Nedsatt nyrefunksjon og nyresvikt er rapportert. I ca. 20 % av disse 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 i sjeldne tilfeller rapportert. Væskeretensjon har ikke vært ledsaget av akutte episoder med oliguri eller hypotensjon. Dehydrering og lungeødem er i sjeldne tilfeller rapportert.

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 antidot ved overdosering av docetaxel. 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 beinmargssuppresjon, perifer nevrotoksisitet og mukositt. Pasientene bør behandles med G-CSF så snart som mulig etter at overdoseringen er oppdaget. Andre egnede symptomlindrende tiltak bør iverksettes ved behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, taxaner, ATC Kode: L01C D02

Virkemåte

Docetaxel er et antineoplastisk middel som virker ved å fremme stabiliseringen av tubulin til mikrotubuli og hemmer nedbrytning av mikrotubuli, noe som gir en markant reduksjon i mengden fritt tubulin. Bindingen av docetaxel til mikrotubuli påvirker ikke antall protofilamenter.

Det er vist at docetaxel bryter opp det mikrotubulære nettverket som er avgjørende for cellens funksjoner under mitosen og i interfase *in vitro*.

Farmakodynamiske effekter

Docetaxel har vist cytotoxisk effekt mot ulike murine og humane tumorcellelinjer og mot humane tumorceller fra operasjonspreparater i klonogene tester *in vitro*. Det oppnås stabile høye konsentrasjoner av docetaxel intracellulært. I tillegg er det vist at docetaxel er aktivt overfor enkelte, men ikke alle, cellelinjer med overekspresjon av p-glykoprotein, som kodes av genet for multiresistens. *In vivo* er docetaxel uavhengig av infusjonsregime, og har et bredt spekter av antitumoraktivitet i eksperimentelle tumormodeller av murin og human opprinnelse.

Klinisk effekt og sikkerhet

Brystkreft

Docetaxel i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosamid: adjuvant behandling

Pasienter med operabel lymfeknutepositiv brystkreft (TAX 316)

Data fra en multisenter, åpen, randomisert studie støtter bruk av docetaxel som adjuvant behandling hos pasienter med operabel lymfeknutepositiv brystkreft i aldersgruppen 18-70 år med Karnofsky funksjonstilstand $\geq 80\%$. Etter stratifisering i henhold til antall positive lymfeknuter (1-3, 4+), ble 1491 pasienter randomisert til behandling med enten docetaxel 75 mg/m^2 gitt 1 time etter doksorubicin 50 mg/m^2 og cyklofosamid 500 mg/m^2 (TAC-arm), eller til doksorubicin 50 mg/m^2 etterfulgt av fluorouracil 500 mg/m^2 og cyklofosamid 500 mg/m^2 (FAC-arm). Begge regimer ble gitt én gang hver tredje uke i 6 sykluser. Docetaxel ble administrert som en 1-times infusjon, mens alle andre legemidler ble gitt som intravenøs bolus på dag 1. G-CSF ble gitt som sekundærprofylakse til pasienter som fikk komplisert nøytropeni (febril nøytropeni, langvarig nøytropeni eller infeksjoner). 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. Etter siste kjemoterapikur fikk pasienter i begge armene med positiv østrogen- og/eller progesteronreseptorstatus tamoksifen 20 mg daglig i inntil 5 år. Adjuvant radioterapi ble forskrevet i henhold til retningslinjene ved de aktuelle institusjonene og ble gitt til 69% av pasientene som fikk TAC og 72% av pasientene som fikk FAC.

To interimanalyser og én avsluttende analyse ble utført. Den første interimanalysen var planlagt foretatt 3 år etter den datoen da halvparten av pasientene var inkludert. Den andre interimanalysen ble foretatt etter at totalt 400 DFS (Disease Free Survival) -hendelser var rapportert, noe som førte til en median oppfølgingstid på 55 måneder. Den avsluttende analysen ble foretatt da alle pasientene hadde gjennomført 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.

En avsluttende analyse ble utført med en faktisk median oppfølgingstid på 96 måneder. Signifikant forlenget sykdomsfri overlevelse ble påvist i TAC-armen sammenlignet med FAC-armen. Insidensen

av tilbakefall ved 10 år var redusert hos pasienter som fikk TAC sammenlignet med pasienter som fikk FAC (henholdsvis 39% versus 45%), dvs. en absolutt risikoreduksjon på 6% ($p=0,0043$). Total overlevelse ved 10 år var også signifikant høyere med TAC sammenlignet med FAC (henholdsvis 76% versus 69%), dvs. en absolutt reduksjon av risiko for død på 7% ($p=0,002$). Da nytten observert hos pasienter med 4+ lymfeknuder ikke var statistisk signifikant for DFS og OS, ble ikke positivt nytte/risikoforhold for TAC hos pasienter med 4+ lymfeknuder fullstendig klarlagt i den endelige analysen.

Samlet viser studieresultatene et positivt nytte/risikoforhold for TAC sammenlignet med FAC.

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

Subpopulasjon	Antall pasienter	Sykdomsfri overlevelse			Total overlevelse		
		“Hazard ratio”*	95% KI (konfidensintervall)	p=	“Hazard ratio”*	95% KI	p=
Antall lymfeknuder 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

*et “hazard ratio” <1 indikerer at TAC er forbundet med forlenget sykdomsfri overlevelse og total overlevelse sammenlignet med FAC.

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

Data fra en multisenter, åpen, randomisert studie støtter bruk av docetaxel som adjuvant behandling hos pasienter med operabel lymfeknudenegativ brystkreft kvalifisert for kjemoterapi. 1060 pasienter ble randomisert til enten docetaxel 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 lymfeknudenegativ brystkreft med høy risiko for tilbakefall i henhold til 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 én gang hver 3. uke i 6 sykluser. Docetaxel 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. Insidensen 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 tamoksifen 20 mg én gang daglig i inntil 5 år. Adjuvant radioterapi ble gitt i henhold til retningslinjene ved de aktuelle institusjonene, 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 (hazardratio = 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 (hazardratio =

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 (hazardratio= 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 (hazardratio = 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 i henhold til 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)

Subpopulasjon	Antall pasienter i TAC-gruppen	Sykdomsfri overlevelse	
		Hazardratio*	95% KI
Total	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			
Negativ	195	0,7	0,45-1,1
Positiv	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

* en hazardratio (TAC/FAC) mindre enn 1 tyder på at TAC er forbundet med lenger sykdomsfri overlevelse sammenlignet med FAC.

Eksplorativ analyse av undergruppene for sykdomsfri overlevelse hos pasienter som oppfyller 2009 St. Gallenkriteriene – (ITT-populasjonen) ble utført og er angitt i tabellen nedenfor

	TAC	FAC	Hazardratio (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

Estimert hazardratio brukte Cox-proporsjonal-hazardmodell med behandlingsgruppe som faktor.

Docetaxel som monoterapi

To randomiserte, sammenlignende fase III-studier ved metastaserende brystkreft med totalt 326 pasienter som hadde sviktet på behandling med alkyleringsmidler og 392 pasienter som hadde sviktet på antracyklinbehandling, fikk docetaxel i anbefalt doseringsregime på 100 mg/m² hver tredje uke.

Hos pasienter som hadde sviktet på alkyleringsmidler, ble docetaxel sammenlignet med doksorubicin 75 mg/m² hver 3. uke. Docetaxel økte responsraten (52% vs. 37%, p=0,01) og tid til respons ble kortere (12 uker vs. 23 uker, p=0,007), uten å påvirke total overlevelsestid (docetaxel 15 måneder vs. doksorubicin 14 måneder, p=0,38) og tid til progresjon (docetaxel 27 uker vs. doksorubicin 23 uker, p=0,54). Tre pasienter (2%) i docetaxelgruppen 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 docetaxel sammenlignet med en kombinasjon av mitomycin C (12 mg/m² hver 6. uke) og vinblastin (6 mg/m² hver 3. uke). Docetaxel økte responsraten (33% vs. 12%, p < 0,0001), forlenget tid til progresjon (19 uker vs. 11 uker, p=0,0004) og forlenget total overlevelse (11 måneder vs. 9 måneder, p=0,01).

I disse to fase III-studiene, var sikkerhetsprofilen for docetaxel i samsvar med sikkerhetsprofilen observert i fase II-studier (se pkt. 4.8).

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

Uten å påvirke det primære endepunktet som var total responsrate (32% vs. 25%, p=0,10), forlenget docetaxel median tid til progresjon (24,6 uker vs. 15,6 uker, p < 0,01) og median overlevelse (15,3 måneder vs. 12,7 måneder, p=0,03).

Flere bivirkninger av grad 3-4 ble observert for docetaxel monoterapi (55,4%) sammenlignet med paklitaxel (23,0%).

Docetaxel i kombinasjon med doksorubicin

I en stor randomisert fase III-studie med 429 tidligere ubehandlede pasienter med metastatisk sykdom, ble doksorubicin 50 mg/m² i kombinasjon med docetaxel 75 mg/m² (AT-arm) sammenlignet med

doksorubicin 60 mg/m² i kombinasjon med cyklofosamid 600 mg/m² (AC-arm). 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 sammenlignet med 46,5% (95% KI: 39,8-53,2) i AC-armen.

I denne studien hadde AT-armen høyere forekomst av alvorlig nøytropeni (90% vs. 68,6%), febril nøytropeni (33,3% vs. 10%), infeksjon (8% vs. 2,4%), diaré (7,5% vs. 1,4%), asteni (8,5% vs. 2,4%) og smerte (2,8% mot 0%) sammenlignet med AC-armen. På den annen side hadde AC-armen høyere insidens av alvorlig anemi (15,8% vs. 8,5%) enn AT-armen, og dessuten høyere insidens av alvorlig hjertetoksisitet: hjertesvikt (3,8% vs. 2,8%), absolutt reduksjon i LVEF $\geq 20\%$ (13,1% vs. 6,1%), absolutt reduksjon i LVEF $\geq 30\%$ (6,2% vs. 1,1%). Død på grunn av toksisitet forekom hos én pasient i AT-armen (kongestiv hjertesvikt) og hos 4 pasienter i AC-armen (1 på grunn av septisk sjokk og 3 på grunn av hjertesvikt med stuvning).

Livskvaliteten, målt via EORTC's spørreskjema, var tilsvarende i begge armene og stabil gjennom behandlingen og oppfølgingsperioden.

Docetaxel i kombinasjon med trastuzumab

Docetaxel i kombinasjon med trastuzumab ble undersøkt som behandling hos pasienter med metastaserende brystkreft der tumorcellene viste økt forekomst av HER2. Pasientene hadde ikke tidligere fått kjemoterapi for metastatisk sykdom. 186 pasienter ble randomisert til behandling med docetaxel (100 mg/m²) med eller uten trastuzumab, 60% av disse hadde tidligere mottatt antracyklinbasert adjuvant kjemoterapi. Docetaxel i kombinasjon med trastuzumab var effektivt uavhengig av om pasienten hadde fått adjuvant behandling med antracykliner tidligere. Den viktigste testmetoden 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. Effekteresultatene er oppsummert i følgende tabell:

Parameter	Docetaxel pluss trastuzumab ¹ n=92	Docetaxel ¹ n=94
Responsrate (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.

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

² Estimert median overlevelse

Docetaxel i kombinasjon med kapecitabin

Data fra en multisenter, randomisert, kontrollert fase III klinisk studie støtter bruk av docetaxel i kombinasjon med kapecitabin 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 docetaxel (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 docetaxel monoterapi (100 mg/m² gitt

som 1-times intravenøs infusjon hver 3. uke). Overlevelse var høyere i kombinasjonsarmen docetaxel + kapecitabin ($p=0,0126$). Median overlevelse var 442 dager (docetaxel + kapecitabin) vs. 352 dager (docetaxel monoterapi). Total objektiv responsrate for alle randomiserte pasienter (utprøvers vurdering) var 41,6% for docetaxel + kapecitabin vs. 29,7% for docetaxel monoterapi, $p=0,0058$. Tid til progresjon var lenger i kombinasjonsarmen docetaxel + kapecitabin ($p<0,0001$). Median tid til progresjon var 186 dager for docetaxel + kapecitabin vs. 128 dager for docetaxel monoterapi.

Ikke-småcellet lungekreft

Pasienter som tidligere har fått kjemoterapi med eller uten radioterapi

I en fase III-studie med tidligere behandlede pasienter, var tid til progresjon (12,3 uker vs. 7 uker) og total overlevelse signifikant lenger for docetaxel ved 75 mg/m² sammenlignet med beste palliative behandling. Ett års overlevelse var også signifikant lengre for docetaxel (40%) sammenlignet med beste palliative behandling (16%). Det var mindre behov for smertestillende legemidler i form av morfin ($p<0,01$), andre analgetika ($p<0,01$), andre sykdomsrelaterte legemidler ($p=0,06$) og radioterapi ($p<0,01$) hos pasienter behandlet med docetaxel 75 mg/m² sammenlignet med pasienter som fikk beste palliative behandling.

Total responsrate var 6,8% hos evaluerbare pasienter, og median varighet av respons var 26,1 uker.

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

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

Overlevelsedata, median tid til progresjon og responsrater for to behandlingsarmer i studien er illustrert i følgende tabell:

	TCis n=408	VCis n=404	Statistisk analyse
Total overlevelse (Primært endepunkt):			
Median overlevelse (måneder)	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]
Responsrate (%):	31,6	24,5	Differanse: 7,1% [95% KI: 0,7; 13,5]

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

Sekundære endepunkt inkluderte forandring av smerte, samlet mål på livskvalitet ved ”EuroQoL-5D”, ”Lung Cancer Symptom Scale” og forandringer i Karnofsky funksjonsnivå. 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.

Prostatakrefte

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

- Docetaxel 75 mg/m² gitt hver 3. uke over 10 sykler.
- 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 3. uke over 10 sykler.

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

Pasienter som fikk docetaxel hver tredje uke viste signifikant lengre total overlevelse enn pasienter behandlet med mitoksantron. Økningen i overlevelse som ble sett i armen behandlet med ukentlig docetaxel var ikke statistisk signifikant sammenlignet med mitoksantron-kontrollarmen.

Effektendepunkter for docetaxelarmen sammenlignet med kontrollarmen er oppsummert i følgende tabell:

Endepunkt	Docetaxel hver 3. uke	Docetaxel ukentlig	Mitoksantron hver 3. uke
Antall pasienter	335	334	337
Median overlevelse (måneder)	18,9 (17,0-21,2)	17,4 (15,7-19,0)	16,5 (14,4-18,6)
95% KI	0,761	0,912	--
« Hazard ratio »	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
95% KI	0,0094	0,3624	--
p-verdi†*			
Antall pasienter	291	282	300
PSA** responsrate (%)	45,4 (39,5-51,3)	47,9 (41,9-53,9)	31,7 (26,4-37,3)
95% KI	0,0005	<0,0001	--
p-verdi*			
Antall pasienter	153	154	157
Smerte responsrate (%)	34,6 (27,1-42,7)	31,2 (24,0-39,1)	21,7 (15,5-28,9)
95% KI	0,0107	0,0798	--
p-verdi*			
Antall pasienter	141	134	137
Tumor responsrate (%)	12,1 (7,2-18,6)	8,2 (4,2-14,2)	6,6 (3,0-12,1)
95% KI	0,1112	0,5853	--
p-verdi*			

†Stratifisert log rank test

*Terskel for statistisk signifikans=0,0175

**PSA: Prostataspesifikt antigen

Siden docetaxel gitt ukentlig hadde en noe bedre sikkerhetsprofil enn docetaxel gitt hver 3. uke, er det mulig at visse pasienter vil ha nytte av docetaxel gitt ukentlig.

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

Adenokarsinom i ventrikkelen

En åpen, randomisert multisenterstudie ble utført for å vurdere sikkerhet og effekt av docetaxel som behandling hos pasienter med metastatisk adenokarsinom i ventrikkelen, inkludert adenokarsinom i den

gastrosofagale overgangen, som ikke hadde fått kjemoterapi for metastatisk sykdom tidligere. Totalt 445 pasienter med Karnofsky funksjonsnivå (KPS) >70 ble behandlet med enten docetaxel (T) (75 mg/m² på dag 1) i kombinasjon men cisplatin (C) (75 mg/m² på dag 1) og 5-fluorouracil (F) (750 mg/m² daglig i 5 dager) eller cisplatin (100 mg/m² på dag 1) og 5-fluorouracil (1000 mg/m² daglig i 5 dager). En behandlingssyklus varte 3 uker for TCF-armen og i 4 uker for CF-armen. Median antall sykluser per pasient var 6 (i området 1-16) for TCF-armen og 4 (i området 1-12) for CF-armen. Tid til progresjon (TTP) var det primære endepunktet. I TCF-armen var risiko for progresjon redusert med 32,1% og TPP signifikant lenger (p=0,0004). Total overlevelse var også signifikant lenger (p=0,0201) i TCF-armen, med en risikoreduksjon for død på 22,7%. Effekteresultater er oppsummert i følgende tabell:

Effekt av docetaxel i behandling av pasienter med adenokarsinom i ventrikel

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

*Ikke-stratifisert logrank test

Subgruppeanalyser på tvers av alder, kjønn og etnisitet ga konsistent bedre resultater for TCF-armen sammenlignet med CF-armen.

En oppfølgingsanalyse av overlevelse etter en median oppfølgingstid på 41,6 måneder viste ikke lenger signifikant forskjell, selv om TCF-regimet alltid gav bedre resultater, og viste at fordelene av TCF sammenlignet med CF var helt tydelig mellom 18 og 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 funksjonsnivå (p=0,0088) var lenger for pasienter behandlet med TCF sammenlignet med de som ble behandlet med CF.

Kreft i hode og hals

- Induksjonskjemoterapi etterfulgt av radioterapi (TAX323)
Sikkerheten og effekt for docetaxel som 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 lokal avansert SCCHN og WHO funksjonsstatus 0 eller 1, randomisert til én av to behandlingsarmer. Pasientene i docetaxelarmen fikk docetaxel (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 regimet ble gitt hver tredje uke i 4 sykluser hos pasienter hvor det ble sett en viss respons (≥25% reduksjon i målt tumorstørrelse bidimensjonal) etter 2 sykluser. Ved slutten av 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 armen med sammenligningsarmene 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, hos pasienter hvor det etter 2 sykluser ble observert en viss respons ($\geq 25\%$ reduksjon i tumorstørrelse målt bidimensjonalt). Ved slutten av kjemoterapi, med et minimumsintervall på 4 uker og et maksimumsintervall på 7 uker, fikk pasienter med sykdom som ikke progredierte radioterapi i henhold til institusjonelle retningslinjer i 7 uker (PF/RT). Lokal regional radioterapi ble gitt enten med en konvensjonell fraksjon (1,8 Gy-2,0 Gy én gang daglig, 5 dager i uken med en total dose på 66 til 70 Gy) eller akselererte/hyperfraksjonerte radioterapieregimer (to ganger daglig, med et minimum interfraksjonsintervall på 6 timer, 5 dager i uken). Totalt 70 Gy ble anbefalt for akselererte regimer og 74 Gy for hyperfraksjonerte regimer. Kirurgisk reseksjon var tillatt etter kjemoterapi, før eller etter radioterapi. Pasienter i TPF-armen fikk antibiotikaprofylakse med ciprofloksacin 500 mg peroralt to ganger daglig i 10 dager, med start på dag 5 i hver syklus, eller tilsvarende. Det primære endepunktet i denne studien, progresjonfri overlevelse (PFS), var signifikant lenger i TPF-armen sammenlignet med PF-armen, $p=0,0042$ (median PFS: henholdsvis 11,4 vs. 8,3 måneder) med en samlet median oppfølgingstid på 33,7 måneder. Median total overlevelse var også signifikant lenger i favør av TPF-armen sammenlignet med PF-armen (median total overlevelse: henholdsvis 18,6 vs. 14,5 måneder) med 28% reduksjon i risiko for død, $p=0,0128$. Effekteresultater er angitt i tabellen under:

Effekten av docetaxel i induksjonsbehandling av pasienter med inoperabel lokal avansert SCCHN (Intent-to-Treat Analyse)

Endepunkt	Docetaxel+ Cis+5-FU n=177	Cis+5-FU n=181
Median progresjonfri overlevelse (måneder) (95% KI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Justert hazard ratio (95% KI) *p-verdi	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Median overlevelse (måneder) (95% KI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Hazard ratio (95% KI) **p-verdi	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
Best samlet respons på kjemoterapi (%) (95% KI) ***p-verdi	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
Best samlet respons på studiebehandling [kjemoterapi +/- radioterapi] (%) (95% KI) ***p-verdi	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
Median varighet av respons på kjemoterapi ± radioterapi (måneder) (95% KI)	n=128 15,7 (13,4-24,6)	n=106 11,7 (10,2-17,4)
Hazard ratio (95% KI) **p-verdi	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

Et "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)

**Logrank test

*** Chi-square test

Livskvalitetsparametere

Pasienter behandlet med TPF fikk signifikant mindre reduksjon i "Global health score" sammenlignet med dem som ble behandlet med PF ($p=0,01$, ved bruk av EORTC QLQ-C30 skalaen).

Klinisk nytteparametere

TPF var signifikant bedre på 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, sammenlignet med PF.

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

- Induksjonskjemoterapi etterfulgt av kjemoradioterapi (TAX324)

Sikkerhet og effekt for docetaxel som induksjonsbehandling hos pasienter med lokal avansert plateepitelkarsinom i hode og hals (SCCHN) ble evaluert i en randomisert, multisenter, åpen, fase III-studie (TAX324). I denne studien ble 501 pasienter med lokalt avansert SCCHN og 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 målte utelukkende endepunktene overlevelse, og resultat for organbevaring ble ikke formelt 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 over 30 minutter til 3 timer, etterfulgt av 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m² daglig som en kontinuerlig intravenøs infusjon fra dag 1 til dag 4. Syklusen ble gjentatt hver tredje uke i 3 sykluser. Pasienter med ikke-progredierende sykdom fikk kjemoradioterapi (CRT) i henhold til protokoll (TPF/CRT). Pasientene i armen med sammenligningsarmen fikk cisplatin (P) 100 mg/m² som en intravenøs infusjon over 30 minutter til 3 timer på dag 1 etterfulgt av en kontinuerlig intravenøs infusjon med 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m² fra dag 1 til dag 5. Syklusen ble gjentatt hver tredje uke i 3 sykluser. Alle pasienter med ikke-progredierende sykdom fikk CRT i henhold til protokoll (PF/CRT).

Pasienter i begge behandlingsarmene skulle få 7 uker med CRT etter induksjon med kjemoterapi med et minimumsintervall på 3 uker, men ikke senere 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 maksimalt 7 doser. Radioterapi ble gitt med høyspenningsutstyr ved å bruke en daglig fraksjon (2 Gy per dag, 5 dager per uke i 7 uker, med en totaldose på 70-72 Gy). Kirurgi av primærsvulst og/eller i nakken kunne vurderes på alle tidspunkter etter fullført CRT. Alle pasientene i docetaxelarmen fikk antibiotikaprofylakse. Primærendepunktet for effekt i denne studien, total overlevelse (OS) var signifikant lengre ("log rank test", p=0,0058) med docetaxelregimet sammenlignet med PF (median OS, henholdsvis 70,6 vs. 30,1 måneder), med en 30% risikoreduksjon for død sammenlignet med PF ("hazard ratio" (HR)=0,70, 95% konfidens intervall (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 på 0,71, 95% KI 0,56-0,90, "log rank test" p=0,004. Effekteresultater er angitt i tabellen nedenfor:

Effekt av docetaxel som induksjonsbehandling av pasienter med lokal avansert SCCHN (Intent-to-Treat Analyse)

Endepunkt	Docetaxel+ Cis+5-FU n=255	Cis+5-FU n=246
Median progresjonsfri overlevelse (måneder) (95% KI)	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
Hazard ratio (95% KI) *p-verdi	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Median PFS (måneder) (95% KI)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6-20,2)
Hazard ratio (95% KI) **p-verdi	0,71 (0,56-0,90) 0,004	

Endepunkt	Docetaxel+ Cis+5-FU n=255	Cis+5-FU n=246
Beste totale respons på kjemoterapi (CR+PR) (%) (95% KI) ***p-verdi	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
	0,070	
Best samlet respons (CR + PR) på studiebehandling [kjemoterapi +/- kjemoradioterapi] (%) (95% KI) ***p-verdi	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
	0,209	

Et "hazard ratio" på <1 indikerer fordel av docetaxel+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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Farmakokinetiske egenskaper for docetaxel er undersøkt i fase I-studier etter administrering av 20-115 mg/m² hos kreftpasienter. Den farmakokinetiske profilen for docetaxel er doseuavhengig og forenlig med en trekompartiment modell, med halveringstider for alfa-, beta- og gammafasen på henholdsvis 4 minutter, 36 minutter og 11,1 timer. Den lange halveringsfasen er delvis relatert til en relativt langsom effluks av docetaxel fra perifere kompartments.

Distribusjon

Etter administrering av 100 mg/m² gitt som 1-times infusjon oppnås en gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon på 3,7 mikrogram/ml med et tilsvarende AUC på 4,6 timer mikrogram/ml. Gjennomsnittsverdi for totalclearance og distribusjonsvolumet er henholdsvis 21 liter/time/m² og 113 liter. Interindividuell variasjon i totalclearance var ca. 50%. Docetaxel har en plasmaproteinbindingsgrad på mer enn 95%.

Eliminasjon

En studie med ¹⁴C-merket docetaxel er utført hos tre kreftpasienter. Docetaxel ble eliminert via urin og fæces etter cytokrom P450-mediert oksidativ metabolisme av tert-butyl-ester-gruppen. I løpet av de første 7 dagene ble ca. 6% og 75% av den radioaktivt administrerte dosen utskilt i henholdsvis urin og fæces. Ca. 80% av radioaktiviteten gjenfunnet i fæces ble utskilt i løpet av de første 48 timene som én inaktiv hovedmetabolitt, tre mindre inaktive metabolitter og svært små mengder uendret legemiddel.

Spesielle populasjoner

Alder og kjønn

Analyse av populasjonsfarmakokinetikk er utført hos 577 pasienter behandlet med docetaxel. De farmakokinetiske parameterne estimert ved hjelp av denne modellen ligger meget nær verdier som er beregnet ut i fra fase I-studiene. Farmakokinetikken til docetaxel påvirkes ikke av pasientens alder eller kjønn.

Nedsatt leverfunksjon

Hos et lite antall pasienter (n=23) med laboratorieverdier som tyder på lett til moderat nedsatt leverfunksjon (ASAT, ALAT ≥1,5 ganger øvre referanseverdi forbundet med alkaliske fosfataser ≥2,5 ganger øvre referanseverdi), var totalclearance redusert med gjennomsnittlig 27% (se pkt. 4.2).

Væskeretensjon

Clearance av docetaxel var ikke endret hos pasienter med mild til moderat væskeretensjon, og data for pasienter med alvorlig væskeretensjon er ikke tilgjengelig.

Kombinasjonsbehandling

Doksorubicin

Ved samtidig bruk av docetaxel og doksorubicin, påvirker ikke docetaxel clearance av doksorubicin eller plasmanivået av doksorubicinol (metabolitt av doksorubicin). Farmakokinetikken til docetaxel, doksorubicin og cyklofosfamid ble ikke påvirket ikke ved samtidig administrering.

Kapecitabin

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

Cisplatin

Clearance av docetaxel gitt i kombinasjon med cisplatin var tilsvarende den som er sett etter monoterapi. Den farmakokinetiske profilen for cisplatin gitt kort tid etter infusjon av docetaxel er tilsvarende den som er sett for cisplatin gitt alene.

Cisplatin og 5-fluorouracil

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

Prednison og deksametason

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

Prednison

Ingen effekt av prednison på farmakokinetikken til docetaxel ble observert.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Docetaxels karsinogene potensiale er ikke undersøkt.

Docetaxel har vist mutagen effekt i *in vitro* mikronukleus og kromosomaberrasjonstest i CHO-K1 celler og i *in vivo* mikronukleus test hos mus. Ames test eller CHO/HGPRT genmutasjonstest viste imidlertid ikke mutagen effekt. Disse resultatene er konsistente med den farmakologiske aktiviteten til docetaxel.

Det er sett uønskede effekter på testikler i toksisitetsstudier hos gnagere som indikerer at docetaxel kan redusere mannlig fertilitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Etanol, vannfri
Polysorbat 80
Sitronsyre (til justering av pH)

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

12 måneder.

Hetteglass etter anbrudd

Hvert hetteglass er kun til engangsbruk og bør brukes umiddelbart etter anbrudd. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og oppbevaringsbetingelser brukerens ansvar.

Etter overføring til infusjonsposen

Ut ifra et mikrobiologisk synspunkt, skal fortynning utføres under kontrollerte og aseptiske forhold, og legemidlet skal brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og oppbevaringsbetingelser før bruk brukerens ansvar.

Når legemidlet er overført som anbefalt til en infusjonspose, som ikke skal være fremstilt av PVC, er infusjonsvæsken med docetaxel stabil i 6 timer ved oppbevaring ved høyst 25°C. Infusjonsvæsken skal brukes innen 6 timer (inkludert infusjonstiden på 1 time).

I tillegg er fysisk og kjemisk stabilitet for infusjonsvæsken tilberedt som anbefalt i poser (ikke av PVC) er vist i opptil 48 timer ved oppbevaring ved 2°C-8°C.

Infusjonsvæsken med docetaxel er overmettet og utfellinger kan derfor forekomme over tid. Ved utfellinger må infusjonsvæsken ikke brukes, og infusjonsvæsken kastes.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25°C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Klare hetteglass av type I på 10 ml med en propp av brombutylgummi, en aluminiumsforsegling og en avrivbar plasthette. Hvert hetteglass inneholder 4 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning. Eske med 1 hetteglass eller 5 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Docetaxel Mylan er et cytostatikum og som andre potensielt toksiske forbindelser, skal forsiktighet utvises ved håndtering og tilberedning av Docetaxel Mylan oppløsning. Bruk av hansker anbefales.

Hvis Docetaxel Mylan konsentrat eller infusjonsvæsken kommer i kontakt med hud, vask umiddelbart grundig med såpe og vann.

Hvis Docetaxel Mylan konsentrat eller infusjonsvæsken kommer i kontakt med øyne eller slimhinner, skyll umiddelbart med rikelige mengder vann.

Forberedelser til intravenøse administrering

Tilberedning av infusjonsvæsken

Det kan være behov for mer enn ett hetteglass med konsentrat for å oppnå den nødvendige dosen for pasienten.

Basert på nødvendig dose for pasienten uttrykt i mg, trekk aseptisk opp det tilsvarende volum med konsentrat til infusjonsvæske, som inneholder 20 mg/ml docetaxel, fra det nødvendige antall

hetteglass ved hjelp av en gradert sprøyte med påsatt kanyle 21 G. For eksempel vil en ønsket dose på 140 mg docetaxel kreve 7 ml docetaxel konsentrat til infusjonsvæske.

Riktig volum konsentrat til infusjonsvæske injiseres inn i en infusjonspose eller -flaske på 250 ml som inneholder enten 5% glukoseoppløsning eller 9 mg/ml (0,9%) natriumkloridoppløsning til infusjon. Hvis det er nødvendig med en dose som er høyere enn 190 mg docetaxel, bør det brukes større volum av infusjonsvæsken slik at konsentrasjonen ikke overstiger 0,74 mg/ml docetaxel.

Infusjonsoppløsningen blandes godt ved at infusjonsposen eller –flasken vendes manuelt.

Infusjonsvæsken i infusjonsposen skal brukes innen 6 timer når oppbevart ved høyst 25°C og normale lysforhold, inkludert infusjonstiden på 1 time.

Som for alle parenterale preparater, skal Docetaxel Mylan konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, eller fortynnet infusjonsvæske inspiseres visuelt før bruk. Oppløsninger med utfellinger skal kastes.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan S.A.S.
117 allée des pares
698000 Saint Priest
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/748/003 - 1 hetteglass
EU/1/11/748/004 - 5 hetteglass

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 31. januar 2012

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml konsentrat til infusjonsvæske inneholder 20 mg docetaxel (vannfri).

Hvert hetteglass med 10 ml konsentrat inneholder 200 mg docetaxel.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, inneholder 395 mg vannfri etanol.

Hvert hetteglass med 10 ml konsentrat inneholder 3,95 g vannfri etanol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).

Konsentratet er lysegult til brungult.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Brystkreft

Docetaxel Mylan i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosfamid er indisert ved adjuvant behandling av pasienter med

- operabel lymfeknutepositiv brystkreft
- operabel lymfeknutenegativ brystkreft

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

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

Docetaxel Mylan 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 alkyleringsmidler.

Docetaxel Mylan i kombinasjon med trastuzumab er indisert for behandling av pasienter med metastaserende brystkreft, der tumorcellene viser økt forekomst av HER2-reseptorer og som tidligere ikke har fått kjemoterapi for metastatisk sykdom.

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

Ikke-småcellet lungekreft

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

Docetaxel Mylan 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

Docetaxel Mylan i kombinasjon med prednison eller prednisolon er indisert for behandling av pasienter med hormonrefraktær metastaserende prostatakreft.

Adenokarsinom i ventrikkel

Docetaxel Mylan i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil er indisert for behandling av pasienter med metastatisk adenokarsinom i ventrikkel, inkludert adenokarsinom i den gastroøsofagale overgangen, som ikke tidligere har fått kjemoterapi for metastatisk sykdom.

Kreft i hode og hals

Docetaxel Mylan i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil er indisert for induksjonsbehandling av pasienter med lokalavansert plateepitelkarsinom i hode og hals.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Bruk av docetaxel bør begrenses til avdelinger som er spesialisert i håndtering av cytostatika, og legemidlet bør kun administreres under tilsyn av en lege med kompetanse i bruk av anticancer kjemoterapi (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, som f.eks. deksametason 16 mg daglig (f.eks. 8 mg 2 ganger daglig) i 3 dager med start én dag før administrering av docetaxel, brukes 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 deksametason 8 mg peroralt gitt 12 timer, 3 timer og 1 time før infusjon av docetaxel (se pkt. 4.4).

Docetaxel 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 for 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 en 1-ukes hvileperiode. Se preparatomtalen for kapecitabin for utregning av kapecitabindosen i henhold til arealet av kroppsoverflaten.

Ikke-småcellet lungekreft

Hos pasienter som ikke tidligere har fått kjemoterapi for 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 platinabasert 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 gis 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 lokalavansert 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 5 dager. Dette regimet administreres hver 3. uke i 4 sykluser. Etter kjemoterapi bør pasientene få radioterapi.
- Induksjonsbehandling med kjemoterapi etterfulgt av kjemoradioterapi (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 3. uke i 3 sykluser. Etter kjemoterapi bør pasientene få kjemoradioterapi.

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

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 én uke, alvorlige eller kumulative hudreaksjoner eller alvorlig perifer nevropati under docetaxelbehandling, bør dosen reduseres fra 100 mg/m² til 75 mg/m² og/eller fra 75 til 60 mg/m². Hvis pasienten fortsetter å få disse reaksjonene 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 cyklofosfamid (TAC). Pasienter som får febril nøytropeni og/eller nøytrophen infeksjon bør få redusert docetaxeldosen til 60 mg/m² i alle påfølgende sykluser (se pkt. 4.4 og 4.8). Pasienter som opplever stomatitt grad 3 eller 4 bør 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 febrile 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 for kapecitabin for endring av kapecitabindosen.
- Hos pasienter som utvikler første forekomst av toksisitet grad 2 som vedvarer til tidspunkt for neste docetaxel/kapecitabinbehandling, skal behandlingen utsettes til toksisiteten er diagnostisert som grad 0-1, for så å starte opp igjen med 100% av den opprinnelige dosen.
- Hos pasienter som utvikler 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 preparatomtalen for trastuzumab.

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 docetaxeldosen reduseres fra 75 til 60 mg/m². Hvis påfølgende episoder med komplisert nøytropeni oppstår, skal docetaxeldosen reduseres fra 60 til 45 mg/m². Ved trombocytopeni grad 4 skal docetaxeldosen reduseres fra 75 til 60 mg/m². Pasienter bør ikke behandles med nye sykluser med docetaxel 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 toksisitet hos pasienter som behandles med docetaxel i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil (5-FU):

Toksisitet	Dosejusteringer
Diaré grad 3	Første episode: reduser 5-FU-dosen med 20%. Andre episode: reduser docetaxeldosen med 20%.
Diaré grad 4	Første episode: reduser docetaxeldosen 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 docetaxeldosen med 20%.
Stomatitt/mukositt grad 4	Første episode: 5-FU gis ikke under noen av de påfølgende sykluser. Andre episode: reduser docetaxeldosen med 20%.

Se de korresponderende preparatomtalene for dosejusteringer av cisplatin og 5-fluorouracil.

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 (f.eks. dag 6-15).

Spesielle pasientpopulasjoner

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 normalverdi (ULN) og samtidig forhøyet alkalisk fosfatase >2,5 ganger øvre normalverdi, er anbefalt dose docetaxel 75 mg/m² (se pkt. 4.4 og 5.2). Hos pasienter med forhøyet serumbilirubin >ULN og/eller ASAT og ALAT >3,5 ganger øvre normalverdi og samtidig alkalisk fosfatase >6 ganger øvre normalverdi, kan dosereduksjon ikke anbefales, og docetaxel bør ikke gis med mindre det er strengt indisert. Pasienter med ALAT og/eller ASAT >1,5×ULN forbundet med alkalisk fosfatase >2,5×ULN, og bilirubin >1×ULN ble ekskludert i den pivotale studien for kombinasjonsbehandling med cisplatin og 5-fluorouracil ved adenokarsinom i ventrikkel. 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.

Pediatrik populasjon

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

Det er ingen klinisk relevant bruk av docetaxel hos den pediatrike populasjonen for indikasjonene brystkreft, ikke-småcellet lungekreft, prostatakreft, ventrikkelkarsinom og hode og halskreft, ikke inkludert type II og III lavt differensiert nasofaryngealt karsinom.

Eldre

Basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse, foreligger det ingen spesielle doseringsanbefalinger hos eldre. Ved kombinasjonsbehandling med kapecitabin hos pasienter som er 60 år eller eldre, er det anbefalt at startdosen med kapecitabin reduseres til 75% (se preparatomtalen for 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 for 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), slik som deksametason 16 mg daglig (f.eks. 8 mg 2 ganger daglig) i 3 dager med start én dag før administrering av docetaxel, redusere insidens og alvorlighetsgrad av væskeretensjon og alvorlighetsgrad av hypersensitivitetsreaksjoner.

Premedisinering ved prostatakreft er deksametason 8 mg peroralt gitt 12 timer, 3 timer og 1 time før infusjon av docetaxel (se pkt. 4.2).

Hematologi

Nøytropeni er den hyppigste 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 hos alle pasienter som får docetaxelbehandling. Pasientene bør få ny behandlingskur når antall nøytrofile igjen er ≥ 1500 celler/mm³ (se pkt. 4.2).

Ved uttalt nøytropeni under docetaxelbehandling (<500 celler/ mm^3 med varighet på syv dager eller mer), anbefales dosereduksjon i påfølgende behandlingssykler 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 nøytrophen infeksjon 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 nøytrophen infeksjon). Pasienter som gis TCF skal overvåkes nøye (se pkt. 4.2 og 4.8).

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

Hypersensitivitetsreaksjoner

Pasientene bør overvåkes nøye for hypersensitivitetsreaksjoner, spesielt under første og andre infusjon. Hypersensitivitetsreaksjoner kan oppstå få minutter etter infusjonsstart av docetaxel, og utstyr for behandling av hypotensjon og bronkospasme bør derfor være 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 docetaxel og igangsetting av adekvat behandling. Pasienter som har utviklet alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner må ikke gis nye behandlingssykler med docetaxel.

Hudreaksjoner

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

Væskeretensjon

Pasienter med alvorlig væskeretensjon slik som pleural effusjon, perikardial effusjon og ascites bør overvåkes nøye.

Respiratoriske lidelser

Akutt respiratorisk distress-syndrom, interstitiell pneumoni/pneumonitt, interstitiell lungesykdom, lungefibrose og respirasjonssvikt har blitt rapportert og kan være forbundet med fatalt utfall. Tilfeller av strålingspneumonitt har blitt rapportert hos pasienter som samtidig får strålebehandling. Dersom nye lungesyntomer utvikles eller forverres, bør pasienten overvåkes nøye, undersøkelser iverksettes umiddelbart 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 gjenoppta docetaxelbehandling må vurderes nøye.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Pasienter behandlet med docetaxel 100 mg/m^2 som monoterapi og som har serum transaminasenivåer (ALAT og/eller ASAT) $>1,5$ ganger øvre normalverdi og samtidig serum alkalisk fosfatase-nivåer $>2,5$ ganger øvre normalverdi, har økt risiko for å utvikle alvorlige bivirkninger som toksisk død, inkludert sepsis og potensielt fatale gastrointestinale blødninger, febril nøytropeni, infeksjoner, trombocytopeni, stomatitt og asteni. Anbefalt dose docetaxel er derfor 75 mg/m^2 hos pasienter med forhøyede leverfunksjonstester. Leververdier bør måles før oppstart av behandling samt før hver behandlingssyklus (se pkt. 4.2).

Hos pasienter med serumbilirubin > øvre normalverdi og/eller ASAT/ALAT >3,5 ganger øvre normalverdi og samtidig forhøyelse av alkalisk fosfatase >6 ganger øvre normalverdi, kan dosereduksjon ikke anbefales, og docetaxel bør ikke brukes med mindre det er strengt indisert. Pasienter med ALAT og/eller ASAT >1,5×ULN forbundet med alkalisk fosfatase >2,5×ULN, og bilirubin >1×ULN ble ekskludert i den pivotale studien for kombinasjonsbehandling med cisplatin og 5-fluorouracil ved adenokarsinom i ventrikkel. For disse pasientene kan ingen dosereduksjoner anbefales, og docetaxel skal ikke gis med mindre det er strengt indisert. Det foreligger ingen data for pasienter med nedsatt leverfunksjon som er behandlet med docetaxel i kombinasjon for de andre indikasjonene.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Det foreligger ingen data for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon som er behandlet med docetaxel.

Nervesystemet

Ved utvikling av alvorlig perifer nevrotoksisitet er det nødvendig å redusere dosen (se pkt. 4.2).

Hjertetoksisitet

Hjertesvikt er observert hos pasienter som har fått docetaxel i kombinasjon med trastuzumab, spesielt etter antracyklinholdig kjemoterapi (doksorubicin eller epirubicin). Hjertesvikten kan være moderat til alvorlig og har vært forbundet med dødsfall (se pkt 4.8).

Pasienter som er kandidater for behandling med docetaxel i kombinasjon med trastuzumab, må utredes med hensyn til hjertefunksjon før behandlingsstart. Hjertefunksjonen må overvåkes under behandling (f.eks. hver tredje måned) for å identifisere pasienter som kan utvikle nedsatt hjertefunksjon. For ytterligere detaljer, se preparatomtalen for trastuzumab.

Øyesykdommer

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

Annet

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

Samtidig bruk av docetaxel 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

Hos pasienter som får komplisert nøytropeni (langvarig nøytropeni, febril nøytropeni eller infeksjon), 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 som skal utredes og behandles umiddelbart.

Hjertesvikt med stuvning (CHF)

Pasienter må overvåkes med hensyn til symptomer på hjertesvikt med stuvning under behandlingen 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 pasienter som får behandling med docetaxel, doksorubicin og cyklofosfamid (TAC), 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/risikoforhold for TAC hos pasienter med 4+ lymfeknuter fullstendig klarlagt i den endelige analysen (se pkt. 5.1).

Eldre

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

Av 333 pasienter behandlet med docetaxel hver tredje uke i en studie av prostatakreft, var 209 pasienter 65 år eller eldre og 68 pasienter 75 år eller eldre. Hos pasienter som ble behandlet med docetaxel hver tredje uke, var insidensen av behandlingsrelaterte neglebivirkninger $\geq 10\%$ høyere hos pasienter 65 år eller eldre sammenlignet med yngre pasienter. Insidensen 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 docetaxel i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil i studien med ventrikkelfrekst, 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 yngre pasienter. Forekomsten av følgende bivirkninger (alle alvorlighetsgrader): døsighet, stomatitt, infeksjoner som følge av nøyttropeni var $\geq 10\%$ høyere hos pasienter som var 65 år eller eldre sammenlignet med yngre pasienter. Eldre personer som får behandling med TCF skal overvåkes nøye.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder 50 volumprosent etanol (alkohol), dvs. inntil 3,95 g per hetteglass, tilsvarende 100 ml øl eller 40 ml vin per hetteglass.

Skadelig for personer som lider av alkoholisme.

Må tas med i betraktningen hos kvinner som er gravide eller som ammer, barn, høyrisikogrupper som pasienter med leversykdom eller ved epilepsi.

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

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Studier *in vitro* har vist at metabolismen av docetaxel kan modifiseres ved samtidig administrering av forbindelser som induserer, hemmer eller metaboliseres (og hemmer dermed enzymet kompetitivt) via cytokrom P450-3A, som for eksempel ciklosporin, ketokonazol og erytromycin. Forsiktighet skal derfor utvises ved samtidig behandling med docetaxel og slike legemidler på grunn av risiko for en betydelig interaksjon.

I kombinasjon med CYP3A4-hemmere kan forekomsten av bivirkninger ved bruk av docetaxel øke pga. redusert metabolisme. Hvis samtidig bruk av en sterk CYP3A4 hemmer (f.eks. ketokonazol, itraconazol, klaritromycin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakinavir, telitromycin og

vorikonazol) ikke kan unngås, kreves nøye klinisk oppfølging, og justering av docetaxeldosen kan være nødvendig under behandling med sterke CYP3A4-hemmere (se pkt. 4.4). I en farmakokinetisk studie med 7 pasienter, førte samtidig administrering av docetaxel og den sterke CYP3A4-hemmeren ketokonazol til en signifikant reduksjon i clearance av docetaxel på 49 %.

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

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

Farmakokinetikken til docetaxel, doksorubicin og cyklofosfamid ble ikke påvirket ved samtidig administrering. Begrensede data fra en enkelt ukontrollert studie tyder på en interaksjon mellom docetaxel og karboplatin. Clearance av karboplatin var økt med ca. 50% i kombinasjon med docetaxel sammenlignet med tidligere rapporterte verdier for karboplatin monoterapi.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen informasjon ved bruk av docetaxel hos gravide kvinner. Docetaxel er vist å være både embryotoksisk og føtotoksisk hos kanin og rotte samt å redusere fertiliteten hos rotte. Som for andre cytostatika, kan docetaxel forårsake skade på fosteret hvis det gis til gravide kvinner. Docetaxel skal derfor ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig.

Kvinner i fertil alder som får docetaxel bør rådes til å ikke bli gravide, og oppfordres til å informere behandlende lege umiddelbart hvis dette oppstår.

Amming

Docetaxel er en lipofil substans, men det er ikke kjent om det utskilles i morsmelk hos mennesker. På grunn av fare for bivirkninger hos diende spedbarn, må amming derfor avbrytes så lenge behandlingen med docetaxel pågår.

Prevensjon hos kvinner og menn

Sikker prevensjon skal benyttes under behandling.

Fertilitet

I ikke-kliniske forsøk har docetaxel vist gentoksiske effekter og kan påvirke mannlig fertilitet (se pkt. 5.3). Menn som behandles med docetaxel rådes derfor til å ikke befrukte en kvinne under og inntil 6 måneder etter behandling, og de bør søke råd om konservering 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 docetaxel er hentet fra følgende materiale:

- 1312 og 121 pasienter som fikk henholdsvis 100 mg/m² og 75 mg/m² docetaxel som monoterapi.

- 258 pasienter som fikk docetaxel i kombinasjon med doksorubicin.
- 406 pasienter som fikk docetaxel i kombinasjon med cisplatin.
- 92 pasienter som fikk docetaxel i kombinasjon med trastuzumab.
- 255 pasienter som fikk docetaxel i kombinasjon med kapecitabin.
- 332 pasienter som fikk docetaxel i kombinasjon med prednison eller prednisolon (klinisk viktige behandlingsrelaterte bivirkninger er oppført).
- 1276 pasienter (744 og 532 i henholdsvis TAX 316 og GEICAM 9805) som fikk docetaxel i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosfamid (klinisk viktige behandlingsrelaterte bivirkninger er oppført).
- 300 pasienter med adenokarsinom i ventrikkelen (221 pasienter i fase III av studien og 79 pasienter i fase II av studien) som fikk docetaxel i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil (klinisk viktige behandlingsrelaterte bivirkninger er oppført).
- 174 og 251 pasienter med kreft i hode og hals som fikk docetaxel i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil (klinisk viktige behandlingsrelaterte bivirkninger er oppført).

Disse bivirkningene er beskrevet ved bruk av NCI Common Toxicity Criteria (grad 3=G3, grad 3-4=G3/4, grad 4=G4), og termer i henhold til COSTART og MedDRA. 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 ($\geq 1/10000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ukjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

De hyppigst rapporterte bivirkningene av docetaxel gitt alene er: nøytropeni (som var reversibel og ikke kumulativ, nadir inntraff etter en mediantid på 7 dager og median varighet av alvorlig nøytropeni (< 500 celler/ mm^3) var 7 dager), anemi, alopesi, kvalme, oppkast, stomatitt, diaré og asteni. Alvorligheten av bivirkningene av docetaxel kan øke når docetaxel gis i kombinasjon med andre kjemoterapeutiske legemidler.

For kombinasjon med trastuzumab, er bivirkninger (alle alvorlighetsgrader) rapportert hos $\geq 10\%$. Det var økt insidens av alvorlige bivirkninger (40% vs. 31%) og bivirkninger av grad 4 (34% vs. 23%) hos pasienter behandlet med trastuzumabkombinasjonen sammenlignet med docetaxel som monoterapi.

For kombinasjon med kapecitabin, er de hyppigst rapporterte behandlingsrelaterte bivirkningene ($\geq 5\%$) i en fase III-studie med brystkreftpasienter hvor antracyklinbehandling hadde sviktet presentert (se preparatomtalen for kapecitabin).

Følgende bivirkninger observeres ofte ved bruk av docetaxel:

Forstyrrelser i immunsystemet:

Hypersensitivitetsreaksjoner oppstår vanligvis innen få minutter etter start av infusjon med docetaxel, og er vanligvis lette til moderate. De hyppigst rapporterte symptomene var rødme, utslett med eller uten kløe, tetthet i brystet, ryggsmerte, dyspné og feber eller frysninger. Alvorlige reaksjoner ble 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 eller smerte, inkludert svie. Nevromotoriske hendelser er hovedsakelig karakterisert ved svakhet.

Hud- og underhudssykdommer:

Reversible hudreaksjoner er sett, og disse ble vanligvis vurdert å være milde til moderate. Reaksjonene ble karakterisert ved utslett, inkludert lokaliserte erupsjoner hovedsakelig på føtter og hender (inkludert alvorlig hånd-fotsyndrom), men også på armer, i ansiktet eller på thorax, ofte forbundet med kløe. Erupsjoner oppstår vanligvis innen én uke etter infusjon med docetaxel. Mindre hyppige, alvorlige symptomer i form av erupsjoner etterfulgt av hudavskalling er rapportert, men disse

fører sjelden til opphold eller seponering av docetaxelbehandling (se pkt. 4.2 og 4.4). Alvorlige neglesykdommer karakteriseres ved hypo- eller hyperpigmentering og enkelte ganger ved smerte og onykolyse.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Reaksjoner på infusjonsstedet var vanligvis milde og omfattet hyperpigmentering, inflammasjon, rødhet eller tørrhet i huden, flebitt, ekstravasering og hevelser i venen.

Væskeretensjon inkluderer hendelser som perifert ødem og mer sjeldent pleural effusjon, perikardial effusjon, ascites og vektøkning. Det perifere ødemet starter vanligvis i nedre ekstremiteter og kan bli generalisert med en vektøkning på 3 kg eller mer. Væskeretensjon er kumulativ i insidens og alvorlighetsgrad (se pkt. 4.4.).

Liste i tabellform over bivirkninger for docetaxel 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%)	Infeksjon forbundet 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		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi		
Nevrologiske sykdommer	Perifer sensorisk nevropati (G3: 4,1%) Perifer motorisk nevropati (G3/4: 4%) Dysgeusi (alvorlig: 0,07%)		
Hjertesykdommer		Arytmier (G3/4: 0,7%)	Hjertesvikt
Karsykdommer		Hypotensjon Hypertensjon Blødninger	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné (alvorlig: 2,7%)	Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Gastrointestinale sykdommer	Stomatitt (G3/4: 5,3%) Diaré (G3/4: 4%) Kvalme (G3/4: 4%) Oppkast (G3/4: 3%)	Forstoppelse (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%) Neglsykdom (alvorlig: 2,6%)		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi (alvorlig: 1,4%)	Artralgi	

MedDRA organklasser	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger	Mindre vanlige bivirkninger
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Væskeretensjon (alvorlig: 6,5%) Asteni (alvorlig: 11,2%) Smerter	Reaksjoner på infusjonsstedet Brystsmerter uten relasjon til hjertet (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 docetaxel 100 mg/m² som monoterapi ved brystkreft

Sykdommer i blod eller lymfatiske organer

Sjeldne: blødninger forbundet 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 alopeci som var irreversibelt ved studien 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 (i området 0-42 uker). Moderat og alvorlig væskeretensjon oppstod 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). Dette er imidlertid rapportert tidlig i behandlingen hos enkelte pasienter.

Liste i tabellform over bivirkninger for docetaxel 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		Arytmier (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%)	Forstoppelse

MedDRA organklasser	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi Hudreaksjoner (G3/4: 0,8%)	Neglsykdom (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 docetaxel 75 mg/m² i kombinasjon med doksorubicin ved brystkreft

MedDRA organklasser	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger	Mindre vanlige bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjon (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%) Forstoppelse		
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi Neglsykdom (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%) Smerter	Reaksjoner på infusjonsstedet	
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 docetaxel 75 mg/m² i kombinasjon med cisplatin ved ikke-småcellet lungekreft:

MedDRA organklassesystem	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger	Mindre vanlige bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjon (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		Arytmi (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%)	Forstoppelse	
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi Neglsydom (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 docetaxel 100 mg/m² i kombinasjon med trastuzumab ved brystkreft

MedDRA organklassesystem	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni (G3/4: 32%) Febril nøytropeni (inkludert nøytropeni forbundet med feber og bruk av antibiotika) eller nøytropen sepsis	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi	

MedDRA organklasser	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger
Psykiatriske lidelser	Insomni	
Nevrologiske sykdommer	Parestesi, hodepine, dysgeusi, hypoestesi	
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, forstoppelse, stomatitt, dyspepsi, abdominale smerter	
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi, erytem, utslett, neglsykdom	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi, artralgi, smerter i ekstremiteter, skjelettsmerter, ryggsmerte	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni, perifert ødem, feber, fatigue, betennelse i slimhinner, smerter, influensalignende symptomer, brystsmerte, frysninger	Letargi
Undersøkelser	Vektøkning	

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

Hjertesykdommer

Symptomatisk hjertesvikt er rapportert hos 2,2% av pasientene som fikk docetaxel i kombinasjon med trastuzumab, sammenlignet med 0% hos pasientene som fikk docetaxel alene. Av pasientene som fikk docetaxel i kombinasjon med trastuzumab hadde 64% fått et antracyklin som adjuvant behandling sammenlignet med 55% av pasientene som fikk docetaxel som monoterapi.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Svært vanlige: Pasienter som fikk trastuzumab og docetaxel hadde økt hematologisk toksisitet sammenlignet med pasienter som kun fikk docetaxel (grad 3/4 nøytropeni 32% vs. 22% ved bruk av NCI-CTC kriterier). Dette er sannsynligvis et underestimat siden 100 mg/m² docetaxel som monoterapi er kjent å gi nøytropeni hos 97% av pasientene, 76% grad 4, basert på nadir blodverdi. Insidensen av febril nøytropeni/nøytrope sepsis var også økt hos pasienter som ble behandlet med trastuzumab pluss docetaxel (23% vs. 17% hos pasienter behandlet med docetaxel alene).

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

MedDRA organklasser	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Peroral candida (G3/4: <1%)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni (G3/4: 63%) Anemi (G3/4: 10%)	Trombocytopeni (G3/4: 3%)

MedDRA organklasser	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi (G3/4: 1%) Redusert matlyst	Dehydrering (G3/4: 2%)
Nevrologiske sykdommer	Dysgeusi (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%) Epistakse (G3/4: <1%)
Gastrointestinale sykdommer	Stomatitt (G3/4: 18%) Diaré (G3/4: 14%) Kvalme (G3/4: 6%) Oppkast (G3/4: 4%) Forstoppelse (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%) Neglsykdom (G3/4: 2%)	Dermatitt Erytematøst utslett (G3/4: <1%) Misfarging av negler Onkolyse (G3/4: 1%)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi (G3/4: 2%) Artralgi (G3/4: 1%)	Smerter i ekstremiteter (G3/4: <1%) Ryggsmerter (G3/4: 1%)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Astemi (G3/4: 3%) Fever (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 docetaxel 75 mg/m² i kombinasjon med prednison eller prednisolon ved prostatakreft:

MedDRA organklasser	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger
Infeksiøse eller parasittære sykdommer	Infeksjon (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%) Dysgeusi (G3/4: 0%)	Perifer motorisk nevropati (G3/4: 0%)
Øyesykdommer		Økt tårevæskeutskillelse (G3/4: 0,6%)

MedDRA organklasser	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger
Hjertesykdommer		Nedsatt venstre ventrikkelfunksjon (G3/4: 0,3%)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Epistakse (G3/4: 0%) Dyspnè (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 Neglsykdom (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 docetaxel 75 mg/m² i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosfamid 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	Infeksjon (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	Dysgeusi (G3/4: 0,6%) Perifer sensorisk nevropati (G3/4: <0,1%)	Perifer motorisk nevropati (G3/4: 0%)	Synkope (G3/4: 0%) Nevrotoksisitet (G3/4: 0%) Somnolens (G3/4: 0)
Øyesykdommer	Konjunktivitt (G3/4: <0,1%)	Økt tårevæskeutskillelse (G3/4: <0,1%)	
Hjertesykdommer		Arytmi (G3/4: 0,2%)	
Karsykdommer	Hetetokter (G3/4: 0,5%)	Hypotensjon (G3/4: 0%) Flebitt (G3/4: 0%)	Lymfødem (G3/4: 0%)

MedDRA organklasser	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger	Mindre vanlige bivirkninger
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%)	Gastrointestinale sykdommer
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi (vedvarende: <3%) Hudreaksjoner (G3/4: 0,6%); Neglsykdom (G3/4: 0,4%)		Hud- og underhudssykdommer
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi (G3/4: 0,7%) Artralgi (G3/4: 0,2%)		Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Amenoré (G3/4: ikke relevant)		Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni (G3/4: 10,0%) Feber (G3/4: ikke relevant) Perifert ødem (G3/4: 0,2%)		Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet
Undersøkelser		Vektøkning (G3/4: 0%) Vektreduksjon (G3/4: 0,2%)	Undersøkelser

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger for adjuvant behandling med docetaxel 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 med perifer sensorisk nevropati ved avslutningen av kjemoterapi i studien av lymfeknutepositiv brystkreft (TAX316).

Hjertesykdommer

I TAX316-studien fikk 26 pasienter (3,5%) i TAC-armen og 17 pasienter (2,3%) i FAC-armen hjertesvikt med stuvning (CHF). 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 på grunn av 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 amenoré 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 lymfødem 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 tilfeller ble rapportert hos pasienter som fikk fluorouracil, doksorubicin og cyklofosfamid. Ingen pasienter ble diagnostisert med myelodysplastisk syndrom i noen av behandlingsgruppene.

Nøytropene komplikasjoner

Tabellen under viser at insidensen 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 av 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 docetaxel 75 mg/m² i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil ved adenokarsinom i ventrikkelen

MedDRA organklasser	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	

MedDRA organklasser	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger
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		Arytmi (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%)	Forstoppelse (G3/4: 1,0%) Gastrointestinal smerte (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%) Neglsykdom (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 docetaxel 75 mg/m² i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil ved adenokarsinom i ventrikkelen

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Febril nøyтроpeni og nøyтроpen infeksjon oppstod hos henholdsvis 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 nøyтроpeni og nøyтроpen infeksjon oppstod hos henholdsvis 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 docetaxel 75 mg/m² i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil ved kreft i hode og hals

- Induksjonsskjemoterapi etterfulgt av radioterapi (TAX 323)

MedDRA organklasser	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger	Mindre vanlige bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjon (G3/4: 6,3%) Nøyтроpen infeksjon		
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)		Kreftsmerte (G3/4: 0,6%)	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøyтроpeni (G3/4: 76,3%) Anemi (G3/4: 9,2%) Trombocytopeni (G3/4: 5,2%)	Febril nøyтроpeni	
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet (ingen alvorlig)	

MedDRA organklasser	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger	Mindre vanlige bivirkninger
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi (G3/4: 0,6%)		
Nevrologiske sykdommer	Dysgeusi/parosmi Perifer sensorisk nevropati (G3/4: 0,6%)	Svimmelhet	
Øyesykdommer		Økt tårevæskeutskillelse Konjunktivitt	
Sykdommer i øre og labyrint		Nedsatt hørsel	
Hjertesykdommer		Myokardiskemi (G3/4: 1,7%)	Arytmi (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%) Oppkast (G3/4: 0,6%)	Forstoppelse Øsofagitt/dysfagi/smerter ved svelging (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	

- Induksjonskjemoterapi etterfulgt av kjemoradioterapi (TAX 324)

MedDRA organsystemklasse	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger	Mindre vanlige bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjon (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%)		

MedDRA organsystemklasse	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger	Mindre vanlige bivirkninger
Nevrologiske sykdommer	Dysgeusi/parosmi (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		Arytmi (G3/4: 2,0%)	Myokard iskemi
Karsykdommer			Venøse lidelser
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%). Forstoppelse (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: 4,0%) 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	Vekttap		Vektøkning

Erfaring etter markedsføring

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

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

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Beinmargssuppresjon og andre hematologiske bivirkninger er rapportert. Disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC), ofte i forbindelse med sepsis eller multiorgansvikt, er rapportert.

Forstyrrelser i immunsystemet

Noen tilfeller av anafylaktisk sjokk, enkelte ganger fatale, er rapportert.

Nevrologiske sykdommer

Sjeldne tilfeller av kramper eller forbigående tap av bevissthet har vært observert ved administrering av docetaxel. I enkelte tilfeller har disse reaksjonene oppstått under infusjon av legemidlet.

Øyesykdommer

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

Sykdommer i øre og labyrint

Ototoksisitet, nedsatt hørsel eller hørselstap er rapportert i sjeldne tilfeller.

Hjertesykdommer

Myokardinfarkt er rapportert i sjeldne tilfeller.

Karsykdommer

Venøs tromboemboli er rapportert i sjeldne tilfeller.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Akutt respiratorisk distress-syndrom og tilfeller av interstitiell pneumoni/pneumonitt, interstitiell lungesykdom, lungefibrose og respirasjonssvikt, enkelte ganger fatale, er rapportert i sjeldne tilfeller. Sjeldne tilfeller av strålingsindusert pneumonitt er rapportert hos pasienter som samtidig får radioterapi.

Gastrointestinale sykdommer

Sjeldne tilfeller av dehydrering som følge av gastrointestinale hendelser, gastrointestinal perforasjon, iskemisk kolitt, kolitt og nøytrophen enterokolitt er rapportert. Ileus og intestinal obstruksjon er rapportert i sjeldne tilfeller.

Sykdommer i lever og galleveier

Svært sjeldne tilfeller av hepatitt er rapportert, i enkelte tilfeller fatale og da hovedsakelig hos pasienter med allerede eksisterende leversykdom.

Hud- og underhudssykdommer

Kutan lupus erythematosus og bulløse erupsjoner som erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse er rapportert i svært sjeldne tilfeller med docetaxel. I enkelte tilfeller kan andre medvirkende faktorer ha bidratt til utviklingen av disse effektene. Sklerodermalignende endringer, vanligvis med forutgående perifert lymfødem, er rapportert med docetaxel. Tilfeller av vedvarende alopeci er rapportert.

Sykdommer i nyre og urinveier

Nedsatt nyrefunksjon og nyresvikt er rapportert. I ca. 20 % av disse 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 i sjeldne tilfeller rapportert. Væskeretensjon har ikke vært ledsaget av akutte episoder med oliguri eller hypotensjon. Dehydrering og lungeødem er i sjeldne tilfeller rapportert.

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 antidot ved overdosering av docetaxel. 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 beinmargssuppresjon, perifer nevrotoksisitet og mukositt. Pasientene bør behandles med G-CSF så snart som mulig etter at overdoseringen er oppdaget. Andre egnede symptomlindrende tiltak bør iverksettes ved behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, taxaner, ATC Kode: L01C D02

Virkemåte

Docetaxel er et antineoplastisk middel som virker ved å fremme stabiliseringen av tubulin til mikrotubuli og hemmer nedbrytning av mikrotubuli, noe som gir en markant reduksjon i mengden fritt tubulin. Bindingen av docetaxel til mikrotubuli påvirker ikke antall protofilamenter.

Det er vist at docetaxel bryter opp det mikrotubulære nettverket som er avgjørende for cellens funksjoner under mitosen og i interfasen *in vitro*.

Farmakodynamiske effekter

Docetaxel har vist cytotoxisk effekt mot ulike murine og humane tumorcellelinjer og mot humane tumorceller fra operasjonspreparater i klonogene tester *in vitro*. Det oppnås stabile høye konsentrasjoner av docetaxel intracellulært. I tillegg er det vist at docetaxel er aktivt overfor enkelte, men ikke alle, cellelinjer med overekspresjon av p-glykoprotein, som kodes av genet for multiresistens. *In vivo* er docetaxel uavhengig av infusjonsregime, og har et bredt spekter av antitumoraktivitet i eksperimentelle tumormodeller av murin og human opprinnelse.

Klinisk effekt og sikkerhet

Brystkreft

Docetaxel i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosamid: adjuvant behandling

Pasienter med operabel lymfeknutepositiv brystkreft (TAX 316)

Data fra en multisenter, åpen, randomisert studie støtter bruk av docetaxel som adjuvant behandling hos pasienter med operabel lymfeknutepositiv brystkreft i aldersgruppen 18-70 år med Karnofsky funksjonstilstand $\geq 80\%$. Etter stratifisering i henhold til antall positive lymfeknuter (1-3, 4+), ble 1491 pasienter randomisert til behandling med enten docetaxel 75 mg/m^2 gitt 1 time etter doksorubicin 50 mg/m^2 og cyklofosamid 500 mg/m^2 (TAC-arm), eller til doksorubicin 50 mg/m^2 etterfulgt av fluorouracil 500 mg/m^2 og cyklofosamid 500 mg/m^2 (FAC-arm). Begge regimer ble gitt én gang hver tredje uke i 6 sykluser. Docetaxel ble administrert som en 1-times infusjon, mens alle andre legemidler ble gitt som intravenøs bolus på dag 1. G-CSF ble gitt som sekundærprofylakse til pasienter som fikk komplisert nøytropeni (febril nøytropeni, langvarig nøytropeni eller infeksjoner). 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. Etter siste kjemoterapikur fikk pasienter i begge armene med positiv østrogen- og/eller progesteronreseptorstatus tamoksifen 20 mg daglig i inntil 5 år. Adjuvant radioterapi ble forskrevet i henhold til retningslinjene ved de aktuelle institusjonene og ble gitt til 69% av pasientene som fikk TAC og 72% av pasientene som fikk FAC.

To interimanalyser og én avsluttende analyse ble utført. Den første interimanalysen var planlagt foretatt 3 år etter den datoen da halvparten av pasientene var inkludert. Den andre interimanalysen ble foretatt etter at totalt 400 DFS (Disease Free Survival) -hendelser var rapportert, noe som førte til en median oppfølgingstid på 55 måneder. Den avsluttende analysen ble foretatt da alle pasientene hadde gjennomført 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.

En avsluttende analyse ble utført med en faktisk median oppfølgingstid på 96 måneder. Signifikant forlenget sykdomsfri overlevelse ble påvist i TAC-armen sammenlignet med FAC-armen. Insidensen

av tilbakefall ved 10 år var redusert hos pasienter som fikk TAC sammenlignet med pasienter som fikk FAC (henholdsvis 39% versus 45%), dvs. en absolutt risikoreduksjon på 6% ($p=0,0043$). Total overlevelse ved 10 år var også signifikant høyere med TAC sammenlignet med FAC (henholdsvis 76% versus 69%), dvs. en absolutt reduksjon av risiko for død på 7% ($p=0,002$). Da nytten observert hos pasienter med 4+ lymfeknuder ikke var statistisk signifikant for DFS og OS, ble ikke positivt nytte/risikoforhold for TAC hos pasienter med 4+ lymfeknuder fullstendig klarlagt i den endelige analysen.

Samlet viser studieresultatene et positivt nytte/risikoforhold for TAC sammenlignet med FAC.

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

Subpopulasjon	Antall pasienter	Sykdomsfri overlevelse			Total overlevelse		
		“Hazard ratio”*	95% KI (konfidensintervall)	p=	“Hazard ratio”*	95% KI	p=
Antall lymfeknuder 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

*et “hazard ratio” <1 indikerer at TAC er forbundet med forlenget sykdomsfri overlevelse og total overlevelse sammenlignet med FAC.

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

Data fra en multisenter, åpen, randomisert studie støtter bruk av docetaxel som adjuvant behandling hos pasienter med operabel lymfeknudenegativ brystkreft kvalifisert for kjemoterapi. 1060 pasienter ble randomisert til enten docetaxel 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 lymfeknudenegativ brystkreft med høy risiko for tilbakefall i henhold til 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 én gang hver 3. uke i 6 sykluser. Docetaxel 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. Insidensen 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 tamoksifen 20 mg én gang daglig i inntil 5 år. Adjuvant radioterapi ble gitt i henhold til retningslinjene ved de aktuelle institusjonene, 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 (hazardratio = 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 (hazardratio =

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 (hazardratio= 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 (hazardratio = 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 i henhold til 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)

Subpopulasjon	Antall pasienter i TAC-gruppen	Sykdomsfri overlevelse	
		Hazardratio*	95% KI
Total	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			
Negativ	195	0,7	0,45-1,1
Positiv	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

* en hazardratio (TAC/FAC) mindre enn 1 tyder på at TAC er forbundet med lenger sykdomsfri overlevelse sammenlignet med FAC.

Eksplorativ analyse av undergruppene for sykdomsfri overlevelse hos pasienter som oppfyller 2009 St. Gallenkriteriene – (ITT-populasjonen) ble utført og er angitt i tabellen nedenfor

	TAC	FAC	Hazardratio (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

Estimert hazardratio brukte Cox-proporsjonal-hazardmodell med behandlingsgruppe som faktor.

Docetaxel som monoterapi

To randomiserte, sammenlignende fase III-studier ved metastaserende brystkreft med totalt 326 pasienter som hadde sviktet på behandling med alkyleringsmidler og 392 pasienter som hadde sviktet på antracyklinbehandling, fikk docetaxel i anbefalt doseringsregime på 100 mg/m² hver tredje uke.

Hos pasienter som hadde sviktet på alkyleringsmidler, ble docetaxel sammenlignet med doksorubicin 75 mg/m² hver 3. uke. Docetaxel økte responsraten (52% vs. 37%, p=0,01) og tid til respons ble kortere (12 uker vs. 23 uker, p=0,007), uten å påvirke total overlevelsestid (docetaxel 15 måneder vs. doksorubicin 14 måneder, p=0,38) og tid til progresjon (docetaxel 27 uker vs. doksorubicin 23 uker, p=0,54). Tre pasienter (2%) i docetaxelgruppen 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 docetaxel sammenlignet med en kombinasjon av mitomycin C (12 mg/m² hver 6. uke) og vinblastin (6 mg/m² hver 3. uke). Docetaxel økte responsraten (33% vs. 12%, p < 0,0001), forlenget tid til progresjon (19 uker vs. 11 uker, p=0,0004) og forlenget total overlevelse (11 måneder vs. 9 måneder, p=0,01).

I disse to fase III-studiene, var sikkerhetsprofilen for docetaxel i samsvar med sikkerhetsprofilen observert i fase II-studier (se pkt. 4.8).

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

Uten å påvirke det primære endepunktet som var total responsrate (32% vs. 25%, p=0,10), forlenget docetaxel median tid til progresjon (24,6 uker vs. 15,6 uker, p < 0,01) og median overlevelse (15,3 måneder vs. 12,7 måneder, p=0,03).

Flere bivirkninger av grad 3-4 ble observert for docetaxel monoterapi (55,4%) sammenlignet med paklitaxel (23,0%).

Docetaxel i kombinasjon med doksorubicin

I en stor randomisert fase III-studie med 429 tidligere ubehandlede pasienter med metastatisk sykdom, ble doksorubicin 50 mg/m² i kombinasjon med docetaxel 75 mg/m² (AT-arm) sammenlignet med

doksorubicin 60 mg/m² i kombinasjon med cyklofosamid 600 mg/m² (AC-arm). 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 sammenlignet med 46,5% (95% KI: 39,8-53,2) i AC-armen.

I denne studien hadde AT-armen høyere forekomst av alvorlig nøytropeni (90% vs. 68,6%), febril nøytropeni (33,3% vs. 10%), infeksjon (8% vs. 2,4%), diaré (7,5% vs. 1,4%), asteni (8,5% vs. 2,4%) og smerte (2,8% mot 0%) sammenlignet med AC-armen. På den annen side hadde AC-armen høyere insidens av alvorlig anemi (15,8% vs. 8,5%) enn AT-armen, og dessuten høyere insidens av alvorlig hjertetoksisitet: hjertesvikt (3,8% vs. 2,8%), absolutt reduksjon i LVEF $\geq 20\%$ (13,1% vs. 6,1%), absolutt reduksjon i LVEF $\geq 30\%$ (6,2% vs. 1,1%). Død på grunn av toksisitet forekom hos én pasient i AT-armen (kongestiv hjertesvikt) og hos 4 pasienter i AC-armen (1 på grunn av septisk sjokk og 3 på grunn av hjertesvikt med stuvning).

Livskvaliteten, målt via EORTC's spørreskjema, var tilsvarende i begge armene og stabil gjennom behandlingen og oppfølgingsperioden.

Docetaxel i kombinasjon med trastuzumab

Docetaxel i kombinasjon med trastuzumab ble undersøkt som behandling hos pasienter med metastaserende brystkreft der tumorcellene viste økt forekomst av HER2. Pasientene hadde ikke tidligere fått kjemoterapi for metastatisk sykdom. 186 pasienter ble randomisert til behandling med docetaxel (100 mg/m²) med eller uten trastuzumab, 60% av disse hadde tidligere mottatt antracyklinbasert adjuvant kjemoterapi. Docetaxel i kombinasjon med trastuzumab var effektivt uavhengig av om pasienten hadde fått adjuvant behandling med antracykliner tidligere. Den viktigste testmetoden 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. Effekteresultatene er oppsummert i følgende tabell:

Parameter	Docetaxel pluss trastuzumab ¹ n=92	Docetaxel ¹ n=94
Responsrate (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.

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

² Estimert median overlevelse

Docetaxel i kombinasjon med kapecitabin

Data fra en multisenter, randomisert, kontrollert fase III klinisk studie støtter bruk av docetaxel i kombinasjon med kapecitabin 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 docetaxel (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 docetaxel monoterapi (100 mg/m² gitt

som 1-times intravenøs infusjon hver 3. uke). Overlevelse var høyere i kombinasjonsarmen docetaxel + kapecitabin ($p=0,0126$). Median overlevelse var 442 dager (docetaxel + kapecitabin) vs. 352 dager (docetaxel monoterapi). Total objektiv responsrate for alle randomiserte pasienter (utprøvers vurdering) var 41,6% for docetaxel + kapecitabin vs. 29,7% for docetaxel monoterapi, $p=0,0058$. Tid til progresjon var lenger i kombinasjonsarmen docetaxel + kapecitabin ($p<0,0001$). Median tid til progresjon var 186 dager for docetaxel + kapecitabin vs. 128 dager for docetaxel monoterapi.

Ikke-småcellet lungekreft

Pasienter som tidligere har fått kjemoterapi med eller uten radioterapi

I en fase III-studie med tidligere behandlede pasienter, var tid til progresjon (12,3 uker vs. 7 uker) og total overlevelse signifikant lenger for docetaxel ved 75 mg/m² sammenlignet med beste palliative behandling. Ett års overlevelse var også signifikant lengre for docetaxel (40%) sammenlignet med beste palliative behandling (16%). Det var mindre behov for smertestillende legemidler i form av morfin ($p<0,01$), andre analgetika ($p<0,01$), andre sykdomsrelaterte legemidler ($p=0,06$) og radioterapi ($p<0,01$) hos pasienter behandlet med docetaxel 75 mg/m² sammenlignet med pasienter som fikk beste palliative behandling.

Total responsrate var 6,8% hos evaluerbare pasienter, og median varighet av respons var 26,1 uker.

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

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

Overlevelsedata, median tid til progresjon og responsrater for to behandlingsarmer i studien er illustrert i følgende tabell:

	TCis n=408	VCis n=404	Statistisk analyse
Total overlevelse (Primært endepunkt):			
Median overlevelse (måneder)	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]
Responsrate (%):	31,6	24,5	Differanse: 7,1% [95% KI: 0,7; 13,5]

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

Sekundære endepunkt inkluderte forandring av smerte, samlet mål på livskvalitet ved ”EuroQoL-5D”, ”Lung Cancer Symptom Scale” og forandringer i Karnofsky funksjonsnivå. 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 følgende behandlingsarmer:

- Docetaxel 75 mg/m² gitt hver 3. uke over 10 sykler.
- 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 3. uke over 10 sykler.

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

Pasienter som fikk docetaxel hver tredje uke viste signifikant lengre total overlevelse enn pasienter behandlet med mitoksantron. Økningen i overlevelse som ble sett i armen behandlet med ukentlig docetaxel var ikke statistisk signifikant sammenlignet med mitoksantron-kontrollarmen.

Effektendepunkter for docetaxelarmen sammenlignet med kontrollarmen er oppsummert i følgende tabell:

Endepunkt	Docetaxel hver 3. uke	Docetaxel ukentlig	Mitoksantron hver 3. uke
Antall pasienter	335	334	337
Median overlevelse (måneder)	18,9 (17,0-21,2)	17,4 (15,7-19,0)	16,5 (14,4-18,6)
95% KI	0,761	0,912	--
« Hazard ratio »	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
95% KI	0,0094	0,3624	--
p-verdi†*			
Antall pasienter	291	282	300
PSA** responsrate (%)	45,4 (39,5-51,3)	47,9 (41,9-53,9)	31,7 (26,4-37,3)
95% KI	0,0005	<0,0001	--
p-verdi*			
Antall pasienter	153	154	157
Smerte responsrate (%)	34,6 (27,1-42,7)	31,2 (24,0-39,1)	21,7 (15,5-28,9)
95% KI	0,0107	0,0798	--
p-verdi*			
Antall pasienter	141	134	137
Tumor responsrate (%)	12,1 (7,2-18,6)	8,2 (4,2-14,2)	6,6 (3,0-12,1)
95% KI	0,1112	0,5853	--
p-verdi*			

†Stratifisert log rank test

*Terskel for statistisk signifikans=0,0175

**PSA: Prostataspesifikt antigen

Siden docetaxel gitt ukentlig hadde en noe bedre sikkerhetsprofil enn docetaxel gitt hver 3. uke, er det mulig at visse pasienter vil ha nytte av docetaxel gitt ukentlig.

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

Adenokarsinom i ventrikkelen

En åpen, randomisert multisenterstudie ble utført for å vurdere sikkerhet og effekt av docetaxel som behandling hos pasienter med metastatisk adenokarsinom i ventrikkelen, inkludert adenokarsinom i den

gastrosofagale overgangen, som ikke hadde fått kjemoterapi for metastatisk sykdom tidligere. Totalt 445 pasienter med Karnofsky funksjonsnivå (KPS) >70 ble behandlet med enten docetaxel (T) (75 mg/m² på dag 1) i kombinasjon men cisplatin (C) (75 mg/m² på dag 1) og 5-fluorouracil (F) (750 mg/m² daglig i 5 dager) eller cisplatin (100 mg/m² på dag 1) og 5-fluorouracil (1000 mg/m² daglig i 5 dager). En behandlingssyklus varte 3 uker for TCF-armen og i 4 uker for CF-armen. Median antall sykluser per pasient var 6 (i området 1-16) for TCF-armen og 4 (i området 1-12) for CF-armen. Tid til progresjon (TTP) var det primære endepunktet. I TCF-armen var risiko for progresjon redusert med 32,1% og TTP signifikant lenger (p=0,0004). Total overlevelse var også signifikant lenger (p=0,0201) i TCF-armen, med en risikoreduksjon for død på 22,7%. Effekteresultater er oppsummert i følgende tabell:

Effekt av docetaxel i behandling av pasienter med adenokarsinom i ventrikel

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

*Ikke-stratifisert logrank test

Subgruppeanalyser på tvers av alder, kjønn og etnisitet ga konsistent bedre resultater for TCF-armen sammenlignet med CF-armen.

En oppfølgingsanalyse av overlevelse etter en median oppfølgingstid på 41,6 måneder viste ikke lenger signifikant forskjell, selv om TCF-regimet alltid gav bedre resultater, og viste at fordelene av TCF sammenlignet med CF var helt tydelig mellom 18 og 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 funksjonsnivå (p=0,0088) var lenger for pasienter behandlet med TCF sammenlignet med de som ble behandlet med CF.

Kreft i hode og hals

- Induksjonskjemoterapi etterfulgt av radioterapi (TAX323)
Sikkerheten og effekt for docetaxel som 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 lokal avansert SCCHN og WHO funksjonsstatus 0 eller 1, randomisert til én av to behandlingsarmer. Pasientene i docetaxelarmen fikk docetaxel (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 regimet ble gitt hver tredje uke i 4 sykluser hos pasienter hvor det ble sett en viss respons (≥25% reduksjon i målt tumorstørrelse bidimensjonal) etter 2 sykluser. Ved slutten av 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 armen med sammenligningsarmene 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, hos pasienter hvor det etter 2 sykluser ble observert en viss respons ($\geq 25\%$ reduksjon i tumorstørrelse målt bidimensjonalt). Ved slutten av kjemoterapi, med et minimumsintervall på 4 uker og et maksimumsintervall på 7 uker, fikk pasienter med sykdom som ikke progredierte radioterapi i henhold til institusjonelle retningslinjer i 7 uker (PF/RT). Lokal regional radioterapi ble gitt enten med en konvensjonell fraksjon (1,8 Gy-2,0 Gy én gang daglig, 5 dager i uken med en total dose på 66 til 70 Gy) eller akselererte/hyperfraksjonerte radioterapieregimer (to ganger daglig, med et minimum interfraksjonsintervall på 6 timer, 5 dager i uken). Totalt 70 Gy ble anbefalt for akselererte regimer og 74 Gy for hyperfraksjonerte regimer. Kirurgisk reseksjon var tillatt etter kjemoterapi, før eller etter radioterapi. Pasienter i TPF-armen fikk antibiotikaprofylakse med ciprofloksacin 500 mg peroralt to ganger daglig i 10 dager, med start på dag 5 i hver syklus, eller tilsvarende. Det primære endepunktet i denne studien, progresjonfri overlevelse (PFS), var signifikant lenger i TPF-armen sammenlignet med PF-armen, $p=0,0042$ (median PFS: henholdsvis 11,4 vs. 8,3 måneder) med en samlet median oppfølgingstid på 33,7 måneder. Median total overlevelse var også signifikant lenger i favør av TPF-armen sammenlignet med PF-armen (median total overlevelse: henholdsvis 18,6 vs. 14,5 måneder) med 28% reduksjon i risiko for død, $p=0,0128$. Effekteresultater er angitt i tabellen under:

Effekten av docetaxel i induksjonsbehandling av pasienter med inoperabel lokal avansert SCCHN (Intent-to-Treat Analyse)

Endepunkt	Docetaxel+ Cis+5-FU n=177	Cis+5-FU n=181
Median progresjonfri overlevelse (måneder) (95% KI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Justert hazard ratio (95% KI) *p-verdi	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Median overlevelse (måneder) (95% KI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Hazard ratio (95% KI) **p-verdi	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
Best samlet respons på kjemoterapi (%) (95% KI) ***p-verdi	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
Best samlet respons på studiebehandling [kjemoterapi +/- radioterapi] (%) (95% KI) ***p-verdi	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
Median varighet av respons på kjemoterapi ± radioterapi (måneder) (95% KI)	n=128 15,7 (13,4-24,6)	n=106 11,7 (10,2-17,4)
Hazard ratio (95% KI) **p-verdi	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

Et "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)

**Logrank test

*** Chi-square test

Livskvalitetsparametere

Pasienter behandlet med TPF fikk signifikant mindre reduksjon i "Global health score" sammenlignet med dem som ble behandlet med PF ($p=0,01$, ved bruk av EORTC QLQ-C30 skalaen).

Klinisk nytteparametere

TPF var signifikant bedre på 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, sammenlignet med PF.

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

- Induksjonskjemoterapi etterfulgt av kjemoradioterapi (TAX324)

Sikkerhet og effekt for docetaxel som induksjonsbehandling hos pasienter med lokal avansert plateepitelkarsinom i hode og hals (SCCHN) ble evaluert i en randomisert, multisenter, åpen, fase III-studie (TAX324). I denne studien ble 501 pasienter med lokalt avansert SCCHN og 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 målte utelukkende endepunktene overlevelse, og resultat for organbevaring ble ikke formelt 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 over 30 minutter til 3 timer, etterfulgt av 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m² daglig som en kontinuerlig intravenøs infusjon fra dag 1 til dag 4. Syklusen ble gjentatt hver tredje uke i 3 sykluser. Pasienter med ikke-progredierende sykdom fikk kjemoradioterapi (CRT) i henhold til protokoll (TPF/CRT). Pasientene i armen med sammenligningsarmen fikk cisplatin (P) 100 mg/m² som en intravenøs infusjon over 30 minutter til 3 timer på dag 1 etterfulgt av en kontinuerlig intravenøs infusjon med 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m² fra dag 1 til dag 5. Syklusen ble gjentatt hver tredje uke i 3 sykluser. Alle pasienter med ikke-progredierende sykdom fikk CRT i henhold til protokoll (PF/CRT).

Pasienter i begge behandlingsarmene skulle få 7 uker med CRT etter induksjon med kjemoterapi med et minimumsintervall på 3 uker, men ikke senere 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 maksimalt 7 doser. Radioterapi ble gitt med høyspenningsutstyr ved å bruke en daglig fraksjon (2 Gy per dag, 5 dager per uke i 7 uker, med en totaldose på 70-72 Gy). Kirurgi av primærsvulst og/eller i nakken kunne vurderes på alle tidspunkter etter fullført CRT. Alle pasientene i docetaxelarmen fikk antibiotikaprofylakse. Primærendepunktet for effekt i denne studien, total overlevelse (OS) var signifikant lengre ("log rank test", p=0,0058) med docetaxelregimet sammenlignet med PF (median OS, henholdsvis 70,6 vs. 30,1 måneder), med en 30% risikoreduksjon for død 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 på 0,71, 95% KI 0,56-0,90, "log rank test" p=0,004. Effekteresultater er angitt i tabellen nedenfor:

Effekt av docetaxel som induksjonsbehandling av pasienter med lokal avansert SCCHN (Intent-to-Treat Analyse)

Endepunkt	Docetaxel+ Cis+5-FU n=255	Cis+5-FU n=246
Median progresjonsfri overlevelse (måneder) (95% KI)	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
Hazard ratio (95% KI) *p-verdi	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Median PFS (måneder) (95% KI)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6-20,2)
Hazard ratio (95% KI) **p-verdi	0,71 (0,56-0,90) 0,004	

Endepunkt	Docetaxel+ Cis+5-FU n=255	Cis+5-FU n=246
Beste totale respons på kjemoterapi (CR+PR) (%) (95% KI) ***p-verdi	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
	0,070	
Best samlet respons (CR + PR) på studiebehandling [kjemoterapi +/- kjemoradioterapi] (%) (95% KI) ***p-verdi	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
	0,209	

Et "hazard ratio" på <1 indikerer fordel av docetaxel+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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Farmakokinetiske egenskaper for docetaxel er undersøkt i fase I-studier etter administrering av 20-115 mg/m² hos kreftpasienter. Den farmakokinetiske profilen for docetaxel er doseuavhengig og forenlig med en trekompartiment modell, med halveringstider for alfa-, beta- og gammafasen på henholdsvis 4 minutter, 36 minutter og 11,1 timer. Den lange halveringsfasen er delvis relatert til en relativt langsom effluks av docetaxel fra perifere kompartments.

Distribusjon

Etter administrering av 100 mg/m² gitt som 1-times infusjon oppnås en gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon på 3,7 mikrogram/ml med et tilsvarende AUC på 4,6 timer mikrogram/ml. Gjennomsnittsverdi for totalclearance og distribusjonsvolumet er henholdsvis 21 liter/time/m² og 113 liter. Interindividuell variasjon i totalclearance var ca. 50%. Docetaxel har en plasmaproteinbindingsgrad på mer enn 95%.

Eliminasjon

En studie med ¹⁴C-merket docetaxel er utført hos tre kreftpasienter. Docetaxel ble eliminert via urin og fæces etter cytokrom P450-mediert oksidativ metabolisme av tert-butyl-ester-gruppen. I løpet av de første 7 dagene ble ca. 6% og 75% av den radioaktivt administrerte dosen utskilt i henholdsvis urin og fæces. Ca. 80% av radioaktiviteten gjenfunnet i fæces ble utskilt i løpet av de første 48 timene som én inaktiv hovedmetabolitt, tre mindre inaktive metabolitter og svært små mengder uendret legemiddel.

Spesielle populasjoner

Alder og kjønn

Analyse av populasjonsfarmakokinetikk er utført hos 577 pasienter behandlet med docetaxel. De farmakokinetiske parameterne estimert ved hjelp av denne modellen ligger meget nær verdier som er beregnet ut i fra fase I-studiene. Farmakokinetikken til docetaxel påvirkes ikke av pasientens alder eller kjønn.

Nedsatt leverfunksjon

Hos et lite antall pasienter (n=23) med laboratorieverdier som tyder på lett til moderat nedsatt leverfunksjon (ASAT, ALAT ≥1,5 ganger øvre referanseverdi forbundet med alkaliske fosfataser ≥2,5 ganger øvre referanseverdi), var totalclearance redusert med gjennomsnittlig 27% (se pkt. 4.2).

Væskeretensjon

Clearance av docetaxel var ikke endret hos pasienter med mild til moderat væskeretensjon, og data for pasienter med alvorlig væskeretensjon er ikke tilgjengelig.

Kombinasjonsbehandling

Doksorubicin

Ved samtidig bruk av docetaxel og doksorubicin, påvirker ikke docetaxel clearance av doksorubicin eller plasmanivået av doksorubicinol (metabolitt av doksorubicin). Farmakokinetikken til docetaxel, doksorubicin og cyklofosfamid ble ikke påvirket ikke ved samtidig administrering.

Kapecitabin

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

Cisplatin

Clearance av docetaxel gitt i kombinasjon med cisplatin var tilsvarende den som er sett etter monoterapi. Den farmakokinetiske profilen for cisplatin gitt kort tid etter infusjon av docetaxel er tilsvarende den som er sett for cisplatin gitt alene.

Cisplatin og 5-fluorouracil

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

Prednison og deksametason

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

Prednison

Ingen effekt av prednison på farmakokinetikken til docetaxel ble observert.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Docetaxels karsinogene potensiale er ikke undersøkt.

Docetaxel har vist mutagen effekt i *in vitro* mikronukleus og kromosomaberrasjonstest i CHO-K1 celler og i *in vivo* mikronukleus test hos mus. Ames test eller CHO/HGPRT genmutasjonstest viste imidlertid ikke mutagen effekt. Disse resultatene er konsistente med den farmakologiske aktiviteten til docetaxel.

Det er sett uønskede effekter på testikler i toksisitetsstudier hos gnagere som indikerer at docetaxel kan redusere mannlig fertilitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Etanol, vannfri
Polysorbat 80
Sitronsyre (til justering av pH)

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

12 måneder.

Hetteglass etter anbrudd

Hvert hetteglass er kun til engangsbruk og bør brukes umiddelbart etter anbrudd. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og oppbevaringsbetingelser brukerens ansvar.

Etter overføring til infusjonsposen

Ut ifra et mikrobiologisk synspunkt, skal fortynning utføres under kontrollerte og aseptiske forhold, og legemidlet skal brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og oppbevaringsbetingelser før bruk brukerens ansvar.

Når legemidlet er overført som anbefalt til en infusjonspose, som ikke skal være fremstilt av PVC, er infusjonsvæsken med docetaxel stabil i 6 timer ved oppbevaring ved høyst 25°C. Infusjonsvæsken skal brukes innen 6 timer (inkludert infusjonstiden på 1 time).

I tillegg er fysisk og kjemisk stabilitet for infusjonsvæsken tilberedt som anbefalt i poser (ikke av PVC) er vist i opptil 48 timer ved oppbevaring ved 2°C-8°C.

Infusjonsvæsken med docetaxel er overmettet og utfellinger kan derfor forekomme over tid. Ved utfellinger må infusjonsvæsken ikke brukes, og infusjonsvæsken kastes.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25°C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Klare hetteglass av type I på 15 ml med en propp av brombutylgummi, en aluminiumsforsegling og en avrivbar plasthette. Hvert hetteglass inneholder 10 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning. Eske med 1 hetteglass eller 5 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Docetaxel Mylan er et cytostatikum og som andre potensielt toksiske forbindelser, skal forsiktighet utvises ved håndtering og tilberedning av Docetaxel Mylan oppløsning. Bruk av hansker anbefales.

Hvis Docetaxel Mylan konsentrat eller infusjonsvæsken kommer i kontakt med hud, vask umiddelbart grundig med såpe og vann.

Hvis Docetaxel Mylan konsentrat eller infusjonsvæsken kommer i kontakt med øyne eller slimhinner, skyll umiddelbart med rikelige mengder vann.

Forberedelser til intravenøse administrering

Tilberedning av infusjonsvæsken

Det kan være behov for mer enn ett hetteglass med konsentrat for å oppnå den nødvendige dosen for pasienten.

Basert på nødvendig dose for pasienten uttrykt i mg, trekk aseptisk opp det tilsvarende volum med konsentrat til infusjonsvæske, som inneholder 20 mg/ml docetaxel, fra det nødvendige antall

hetteglass ved hjelp av en gradert sprøyte med påsatt kanyle. For eksempel vil en ønsket dose på 140 mg docetaxel kreve 7 ml docetaxel konsentrat til infusjonsvæske.

Riktig volum konsentrat til infusjonsvæske injiseres inn i en infusjonspose eller -flaske på 250 ml som inneholder enten 5% glukoseoppløsning eller 9 mg/ml (0,9%) natriumkloridoppløsning til infusjon. Hvis det er nødvendig med en dose som er høyere enn 190 mg docetaxel, bør det brukes større volum av infusjonsvæsken slik at konsentrasjonen ikke overstiger 0,74 mg/ml docetaxel.

Infusjonsoppløsningen blandes godt ved at infusjonsposen eller –flasken vendes manuelt.

Infusjonsvæsken i infusjonsposen skal brukes innen 6 timer når oppbevart ved høyst 25°C og normale lysforhold, inkludert infusjonstiden på 1 time.

Som for alle parenterale preparater, skal Docetaxel Mylan konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, eller fortynnet infusjonsvæske inspiseres visuelt før bruk. Oppløsninger med utfellinger skal kastes.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan S.A.S.
117 allée des pares
698000 Saint Priest
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/748/005 - 1 hetteglass
EU/1/11/748/006 - 5 hetteglass

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 31. januar 2012

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. TILVIRKER(E) 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. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Mylan S.A.S.
117 allée des Parcs
F-69 800 Saint Priest
Frankrike

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)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

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

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Ikke relevant.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

A. MERKING

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

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

Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
docetaxel

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml konsentrat inneholder 20 mg docetaxel (vannfritt).
Ett hetteglass med 1 ml konsentrat inneholder 20 mg docetaxel.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: polysorbat 80, vannfri etanol og sitronsyre. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass med 1 ml
5 hetteglass med 1 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Klar til å tilsettes infusjonsvæsken.

Trekk opp den nødvendige mengden docetaxelkonsentrat (20 mg/ml) fra hetteglasset og tilsett dette direkte til infusjonsvæsken.

Hetteglass kun til engangsbruk.

Intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utl.dato:

Se pakningsvedlegget for holdbarhet av fortynnet legemiddel.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Mylan S.A.S.
117 allée des pares
698000 Saint Priest
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/748/001 – 1 hetteglass
EU/1/11/748/002 – 5 hetteglass

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

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

Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

docetaxel
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

20 mg/1 ml

6. ANNET

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

Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
docetaxel

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml konsentrat inneholder 20 mg docetaxel (vannfritt).
Ett hetteglass med 4 ml konsentrat inneholder 80 mg docetaxel.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: polysorbat 80, vannfri etanol og sitronsyre. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass med 4 ml
5 hetteglass med 4 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Klar til å tilsettes infusjonsvæsken.

Trekk opp den nødvendige mengden docetaxelkonsentrat (20 mg/ml) fra hetteglasset og tilsett dette direkte til infusjonsvæsken.

Hetteglass kun til engangsbruk.

Intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utl.dato:

Se pakningsvedlegget for holdbarhet av fortynnet legemiddel.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Mylan S.A.S.
117 allée des pares
698000 Saint Priest
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/748/003 – 1 hetteglass
EU/1/11/748/004 – 5 hetteglass

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTOLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

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

Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

docetaxel
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

80 mg/4 ml

6. ANNET

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

Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
docetaxel

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml konsentral inneholder 20 mg docetaxel (vannfritt).
Ett hetteglass med 10 ml konsentrat inneholder 200 mg docetaxel.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: polysorbat 80, vannfri etanol og sitronsyre. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass med 10 ml
5 hetteglass med 10 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Klar til å tilsettes infusjonsvæsken.

Trekk opp den nødvendige mengden docetaxelkonsentrat (20 mg/ml) fra hetteglasset og tilsett dette direkte til infusjonsvæsken.

Hetteglass kun til engangsbruk.

Intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utl.dato:

Se pakningsvedlegget for holdbarhet av fortynnet legemiddel.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Mylan S.A.S.
117 allée des pares
698000 Saint Priest
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/748/005 – 1 hetteglass
EU/1/11/748/006 – 5 hetteglass

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

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

Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

docetaxel
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

200 mg/10 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning docetaxel

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 eller sykehusfarmasøyt.
- 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 Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml
3. Hvordan du bruker Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml er og hva det brukes mot

Docetaxel er et stoff som utvinnes fra nålene til barlind.

Docetaxel tilhører en gruppe legemidler mot kreft som kalles taxaner.

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

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

2. Hva du må vite før du bruker Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml

Du skal ikke få Docetaxel Mylan

- dersom du er allergisk overfor docetaxel eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom antall hvite blodceller er for lavt.
- dersom du har en alvorlig leversykdom.

Advarsler og forsiktighetsregler

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

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

Hvis du får akutte eller forverrede lungeproblemer (feber, kortpustethet eller hoste), kontakt umiddelbart lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier. Det kan hende legen din vil stoppe behandlingen umiddelbart.

Du vil bli bedt om å ta et legemiddel som består av kortikosteroider til å ta via munnen, f.eks. deksametason, én dag før behandling med Docetaxel Mylan og fortsette med dette i 1-2 dager etterpå. Dette for å redusere risikoen for visse bivirkninger som kan oppstå etter infusjonen med Docetaxel Mylan, spesielt allergiske reaksjoner og opphoping av væske (hevelse i hender, føtter, bein eller vektøkning).

Under behandlingen kan du bli gitt andre legemidler som skal opprettholde antall blodceller. Docetaxel Mylan inneholder alkohol. Rådfør deg med legen hvis du lider av alkoholisme eller du har nedsatt leverfunksjon. Se også avsnittet "Docetaxel Mylan inneholder etanol" nedenfor.

Andre legemidler og Docetaxel Mylan

Rådfør deg med lege eller sykehusfarmasøyt dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler. Dette er fordi effekten av Docetaxel Mylan eller det andre legemidlet kan ha mindre effekt enn forventet, og du kan ha økt risiko for å få en bivirkning.

Graviditet, amming og fertilitet

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

Docetaxel Mylan 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 da Docetaxel Mylan 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 Docetaxel Mylan.

Hvis du er mann og behandles med Docetaxel Mylan, bør du ikke befrukte en kvinne under behandling og inntil 6 måneder etter behandlingen er avsluttet. Du bør søke råd om lagring av sæd før behandlingen, da fruktbarheten hos menn kan påvirkes av docetaxel.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke gjort studier vedrørende påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Docetaxel Mylan inneholder etanol

Dette legemidlet inneholder 50 volumprosent etanol (alkohol), dvs. inntil 0,395 g per hetteglass, noe som tilsvarer 10 ml øl eller 4 ml vin per hetteglass.

Denne dosen er skadelig dersom du lider av alkoholisme.

Dette må også tas med i betraktningen hvis du er gravid eller du ammer, hos barn eller hos pasienter med høy risiko, slik som pasienter med leversykdom eller epilepsi.

Alkoholmengden i dette legemidlet kan påvirke effekten av andre legemidler.

Alkoholmengden i dette legemidlet kan påvirke din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

3. Hvordan du bruker Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml

Docetaxel Mylan vil bli gitt til deg av helsepersonell.

Anbefalt dose

Dosen avhenger av vekten og allmenntilstanden din. Legen din beregner kroppsoverflaten din i kvadratmeter (m²) og vil bestemme dosen du skal ha.

Hvordan legemidlet gis

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

Hvor ofte gis legemidlet

Du vil vanligvis få en infusjon hver 3. uke.

Legen din kan endre dose og doseringshyppigheten avhengig av blodprøvene dine, allmenntilstanden din og din respons på Docetaxel Mylan. Vær spesielt nøye med å informere legen din hvis du får diaré, sår i munnen, en følelse av nummenhet, prikking eller stikking i huden 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, kontaktlege 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 hyppigste bivirkningene når Docetaxel Mylan gis alene er: redusert antall røde eller hvite blodceller, hårtap, kvalme, oppkast, sår i munnen, diaré og tretthet.

Når Docetaxel Mylan gis sammen med andre såkalte kjemoterapeutiske legemidler, kan alvorlighetsgraden av bivirkningene av Docetaxel Mylan øke.

Følgende allergiske reaksjoner kan oppstå under infusjonen på sykehuset (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 brukere):

- rødming, hudreaksjoner, kløe
- tetthet i brystet, pusteproblemer
- feber eller frysninger
- ryggsmerte
- lavt blodtrykk.

Mer alvorlige reaksjoner kan forekomme.

Tilstanden din vil bli nøye overvåket av helsepersonell under behandlingen. Hvis du får noen av disse reaksjonene skal du informere dem umiddelbart.

Følgende kan skje mellom infusjonene med Docetaxel Mylan, og hyppigheten av hendelsene kan variere med hvilke legemidler som gis samtidig:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 brukere):

- infeksjoner, nedsatt antall røde (anemi) eller hvite blodceller (som viktige for å bekjempe infeksjoner), samt blodplater
- feber: dersom du får feber skal du umiddelbart kontakte lege
- allergiske reaksjoner som beskrevet ovenfor
- manglende matlyst (anoreksi)
- søvnløshet
- følelse av nummenhet eller stikking og prikking i huden, eller smerter i ledd eller muskler

- hodepine
- endret smakssans
- betennelse i øyet eller økt tåreproduksjon
- hevelse som skyldes redusert venedrenasje
- kortpustethet
- tett nese, betennelse i hals og nese, hoste
- neseblødning
- sår i munnen
- magebesvær, inkludert kvalme, oppkast, diaré, forstoppelse
- magesmerter
- fordøyelsesbesvær
- hårtap (i de fleste tilfeller kommer normal hårvekst tilbake)
- rødhet og hevelse i håndflatene eller fotsålene, 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, føtter eller bein
- tretthet eller influensalignende symptomer
- vektøkning eller vekttap.

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 brukere):

- soppinfeksjon i munnen (oral candida)
- dehydrering (væskemangel)
- svimmelhet
- nedsatt hørsel
- redusert blodtrykk, uregelmessig eller rask hjerterytme
- hjertesvikt
- betennelse i spiserøret
- munntørhet
- vansker eller smerter ved svelging
- blødninger
- økt nivå av leverenzymmer (derfor er det nødvendig med regelmessige blodprøver).

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

- besvimelse
- hudreaksjoner, venebetennelse eller hevelse på injeksjonsstedet
- betennelse i tykktarmen eller tynntarmen, hull i tarmveggen
- blodpropper

Ukjent hyppighet:

- interstitiell lungesykdom (betennelse i lungene som medfører hoste og pusteproblemer. Betennelse i lungene kan også oppstå når docetaxelbehandling brukes sammen med strålebehandling.)
- pneumoni (infeksjon i lungene)
- lungefibrose (arrdannelse og fortykning i lungene og kortpustethet)
- uklart syn pga. opphovning av netthinnen inne i øyet (cystoid makulaødem)
- redusert nivå av natrium i blodet

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, sykehusfarmasøyt 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 Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Oppbevares ved høyst 25°C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Hetteglasset brukes umiddelbart etter anbrudd. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og oppbevaringsbetingelser brukerens ansvar.

Ut ifra et mikrobiologisk synspunkt, skal fortynning utføres under kontrollerte og aseptiske forhold.

Skal brukes umiddelbart når legemidlet er overført til infusjonsposen, som ikke skal være av PVC. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og oppbevaringsbetingelser brukerens ansvar og skal vanligvis ikke være lenger enn 6 timer ved høyst 25°C, inkludert infusjonstiden på én time.

Fysisk og kjemisk stabilitet for infusjonsvæsken tilbredt som anbefalt er vist i opptil 48 timer ved oppbevaring av poser (ikke av PVC) ved 2-8°C.

Infusjonsvæsken med docetaxel er mettet og utfellinger kan derfor forekomme over tid. Ved utfellinger må infusjonsvæsken ikke brukes, og infusjonsvæsken 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 Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml

Virkestoff er docetaxel. Hver ml konsentrat til infusjonsvæske inneholder 20 mg docetaxel (vannfritt).

Ett hetteglass inneholder 20 mg docetaxel.

Andre innholdsstoffer er polysorbat 80, vannfri etanol og sitronsyre.

Hvordan Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml ser ut og innholdet i pakningen

Docetaxel Mylan konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, er en lysegul til brungul oppløsning.

Konsentratet kommer i klare, fargeløse hetteglass med en gummipropp og en avrivbar plastikkhette.

Ett hetteglass inneholder 1 ml konsentrat.

Hver eske inneholder 1 eller 5 hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Mylan S.A.S.

117 allée des pares

698000 Saint Priest

Frankrike

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

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00

България

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Ceská republika

MylanPharmaceuticals s.r.o.
Tel: +420 274 770 201

Danmark

Mylan ApS
Tlf: + 45 3694 4568

Deutschland

Mylan dura GmbH
Tel: + 49-(0) 6151 9512 0

Eesti

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE
Τηλ: +30 210 9936410

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L
tel: + 34 93 3786400

France

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Ireland

Mc Dermott Laboratories Ltd
Tel: + 1800 272 272
Allphar +353 1 4041600

Ísland

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

Italia

Mylan S.p.A
Tel: + +39/02-61246921

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: +35 7 24656165

Lietuva

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00 (Belgium)

Magyarország

Mylan Kft
Tel: 36 1 8026993

Malta

George Borg Barthet Ltd
Tel: +356 21244205

Nederland

Mylan B.V
Tel: + 31 (0)33 2997080

Norge

Mylan AB
Tlf: + 46 8-555 227 50 (Sverige)

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43-1 416 24 18

Polska

Mylan Sp.z.o.o
Tel: +48 22 5466400

Portugal

Mylan, Lda.
Phone: + 00351 21 412 7200

România

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Slovenija

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Slovenská republika

Mylan sr.o
Tel: +421 2 32 604 901

Suomi/Finland

Mylan OY
Puh/Tel: + 358 9-46 60 03

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

Latvija
Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

United Kingdom
Generics [UK] Ltd t/a Mylan
Tel: +44 1707 853000

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert <{MM/ÅÅÅÅ}

Andre informasjonskilder

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

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

VEILEDNING FOR BRUK AV DOCETAXEL MYLAN KONSENTRAT TIL INFUSJONSVÆSKE, OPPLØSNING

Det er viktig å lese hele innholdet i denne veiledningen før tilbereding av Docetaxel Mylan infusjonsvæske.

Anbefaling vedrørende sikker håndtering:

Docetaxel er et cytostatikum og som andre potensielt toksiske forbindelser, skal forsiktighet utvises ved håndtering og tilbereding av oppløsningen. Bruk av hansker anbefales.

Hvis Docetaxel Mylan konsentrat eller infusjonsvæsken kommer i kontakt med hud, vask umiddelbart og grundig med såpe og vann. Hvis det kommer i kontakt med slimhinner, skyll umiddelbart med rikelige mengder vann.

Forberedelser til intravenøse administrering:

Tilbereding av infusjonsvæsken

IKKE BRUK andre legemidler med docetaxel som inneholder 2 hetteglass (konsentrat og oppløsningsvæske) sammen med dette legemidlet (Docetaxel Mylan konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, som inneholder kun 1 hetteglass).

Docetaxel Mylan konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, skal tilsettes direkte til infusjonsvæsken, og skal IKKE fortynnes i en annen oppløsningsvæske først.

- Hvert hetteglass er kun til engangsbruk og skal brukes umiddelbart etter anbrudd. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og oppbevaringsbetingelser brukerens ansvar. Det kan være behov for mer enn ett hetteglass med konsentrat til infusjonsvæske for å oppnå den nødvendige dosen hos pasienten. F.eks. for en dose på 140 mg docetaxel er det nødvendig med 7 ml docetaxel konsentrat til infusjonsvæske.
- Trekk aseptisk opp den nødvendige mengden med konsentrat til infusjonsvæske med en kalibrert sprøyte.

I Docetaxel Mylan er docetaxelkonsentrasjonen 20 mg/ml.

- Injiseres deretter ved hjelp av en enkeltinjeksjon (ett trykk) inn i en infusjonspose eller -flaske på 250 ml som inneholder enten 5% glukoseoppløsning eller 9 mg/ml (0,9%) natriumkloridoppløsning til infusjon. Hvis det er nødvendig med en dose som er høyere enn 190 mg docetaxel, bør det benyttes større volum av infusjonsvæsken slik at konsentrasjonen ikke overstiger 0,74 mg/ml docetaxel.
- Infusjonsoppløsningen blandes godt ved at infusjonsposen eller -flasken vendes manuelt.
- Ut ifra et mikrobiologisk synspunkt, skal fortynning utføres under kontrollerte og aseptiske forhold, og legemidlet skal brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og oppbevaringsbetingelser brukerens ansvar.
- Når legemidlet er overført som anbefalt til infusjonsposen, er infusjonsvæsken med docetaxel stabil i 6 timer ved oppbevaring ved høyst 25°C. Infusjonsvæsken skal brukes innen 6 timer (inkludert infusjonstiden på 1 time).

I tillegg er fysisk og kjemisk stabilitet for infusjonsvæsken tilberedt som anbefalt i poser (ikke av PVC) vist å være opptil 48 timer ved oppbevaring i 2-8°C.

Infusjonsvæsken med docetaxel er mettet og utfellinger kan derfor forekomme over tid. Ved utfellinger må infusjonsvæsken ikke brukes, og infusjonsvæsken kastes.

- Som for alle parenterale preparater, skal infusjonsvæsken inspiseres visuelt før bruk. Oppløsninger med utfellinger skal kastes.

Destruksjon:

Alt materiale som brukes til fortynning og administrering skal destrueres i overensstemmelse med standard prosedyrer. 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.

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning docetaxel

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 eller sykehusfarmasøyt.
- 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 Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml
3. Hvordan du bruker Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml er og hva det brukes mot

Docetaxel er et stoff som utvinnes fra nålene til barlind.

Docetaxel tilhører en gruppe legemidler mot kreft som kalles taxaner.

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

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

2. Hva du må vite før du bruker Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml

Du skal ikke få Docetaxel Mylan

- dersom du er allergisk overfor docetaxel eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom antall hvite blodceller er for lavt.
- dersom du har en alvorlig leversykdom.

Advarsler og forsiktighetsregler

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

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

Hvis du får akutte eller forverrede lungeproblemer (feber, kortpustethet eller hoste), kontakt umiddelbart lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier. Det kan hende legen din vil stoppe behandlingen umiddelbart.

Du vil bli bedt om å ta et legemiddel som består av kortikosteroider til å ta via munnen, f.eks. deksametason, én dag før behandling med Docetaxel Mylan og fortsette med dette i 1-2 dager etterpå. Dette for å redusere risikoen for visse bivirkninger som kan oppstå etter infusjonen med Docetaxel Mylan, spesielt allergiske reaksjoner og opphoping av væske (hevelse i hender, føtter, bein eller vektøkning).

Under behandlingen kan du bli gitt andre legemidler som skal opprettholde antall blodceller. Docetaxel Mylan inneholder alkohol. Rådfør deg med legen hvis du lider av alkoholisme eller du har nedsatt leverfunksjon. Se også avsnittet "Docetaxel Mylan inneholder etanol" nedenfor.

Andre legemidler og Docetaxel Mylan

Rådfør deg med lege eller sykehusfarmasøyt dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler. Dette er fordi effekten av Docetaxel Mylan eller det andre legemidlet kan ha mindre effekt enn forventet, og du kan ha økt risiko for å få en bivirkning.

Graviditet, amming og fertilitet

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

Docetaxel Mylan 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 da Docetaxel Mylan 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 Docetaxel Mylan.

Hvis du er mann og behandles med Docetaxel Mylan, bør du ikke befrukte en kvinne under behandling og inntil 6 måneder etter behandlingen er avsluttet. Du bør søke råd om lagring av sæd før behandlingen, da fruktbarheten hos menn kan påvirkes av docetaxel.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke gjort studier vedrørende påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Docetaxel Mylan inneholder etanol

Dette legemidlet inneholder 50 volumprosent etanol (alkohol), dvs. inntil 1,58 g per hetteglass, noe som tilsvarer 40 ml øl eller 17 ml vin per hetteglass.

Denne dosen er skadelig dersom du lider av alkoholisme.

Dette må også tas med i betraktningen hvis du er gravid eller du ammer, hos barn eller hos pasienter med høy risiko, slik som pasienter med leversykdom eller epilepsi.

Alkoholmengden i dette legemidlet kan påvirke effekten av andre legemidler.

Alkoholmengden i dette legemidlet kan påvirke din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

3. Hvordan du bruker Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml

Docetaxel Mylan vil bli gitt til deg av helsepersonell.

Anbefalt dose

Dosen avhenger av vekten og allmenntilstanden din. Legen din beregner kroppsoverflaten din i kvadratmeter (m²) og vil bestemme dosen du skal ha.

Hvordan legemidlet gis

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

Hvor ofte gis legemidlet

Du vil vanligvis få en infusjon hver 3. uke.

Legen din kan endre dose og doseringshyppigheten avhengig av blodprøvene dine, allmenntilstanden din og din respons på Docetaxel Mylan. Vær spesielt nøye med å informere legen din hvis du får diaré, sår i munnen, en følelse av nummenhet, prikking eller stikking i huden 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, kontaktlege 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 hyppigste bivirkningene når Docetaxel Mylan gis alene er: redusert antall røde eller hvite blodceller, hårtap, kvalme, oppkast, sår i munnen, diaré og tretthet.

Når Docetaxel Mylan gis sammen med andre såkalte kjemoterapeutiske legemidler, kan alvorlighetsgraden av bivirkningene av Docetaxel Mylan øke.

Følgende allergiske reaksjoner kan oppstå under infusjonen på sykehuset (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 brukere):

- rødming, hudreaksjoner, kløe
- tetthet i brystet, pusteproblemer
- feber eller frysninger
- ryggsmarter
- lavt blodtrykk.

Mer alvorlige reaksjoner kan forekomme.

Tilstanden din vil bli nøye overvåket av helsepersonell under behandlingen. Hvis du får noen av disse reaksjonene skal du informere dem umiddelbart.

Følgende kan skje mellom infusjonene med Docetaxel Mylan, og hyppigheten av hendelsene kan variere med hvilke legemidler som gis samtidig:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 brukere):

- infeksjoner, nedsatt antall røde (anemi) eller hvite blodceller (som viktige for å bekjempe infeksjoner), samt blodplater
- feber: dersom du får feber skal du umiddelbart kontakte lege
- allergiske reaksjoner som beskrevet ovenfor
- manglende matlyst (anoreksi)
- søvnløshet
- følelse av nummenhet eller stikking og prikking i huden, eller smerter i ledd eller muskler

- hodepine
- endret smakssans
- betennelse i øyet eller økt tåreproduksjon
- hevelse som skyldes redusert venedrenasje
- kortpustethet
- tett nese, betennelse i hals og nese, hoste
- neseblødning
- sår i munnen
- magebesvær, inkludert kvalme, oppkast, diaré, forstoppelse
- magesmerter
- fordøyelsesbesvær
- hårtap (i de fleste tilfeller kommer normal hårvekst tilbake)
- rødhet og hevelse i håndflatene eller fotsålene, 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, føtter eller bein
- tretthet eller influensalignende symptomer
- vektøkning eller vekttap.

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 brukere):

- soppinfeksjon i munnen (oral candida)
- dehydrering (væskemangel)
- svimmelhet
- nedsatt hørsel
- redusert blodtrykk, uregelmessig eller rask hjerterytme
- hjertesvikt
- betennelse i spiserøret
- munntørhet
- vansker eller smerter ved svelging
- blødninger
- økt nivå av leverenzymmer (derfor er det nødvendig med regelmessige blodprøver).

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

- besvimelse
- hudreaksjoner, venebetennelse eller hevelse på injeksjonsstedet
- betennelse i tykktarmen eller tynntarmen, hull i tarmveggen
- blodpropper

Ukjent hyppighet:

- interstitiell lungesykdom (betennelse i lungene som medfører hoste og pusteproblemer. Betennelse i lungene kan også oppstå når docetaxelbehandling brukes sammen med strålebehandling.)
- pneumoni (infeksjon i lungene)
- lungefibrose (arrdannelse og fortykning i lungene og kortpustethet)
- uklart syn pga. opphovning av netthinnen inne i øyet (cystoid makulaødem)
- redusert nivå av natrium i blodet

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, sykehusfarmasøyt 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 Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Oppbevares ved høyst 25°C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Hetteglasset brukes umiddelbart etter anbrudd. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og oppbevaringsbetingelser brukerens ansvar.

Ut ifra et mikrobiologisk synspunkt, skal fortynning utføres under kontrollerte og aseptiske forhold.

Skal brukes umiddelbart når legemidlet er overført til infusjonsposen, som ikke skal være av PVC. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og oppbevaringsbetingelser brukerens ansvar og skal vanligvis ikke være lenger enn 6 timer ved høyst 25°C, inkludert infusjonstiden på én time.

Fysisk og kjemisk stabilitet for infusjonsvæsken tilbreddt som anbefalt er vist i opptil 48 timer ved oppbevaring av poser (ikke av PVC) ved 2-8°C.

Infusjonsvæsken med docetaxel er mettet og utfellinger kan derfor forekomme over tid. Ved utfellinger må infusjonsvæsken ikke brukes, og infusjonsvæsken 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 Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml

Virkestoff er docetaxel. Hver ml konsentrat til infusjonsvæske inneholder 20 mg docetaxel (vannfritt).

Ett hetteglass inneholder 80 mg docetaxel.

Andre innholdsstoffer er polysorbat 80, vannfri etanol og sitronsyre.

Hvordan Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml ser ut og innholdet i pakningen

Docetaxel Mylan konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, er en lysegul til brungul oppløsning.

Konsentratet kommer i klare, fargeløse hetteglass med en gummipropp og en avrivbar plastikkhette.

Ett hetteglass inneholder 4 ml konsentrat.

Hver eske inneholder 1 eller 5 hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Mylan S.A.S.

117 allée des pares

698000 Saint Priest

Frankrike

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

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00

България

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Ceská republika

MylanPharmaceuticals s.r.o.
Tel: +420 274 770 201

Danmark

Mylan ApS
Tlf: + 45 3694 4568

Deutschland

Mylan dura GmbH
Tel: + 49-(0) 6151 9512 0

Eesti

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE
Τηλ: +30 210 9936410

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L
tel: + 34 93 3786400

France

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Ireland

Mc Dermott Laboratories Ltd
Tel: + 1800 272 272
Allphar +353 1 4041600

Ísland

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

Italia

Mylan S.p.A
Tel: + +39/02-61246921

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: +35 7 24656165

Lietuva

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00 (Belgium)

Magyarország

Mylan Kft
Tel: 36 1 8026993

Malta

George Borg Barthet Ltd
Tel: +356 21244205

Nederland

Mylan B.V
Tel: + 31 (0)33 2997080

Norge

Mylan AB
Tlf: + 46 8-555 227 50 (Sverige)

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43-1 416 24 18

Polska

Mylan Sp.z.o.o
Tel: +48 22 5466400

Portugal

Mylan, Lda.
Phone: + 00351 21 412 7200

România

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Slovenija

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Slovenská republika

Mylan sr.o
Tel: +421 2 32 604 901

Suomi/Finland

Mylan OY
Puh/Tel: + 358 9-46 60 03

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

Latvija
Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

United Kingdom
Generics [UK] Ltd t/a Mylan
Tel: +44 1707 853000

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert <{MM/ÅÅÅÅ}

Andre informasjonskilder

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

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

VEILEDNING FOR BRUK AV DOCETAXEL MYLAN KONSENTRAT TIL INFUSJONSVÆSKE, OPPLØSNING

Det er viktig å lese hele innholdet i denne veiledningen før tilbereding av Docetaxel Mylan infusjonsvæske.

Anbefaling vedrørende sikker håndtering:

Docetaxel er et cytostatikum og som andre potensielt toksiske forbindelser, skal forsiktighet utvises ved håndtering og tilbereding av oppløsningen. Bruk av hansker anbefales.

Hvis Docetaxel Mylan konsentrat eller infusjonsvæsken kommer i kontakt med hud, vask umiddelbart og grundig med såpe og vann. Hvis det kommer i kontakt med slimhinner, skyll umiddelbart med rikelige mengder vann.

Forberedelser til intravenøse administrering:

Tilbereding av infusjonsvæsken

IKKE BRUK andre legemidler med docetaxel som inneholder 2 hetteglass (konsentrat og oppløsningsvæske) sammen med dette legemidlet (Docetaxel Mylan konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, som inneholder kun 1 hetteglass).

Docetaxel Mylan konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, skal tilsettes direkte til infusjonsvæsken, og skal IKKE fortynnes i en annen oppløsningsvæske først.

- Hvert hetteglass er kun til engangsbruk og skal brukes umiddelbart etter anbrudd. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og oppbevaringsbetingelser brukerens ansvar. Det kan være behov for mer enn ett hetteglass med konsentrat til infusjonsvæske for å oppnå den nødvendige dosen hos pasienten. F.eks. for en dose på 140 mg docetaxel er det nødvendig med 7 ml docetaxel konsentrat til infusjonsvæske.
- Trekk aseptisk opp den nødvendige mengden med konsentrat til infusjonsvæske med en kalibrert sprøyte.

I Docetaxel Mylan er docetaxelkonsentrasjonen 20 mg/ml.

- Injiseres deretter ved hjelp av en enkeltinjeksjon (ett trykk) inn i en infusjonspose eller -flaske på 250 ml som inneholder enten 5% glukoseoppløsning eller 9 mg/ml (0,9%) natriumkloridoppløsning til infusjon. Hvis det er nødvendig med en dose som er høyere enn 190 mg docetaxel, bør det benyttes større volum av infusjonsvæsken slik at konsentrasjonen ikke overstiger 0,74 mg/ml docetaxel.
- Infusjonsoppløsningen blandes godt ved at infusjonsposen eller -flasken vendes manuelt.
- Ut ifra et mikrobiologisk synspunkt, skal fortynning utføres under kontrollerte og aseptiske forhold, og legemidlet skal brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og oppbevaringsbetingelser brukerens ansvar.
- Når legemidlet er overført som anbefalt til infusjonsposen, er infusjonsvæsken med docetaxel stabil i 6 timer ved oppbevaring ved høyst 25°C. Infusjonsvæsken skal brukes innen 6 timer (inkludert infusjonstiden på 1 time).

I tillegg er fysisk og kjemisk stabilitet for infusjonsvæsken tilberedt som anbefalt i poser (ikke av PVC) vist å være opptil 48 timer ved oppbevaring i 2-8°C.

Infusjonsvæsken med docetaxel er mettet og utfellinger kan derfor forekomme over tid. Ved utfellinger må infusjonsvæsken ikke brukes, og infusjonsvæsken kastes.

- Som for alle parenterale preparater, skal infusjonsvæsken inspiseres visuelt før bruk. Oppløsninger med utfellinger skal kastes.

Destruksjon:

Alt materiale som brukes til fortynning og administrering skal destrueres i overensstemmelse med standard prosedyrer. 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.

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning docetaxel

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 eller sykehusfarmasøyt.
- 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 Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml
3. Hvordan du bruker Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml er og hva det brukes mot

Docetaxel er et stoff som utvinnes fra nålene til barlind.

Docetaxel tilhører en gruppe legemidler mot kreft som kalles taxaner.

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

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

2. Hva du må vite før du bruker Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml

Du skal ikke få Docetaxel Mylan

- dersom du er allergisk overfor docetaxel eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom antall hvite blodceller er for lavt.
- dersom du har en alvorlig leversykdom.

Advarsler og forsiktighetsregler

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

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

Hvis du får akutte eller forverrede lungeproblemer (feber, kortpustethet eller hoste), kontakt umiddelbart lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier. Det kan hende legen din vil stoppe behandlingen umiddelbart.

Du vil bli bedt om å ta et legemiddel som består av kortikosteroider til å ta via munnen, f.eks. deksametason, én dag før behandling med Docetaxel Mylan og fortsette med dette i 1-2 dager etterpå. Dette for å redusere risikoen for visse bivirkninger som kan oppstå etter infusjonen med Docetaxel Mylan, spesielt allergiske reaksjoner og opphoping av væske (hevelse i hender, føtter, bein eller vektøkning).

Under behandlingen kan du bli gitt andre legemidler som skal opprettholde antall blodceller. Docetaxel Mylan inneholder alkohol. Rådfør deg med legen hvis du lider av alkoholisme eller du har nedsatt leverfunksjon. Se også avsnittet "Docetaxel Mylan inneholder etanol" nedenfor.

Andre legemidler og Docetaxel Mylan

Rådfør deg med lege eller sykehusfarmasøyt dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler. Dette er fordi effekten av Docetaxel Mylan eller det andre legemidlet kan ha mindre effekt enn forventet, og du kan ha økt risiko for å få en bivirkning.

Graviditet, amming og fertilitet

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

Docetaxel Mylan 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 da Docetaxel Mylan 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 Docetaxel Mylan.

Hvis du er mann og behandles med Docetaxel Mylan, bør du ikke befrukte en kvinne under behandling og inntil 6 måneder etter behandlingen er avsluttet. Du bør søke råd om lagring av sæd før behandlingen, da fruktbarheten hos menn kan påvirkes av docetaxel.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke gjort studier vedrørende påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Docetaxel Mylan inneholder etanol

Dette legemidlet inneholder 50 volumprosent etanol (alkohol), dvs. inntil 3,95 g per hetteglass, noe som tilsvarer 100 ml øl eller 40 ml vin per hetteglass.

Denne dosen er skadelig dersom du lider av alkoholisme.

Dette må også tas med i betraktningen hvis du er gravid eller du ammer, hos barn eller hos pasienter med høy risiko, slik som pasienter med leversykdom eller epilepsi.

Alkoholmengden i dette legemidlet kan påvirke effekten av andre legemidler.

Alkoholmengden i dette legemidlet kan påvirke din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

3. Hvordan du bruker Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml

Docetaxel Mylan vil bli gitt til deg av helsepersonell.

Anbefalt dose

Dosen avhenger av vekten og allmenntilstanden din. Legen din beregner kroppsoverflaten din i kvadratmeter (m²) og vil bestemme dosen du skal ha.

Hvordan legemidlet gis

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

Hvor ofte gis legemidlet

Du vil vanligvis få en infusjon hver 3. uke.

Legen din kan endre dose og doseringshyppigheten avhengig av blodprøvene dine, allmenntilstanden din og din respons på Docetaxel Mylan. Vær spesielt nøye med å informere legen din hvis du får diaré, sår i munnen, en følelse av nummenhet, prikking eller stikking i huden 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, kontaktlege 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 hyppigste bivirkningene når Docetaxel Mylan gis alene er: redusert antall røde eller hvite blodceller, hårtap, kvalme, oppkast, sår i munnen, diaré og tretthet.

Når Docetaxel Mylan gis sammen med andre såkalte kjemoterapeutiske legemidler, kan alvorlighetsgraden av bivirkningene av Docetaxel Mylan øke.

Følgende allergiske reaksjoner kan oppstå under infusjonen på sykehuset (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 brukere):

- rødming, hudreaksjoner, kløe
- tetthet i brystet, pusteproblemer
- feber eller frysninger
- rygg smerter
- lavt blodtrykk.

Mer alvorlige reaksjoner kan forekomme.

Tilstanden din vil bli nøye overvåket av helsepersonell under behandlingen. Hvis du får noen av disse reaksjonene skal du informere dem umiddelbart.

Følgende kan skje mellom infusjonene med Docetaxel Mylan, og hyppigheten av hendelsene kan variere med hvilke legemidler som gis samtidig:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 brukere):

- infeksjoner, nedsatt antall røde (anemi) eller hvite blodceller (som viktige for å bekjempe infeksjoner), samt blodplater
- feber: dersom du får feber skal du umiddelbart kontakte lege
- allergiske reaksjoner som beskrevet ovenfor
- manglende matlyst (anoreksi)
- søvnløshet
- følelse av nummenhet eller stikking og prikking i huden, eller smerter i ledd eller muskler

- hodepine
- endret smakssans
- betennelse i øyet eller økt tåreproduksjon
- hevelse som skyldes redusert venedrenasje
- kortpustethet
- tett nese, betennelse i hals og nese, hoste
- neseblødning
- sår i munnen
- magebesvær, inkludert kvalme, oppkast, diaré, forstoppelse
- magesmerter
- fordøyelsesbesvær
- hårtap (i de fleste tilfeller kommer normal hårvekst tilbake)
- rødhet og hevelse i håndflatene eller fotsålene, 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, føtter eller bein
- tretthet eller influensalignende symptomer
- vektøkning eller vekttap.

Vanlige (kan forekomme hos 1 av 10 brukere):

- soppinfeksjon i munnen (oral candida)
- dehydrering (væskemangel)
- svimmelhet
- nedsatt hørsel
- redusert blodtrykk, uregelmessig eller rask hjerterytme
- hjertesvikt
- betennelse i spiserøret
- munntørhet
- vansker eller smerter ved svelging
- blødninger
- økt nivå av leverenzymen (derfor er det nødvendig med regelmessige blodprøver).

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

- besvimelse
- hudreaksjoner, venebetennelse eller hevelse på injeksjonsstedet
- betennelse i tykktarmen eller tynntarmen, hull i tarmveggen
- blodpropper

Ukjent hyppighet:

- interstitiell lungesykdom (betennelse i lungene som medfører hoste og pusteproblemer. Betennelse i lungene kan også oppstå når docetaxelbehandling brukes sammen med strålebehandling.)
- pneumoni (infeksjon i lungene)
- lungefibrose (arrdannelse og fortykning i lungene og kortpustethet)
- uklart syn pga. opphovning av netthinnen inne i øyet (cystoid makulaødem)
- redusert nivå av natrium i blodet

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, sykehusfarmasøyt 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 Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Oppbevares ved høyst 25°C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Hetteglasset brukes umiddelbart etter anbrudd. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og oppbevaringsbetingelser brukerens ansvar.

Ut ifra et mikrobiologisk synspunkt, skal fortynning utføres under kontrollerte og aseptiske forhold.

Skal brukes umiddelbart når legemidlet er overført til infusjonsposen, som ikke skal være av PVC. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og oppbevaringsbetingelser brukerens ansvar og skal vanligvis ikke være lenger enn 6 timer ved høyst 25°C, inkludert infusjonstiden på én time.

Fysisk og kjemisk stabilitet for infusjonsvæsken tilbreddt som anbefalt er vist i opptil 48 timer ved oppbevaring av poser (ikke av PVC) ved 2-8°C.

Infusjonsvæsken med docetaxel er mettet og utfellinger kan derfor forekomme over tid. Ved utfellinger må infusjonsvæsken ikke brukes, og infusjonsvæsken 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 Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml

- Virkestoff er docetaxel. Hver ml konsentrat til infusjonsvæske inneholder 20 mg docetaxel (vannfritt). Ett hetteglass inneholder 200 mg docetaxel.
- Andre innholdsstoffer er polysorbat 80, vannfri etanol og sitronsyre.

Hvordan Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml ser ut og innholdet i pakningen

Docetaxel Mylan konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, er en lysegul til brungul oppløsning. Konsentratet kommer i klare, fargeløse hetteglass med en gummipropp og en avrivbar plastikkhette. Ett hetteglass inneholder 10 ml konsentrat. Hver eske inneholder 1 eller 5 hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Mylan S.A.S.
117 allée des pares
698000 Saint Priest
Frankrike

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

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00

България

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Ceská republika

MylanPharmaceuticals s.r.o.
Tel: +420 274 770 201

Danmark

Mylan ApS
Tlf: + 45 3694 4568

Deutschland

Mylan dura GmbH
Tel: + 49-(0) 6151 9512 0

Eesti

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE
Τηλ: +30 210 9936410

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L
tel: + 34 93 3786400

France

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Ireland

Mc Dermott Laboratories Ltd
Tel: + 1800 272 272
Allphar +353 1 4041600

Ísland

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

Italia

Mylan S.p.A
Tel: + +39/02-61246921

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: +35 7 24656165

Lietuva

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00 (Belgium)

Magyarország

Mylan Kft
Tel: 36 1 8026993

Malta

George Borg Barthet Ltd
Tel: +356 21244205

Nederland

Mylan B.V
Tel: + 31 (0)33 2997080

Norge

Mylan AB
Tlf: + 46 8-555 227 50 (Sverige)

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43-1 416 24 18

Polska

Mylan Sp.z.o.o
Tel: +48 22 5466400

Portugal

Mylan, Lda.
Phone: + 00351 21 412 7200

România

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Slovenija

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Slovenská republika

Mylan sr.o
Tel: +421 2 32 604 901

Suomi/Finland

Mylan OY
Puh/Tel: + 358 9-46 60 03

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

Latvija
Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

United Kingdom
Generics [UK] Ltd t/a Mylan
Tel: +44 1707 853000

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert <{MM/ÅÅÅÅ}

Andre informasjonskilder

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

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

VEILEDNING FOR BRUK AV DOCETAXEL MYLAN KONSENTRAT TIL INFUSJONSVÆSKE, OPPLØSNING

Det er viktig å lese hele innholdet i denne veiledningen før tilbereding av Docetaxel Mylan infusjonsvæske.

Anbefaling vedrørende sikker håndtering:

Docetaxel er et cytostatikum og som andre potensielt toksiske forbindelser, skal forsiktighet utvises ved håndtering og tilbereding av oppløsningen. Bruk av hansker anbefales.

Hvis Docetaxel Mylan konsentrat eller infusjonsvæsken kommer i kontakt med hud, vask umiddelbart og grundig med såpe og vann. Hvis det kommer i kontakt med slimhinner, skyll umiddelbart med rikelige mengder vann.

Forberedelser til intravenøse administrering:

Tilbereding av infusjonsvæsken

IKKE BRUK andre legemidler med docetaxel som inneholder 2 hetteglass (konsentrat og oppløsningsvæske) sammen med dette legemidlet (Docetaxel Mylan konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, som inneholder kun 1 hetteglass).

Docetaxel Mylan konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, skal tilsettes direkte til infusjonsvæsken, og skal IKKE fortynnes i en annen oppløsningsvæske først.

- Hvert hetteglass er kun til engangsbruk og skal brukes umiddelbart etter anbrudd. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og oppbevaringsbetingelser brukerens ansvar. Det kan være behov for mer enn ett hetteglass med konsentrat til infusjonsvæske for å oppnå den nødvendige dosen hos pasienten. F.eks. for en dose på 140 mg docetaxel er det nødvendig med 7 ml docetaxel konsentrat til infusjonsvæske.
- Trekk aseptisk opp den nødvendige mengden med konsentrat til infusjonsvæske med en kalibrert sprøyte.

I Docetaxel Mylan er docetaxelkonsentrasjonen 20 mg/ml.

- Injiseres deretter ved hjelp av en enkeltinjeksjon (ett trykk) inn i en infusjonspose eller -flaske på 250 ml som inneholder enten 5% glukoseoppløsning eller 9 mg/ml (0,9%) natriumkloridoppløsning til infusjon. Hvis det er nødvendig med en dose som er høyere enn 190 mg docetaxel, bør det benyttes større volum av infusjonsvæsken slik at konsentrasjonen ikke overstiger 0,74 mg/ml docetaxel.
- Infusjonsoppløsningen blandes godt ved at infusjonsposen eller -flasken vendes manuelt.
- Ut ifra et mikrobiologisk synspunkt, skal fortynning utføres under kontrollerte og aseptiske forhold, og legemidlet skal brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og oppbevaringsbetingelser brukerens ansvar.
- Når legemidlet er overført som anbefalt til infusjonsposen, er infusjonsvæsken med docetaxel stabil i 6 timer ved oppbevaring ved høyst 25°C. Infusjonsvæsken skal brukes innen 6 timer (inkludert infusjonstiden på 1 time).

I tillegg er fysisk og kjemisk stabilitet for infusjonsvæsken tilberedt som anbefalt i poser (ikke av PVC) vist å være opptil 48 timer ved oppbevaring i 2-8°C.

Infusjonsvæsken med docetaxel er mettet og utfellinger kan derfor forekomme over tid. Ved utfellinger må infusjonsvæsken ikke brukes, og infusjonsvæsken kastes.

- Som for alle parenterale preparater, skal infusjonsvæsken inspiseres visuelt før bruk. Oppløsninger med utfellinger skal kastes.

Destruksjon:

Alt materiale som brukes til fortynning og administrering skal destrueres i overensstemmelse med standard prosedyrer. 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.

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg