

Utgått markedsføringstillatelse

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml konsentrat og væske til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass med Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml konsentrat inneholder 20 mg docetaxel. Hver ml konsentrat inneholder 27,73 mg docetaxel.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hvert hetteglass med konsentrat inneholder 25,1 % (w/w) vannfri etanol (181 mg vannfri etanol).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat og væske til infusjonsvæske, oppløsning.
Konsentratet er en klar viskøs, gul til gulbrun oppløsning.
Oppløsningsvæsken er en fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Brystkreft

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

- operabel lymfeknute positiv brystkreft
- operabel lymfeknutenegativ brystkreft

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

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

Docetaxel Teva gitt som monoterapi er indisert til behandling av pasienter med lokalavansert eller metastatisk brystkreft når kjemoterapi har sviktet. Tidligere kjemoterapi bør ha innbefattet antracykliner eller alkyleringsmidler.

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

Docetaxel Teva i kombinasjon med kapecitabin er indisert til behandling av pasienter med lokalavansert eller metastatisk brystkreft når annen cytotoksisk kjemoterapi har sviktet. Tidligere kjemoterapi bør ha innbefattet antracykliner.

Ikke-småcellet lungekreft

Docetaxel Teva er indisert til behandling av pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft når behandling med tidligere kjemoterapi har sviktet.

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

Prostatakreft

Docetaxel Teva i kombinasjon med prednison eller prednisolon er indisert til behandling av metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft.

Docetaxel Teva i kombinasjon med androgendeprivasjonsterapi (ADT), med eller uten prednison eller prednisolon, er indisert for behandling av pasienter med metastatisk hormonsensitiv prostatakreft.

Adenokarsinom i ventrikkel

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

Kreft i hode og hals

Docetaxel Teva i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil er indisert til induksjonsbehandling av pasienter med inoperabel lokalt avansert 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 preparatet bør bare administreres under tilsyn av en lege med kompetanse i bruk av kjemoterapi mot kreft (se pkt. 6.6).

Dosering

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

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

Ved metastatisk hormonsensitiv prostatakreft er anbefalt premedisinering deksametason 8 mg peroralt gitt 12 timer, 3 timer og 1 time før infusjon av docetaxel (se pkt. 4.4), uavhengig av samtidig bruk av prednison eller prednisolon.

Profylaktisk G-CSF kan benyttes for å redusere risikoen for hematologisk toksisitet.

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 metastatisk brystkreft, er anbefalt dose docetaxel 100 mg/m² gitt som monoterapi. Ved førstelinje behandling gis docetaxel 75 mg/m² i kombinasjon med doksorubicin (50 mg/m²).

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

I kombinasjon med kapecitabin, er anbefalt dose docetaxsel 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 til kapecitabin for utregning av kapecitabin-dosen etter arealet av kroppsoverflaten.

Ikke-småcellet lungekreft

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

Prostatakreft

Metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft

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

Metastatisk hormonsensitiv prostatakreft

Anbefalt dose docetaxsel er 75 mg/m² hver 3. uke i 6 sykluser. Prednison eller prednisolon 5 mg peroralt kan gis kontinuerlig 2 ganger daglig.

Adenokarsinom i ventrikkelen

Anbefalt dose docetaxsel 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 docetaxsel i studie TAX 323 og TAX 324 fikk antibiotika profylaktisk.

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

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

Dosejustering under behandling

Generelt

Docetaxel bør gis når antall nøytrofile granulocytter er $\geq 1\,500$ celler/ mm^3 . Hos pasienter med enten febril nøytropeni, antall nøytrofile granulocytter < 500 celler/ mm^3 i mer enn en uke, alvorlige eller kumulative hudreaksjoner eller alvorlig perifer nevropati under docetaxelbehandling, reduseres dosen fra 100 mg/m^2 til 75 mg/m^2 eller fra 75 til 60 mg/m^2 . Hvis pasienten fortsetter å vise disse reaksjoner ved 60 mg/m^2 , bør behandlingen avbrytes.

Adjuvant behandling ved brystkreft

Primærprofylakse med G-CSF skal vurderes hos pasienter som får adjuvant behandling mot brystkreft med docetaxel, doksorubicin og cyklofosamid (TAC). Pasienter som får febril nøytropeni og/eller nøytropen infeksjon skal få redusert docetaxeldosen til 60 mg/m^2 i alle påfølgende sykluser (se pkt. 4.4 og 4.8). For pasienter som opplever grad 3 eller 4 stomatitt, bør det foretas en dosereduksjon til 60 mg/m^2 .

I kombinasjon med cisplatin

For pasienter som har fått docetaxel 75 mg/m^2 i kombinasjon med cisplatin ved oppstart og hvor nadir for trombocytter under tidligere kurer var $< 25\,000$ celler/ mm^3 , eller hos pasienter som fikk febrile nøytropenier eller alvorlige toksiske reaksjoner av ikke-hematologisk årsak, skal dosen av docetaxel i påfølgende behandlingssykluser reduseres til 65 mg/m^2 . For dosejustering av cisplatin, se tilhørende preparatomtale.

I kombinasjon med kapecitabin

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

For dosejustering av trastuzumab, se egen preparatomtale.

I kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil

Hvis en episode med febril nøytropeni, langvarig nøytropeni eller infeksjoner som følge av nøytropeni oppstår til tross for at G-CSF gis, skal docetaxeldosen reduseres fra 75 til 60 mg/m^2 . Hvis påfølgende episoder med komplisert nøytropeni oppstår, skal docetaxeldosen reduseres fra 60 til 45 mg/m^2 . Ved trombocytopeni Grad 4 skal docetaxeldosen reduseres fra 75 til 60 mg/m^2 . Nye sykluser med docetaxel bør ikke gis før antall nøytrofile er økt til > 1500 celler/ mm^3 og antall blodplater er økt til $> 100\,000$ celler/ mm^3 . 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 docetaxel-dosen med 20 %.
Diaré grad 4	Første episode: reduser docetaxel-dosen 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 docetaksel-dosen med 20 %.
Stomatitt/mukositt grad 4	Første episode: 5-FU gis ikke under noen av de påfølgende sykluser. Andre episode: reduser docetaksel-dosen med 20 %.

Se tilhørende preparatomtale for dosejusteringer av cisplatin og 5-fluorouracil.

I de pivotale SCCHN-studiene 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 pasientgrupper

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Basert på farmakokinetiske data for docetaksel 100 mg/m² som monoterapi hos pasienter med forhøyede transaminaser (ALAT og/eller ASAT) > 1,5 ganger øvre referanseverdi (ULN) og samtidig forhøyet alkalisk fosfatase > 2,5 ganger øvre referanseverdi, er anbefalt dose docetaksel 75 mg/m² (se pkt. 4.4 og 5.2). Hos pasienter med forhøyet serumbilirubin og/eller ASAT og ALAT > 3,5 ganger øvre referanseverdi og samtidig alkalisk fosfatase > 6 ganger øvre referanseverdi, kan dosereduksjon ikke anbefales, og docetaksel bør ikke gis unntatt på streng indikasjon. Pasienter med ALAT og/eller ASAT > 1,5 × ULN assosiert med alkalisk fosfatase > 2,5 × ULN, og bilirubin > 1 × ULN ble ekskludert i pivotal studien for kombinasjonsbehandling med cisplatin og 5-fluorouracil ved adenokarsinom i ventrikkel. For disse pasientene kan ingen dosereduksjoner anbefales, og docetaksel skal ikke gis med mindre det er strengt indisert. Det foreligger ingen data for kombinasjonsregimer med docetaksel hos pasienter med nedsatt leverfunksjon for de andre indikasjonene.

Pediatrisk populasjon

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

Det er ikke klinisk relevant å bruke Docetaxel Teva i den pediatriske populasjonen ved indikasjonene brystkreft, ikke-småcellet lungekreft, magekreft og hode-/halskreft, ikke inkludert type II og III lavt differensiert nasofaryngealt karsinom.

Eldre

Basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse, foreligger det ingen spesielle doseringsanbefalinger hos eldre. Ved kombinasjonsbehandling med kapecitabin hos personer som er 60 år eller eldre, er det anbefalt at startdosen av kapecitabin reduseres til 75 % (se preparatomtalen til kapecitabin).

Administrasjonsmåte

For instruksjoner om tilberedning og administrering av dette legemidlet, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

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

Docetaksel skal ikke brukes hos pasienter med nøytrofile granulocytter < 1500 celler/mm³.

Docetaksel skal ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon da ingen data foreligger (se pkt. 4.2 og 4.4).

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ved brystkreft og ikke-småcellet lungekreft kan premedisinering bestående av perorale

kortikosteroider (dersom ikke kontraindisert), som 16 mg deksametason daglig (f.eks. 8 mg 2 ganger daglig) i 3 dager med start 1 dag før docetaksel, redusere forekomst og alvorlighetsgrad av væskeretensjon og alvorlighetsgrad av hypersensitivitetsreaksjoner. Premedisinering ved prostatakreft er 8 mg deksametason gitt peroralt 12 timer, 3 timer og 1 time før infusjon av docetaksel (se pkt. 4.2).

Hematologi

Nøytropeni er den hyppigst forekommende bivirkningen av docetaksel. 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 fullstendig blodstatus (blodceller) anbefales for alle pasienter under docetakselbehandling. Ny behandlingskur kan gis når antall nøytrofile igjen er ≥ 1500 celler/mm³ (se pkt. 4.2).

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

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

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

Gastrointestinale reaksjoner

Forsiktighet bør utvises hos pasienter med nøytropeni, spesielt ved risiko for utvikling av gastrointestinale komplikasjoner. Selv om flertallet av tilfeller oppsto under den første eller andre behandlingssyklusen med docetaksel, kunne enterokolitt oppstå når som helst og medføre død så tidlig som på den første dagen tilstanden inntreffer. Pasienter bør overvåkes nøye for tidlige tegn på alvorlig gastrointestinal toksisitet (se pkt. 4.2, 4.4 Hematologi og 4.8).

Hypersensitivitetsreaksjoner

Pasientene bør overvåkes nøye, spesielt under første og andre infusjon av docetaksel, på grunn av risiko for hypersensitivitetsreaksjoner som kan inntreffe få minutter etter infusjonsstart. Utstyr for behandling av hypotensjon og bronkospasme bør derfor finnes tilgjengelig. Hvis hypersensitivitetsreaksjoner forekommer, er det ikke nødvendig å avbryte behandlingen ved milde reaksjoner som rødme eller lokale hudreaksjoner. Derimot vil alvorlige reaksjoner som alvorlig hypotensjon, bronkospasme eller generalisert utslett/erytem kreve umiddelbar seponering av docetakselbehandlingen, samt igangsetting av adekvate behandlingstiltak. Pasienter som har utviklet alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner, må ikke gis nye behandlingssyklus med docetaksel. Pasienter som tidligere har fått alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner etter paklitaksel kan stå i fare for å utvikle hypersensitivitetsreaksjoner mot docetaksel, også mer alvorlig hypersensitivitetsreaksjon. Disse pasientene må følges opp nøye ved start av docetakselbehandling.

Hudreaksjoner

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

Alvorlige kutane bivirkninger (Severe Cutaneous Adverse Reactions (SCARs)) som Stevens-Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) har blitt rapportert ved docetakselbehandling. Pasienter bør informeres om tegn og symptomer på alvorlige hudreaksjoner og følges nøye opp. Dersom tegn og symptomer som tyder på disse reaksjonene oppstår, bør det vurderes å avslutte behandlingen med docetaksel.

Væskeretensjon

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

Respiratoriske lidelser

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

Dersom nye lungesyntomer utvikles eller forverres, bør pasienten overvåkes nøye, undersøkelser iverksettes straks og relevant behandling startes. Avbrytelse av behandling med docetaksel er anbefalt inntil diagnose er stilt. Tidlig start av støttebehandling kan føre til bedring av tilstanden. Fordelen ved å starte docetakselbehandling på nytt må vurderes nøye.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

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

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

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

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

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

Nervesystemet

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

Hjertetoksisitet

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

Pasienter som er kandidater for behandling med docetaksel i kombinasjon med trastuzumab, må

utredes med hensyn til hjertefunksjon før behandlingsstart. Videre må hjertefunksjonen overvåkes under behandling (f.eks. hver tredje måned) for å identifisere pasienter som kan utvikle hjerteproblemer. For ytterligere detaljer, se egen preparatomtale til trastuzumab.

Ventrikulær arytmi inkludert ventrikulær takykardi (noen ganger fatalt) er observert hos pasienter behandlet med docetaksel i kombinasjoner inkludert dokxorubicin, 5-fluorouracil og/eller cyklofosfamid (se pkt. 4.8).

Det anbefales å utrede hjertefunksjonen før behandlingsstart.

Øyesykdommer

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

Nye primære maligniteter

Nye primære maligniteter er blitt rapportert når docetaksel gis i kombinasjon med kreftbehandlinger som er kjent for å være forbundet med ny primær malignitet. Nye primære maligniteter (inkludert akutt myeloid leukemi, myelodysplastisk syndrom og non-Hodgkins lymfom) kan oppstå flere måneder eller år etter behandling med docetaksel. Pasienter bør monitoreres for nye primære maligniteter (se pkt. 4.8).

Tumorlysesyndrom

Tumorlysesyndrom har vært rapportert med docetaksel etter første eller andre syklus (se pkt. 4.8). Pasienter med risiko for tumorlysesyndrom (f.eks. ved nedsatt nyrefunksjon, hyperurikemi, stor tumor, rask progresjon) bør overvåkes nøye. Korrigering av dehydrering og behandling av høye urinsyre nivåer anbefales før oppstart av behandling.

Annet

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

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

Ytterligere forsiktighetsregler ved adjuvant behandling av brystkreft

Komplisert nøytropeni

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

Gastrointestinale reaksjoner

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

Hjertesvikt med stuvning (CHF)

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

Pasienter med 4+ lymfeknuter

Da nytten observert hos pasienter med 4+ lymfeknuter ikke var statistisk signifikant for sykdomsfri

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

Eldre

Forsiktighetsregler for bruk ved adjuvant behandling av brystkreft

Det er begrenset mengde data for docetaxel i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosfamid er begrenset hos pasienter > 70 år.

Forsiktighetsregler for bruk ved kastrasjonsresistent prostatakreft

Av 333 pasienter behandlet med docetaxel hver tredje uke i en studie av prostatakreft (TAX 327), var 209 pasienter 65 år eller eldre og 68 pasienter 75 år eller eldre. Av pasienter behandlet med docetaxel hver tredje uke, var forekomsten av behandlingsrelaterte neglebivirkninger ≥ 10 % høyere hos pasienter 65 år eller eldre sammenlignet med yngre pasienter. Forekomsten av behandlingsrelatert feber, diaré, anoreksi og perifert ødem var ≥ 10 % høyere hos pasienter som var 75 år eller eldre sammenlignet med pasienter yngre enn 65 år.

Forsiktighetsregler for bruk ved hormonsensitiv prostatakreft

Av 545 pasienter som ble behandlet med docetaxel hver 3. uke i en klinisk studie på hormonsensitiv prostatakreft (STAMPEDE), var 296 pasienter 65 år eller eldre, og 48 pasienter var 75 år eller eldre. Flere pasienter ≥ 65 år i docetaxelarmen rapporterte hypersensitivitetsreaksjoner, nøytropeni, anemi, væskeretensjon, dyspné og neglforandringer sammenlignet med pasienter under 65 år. Ingen av disse frekvensøkningene kom opp til 10 % forskjell fra kontrollarmen. Hos pasienter som var 75 år eller eldre ble nøytropeni, anemi, diaré, dyspné og øvre luftveisinfeksjon rapportert med høyere insidens (minst 10 % høyere) enn hos yngre pasienter.

Forsiktighetsregler for bruk ved adenomkarsinom ventrikkeltkreft

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 ventrikkeltkreftstudien, var 74 pasienter 65 år eller eldre og 4 pasienter var 75 år eller eldre. Forekomsten av alvorlige bivirkninger var høyere hos de eldre pasientene sammenlignet med de yngre. Forekomsten av følgende bivirkninger (alle alvorlighetsgrader): døsighet, stomatitt, infeksjoner som følge av nøytropeni var ≥ 10 % høyere hos pasientene som var 65 år eller eldre sammenlignet med de yngre pasientene. Eldre personer som gis TCF skal overvåkes nøye.

Hjelpetoffer

Etanol

Dette legemidlet inneholder 181 mg alkohol (vannfri etanol) i hvert hetteglass. Dette tilsvarer 25,1 % w/w..

En dose på 100 mg/m² av dette legemidlet som gis til en voksen som veier 70 kg vil medføre en eksponering av etanol på 23 mg/kg. Dette kan medføre en stigning av alkoholkonsentrasjonen i blodet (BAC) på omtrent 4 mg/100 ml.

Til sammenligning, en voksen som drikker ett glass vin eller 500 ml øl vil sannsynligvis ha en BAC på ca. 50 mg/100 ml.

Da dette legemidlet vanligvis gis langsomt over 1 timer, kan effekten av alkoholen i legemidlet være lavere.

Samtidig administrering av legemidler som inneholder f.eks. propylenglykol eller etanol kan medføre en opphopning av etanol og forårsake bivirkninger, særlig hos yngre barn med lav eller umoden metabolisme.

Skadelig for personer som har alkoholproblemer.

Tas hensyn til hos gravide og ammende kvinner og barn.

Mulig påvirkning på sentralnervesystemet bør tas i betraktning.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Prevensjon hos kvinner og menn

Sikker prevensjon skal benyttes under behandling.

Graviditet

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

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

Amming

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

Fertilitet

I prekliniske studier har docetaxel vist gentoksiske effekter og kan endre fertilitet hos hanner (se pkt. 5.3). Derfor anbefales menn som behandles med docetaxel å ikke gjøre en kvinne gravid under og opp til 6 måneder etter avsluttet behandling, og søke råd angående 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. Mengden alkohol i dette legemidlet og bivirkningene av legemidlet kan påvirke pasientens evne til å kjøre bil eller bruke maskiner (se pkt. 4.4 og 4.8). Pasienter bør derfor advares om den mulige betydningen mengden alkohol og bivirkningene av dette legemidlet kan ha på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner, og frarådes å kjøre bil eller bruke maskiner dersom de opplever disse bivirkningene under behandling.

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 pasientmateriale:

- 1312 og 121 pasienter som fikk hhv. 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 (TAX327) som fikk docetaxel i kombinasjon med prednison eller prednisolon (klinisk signifikante behandlingsrelaterte bivirkninger er oppført).
- 1276 pasienter (744 og 532 i hhv. TAX 316 og GEICAM 9805) som fikk docetaxel i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosfamid (klinisk signifikante behandlingsrelaterte bivirkninger er oppført).
- 300 pasienter med adenokarsinom i ventrikkelen (221 pasienter i fase III og 79 pasienter i fase II) som ble behandlet med docetaxel i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil (klinisk viktige bivirkninger som er relatert til behandlingen er beskrevet).
- 174 og 251 hode-/halskreft pasienter som ble behandlet med docetaxel i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil (klinisk viktige bivirkninger som er relatert til behandlingen er beskrevet).
- 545 pasienter (STAMPEDE-studien) som fikk docetaxel i kombinasjon med prednison eller prednisolon og ADT.

Disse bivirkningene er beskrevet ved bruk av NCI Common Toxicity Criteria (grad 3 = G3; grad 3-4 = G3/4; grad 4 = G4), ved COSTART- og MedDRA-termene. Frekvensene er definert som: svært vanlige ($> 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

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

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

hos pasienter behandlet med trastuzumab-kombinasjonen sammenlignet med docetaxel monoterapi.

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

For kombinasjon med ADT og prednison eller prednisolon (STAMPEDE-studien) presenteres bivirkninger som inntraff i de 6 syklusene av behandling med docetaxel og med minst 2 % høyere insidens i docetaxelbehandlingsarmen sammenlignet med kontrollarmen, i henhold til CTCAE-graderingsskalaen.

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 i ansiktet, utslett med eller uten kløe, tetthet i brystet, ryggsmerte, dyspné, feber og frysninger. Alvorlige reaksjoner var karakterisert ved hypotensjon og/eller bronkospasme eller generalisert utslett/erytem (se pkt. 4.4.)

Nevrologiske sykdommer

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

Hud- og underhudssykdommer

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

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

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

Bivirkningstabell for docetaxel 100 mg/m² som monoterapi ved brystkreft

MedDRA organsystemklasse	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 assosiert med G4 nøytropeni (G3/4: 4,6 %)	

MedDRA organsystemklasse	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger	Mindre vanlige bivirkninger
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni (G4: 76,4 %); Anemi (G3/4: 8,9 %); Febril nøytropeni	Trombocytopeni (G4: 0,2 %)	
Forstyrrelser i immunsystemet	Hypersensitivitet (G3/4: 5,3 %)		
Stoffskifte -og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi		
Nevrologiske sykdommer	Perifer sensorisk nevropati (G3: 4,1 %); Perifer motorisk nevropati (G3/4: 4 %); Smaksforstyrrelser (alvorlig: 0,07 %)		
Hjertesykdommer		Arytmier (G3/4: 0,7 %)	Hjertesvikt
Karsykdommer		Hypotensjon; Hypertensjon; Blødninger	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné (alvorlig: 2,7 %)		
Gastrointestinale sykdommer	Stomatitt (G3/4: 5,3 %); Diaré (G3/4: 4 %); Kvalme (G3/4: 4 %); Oppkast (G3/4: 3 %)	Obstipasjon (alvorlig: 0,2 %); Abdominale smerter (alvorlig: 1 %); Gastrointestinal blødning (alvorlig: 0,3 %)	Øsofagitt (alvorlig: 0,4 %)
Hud -og underhudssykdommer	Alopesi; Hudreaksjoner (G3/4: 5,9 %); Neglforandringer (alvorlig: 2,6 %)		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi (alvorlig: 1,4 %)	Artralgi	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Væskeretensjon (alvorlig: 6,5 %); Asteni (alvorlig: 11,2 %); Smerter	Reaksjoner på infusjonsstedet; Brystsmerter uten relasjon til hjerte (alvorlig: 0,4 %)	
Undersøkelser		G3/4 Økt bilirubin i blod (< 5 %); G3/4 Økt alkalisk fosfatase i blod (< 4 %); G3/4 Økt ASAT (< 3 %); G3/4 Økt ALAT (< 2 %)	

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

Sykdommer i blod eller lymfatiske organer

Sjeldne: blødninger assosiert med grad 3/4 trombocytopeni.

Nevrologiske sykdommer

Data fra pasienter behandlet med docetaxel 100 mg/m² som monoterapi viser at nevrotoksiske

symptomer var reversible hos 35,3 % av pasientene. Reaksjonene reverserte spontant innen 3 måneder.

Hud -og underhudssykdommer

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

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

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

Bivirkningstabell for docetaxel 75 mg/m² som monoterapi ved ikke-småcellet lungekreft

MedDRA organsystemklasse	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 %)	Obstipasjon
Hud -og underhudssykdommer	Alopesi; Hudreaksjoner (G3/4: 0,8 %)	Neglforandringer (alvorlig: 0,8 %)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Myalgi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni (alvorlig: 12,4 %); Væskeretensjon (alvorlig: 0,8 %); Smerter	
Undersøkelser		G3/4 Økt bilirubin i blod (< 2 %)

Bivirkningstabell for docetaxel 75 mg/m² i kombinasjon med doksorubicin ved brystkreft

MedDRA organsystemklasse	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 %); Obstipasjon		
Hud -og underhudssykdommer	Alopesi; Neglforandringer (alvorlig: 0,4 %); Hudreaksjoner (ingen alvorlig)		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Myalgi	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni (alvorlig: 8,1 %); Væskeretensjon (alvorlig: 1,2 %); 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 %)

Bivirkningstabell for docetaxel 75 mg/m² i kombinasjon med cisplatin ved ikke-småcellet lungekreft

MedDRA organsystemklasse	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 %)	Obstipasjon	
Hud -og underhudssykdommer	Alopesi; Neglforandringer (alvorlig: 0,7 %); Hudreaksjoner (G3/4: 0,2 %)		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi (alvorlig: 0,5 %)		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni (alvorlig: 9,9 %); Væskeretensjon (alvorlig: 0,7 %); Feber (G3/4: 1,2 %)	Reaksjoner på infusjonsstedet; Smerter	
Undersøkelser		G3/4 Økt bilirubin i blod (2,1 %); G3/4 Økt ALAT (1,3 %)	G3/4 Økt ASAT (0,5 %); G3/4 Økt alkalisk fosfatase i blod (0,3 %)

Bivirkningstabell for docetaxel 100 mg/m² i kombinasjon med trastuzumab ved brystkreft

MedDRA organsystemklasse	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni (G3/4: 32 %); Febril nøytropeni (inkluderer nøytropeni assosiert med feber og bruk av antibiotika) eller nøytropen sepsis	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi	
Psykiatriske lidelser	Insomni	
Nevrologiske sykdommer	Parestesier; Hodepine; Smaksforstyrrelser; Hypoestesier	
Øyesykdommer	Økt tårevæskeutskillelse; Konjunktivitt	
Hjertesykdommer		Hjertesvikt
Karsykdommer	Lymfødem	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Neseblødning; Smerter i svelg og strupe; Nasofaryngitt; Dyspné; Hoste; Rennende nese	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme; Diaré; Oppkast; Obstipasjon; Stomatitt; Dyspepsi; Abdominale smerter	
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi; Erytem; Utslett; Neglforandringer	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi; Artralgi; Smerter i ekstremitetene; Skjelettsmerter; Ryggsmerter	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni; Perifert ødem; Feber; Tretthet (fatigue); Betennelse i slimhinnene; Smerter; Influensalignende symptomer; Brystsmerter; Kuldegysninger	Letargi
Undersøkelser	Vektøkning	

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

Hjertesykdommer

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

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

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

Bivirkningstabell for docetaxel 75 mg/m² i kombinasjon med kapecitabin ved brystkreft

MedDRA organsystemklasse	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Oral candida (G3/4: < 1 %)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni (G3/4: 63 %); Anemi (G3/4: 10 %)	Trombocytopeni (G3/4: 3 %)
Stoffskifte -og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi (G3/4: 1 %); Redusert matlyst	Dehydrering (G3/4: 2 %)
Nevrologiske sykdommer	Smaksforstyrrelse (G3/4: < 1 %); Parestesi (G3/4: < 1 %)	Svimmelhet; Hodepine (G3/4: < 1 %); Perifer nevropati
Øyesykdommer	Økt tårevæskeutskillelse	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Smerter i svelg og strupe (G3/4: 2 %)	Dyspné (G3/4: 1 %); Hoste (G3/4: < 1 %); Neseblødning (G3/4: < 1 %)
Gastrointestinale sykdommer	Stomatitt (G3/4: 18 %); Diaré (G3/4: 14 %); Kvalme (G3/4: 6 %); Oppkast (G3/4: 4 %); Obstipasjon (G3/4: 1 %); Abdominale smerter (G3/4: 2 %); Dyspepsi	Smerter i øvre del av abdomen; Muntørhet
Hud -og underhudssykdommer	Hånd-fot syndrom (G3/4: 24 %) Alopesi (G3/4: 6 %); Neglforandringer (G3/4: 2 %)	Dermatitt; erytematøst utslett (G3/4: < 1 %); misfarging av negl; løsning av negler (G3/4: 1 %)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi (G3/4: 2 %); Artralgi (G3/4: 1 %)	Smerter i ekstremitetene (G3/4: < 1 %); Ryggsmerter (G3/4: 1 %);
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni (G3/4: 3 %); Feber (G3/4: 1 %); Tretthet (fatigue)/svakhhet (G3/4: 5 %); Perifert ødem (G3/4: 1 %);	Letargi; Smerter
Undersøkelser		Vektreduksjon; G3/4 Økt bilirubin i blod (9 %)

Bivirkningstabell for docetaxel 75 mg/m² i kombinasjon med prednison eller prednisolon ved metastatisk kastrasjonsresistent prostatakrefte

MedDRA organsystemklasse	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 %); Smaksforstyrrelser (G3/4: 0 %)	Perifer motorisk nevropati (G3/4: 0 %)
Øyesykdommer		Økt tårevæskeutskillelse (G3/4: 0,6 %)
Hjertesykdommer		Nedsatt venstre ventrikkelfunksjon (G3/4: 0,3 %)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Neseblødning (G3/4: 0 %); Dyspné (G3/4: 0,6 %); Hoste (G3/4: 0 %)
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme (G3/4: 2,4 %); Diaré (G3/4: 1,2 %); Stomatitt/faryngitt (G3/4: 0,9 %); Oppkast (G3/4: 1,2 %)	
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi; Neglforandringer (ingen alvorlig)	Utslett med hudavflassing (G3/4: 0,3 %)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Artralgi (G3/4: 0,3 %); Myalgi (G3/4: 0,3 %)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Tretthet (fatigue) (G3/4: 3,9 %); Væskeretensjon (alvorlig: 0,6 %)	

Bivirkningstabell for docetaxel 75 mg/m² i kombinasjon med prednison eller prednisolon og ADT (STAMPEDE-studien) ved høyrisiko lokalavansert eller metastatisk hormonsensitiv prostatakrefte:

MedDRA Organklasser	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni (G3-4: 12 %) Anemi Febril nøytropeni (G3-4: 15 %)	
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet (G3-4: 1 %)

Endokrine sykdommer		Diabetes (G3-4: 1 %)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Anoreksi
Psykiatriske lidelser	Insomni (G3: 1 %)	
Nevrologiske sykdommer	Perifer sensorisk nevropati ($\geq$ G3: 2 %) ^a Hodepine	Svimmelhet
Øyesykdommer		Uklart syn
Hjertesykdommer		Hypotensjon (G3: 0 %)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné (G3: 1 %) Hoste (G3: 0 %) Øvre luftveisinfeksjon (G3: 1 %)	Faryngitt (G3: 0 %)
Gastrointestinale sykdommer	Diaré (G3: 3 %) Stomatitt (G3: 0 %) Forstoppelse (G3: 0 %) Kvalme (G3: 1 %) Dyspepsi Abdominale smerter (G3: 0 %) Flatulens	Oppkast (G3: 1 %)
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi (G3: 3 %) ^a Neglforandringer (G3: 1 %)	Utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Letargi (G3-4: 2 %) Influensalignende symptomer (G3: 0 %) Asteni (G3: 0 %) Væskeretensjon	Feber (G3: 1 %) Oral candidose Hypokalsemi (G3: 0 %) Hypofosfatemi (G3-4: 1 %) Hypokalemi (G3: 0 %)

^aFra GETUG AFU15-studien

Bivirkningstabell for adjuvant behandling med docetaxel 75 mg/m² i kombinasjon med doksorubicin og cyclofosfamid hos pasienter med lymfeknutepositiv (TAX 316) og lymfeknutenegativ (GEICAM 9805) brystkreft – samlede data

MedDRA organsystemklasse	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: na)		
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet (G3/4: 0,6 %)	
Stoffskifte -og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi (G3/4: 1,5 %)		
Nevrologiske sykdommer	Smaksforstyrrelser (G3/4: 0,6 %); Perifer sensorisk nevropati (G3/4: <0,1 %)	Perifer motorisk nevropati (G3/4: 0 %);	Synkope (G3/4: 0 %) 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 %)
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 %); Obstipasjon (G3/4: 0,5 %)	Abdominale smerter (G3/4: 0,4 %)	
Hud -og underhudssykdommer	Alopesi (vedvarende: <3 %); Hudreaksjoner (G3/4: 0,6 %); Neglforandringer (G3/4: 0,4 %)		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi (G3/4: 0,7 %); Artralgi (G3/4: 0,2 %)		
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Amenoré (G3/4: na)		

MedDRA organsystemklasse	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger	Mindre vanlige bivirkninger
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni (G3/4: 10,0 %); Feber (G3/4: na); Perifert ødem (G3/4: 0,2 %)		
Undersøkelser		Vekt økning (G3/4: 0 %); Vekt reduksjon (G3/4: 0,2 %)	

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

Nevrologiske sykdommer

I TAX316-studien oppsto perifer sensorisk nevropati under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden hos 84 pasienter (11,3 %) i TAC-armen og 15 pasienter (2 %) i FAC-armen. Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølging i 8 år) vedvarte perifer sensorisk nevropati hos 10 pasienter (1,3 %) i TAC-armen og 2 pasienter (0,3 %) i FAC-armen.

I GEICAM 9805-studien oppsto perifer sensorisk nevropati under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden hos 10 pasienter (1,9 %) i TAC-armen og 4 pasienter (0,8 %) i FAC-armen. Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølging i 10 år og 5 måneder) vedvarte perifer sensorisk nevropati hos 3 pasienter (0,6 %) i TAC-armen og 1 pasient (0,2 %) i FAC-armen.

Hjertesykdommer

Hjertesvikt med stuvning ble rapportert hos 26 pasienter (3,5 %) i TAC-armen og 17 pasienter (2,3 %) i FAC-armen i TAX316-studien. Hos alle, bortsett fra en pasient i hver arm, ble CHF diagnostisert over 30 dager etter behandlingsperioden. To pasienter i TAC-armen og 4 pasienter i FAC-armen døde på grunn av hjertesvikt. I GEICAM 9805-studien utviklet 3 pasienter (0,6 %) i TAC-armen og 3 pasienter (0,6 %) i FAC-armen hjertesvikt med stuvning i løpet av oppfølgingsperioden. Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 10 år og 5 måneder), hadde ingen pasienter CHF i TAC-armen og 1 pasient i TAC-armen døde pga. dilatert kardiomyopati. CHF ble observert hos 1 pasient (0,2 %) i FAC-armen.

Hud- og underhudssykdommer

I TAX316-studien ble alopesi som vedvarte inn i oppfølgingsperioden etter avsluttet kjemoterapi, rapportert hos 687 av 744 TAC-pasienter (92,3 %) og 645 av 736 FAC-pasienter (87,6 %). Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 8 år) ble alopesi fremdeles observert hos 29 TAC-pasienter (3,9 %) og 16 FAC-pasienter (2,2 %).

I GEICAM 9805-studien ble alopesi som oppsto under behandlingsperioden og vedvarte inn i oppfølgingsperioden 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. Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 10 år og 5 måneder) vedvarte alopesi hos 3 pasienter (0,6 %) i TAC-armen og 1 pasient (0,2 %) i FAC-armen.

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer:

I TAX316 ble amenoré som oppsto under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden etter avsluttet kjemoterapi observert hos 202 av 744 pasienter (27,2 %) i TAC-armen og 125 av 736 pasienter (17,0 %) i FAC-armen. Vedvarende amenoré ble observert i slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 8 år) hos 121 av 744 pasienter (16,3 %) i TAC-armen og 86 pasienter (11,7 %) i FAC-armen.

I GEICAM 9805-studien ble amenoré som oppsto under behandlingsperioden og vedvarte inn i oppfølgingsperioden observert som pågående hos 18 pasienter (3,4 %) i TAC-armen og 5 pasienter

(1,0 %) i FAC-armen. Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 10 år og 5 måneder) ble vedvarende amenoré observert hos 7 pasienter (1,3 %) i TAC-armen og 4 pasienter (0,8 %) i FAC-armen.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

I TAX316-studien ble perifert ødem som oppsto under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden etter avsluttet kjemoterapi observert hos 119 av 744 TAC-pasienter (16,0 %) og 23 av 736 FAC-pasienter (3,1 %). Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 8 år) var perifert ødem fortsatt vedvarende hos 19 TAC-pasienter (2,6 %) og 4 FAC-pasienter (0,5 %).

I TAX316-studien ble lymfødem som oppsto under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden etter avsluttet kjemoterapi observert hos 11 av 744 TAC-pasienter (1,5 %) og 1 av 736 FAC-pasienter (0,1 %). Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 8 år) ble vedvarende lymfødem observert hos 6 TAC-pasienter (0,8 %) og 1 FAC-pasient (0,1 %).

I TAX316-studien ble asteni som oppsto under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden etter avsluttet kjemoterapi observert hos 236 av 744 TAC-pasienter (31,7 %) og 180 av 736 FAC-pasienter (24,5 %). Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 8 år) ble vedvarende asteni observert hos 29 TAC-pasienter (3,9 %) og 16 FAC-pasienter (2,2 %).

I GEICAM 9805-studien ble perifert ødem som oppsto under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden observert hos 4 pasienter (0,8 %) i TAC-armen og 2 pasienter (0,4 %) i FAC-armen. Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 10 år og 5 måneder) hadde ingen pasienter (0 %) i TAC-armen perifert ødem, mens det ble observert hos 1 pasient (0,2 %) i FAC-armen. Lymfødem som oppsto under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden ble rapportert hos 5 pasienter (0,9 %) i TAC-armen og 2 pasienter (0,4 %) i FAC-armen. Ved slutten av oppfølgingsperioden ble vedvarende lymfødem observert hos 4 pasienter (0,8 %) i TAC-armen og 1 pasient (0,2 %) i FAC-armen. Asteni som oppsto under behandlingen og vedvarte inn i oppfølgingsperioden ble observert som pågående hos 12 pasienter (2,3 %) i TAC-armen og 4 pasienter (0,8 %) i FAC-armen. Ved slutten av oppfølgingsperioden ble vedvarende asteni observert hos 2 pasienter (0,4 %) i TAC-armen og 2 pasienter (0,4 %) i FAC-armen.

Akutt leukemi/myelodysplastisk syndrom

Ved oppfølging etter 10 år i TAX316-studien ble akutt leukemi rapportert hos 3 av 744 TAC-pasienter (0,4 %) og 1 av 736 FAC-pasienter (0,1 %). En TAC-pasient (0,1 %) og 1 FAC-pasient (0,1 %) døde på grunn av AML under oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 8 år). Myelodysplastisk syndrom ble rapportert hos 2 av 744 TAC-pasienter (0,3 %) og 1 av 736 FAC-pasienter (0,1 %). Etter 10-års oppfølging i GEICAM 9805-studien, forekom akutt leukemi hos 1 av 532 (0,2 %) pasienter i TAC-armen. Ingen tilfeller ble rapportert hos pasienter i FAC-armen. Ingen pasienter ble diagnostisert med myelodysplastisk syndrom i noen av behandlingsgruppene.

Nøytropene komplikasjoner

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

Bivirkningstabell for docetaxel 75 mg/m² i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil

MedDRA organsystemklasse	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Nøytropen infeksjon; Infeksjon (G3/4: 11,7 %)	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Anemi (G3/4: 20,9 %); Nøytropeni (G3/4: 83,2 %); Trombocytopeni (G3/4: 8,8 %); Febril nøytropeni	
Forstyrrelser i immunsystemet	Hypersensitivitet (G3/4: 1,7 %)	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi (G3/4: 11,7 %)	
Nevrologiske sykdommer	Perifer sensorisk nevropati (G3/4: 8,7 %)	Svimmelhet (G3/4: 2,3 %); Perifer motorisk nevropati (G3/4: 1,3 %)
Øyesykdommer		Økt tårevæskeutskillelse (G3/4: 0 %)
Sykdommer i øre og labyrint		Nedsatt hørsel (G3/4: 0 %)
Hjertesykdommer		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 %)	Obstipasjon (G3/4: 1,0 %); Gastrointestinale smerter (G3/4: 1,0 %); Øsofagitt/dysfagi/smerter ved svelging (G3/4: 0,7 %)
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi (G3/4: 4,0 %)	Kløende utslett (G3/4: 0,7 %); Neglforandringer (G3/4: 0,7 %); Hudavskalling (G3/4: 0 %)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Letargi (G3/4: 19,0 %); Feber (G3/4: 2,3 %); Væskeretensjon (alvorlig/livstruende: 1 %).	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger for docetaxel 75 mg/m² i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Febril nøytropeni og infeksjon som følge av nøytropeni oppstod i respektivt 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 sykklusene). Febril nøytropeni og nøytropene infeksjoner oppstod i respektivt 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).

Bivirkningstabell for docetaxel 75 mg/m² i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil ved hode-/halskreft

- Induksjonskjemoterapi etterfulgt av radioterapi (TAX 323)

MedDRA organsystemklasse	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger	Mindre vanlige bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjon (G3/4: 6,3 %) Nøytropen infeksjon		
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polyper)		Kreftsmerte (G3/4: 0,6 %)	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni (G3/4: 76,3 %); Anemi (G3/4: 9,2 %); Trombocytopeni (G3/4: 5,2 %)	Febril nøytropeni	
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet (ingen alvorlig)	
Stoffskifte -og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi (G3/4: 0,6 %)		
Nevrologiske sykdommer	Nedsatt smakssans/Parosmia Perifer sensorisk nevropati (G3/4: 0,6 %)	Svimmelhet	
Øyesykdommer		Økt tårevæskeutskillelse Konjunktivitt	
Sykdommer i øre og labyrint		Nedsatt hørsel	
Hjertesykdommer		Myokard iskemi (G3/4: 1,7 %)	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 %)	Obstipasjon; 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	

- Induksjonsskjemoterapi 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 ernærings-betingede sykdommer	Anoreksi (G3/4: 12,0 %)		
Nevrologiske sykdommer	Nedsatt smakssans/Parosmia (G3/4: 0,4 %) Perifer sensorisk nevropati (G3/4: 1,2 %)	Svimmelhet (G3/4: 2,0 %) Perifer motorisk nevropati (G3/4: 0,4 %)	
Øyesykdommer		Økt tårevæskeutskillelse	Konjunktivitt
Sykdommer i øre og labyrint	Nedsatt hørsel (G3/4: 1,2 %)		
Hjertesykdommer		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 %). Obstipasjon; (G3/4: 0,4 %)	Dyspepsi (G3/4: 0,8 %) Abdominale 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)

Nye primære maligniteter (frekvens ikke kjent), inkludert non-Hodgkins lymfom, er blitt rapportert i sammenheng med docetaksel gitt i kombinasjon med andre kreftbehandlinger som er kjent for å være forbundet med ny primær malignitet. Akutt myeloid leukemi og myelodysplastisk syndrom er blitt rapportert (frekvens mindre vanlige) i pivotale kliniske studier på brystkreft med TAC-regimet.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

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

Forstyrrelser i immunsystemet

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

Hypersensitivitetsreaksjoner (frekvens ikke kjent) har blitt rapportert med docetaksel hos pasienter som tidligere har fått hypersensitivitetsreaksjoner mot paklitaksel.

Nevrologiske sykdommer

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

Øyesykdommer

Det er rapportert meget sjeldne tilfeller av forbigående synsforstyrrelser (flimring, lysglimt, synsfeltutfall) som typisk kan opptre i løpet av infusjonen med legemiddelet og i forbindelse med hypersensitivitetsreaksjoner. Reaksjonene var reversible etter avslutning av infusjonen.

Tilfeller av økt tårevæskeutskillelse, med eller uten konjunktivitt, er sjelden rapportert. Disse tilfellene er forårsaket av tårekanalobstruksjon som fører til rennende øyne. Tilfeller av cystoid makulaødem (CMO) har blitt rapportert hos pasienter som har blitt behandlet med docetaksel.

Sykdommer i øre og labyrint

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

Hjertesykdommer

Sjeldne tilfeller av myokardinfarkt er rapportert.

Ventrikulær arytmi inkludert ventrikulær takykardi (frekvens ikke kjent), noen ganger fatalt, er observert hos pasienter behandlet med docetaksel i kombinasjoner inkludert doksorubicin, 5-fluorouracil og/eller cyklofosfamid.

Karsykdommer

Venøs tromboemboli er rapportert i sjeldne tilfeller.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Akutt lungesviktsyndrom og tilfeller av interstitiell pneumoni/pneumonitt, interstitiell lungesykdom, lungefibrose og respirasjonssvikt, i noen tilfeller fatal, er sjelden rapportert. Sjeldne tilfeller av strålingsindusert pneumonitt er blitt rapportert hos pasienter som samtidig mottar radioterapi.

Gastrointestinale sykdommer

Sjeldne tilfeller av enterokolitt, inkludert kolitt, iskemisk kolitt og nøytropen enterokolitt, er rapportert med potensielt fatalt utfall (frekvens er ikke kjent).

Sjeldne tilfeller av dehydrering er rapportert som følge av gastrointestinale bivirkninger, inkludert enterokolitt og gastrointestinal perforasjon.

Sjeldne tilfeller av ileus og intestinal obstruksjon har vært rapportert.

Sykdommer i lever og galleveier

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

Hud- og underhudssykdommer

Tilfeller av kutan lupus erythematosus, bulløse erupsjoner som erythema multiforme og alvorlige kutane bivirkninger som Stevens-Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) har vært rapportert med docetaksel. Sklerodermallignende endringer, vanligvis innledet med perifert lymfødem, har vært rapportert med docetaksel. Tilfeller av permanent alopeci (frekvens ikke kjent) har blitt rapportert.

Sykdommer i nyre og urinveier

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

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Oppblussing av strålereaksjon, såkalt "radiation recall phenomenon", er rapportert i sjeldne tilfeller. Oppblussing av reaksjoner på tidligere injeksjonssteder er observert der ekstravasasjon har oppstått tidligere (tilbakekomst av hudreaksjoner på et tidligere benyttet injeksjonssted etter ekstravasal administrering av docetaksel), (frekvens ikke kjent). Væskeretensjon har ikke vært ledsaget av akutte episoder med oliguri eller hypotensjon. Dehydrering og lungeødem er rapportert i sjeldne tilfeller.

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Tilfeller av elektrolyttforstyrrelser har blitt rapportert. Tilfeller av hyponatremi har blitt rapportert, vanligvis i forbindelse med dehydrering, oppkast og pneumoni. Hypokalemi, hypomagnesemi og hypokalsemi ble sett, vanligvis i tilknytning til gastrointestinale sykdommer, spesielt diaré. Tumorlysesyndrom, potensielt fatalt, har blitt rapportert (frekvens ikke kjent).

Sykdommer i muskler og skjelett

Myositt har blitt rapportert med docetaksel (frekvens ikke kjent).

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Taksaner, ATC-kode: L01C D02

Virkningsmekanisme

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

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

Farmakodynamiske effekter

Docetaxel har *in vitro* vist cytotoksisk effekt mot ulike murine og humane tumorcellelinjer og mot humane tumorceller fra operasjonspreparater i klonogene tester. Det oppnås stabile høye konsentrasjoner av docetaxel intracellulært. Docetaxel er også vist å være aktivt overfor en rekke, dog ikke alle, cellelinjer med overekspresjon av p-glykoprotein, som kodes av genet for multiresistens. *In vivo* har docetaxel vist seg å virke uavhengig av infusjonsregime, samt utviser et bredt spekter av antitumoraktivitet i eksperimentelle tumormodeller av murin og human opprinnelse.

Kliniske 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 understøtter bruk av docetaxel som adjuvant behandling av pasienter med operabel lymfeknutepositiv brystkreft i aldersgruppen 18-70 år med Karnofsky funksjonstilstand ≥ 80 %. Etter stratifisering i henhold til antall lymfeknuter med spredning (1-3, 4+), ble 1491 pasienter randomisert til behandling med docetaxel 75 mg/m² gitt 1 time etter doksorubicin 50 mg/m² og cyklofosfamid 500 mg/m² (TAC), eller til doksorubicin 50 mg/m² etterfulgt av fluorouracil 500 mg/m² og cyklofosfamid 500 mg/m² (FAC). Begge regimer ble gitt hver tredje uke i 6 sykluser. Docetaxel ble administrert som en 1-times infusjon, mens alle andre preparater ble gitt som intravenøs bolus dag 1. G-CSF ble gitt som sekundærprofylakse til pasienter som opplevde komplisert nøytropeni (febril nøytropeni, langvarig nøytropeni eller infeksjoner). Pasienter i TAC-armen fikk antibiotikaprofylakse med 500 mg ciprofloksacin peroralt 2 ganger daglig i 10 dager med start dag 5 i hver syklus, eller tilsvarende regime. Etter siste kjemoterapikur fikk pasienter med positiv østrogen- og/eller progesteronreseptorstatus 20 mg tamoksifen daglig i inntil 5 år. Adjuvant stråleterapi ble forskrevet i henhold til den aktuelle institusjons retningslinjer, og ble gitt til 69 % av pasienter som fikk TAC og 72 % av pasienter som fikk FAC.

To interimanalyser og en avsluttende analyse ble utført. Den første interimanalysen var planlagt foretatt 3 år etter den datoen da halve inklusjonen i studien var ferdig. Den andre interimanalysen ble foretatt etter at totalt 400 DFS-tilfeller var rapportert, noe som førte til en median oppfølgingstid på 55 måneder. Den avsluttende analysen ble foretatt da alle pasientene hadde vært på 10-års oppfølgingsbesøk hos legen (hvis de ikke hadde en DFS-hendelse eller var tapt for oppfølging tidligere). Sykdomsfri overlevelse (DFS) var det primære effektendepunktet og total overlevelse (OS) var det sekundære effektendepunktet.

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

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

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

Sykdomsfri overlevelse	Total overlevelse
------------------------	-------------------

Sub-populasjon	Antall pasienter	“Hazard ratio”*	95 % KI (konfidensintervall)	p=	“Hazard ratio”*	95 % KI	p=
Antall lymfeknuter med spredning							
Totalt	745	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020
1-3	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,12	0,2746

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

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

Data fra en multisenter, ikke-blindet, randomisert studie støtter bruken av docetaxel som adjuvant behandling av pasienter med operabel lymfeknutenegativ brystkreft berettiget til 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 lymfeknutenegativ brystkreft med høy risiko for tilbakefall ihht. 1998 St.Gallen-kriteriene (tumorstørrelse > 2 cm og/eller negativ ER og PR og/eller høy histologisk grad (grad 2 til 3) og/eller alder < 35 år). Begge regimer ble gitt en gang hver 3. uke i 6 sykluser. docetaxel ble administrert som 1-times infusjon, alle andre legemidler ble gitt på dag 1 hver tredje uke. Primærprofylakse med G-CSF var obligatorisk i TAC-armen etter at 230 pasienter var randomisert. Forekomsten av nøytropeni grad 4, febril nøytropeni og nøytropen infeksjon ble redusert hos pasienter som fikk primærprofylakse med G-CSF (se pkt. 4.8). I begge armer fikk pasienter med ER+ og/eller PgR+-tumorer tamoksifen 20 mg en gang daglig i inntil 5 år. Adjuvant stråling ble gitt ihht. retningslinjene ved de sykehusene som deltok, og ble gitt til 57,3 % av pasientene som fikk TAC og 51,2 % av pasientene som fikk FAC.

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

Ved median oppfølgingstid på 77 måneder ble signifikant lenger sykdomsfri overlevelse sett i TAC-armen sammenlignet med FAC-armen. TAC-behandlede pasienter hadde en 32 % reduksjon i risiko for tilbakefall sammenlignet med de som ble behandlet med FAC (hazard ratio = 0,68, 95 % KI (0,49-0,93) p = 0,01). Ved median oppfølgingstid på 10 år og 5 måneder hadde TAC-behandlede pasienter 16,5 % redusert risiko for tilbakefall sammenlignet med de som ble behandlet med FAC (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 (hazard ratio = 0,76, 95 % KI (0,46-1,26, p = 0,29). Fordelingen av totaloverlevelse 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 ihht. 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)

Undergruppering av pasienter	Antall pasienter i TAC-gruppen	Sykdomsfri overlevelse	
		Hazard ratio*	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 hazard ratio (TAC/FAC) mindre enn 1 tyder på at TAC har lenger sykdomsfri overlevelse sammenlignet med FAC.

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

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

TAC = docetaxel, doksorubicin and cyklofosamid

FAC = 5-fluorouracil, doksorubicin and cyklofosamid

KI = konfidensintervall; ER = østrogenreseptor

PR = progesteronreseptor

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

Den estimerte hazard ratio brukte Cox-proporsjonal-hazardmodell med behandlinggruppe som faktor.

Docetaxel som monoterapi

To randomiserte, sammenlignende fase III-studier ved metastatisk brystkreft er utført på totalt 326 pasienter som hadde sviktet på behandling med alkyleringsmidler samt 392 pasienter som hadde sviktet på antracyklinbehandling. Docetaksel ble gitt i anbefalt dose av 100 mg/m² hver 3. uke.

Hos pasienter som hadde sviktet på alkyleringsmidler, ble docetaksel sammenlignet med doksorubicin 75 mg/m² hver 3. uke. Responsraten var signifikant høyere hos docetakselbehandlede pasienter sammenlignet med gruppen som fikk doksorubicin (52 % mot 37 %, p=0,01) og tid til respons ble også forkortet (12 uker mot 23 uker, p=0,007). Total overlevelsestid var imidlertid ikke signifikant forskjellig i de to behandlingsgruppene (docetaksel 15 måneder mot doksorubicin 14 måneder, p=0,38), og heller ikke tid til progresjon (docetaksel 27 uker mot doksorubicin 23 uker, p=0,54). Tre pasienter (2 %) i docetakselgruppen avbrøt behandlingen på grunn av væskeretensjon, mens 15 pasienter (9 %) i doksorubicingruppen avbrøt behandlingen på grunn av kardiotoksisitet (tre tilfeller av fatal hjertesvikt).

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

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

En åpen, multisenter, randomisert fase III-studie ble utført for å sammenligne docetaksel monoterapi mot paklitaksel i behandling av avansert brystkreft hos pasienter hvis tidligere behandling inkluderte et antracyklin. Totalt 449 pasienter ble randomisert for enten å motta docetaksel 100 mg/m² som monoterapi som 1-times infusjon eller paklitaksel 175 mg/m² som 3-timers infusjon. Begge regimer ble administrert hver 3. uke. Uten å innvirke på primært endepunkt som var total responsrate (32 % mot 25 %, p=0,10), forlenget docetaksel median tid til progresjon (24,6 uker mot 15,6 uker, p < 0,01) og median overlevelsestid (15,3 måneder mot 12,7 måneder, p=0,03). Flere grad 3-4 bivirkninger ble observert for docetaksel som monoterapi (55,4 %) enn paklitaksel (23,0 %).

Docetaksel i kombinasjon med doksorubicin

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

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

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

Livskvaliteten, målt via EORTC's spørreskjema, var på sammenlignbart nivå i begge armer, og var stabil gjennom behandlings- og oppfølgingsperioden.

Docetaxel i kombinasjon med trastuzumab

Docetaxel i kombinasjon med trastuzumab ble studert hos pasienter med metastatisk brystkreft der tumorcellene viste økt forekomst av HER2. Pasientene hadde ikke tidligere mottatt 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 antracyklinholdig adjuvant kjemoterapi. Docetaxel i kombinasjon med trastuzumab var effektivt uavhengig av om tidligere adjuvant behandling med antracykliner var gitt. Hovedtestmetoden for påvisning av positiv HER2-status i denne pivotale studien var immunhistokjemi (IHC). Et mindretall av pasientene ble testet ved hjelp av "fluorescence *in-situ* hybridisering" (FISH). I studien hadde 87 % av pasientene sykdom klassifisert som IHC 3+, og 95 % hadde sykdom klassifisert som IHC 3+ og/eller FISH-positiv. Effekteresultatene er sammenfattet i følgende tabell:

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

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

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

²Estimert median overlevelse

Docetaxel i kombinasjon med kapecitabin

Data fra en multisenter, randomisert, kontrollert klinisk fase III-studie underbygger bruk av kapecitabin i kombinasjon med docetaxel 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 fulgt av 1 uke hvileperiode). 256 pasienter ble randomisert til behandling med docetaxel monoterapi (100 mg/m² gitt som 1 time intravenøs infusjon hver 3. uke). Overlevelse var høyere i docetaxel + kapecitabin gruppen (p=0,0126). Median overlevelse var 442 dager (docetaxel + kapecitabin) vs. 352 dager (docetaxel alene).

Total objektiv responsrate for alle randomiserte pasienter (utprøvers vurdering) var 41,6 % (docetaxel + kapecitabin) vs. 29,7 % (docetaxel alene); p=0,0058. Tid til progresjon var lenger i docetaxel + kapecitabin kombinasjon gruppen (p < 0,0001). Median tid til progresjon var 186 dager (docetaxel + kapecitabin) vs. 128 dager (docetaxel alene).

Ikke-småcellet lungekreft

Pasienter som har mottatt tidligere kjemoterapi med eller uten strålebehandling

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

Det var mindre behov for smertestillende medikamenter i form av morfin (p < 0,01), andre analgetika (p < 0,01), annen sykdomsrelatert medikasjon (p=0,06) og strålebehandling (p < 0,01) hos pasienter behandlet med 75 mg/m² docetaxel 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

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, ble i en fase III-studie randomisert til enten docetaxel (T) 75 mg/m² gitt som 1 times infusjon umiddelbart fulgt av cisplatin (Cis) 75 mg/m² gitt i løpet av 30-60 minutter hver 3. uke (TCis), docetaxel 75 mg/m² som en 1 times infusjon i kombinasjon med karboplatin (AUC 6 mg/ml x min) gitt i løpet av 30-60 minutter hver 3. uke, eller vinorelbin (V) 25 mg/m² gitt i løpet av 6-10 minutter på dagene 1, 8, 15, 22 fulgt av cisplatin 100 mg/m² gitt på dag 1 av sykluser gjentatt hver 4. uke (VCis).

Overlevelsesdata, median tid til progresjon og responsrater for to behandlingsgrupper er 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	Behandlingsdifferanse: 5,4 % [95 % KI: -1,1; 12,0]
2-års overlevelse (%)	21	14	Behandlingsdifferanse: 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]
Total responsrate (%)	31,6	24,5	Behandlingsdifferanse: 7,1 % [95 % KI: 0,7; 13,5]

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

Sekundære endepunkt inkluderte 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

Metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft

Sikkerhet og effekt av docetaxel i kombinasjon med prednison eller prednisolon hos pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft ble undersøkt i en randomisert multisenter fase III-studie (TAX 327). Totalt 1006 pasienter med Karnofsky funksjonstilstand ≥ 60 ble randomisert til ett av følgende behandlingsregimer:

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

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

Pasienter som ble behandlet med docetaxel hver tredje uke viste signifikant lengre total overlevelse enn pasienter behandlet med mitoksantron. Levetidsforlengelsen som ble sett i gruppen behandlet med ukentlig docetaxel var ikke statistisk signifikant sammenlignet med mitoksantron-gruppen. Effekt-

endepunkter for docetaksel-gruppen sammenlignet med kontrollgruppen er oppsummert i tabellen nedenfor:

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

[†]Stratifisert log rank test

*Terskel for statistisk signifikans=0,0175

**PSA: Prostataspesifikt antigen

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

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

Metastatisk hormonsensitiv prostatakreft

STAMPEDE-studien

Sikkerhet og effekt av docetaksel gitt samtidig med standardbehandling (ADT) hos pasienter med høyrisiko lokalavansert eller metastatisk hormonsensitiv prostatakreft ble evaluert i en randomisert multisenter multiarm multistadium (MAMS) studie med et sømløst fase II/III-design (STAMPEDE – MRC PR08). Tilsammen 1776 mannlige pasienter ble allokert til de aktuelle behandlingsarmene:

- Standardbehandling + 75 mg/m² docetaksel gitt hver 3. uke i 6 sykluser
- Standardbehandling alene

Docetakselregimet ble gitt i kombinasjon med kontinuerlig prednison eller prednisolon 5 mg to ganger daglig.

Av de 1776 randomiserte pasientene hadde 1086 (61 %) metastatisk sykdom, 362 ble randomisert til docetaksel kombinert med standardbehandling, og 724 fikk standardbehandling alene.

Hos disse pasientene med metastatisk prostatakreft var median total overlevelse signifikant lengre i docetakselbehandlingsgruppene enn i gruppen med standardbehandling alene, med 19 måneders lengre median total overlevelse med tillegg av docetaksel til standardbehandling (HR= 0,76, 95 % KI = 0,62–0,92, p=0,005).

Effektresultater hos pasienter med metastatisk prostatakreft for docetakselarm versus kontrollarm er oppsummert i følgende tabell:

Effekt av docetaxsel i kombinasjon med prednison eller prednisolon og standardbehandling ved behandling av pasienter med metastatisk hormonsensitiv prostatakraft (STAMPEDE)

Endepunkt	Docetaxsel + standardbehandling	Standardbehandling alene
Antall pasienter med metastatisk prostatakraft	362	724
Median total overlevelse (måneder)	62	43
95 % KI	51-73	40-48
Justert hazard ratio	0,76	
95 % KI	(0,62-0,92)	
p-verdi ^a	0,005	
Forverringsfri overlevelse ^b		
Median (måneder)	20,4	12
95 % KI	16,8-25,2	9,6-12
Justert hazard ratio	0,66	
95 % KI	(0,57-0,76)	
p-verdi ^a	< 0,001	

^a p-verdi beregnet ut fra sannsynlighetsratiotest og justert for alle stratifiseringsfaktorer (bortsett fra senter og planlagt hormonterapi) og stratifisert for studieperiode

^b Forverringsfri overlevelse: tid fra randomisering til første bevis på minst en av: biokjemisk forverring (definert som økning i PSA på 50 % over de siste 24 ukers nadir og over 4 ng/ml og bekreftet ved retest eller behandling); progresjon enten lokalt, i lymfekjertler, eller i fjerne metastaser; skjelettrelatert hendelse; eller død av prostatakraft.

CHAARTED-studien

Sikkerhet og effekt av docetaxsel gitt ved starten av androgendeprivasjonsterapi (ADT) hos pasienter med metastatisk hormonsensitiv prostatakraft ble evaluert i en randomisert fase III multisenterstudie (CHAARTED). Tilsammen 790 mannlige pasienter ble allokert til de 2 behandlingsgruppene.

- ADT + docetaxsel 75 mg/m² gitt ved starten av ADT, administrert hver 3. uke i 6 sykluser
- ADT alene

Median total overlevelse var signifikant lengre i docetaxselbehandlingsgruppene enn i gruppen med ADT alene, med 13,6 måneders lengre median total overlevelse med tillegg av docetaxsel til ADT (hazard ratio (HR) = 0,61, 95 % konfidensintervall (KI) = 0,47–0,80, p=0,0003).

Effektresultater for docetaxselarm versus kontrollarm er oppsummert i følgende tabell:

Effekt av docetaxsel og ADT i behandlingen av pasienter med metastatisk hormonsensitiv prostatakraft (CHAARTED)

Endepunkt	Docetaxsel + ADT	ADT alene
Antall pasienter	397	393
Median total overlevelse (måneder)		
Alle pasienter	57,6	44,0
95 % KI	49,1-72,8	34,4-49,1
Justert hazard ratio	0,61	--
95 % KI	(0,47-0,80)	--
p-verdi ^a	0,0003	--

Endepunkt	Docetaxsel + ADT	ADT alene
Progresjonsfri overlevelse		
Median (måneder)	19,8	11,6
95 % KI	16,7-22,8	10,8-14,3
Justert hazard ratio	0,60	--
95 % KI	0,51-0,72	--
p-verdi*	p<0,0001	--
PSA-respons** ved 6 måneder – N (%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p-verdi ^{a*}	<0,0001	--
PSA-respons** ved 12 måneder – N (%)	110 (27,7)	66 (16,8)
p-verdi ^{a*}	<0,0001	--
Tid til kastrasjonsresistent prostatakraft ^b		
Median (måneder)	20,2	11,7
95 % KI	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Justert hazard ratio	0,61	--
95 % KI	(0,51-0,72)	--
p-verdi ^{a*}	<0,0001	--
Tid til klinisk progresjon ^c		
Median (måneder)	33,0	19,8
95 % KI	(27,3-41,2)	(17,9-22,8)
Justert hazard ratio	0,61	--
95 % KI	(0,50-0,75)	--
p-verdi ^{a*}	<0,0001	--

^a Tid til hendelsevariabler: Stratifisert log-rank test.

Responsratevariabler: Fisher's Exact test

* p-verdi med beskrivende formål.

** PSA respons: Prostataspesifikk antigenrespons: PSA-nivå < 0,2 ng/ml målt i to påfølgende målinger med minst 4 ukers mellomrom.

^b Tid til kastrasjonsresistent prostatakraft = tid fra randomisering til det som inntreffer først av PSA-progresjon eller klinisk progresjon (dvs. økning i symptomatiske beinmetastaser, progresjon i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) kriterier, eller klinisk forverring pga. kreft etter utprøvers mening).

^c Tid til klinisk progresjon = tid fra randomisering til klinisk progresjon (dvs. økning i symptomatiske beinmetastaser, progresjon i henhold til RECIST, eller klinisk forverring pga. kreft etter utprøvers mening).

Adenokarsinom i ventrikkelen

En åpen, randomisert multisenterstudie ble utført for å vurdere sikkerhet og effekt av docetaxsel i behandling av metastatisk adenokarsinom i ventrikkelen, inklusiv adenokarsinom i den gastroøsofagale overgang. Pasientene hadde ikke tidligere fått kjemoterapi for metastatisk sykdom. Totalt 445 pasienter med Karnofsky funksjonsnivå (KPS) > 70 ble behandlet med enten docetaxsel (T) (75 mg/m² dag 1) i kombinasjon med cisplatin (C) (75 mg/m² dag 1) og 5-fluorouracil (F) (750 mg/m² daglig i 5 dager) eller cisplatin (100 mg/m² dag 1) og 5-fluorouracil (1000 mg/m² daglig i 5 dager). En behandlingssyklus varte 3 uker for TCF-armen og 4 uker for CF-armen.

Median antall sykluser per pasient var 6 (med et spenn på 1-16) for TCF-armen og 4 (med et spenn på 1-12) for CF-armen. Tid til progresjon (TTP) var det primære endepunkt. I TCF-armen var risiko for progresjon redusert med 32,1 % og TTP signifikant lenger (p=0,0004). Total overlevelse var også lenger (p=0,0201) i TCF-armen, med en risikoreduksjon for dødt på 22,7 %. Resultatene på effekt er oppsummert i tabellen:

Effekt av docetaxel i behandling av pasienter med adenokarsinom i ventrikkel

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) *p-verdi	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	
Median overlevelse (måneder) (95 % KI) 2-års estimat (%)	9,2 (8,38-10,58) 18,4	8,6 (7,16-9,46) 8,8
“Hazard ratio” (95 % KI) *p-verdi	1,293 (1,041-1,606) 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

Undergruppe-analyser på tvers av alder, kjønn og etnisitet favoriserte konsistent TCF-armen over CF-armen.

En oppfølgende analyse av overlevelse etter en median tid på 41,6 måneder viste ikke lenger signifikant forskjell, selv om TCF-regimet alltid gav bedre resultater. Fordelen av TCF-regimet kontra CF-regimet 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)

Sikkerhet og effekt av docetaxel til induksjonsbehandling av pasienter med plateepitelkarsinom i hode og hals (SCCHN) ble evaluert i en multisenter, åpen, randomisert fase III-studie (TAX323). I denne studien ble 358 pasienter med inoperabel lokaltavansert SCCHN, og WHO funksjonsstatus 0 eller 1, randomisert til en av to behandlingsarmer. Pasientene i docetaxel-armen 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 til pasienter hvor det ble sett mild respons eller bedre (≥ 25 % reduksjon i bidimensjonal målt tumorstørrelse) etter 2 sykluser. Ved avsluttet kjemoterapi, med et minimumsintervall på 4 uker og et maksimumsintervall på 7 uker, fikk pasienter med sykdom som ikke progredierte radioterapi (RT) i henhold til institusjonelle retningslinjer i 7 uker (TPF/RT). Pasientene i sammenligningsarmen fikk cisplatin (P) 100 mg/m² etterfulgt av 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m² daglig i 5 dager. Dette regimet ble administrert hver tredje uke i fire sykluser, hos pasienter hvor det etter 2 sykluser ble observert en mild respons eller bedre (≥ 25 % reduksjon i bidimensjonalt målt tumorstørrelse). 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 (PF/RT). Lokal regional terapi med stråling ble gitt enten med en konvensjonell fraksjon (1,8 Gy-2,0 Gy en gang daglig, 5 dager i uken for en total dose på 66 til 70 Gy) eller aksellererte/hyperfraksjonerte stråleterapiregimer (to ganger daglig, med minimum interfraksjonsintervall på 6 timer, 5 dager i uken). Totalt 70 Gy ble anbefalt for aksellererte regimer og 74 Gy for hyperfraksjonerte skjema. Kirurgisk

reseksjon var tillatt etter kjemoterapi, før eller etter radioterapi. Pasienter i TPF-armen fikk antibiotikaprofylakse med ciprofloksacin 500 mg oralt to ganger daglig i 10 dager, med start på dag 5 i hver syklus, eller ekvivalent. Det primære endepunktet i denne studien, progresjonsfri overlevelse (PFS), var signifikant lenger i TPF-armen sammenlignet med PF-armen, $p=0,0042$ (median PFS: 11,4 vs. 8,3 måneder respektivt) med en samlet median oppfølgingstid på 33,7 måneder. Median samlet overlevelse var også signifikant lenger i favør av TPF-armen sammenlignet med PF-armen (median samlet overlevelse: 18,6 vs. 14,5 måneder respektivt) med 28 % risiko reduksjon for død, $p=0,0128$. Resultater for effekt er presentert i tabellen under:

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

Endepunkt	Docetaksel+ 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-value	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-value	0,0128	
Best samlet respons på kjemoterapi (%) (95 % KI)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
***p-value	0,006	
Best samlet respons på studiebehandling [kjemoterapi +/- radioterapi] (%) (95 % KI)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
***p-value	0,006	
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)	0,72 (0,52-0,99)	
**p-value	0,0457	

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

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

**Log-rank test

*** Chi-square test

Livskvalitetsparametere

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

Klinisk fordel parametere

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

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

Induksjonskjemoterapi etterfulgt av kjemoradioterapi (TAX324)

Sikkerhet og effekt av docetaksel til induksjonsbehandling av pasienter med lokalavansert

plateepitelkarzinom i hode og hals (SCCHN) ble evaluert i en randomisert, multisenter, åpen, fase III-studie (TAX324). I denne studien ble 501 pasienter med lokalavansert SCCHN, WHO funksjonsstatus 0 eller 1, randomisert til en av to behandlingsarmer. Studiepopulasjonen besto av pasienter med teknisk inoperabel sykdom, pasienter med liten sannsynlighet for kirurgisk helbredelse og pasienter med målsetting om organbevaring. Evaluering av sikkerhet og effekt ble utelukkende målt som overlevelse, endepunktet organbevaring ble ikke vurdert.

Pasientene i docetaxel-armen fikk docetaxel (T) 75 mg/m² som 1 times intravenøs infusjon første dag, etterfulgt av cisplatin (P) 100 mg/m² gitt som intravenøs infusjon i løpet av 30 minutter til 3 timer, etterfulgt av 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m² daglig som en kontinuerlig intravenøs infusjon fra dag 1 til dag 4. Dette regimet ble administrert hver tredje uke i 3 sykluser. Pasienter med ikke-progredierende sykdom fikk kjemoterapi (CRT) i henhold til protokoll (TPF/CRT). Pasientene i sammenligningsarmen fikk cisplatin (P) 100 mg/m² som en 30 minutter til 3 timers intravenøs infusjon på dag 1 etterfulgt av en kontinuerlig intravenøs infusjon med 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m² fra dag 1 til dag 5. Dette regime ble administrert hver tredje uke i tre sykluser. Alle pasienter med ikke-progredierende sykdom fikk CRT i henhold til protokoll (PF/CRT).

Pasienter i begge behandlings-armene skulle få 7 uker med CRT etter kjemoterapien med et minimumsinterval på 3 uker, men ikke lengre enn 8 uker etter start av siste syklus (dag 22 til dag 56 av siste syklus). Under radioterapien, ble karboplatin (AUC 1,5) gitt ukentlig som en 1-times intravenøs infusjon med et maksimum på 7 doser. Stråling ble gitt med høyspenningsutstyr ved å bruke 1 daglig fraksjon (2 Gy per dag, 5 dager per uke i 7 uker, med en totaldose på 70-72 Gy). Kirurgi av primærsvulsten eller i nakken kunne vurderes på alle tidspunkter etter avsluttet CRT. Alle pasientene i docetaxelarmen fikk antibiotikaproylakse. Primærendepunktet for effekt i denne studien; totaloverlevelse (OS) var signifikant lengere ("log rank test" p=0.0058) i docetaxelgruppen sammenlignet med PF (median OS henholdsvis 70,6 versus 30,1 måneder), med en 30 % risiko reduksjon i mortalitet sammenlignet med PF ("hazard ratio" (HR) = 0,70, 95 % 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 lik 0,71; 95 % KI 0,56-0,90; "log-rank test" p=0,004. Effekteresultater er presentert i tabellen under:

Effekten av docetaxel i induksjonsbehandling av pasienter med lokalt 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-value	0,0058	
Median PFS (måneder) (95 % KI)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6-20,2)
Hazard ratio (95 % KI)	0,71 (0,56-0,90)	
**p-value	0,004	
Best samlet respons på kjemoterapi (CR + PR) (%) (95 % KI)	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
***p-value	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-value	0,209	

En "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

Pediatrisk populasjon

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

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

Distribusjon

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

Eliminasjon

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

Spesielle pasientgrupper

Alder og kjønn

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Væskeretensjon

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

Kombinasjonsterapi

Doksorubicin

Når docetaxel brukes i kombinasjon med doksorubicin, påvirker ikke docetaxel clearance av doksorubicin eller plasmanivå av doksorubicinol (metabolitt av doksorubicin). Farmakokinetikken til docetaxel, doksorubicin og cyklofosamid ble ikke påvirket ved samtidig administrering.

Kapecitabin

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

Cisplatin

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

Cisplatin og 5-fluorouracil

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

Prednison og deksametason

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

Prednison

Ingen effekt av prednison på farmakokinetikken til docetaxsel ble observert.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Karsinogentesting av docetaxsel er ikke utført.

Docetaxsel har vist mutagen effekt i *in vitro* mikronukleus og kromosomaberrasjonstest i CHO-K₁celler og i *in vivo* mikronukleus test i mus. Ames test eller CHO/HGPRT genmutasjonstest viste derimot ikke mutagen effekt. Disse resultater er konsistente med den farmakologiske aktivitet av docetaxsel.

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Hetteglass med konsentrat

Polysorbat 80

Etanol, vannfri

Hetteglass med oppløsningsvæske

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

- 18 måneder.
- Premiksløsning: Løsningen har vist kjemisk og fysisk stabilitet i inntil 8 timer ved lagring enten mellom 2 °C og 8 °C eller ved romtemperatur (under 25 °C). Av mikrobiologiske hensyn bør produktet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og oppbevaringsbetingelser brukerens ansvar og skal vanligvis ikke være lenger enn 24 timer ved 2

- til 8°C, med mindre fortynning har funnet sted ved kontrollerte og validerte aseptiske forhold.
- Infusjonsløsning: Løsningen har vist kjemisk og fysisk stabilitet i inntil 4 timer ved romtemperatur (under 25 °C). Av mikrobiologiske hensyn bør produktet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og oppbevaringsbetingelser brukerens ansvar og skal vanligvis ikke være lenger enn 24 timer ved 2 til 8°C, med mindre fortynning har funnet sted ved kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser for fortynnet legemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hver kartong inneholder:

- Et hetteglass med konsentrat og
- Et hetteglass med oppløsningsvæske.

- Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml konsentrat til infusjonsvæske, hetteglass:
6 ml klart hetteglass, Type 1, med en bromobutyl gummiplugg og "flip-off"-hette.

Hvert hetteglass inneholder 0,72 ml docetaxel 27,73 mg/ml i polysorbat 80 (totalvolum inkludert overskudd: 24,4 mg/0,88 ml). Behovet for et overskuddsvolum er fremkommet under utviklingen av docetaxel for å kompensere for volumtapet ved tilberedning av premiksløsningen. Volumtapet skyldes skumdannelse, adhesjon til hetteglassveggene og "død-volum". Overskuddet sørger for at det etter fortynning med hele innholdet av medfølgende oppløsningsvæske, kan trekkes ut et volum på minst 2 ml docetaxeloppløsning inneholdende 10 mg/ml. Dette tilsvarer mengden av 20 mg/0,72 ml pr hetteglass, som angitt på pakningen.

Hetteglass med oppløsningsvæske:

6 ml klart hetteglass, Type 1, med en bromobutyl gummiplugg og "flip-off"-hette.

Hetteglass med oppløsningsvæske inneholder 1,28 ml vann til injeksjonsvæsker (fyllevolum: 1,71 ml). Tilsettes hele innholdet til hetteglasset med Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, gir dette en premiksløsning med konsentrasjon 10 mg/ml docetaxel.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Docetaxel Teva er et cytostatikum og skal, som andre potensielt toksiske substanser, behandles med forsiktighet under håndtering og tilberedning av Docetaxel Teva oppløsninger. Bruk av hansker anbefales.

Hvis Docetaxel Teva konsentrat, premiksløsning eller infusjonsløsning kommer i kontakt med hud, vask da umiddelbart grundig med såpe og vann. Hvis Docetaxel Teva konsentrat, premiksløsning eller infusjonsløsning kommer i kontakt med slimhinner, skyll da umiddelbart med rikelige mengder vann.

Forberedelser til den intravenøse administrasjonen

a) Fremstilling av Docetaxel Teva premiksløsning (10 mg docetaxel/ml):

Hvis glassene har blitt oppbevart i kjøleskap, må det nødvendige antall hetteglass av Docetaxel Teva få stå i romtemperatur (under 25 °C) i 5 minutter.

Bruk en sprøyte med påsatt kanyle, og trekk aseptisk opp hele innholdet i hetteglasset med oppløsningsvæske, samtidig som glasset holdes skrått.

Injiser hele innholdet i sprøyten inn i det tilhørende hetteglasset med Docetaxel Teva.

Trekk ut sprøyten og bland deretter ved forsiktig å vende hetteglasset opp og ned flere ganger i minst 45 sekunder. Hetteglasset må ikke ristes.

La premiksløsningen stå i romtemperatur (under 25 °C) i ca. 5 minutter, og sjekk så at løsningen er homogen og klar (skumdannelse er vanlig selv etter 5 minutter på grunn av polysorbat 80 i formuleringen).

Premiksløsningen inneholder 10 mg/ml docetaxel, og bør brukes umiddelbart etter fremstilling. Løsningen har imidlertid vist kjemisk-fysikalsk stabilitet i inntil 8 timer lagret mellom 2 °C og 8 °C eller ved romtemperatur (under 25 °C).

b) Tilberedning av infusjonsoppløsning

Det kan være behov for mer enn ett glass av premiksløsning for å oppnå nødvendig dose til pasienten. Ut i fra beregnet dose uttrykt i mg, trekkes det tilsvarende volum premiksløsning 10 mg/ml docetaxel aseptisk opp med en gradert sprøyte med påsatt kanyle, fra det nødvendige antall hetteglass. For eksempel vil en ønsket dose på 140 mg docetaxel kreve 14 ml docetaxel premiksløsning.

Riktig volum premiksløsning injiseres inn i en 250 ml ikke-PVC infusjonspose eller -flaske som inneholder enten 5 % glukoseoppløsning eller natriumkloridoppløsning 9 mg/ml (0,9 %) til infusjon.

Hvis det er nødvendig med en dose som er høyere enn 200 mg docetaxel, bør det benyttes en infusjonspose med større volum slik at sluttkonsentrasjonen ikke overstiger 0,74 mg/ml docetaxel.

Infusjonsoppløsningen blandes godt ved at infusjonsposen vendes for hånd.

Ferdig infusjonsoppløsning med Docetaxel Teva bør brukes aseptisk innen 4 timer. Infusjonen bør skje som en 1-times infusjon ved romtemperatur (under 25 °C) og normale lysforhold.

Som for alle parenterale produkter, skal Docetaxel Teva premiksløsning og infusjonsløsning inspiseres visuelt før bruk. Ved utfelling skal løsningen kastes.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/611/001/NO

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 26. januar 2010

Dato for siste fornyelse: 14. juli 2014

10. OPPDATERINGSDATO

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

Utgått markedsføringstillatelse

1. LEGEMIDLETS NAVN

Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml konsentrat og væske til infusjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass med Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml konsentrat inneholder 80 mg docetaxel. Hver ml konsentrat inneholder 27,73 mg docetaxel.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hvert hetteglass med konsentrat inneholder 25,1 % (w/w) vannfri etanol (723 mg vannfri etanol).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat og væske til infusjonsvæske, oppløsning.
Konsentratet er en klar viskøs, gul til gulbrun oppløsning.
Oppløsningsvæsken er en fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Brystkreft

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

- operabel lymfeknute positiv brystkreft
- operabel lymfeknutenegativ brystkreft

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

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

Docetaxel Teva gitt som monoterapi er indisert til behandling av pasienter med lokalavansert eller metastatisk brystkreft når kjemoterapi har sviktet. Tidligere kjemoterapi bør ha innbefattet antracykliner eller alkyleringsmidler.

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

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

Ikke-småcellet lungekreft

Docetaxel Teva er indisert til behandling av pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-

småcellet lungekreft når behandling med tidligere kjemoterapi har sviktet.

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

Prostatakreft

Docetaxel Teva i kombinasjon med prednison eller prednisolon er indisert til behandling av metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft.

Docetaxel Teva i kombinasjon med androgendeprivasjonsterapi (ADT), med eller uten prednison eller prednisolon, er indisert for behandling av pasienter med metastatisk hormonsensitiv prostatakreft.

Adenokarsinom i ventrikkel

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

Kreft i hode og hals

Docetaxel Teva i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil er indisert til induksjonsbehandling av pasienter med inoperabel lokalt avansert 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 preparatet bør bare administreres under tilsyn av en lege med kompetanse i bruk av kjemoterapi mot kreft (se pkt. 6.6).

Dosering

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

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

Ved metastatisk hormonsensitiv prostatakreft er anbefalt premedisinering deksametason 8 mg peroralt gitt 12 timer, 3 timer og 1 time før infusjon av docetaxel (se pkt. 4.4), uavhengig av samtidig bruk av prednison eller prednisolon.

Profylaktisk G-CSF kan benyttes for å redusere risikoen for hematologisk toksisitet.

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 cyklofosfamid 500 mg/m² hver tredje uke i 6 sykluser (TAC-regimet) (se også Dosejustering under behandling).

Ved behandling av pasienter med lokalavansert eller metastatisk brystkreft, er anbefalt dose docetaxel 100 mg/m² gitt som monoterapi. Ved førstelinje behandling 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 dosering og administrering av trastuzumab, se preparatomtalen til trastuzumab.

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

Ikke-småcellet lungekreft

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

Prostatakreft

Metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft

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

Metastatisk hormonsensitiv prostatakreft

Anbefalt dose docetaxel er 75 mg/m² hver 3. uke i 6 sykluser. Prednison eller prednisolon 5 mg peroralt kan gis kontinuerlig 2 ganger daglig.

Adenokarsinom i ventrikel

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 studie TAX 323 og TAX 324 fikk antibiotika profylaktisk.

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

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

Dosejustering under behandling

Generelt

Docetaxel bør gis når antall nøytrofile granulocytter er $\geq 1\,500$ celler/mm³. Hos pasienter med enten febril nøytropeni, antall nøytrofile granulocytter < 500 celler/mm³ i mer enn en uke, alvorlige eller kumulative hudreaksjoner eller alvorlig perifer nevropati under docetaxelbehandling, reduseres dosen fra 100 mg/m² til 75 mg/m² eller fra 75 til 60 mg/m². Hvis pasienten fortsetter å vise disse reaksjoner ved 60 mg/m², bør behandlingen avbrytes.

Adjuvant behandling ved brystkreft

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

I kombinasjon med cisplatin

For pasienter som har fått docetaxel 75 mg/m² i kombinasjon med cisplatin ved oppstart og hvor nadir for trombocytter under tidligere kurer var $< 25\,000$ celler/mm³, eller hos pasienter som fikk febrile nøytropenier 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 tilhørende preparatomtale.

I kombinasjon med kapecitabin

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

For dosejustering av trastuzumab, se egen preparatomtale.

I kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil

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

Anbefalte dosejusteringer ved 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 docetaxel-dosen med 20 %.
Diaré grad 4	Første episode: reduser docetaxel-dosen 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 docetaxel-dosen med 20 %.

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

Se tilhørende preparatomtale for dosejusteringer av cisplatin og 5-fluorouracil.

I de pivotale SCCHN-studiene 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 pasientgrupper

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Basert på farmakokinetiske data for docetaksel 100 mg/m² som monoterapi hos pasienter med forhøyede transaminaser (ALAT og/eller ASAT) > 1,5 ganger øvre referanseverdi (ULN) og samtidig forhøyet alkalisk fosfatase > 2,5 ganger øvre referanseverdi, er anbefalt dose docetaksel 75 mg/m² (se pkt. 4.4 og 5.2). Hos pasienter med forhøyet serum bilirubin og/eller ASAT og ALAT > 3,5 ganger øvre referanseverdi og samtidig alkalisk fosfatase > 6 ganger øvre referanseverdi, kan dosereduksjon ikke anbefales, og docetaksel bør ikke gis unntatt på streng indikasjon. Pasienter med ALAT og/eller ASAT > 1,5 × ULN assosiert med alkalisk fosfatase > 2,5 × ULN, og bilirubin > 1 × ULN ble ekskludert i pivotal studien for kombinasjonsbehandling med cisplatin og 5-fluorouracil ved adenokarsinom i ventrikkel. For disse pasientene kan ingen dosereduksjoner anbefales, og docetaksel skal ikke gis med mindre det er strengt indisert. Det foreligger ingen data for kombinasjonsregimer med docetaksel hos pasienter med nedsatt leverfunksjon for de andre indikasjonene.

Pediatrisk populasjon

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

Det er ikke klinisk relevant å bruke Docetaxel Teva i den pediatriske populasjonen ved indikasjonene brystkreft, ikke-småcellet lungekreft, magekreft og hode-/halskreft, ikke inkludert type II og III lavt differensiert nasofaryngealt karsinom.

Eldre

Basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse, foreligger det ingen spesielle doseringsanbefalinger hos eldre. Ved kombinasjonsbehandling med kapecitabin hos personer som er 60 år eller eldre, er det anbefalt at startdosen av kapecitabin reduseres til 75 % (se preparatomtalen til kapecitabin).

Administrasjonsmåte

For instruksjoner om tilberedning og administrering av dette legemidlet, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Docetaksel skal ikke brukes hos pasienter med nøytrofile granulocytter < 1500 celler/mm³.

Docetaksel skal ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon da ingen data foreligger (se pkt. 4.2 og 4.4).

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

Hematologi

Nøytropeni er den hyppigst forekommende bivirkningen av docetaksel. 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 fullstendig blodstatus (blodceller) anbefales for alle pasienter under docetakselbehandling. Ny behandlingskur kan gis når antall nøytrofile igjen er ≥ 1500 celler/mm³ (se pkt. 4.2).

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

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

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

Gastrointestinale reaksjoner

Forsiktighet bør utvises hos pasienter med nøytropeni, spesielt ved risiko for utvikling av gastrointestinale komplikasjoner. Selv om flertallet av tilfeller oppsto under den første eller andre behandlingssyklusen med docetaksel, kunne enterokolitt oppstå når som helst og medføre død så tidlig som på den første dagen tilstanden inntrådte. Pasienter bør overvåkes nøye for tidlige tegn på alvorlig gastrointestinal toksisitet (se pkt. 4.2, 4.4 Hematologi og 4.8).

Hypersensitivitetsreaksjoner

Pasientene bør overvåkes nøye, spesielt under første og andre infusjon av docetaksel, på grunn av risiko for hypersensitivitetsreaksjoner som kan inntreffe få minutter etter infusjonsstart. Utstyr for behandling av hypotensjon og bronkospasme bør derfor finnes tilgjengelig. Hvis hypersensitivitetsreaksjoner forekommer, er det ikke nødvendig å avbryte behandlingen ved milde reaksjoner som rødme eller lokale hudreaksjoner. Derimot vil alvorlige reaksjoner som alvorlig hypotensjon, bronkospasme eller generalisert utslett/erytem kreve umiddelbar seponering av docetakselbehandlingen, samt igangsetting av adekvate behandlingstiltak. Pasienter som har utviklet alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner, må ikke gis nye behandlingssykler med docetaksel. Pasienter som tidligere har fått alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner etter paklitaksel kan stå i fare for å utvikle hypersensitivitetsreaksjoner mot docetaksel, også mer alvorlig hypersensitivitetsreaksjon. Disse pasientene må følges opp nøye ved start av docetakselbehandling.

Hudreaksjoner

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

Alvorlige kutane bivirkninger (Severe Cutaneous Adverse Reactions (SCARs)) som Stevens-Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) har blitt rapportert ved docetakselbehandling. Pasienter bør informeres om tegn og

symptomer på alvorlige hudreaksjoner og følges nøye opp. Dersom tegn og symptomer som tyder på disse reaksjonene oppstår, bør det vurderes å avslutte behandlingen med docetaxsel.

Væskeretensjon

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

Respiratoriske lidelser

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

Dersom nye lungesyntomer utvikles eller forverres, bør pasienten overvåkes nøye, undersøkelser iverksettes straks og relevant behandling startes. Avbrytelse av behandling med docetaxsel er anbefalt inntil diagnose er stilt. Tidlig start av støttebehandling kan føre til bedring av tilstanden. Fordelen ved å starte docetaxselbehandling på nytt må vurderes nøye.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

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

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

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

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

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

Nervesystemet

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

Hjertetoksisitet

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

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

Ventrikulær arytmi inkludert ventrikulær takykardi (noen ganger fatalt) er observert hos pasienter behandlet med docetaksel i kombinasjoner inkludert doksorubicin, 5-fluorouracil og/eller cyklofosamid (se pkt. 4.8).

Det anbefales å utrede hjertefunksjonen før behandlingsstart.

Øyesykdommer

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

Nye primære maligniteter

Nye primære maligniteter er blitt rapportert når docetaksel gis i kombinasjon med kreftbehandlinger som er kjent for å være forbundet med ny primær malignitet. Nye primære maligniteter (inkludert akutt myeloid leukemi, myelodysplastisk syndrom og non-Hodgkins lymfom) kan oppstå flere måneder eller år etter behandling med docetaksel. Pasienter bør monitoreres for nye primære maligniteter (se pkt. 4.8).

Tumorlysesyndrom

Tumorlysesyndrom har vært rapportert med docetaksel etter første eller andre syklus (se pkt. 4.8). Pasienter med risiko for tumorlysesyndrom (f.eks. ved nedsatt nyrefunksjon, hyperurikemi, stor tumor, rask progresjon) bør overvåkes nøye. Korrigering av dehydrering og behandling av høye urinsyrenivåer anbefales før oppstart av behandling.

Annet

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

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

Ytterligere forsiktighetsregler ved adjuvant behandling av brystkreft

Komplisert nøytropeni

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

Gastrointestinale reaksjoner

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

Hjertesvikt med stuvning (CHF)

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

Pasienter med 4+ lymfeknuter

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

Eldre

Forsiktighetsregler for bruk ved adjuvant behandling av brystkreft

Det er begrenset mengde data for docetaxel i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosamid er begrenset hos pasienter > 70 år.

Forsiktighetsregler for bruk ved kastrasjonsresistent prostatakraft

Av 333 pasienter behandlet med docetaxel hver tredje uke i en studie av prostatakraft (TAX 327) var 209 pasienter 65 år eller eldre og 68 pasienter 75 år eller eldre. Av pasienter behandlet med docetaxel hver tredje uke, var forekomsten av behandlingsrelaterte neplebivirkninger $\geq 10\%$ høyere hos pasienter 65 år eller eldre sammenlignet med yngre pasienter. Forekomsten av behandlingsrelatert feber, diaré, anoreksi og perifert ødem var $\geq 10\%$ høyere hos pasienter som var 75 år eller eldre sammenlignet med pasienter yngre enn 65 år.

Forsiktighetsregler for bruk ved hormonsensitiv prostatakraft

Av 545 pasienter som ble behandlet med docetaxel hver 3. uke i en klinisk studie på hormonsensitiv prostatakraft (STAMPEDE), var 296 pasienter 65 år eller eldre, og 48 pasienter var 75 år eller eldre. Flere pasienter ≥ 65 år i docetaxelarmen rapporterte hypersensitivitetsreaksjoner, nøytropeni, anemi, væskeretensjon, dyspné og neglforandringer sammenlignet med pasienter under 65 år. Ingen av disse frekvensøkningene kom opp til 10% forskjell fra kontrollarmen. Hos pasienter som var 75 år eller eldre ble nøytropeni, anemi, diaré, dyspné og øvre luftveisinfeksjon rapportert med høyere insidens (minst 10% høyere) enn hos yngre pasienter.

Forsiktighetsregler for bruk ved adenomkarsinom ventrikkelfreft

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 ventrikkelfreftstudien, var 74 pasienter 65 år eller eldre og 4 pasienter var 75 år eller eldre. Forekomsten av alvorlige bivirkninger var høyere hos de eldre pasientene sammenlignet med de yngre. Forekomsten av følgende bivirkninger (alle alvorlighetsgrader): døsighet, stomatitt, infeksjoner som følge av nøytropeni var $\geq 10\%$ høyere hos pasientene som var 65 år eller eldre sammenlignet med de yngre pasientene. Eldre personer som gis TCF skal overvåkes nøye.

Hjelpestoffer

Etanol

Dette legemidlet inneholder 723 mg alkohol (vannfri etanol) i hvert hetteglass. Dette tilsvarer $25,1\%$ w/w.

En dose på 100 mg/m^2 av dette legemidlet som gis til en voksen som veier 70 kg vil medføre en eksponering av etanol på 23 mg/kg . Dette kan medføre en stigning av alkoholkonsentrasjonen i blodet (BAC) på omtrent 4 mg/100 ml .

Til sammenligning, en voksen som drikker ett glass vin eller 500 ml øl vil sannsynligvis ha en BAC på ca. 50 mg/100 ml .

Da dette legemidlet vanligvis gis langsomt over 1 timer, kan effekten av alkoholen i legemidlet være lavere.

Samtidig administrering av legemidler som inneholder f.eks. propylenglykol eller etanol kan medføre en opphopning av etanol og forårsake bivirkninger, særlig hos yngre barn med lav eller umoden metabolisme.

Skadelig for personer som har alkoholproblemer.

Tas hensyn til hos gravide og ammende kvinner og barn.

Mulig påvirkning på sentralnervesystemet bør tas i betraktning.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Prevensjon hos kvinner og menn

Sikker prevensjon skal benyttes under behandling.

Graviditet

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

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

Amming

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

Fertilitet

I prekliniske studier har docetaxsel vist gentoksiske effekter og kan endre fertilitet hos hanner (se pkt. 5.3). Derfor anbefales menn som behandles med docetaxsel å ikke gjøre en kvinne gravid under og

opp til 6 måneder etter avsluttet behandling og søke råd angående 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. Mengden alkohol i dette legemidlet og bivirkningene av legemidlet kan påvirke pasientens evne til å kjøre bil eller bruke maskiner (se pkt. 4.4 og 4.8). Pasienter bør derfor advares om den mulige betydningen mengden alkohol og bivirkningene av dette legemidlet kan ha på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner, og frarådes å kjøre bil eller bruke maskiner dersom de opplever disse bivirkningene under behandling.

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 pasientmateriale:

- 1312 og 121 pasienter som fikk hhv. 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 (TAX327) som fikk docetaxel i kombinasjon med prednison eller prednisolon (klinisk signifikante behandlingsrelaterte bivirkninger er oppført).
- 1276 pasienter (744 og 532 i hhv. TAX 316 og GEICAM 9805) som fikk docetaxel i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosamid (klinisk signifikante behandlingsrelaterte bivirkninger er oppført).
- 300 pasienter med adenokarsinom i ventrikkelen (221 pasienter i fase III og 79 pasienter i fase II) som ble behandlet med docetaxel i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil (klinisk viktige bivirkninger som er relatert til behandlingen er beskrevet).
- 174 og 251 hode-/halskreft pasienter som ble behandlet med docetaxel i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil (klinisk viktige bivirkninger som er relatert til behandlingen er beskrevet).
- 545 pasienter (STAMPEDE-studien) som fikk docetaxel i kombinasjon med prednison eller prednisolon og ADT.

Disse bivirkningene er beskrevet ved bruk av NCI Common Toxicity Criteria (grad 3 = G3; grad 3-4 = G3/4; grad 4 = G4), ved COSTART- og MedDRA-termene. Frekvensene er definert som: svært vanlige (> 1/10), vanlige ($\geq 1/100$ til < 1/10), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til < 1/100), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til < 1/1000), svært sjeldne (< 1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

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

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

For kombinasjon med kapecitabin, er de mest hyppige behandlingsrelaterte bivirkningene (≥ 5 %) rapportert i en fase III-studie med brystkreftpasienter hvor antracyklinbehandling hadde sviktet

presentert (se preparatomtalen til kapecitabin).

For kombinasjon med ADT og prednison eller prednisolon (STAMPEDE-studien) presenteres bivirkninger som inntraff i de 6 syklusene av behandling med docetaxel og med minst 2 % høyere insidens i docetaxelbehandlingsarmen sammenlignet med kontrollarmen, i henhold til CTCAE-graderingsskalaen.

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 i ansiktet, utslett med eller uten kløe, tetthet i brystet, ryggsmerte, dyspné, feber og frysninger. Alvorlige reaksjoner var karakterisert ved hypotensjon og/eller bronkospasme eller generalisert utslett/erytem (se pkt. 4.4.)

Nevrologiske sykdommer

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

Hud- og underhudssykdommer

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

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

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

Bivirkningstabell for docetaxel 100 mg/m² som monoterapi ved brystkreft

MedDRA organsystemklasse	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 assosiert 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 %)		

MedDRA organsystemklasse	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger	Mindre vanlige bivirkninger
Stoffskifte -og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi		
Nevrologiske sykdommer	Perifer sensorisk nevropati (G3: 4,1 %); Perifer motorisk nevropati (G3/4: 4 %); Smaksforstyrrelser (alvorlig: 0,07 %)		
Hjertesykdommer		Arytmier (G3/4: 0,7 %)	Hjertesvikt
Karsykdommer		Hypotensjon; Hypertensjon; Blødninger	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné (alvorlig: 2,7 %)		
Gastrointestinale sykdommer	Stomatitt (G3/4: 5,3 %); Diaré (G3/4: 4 %); Kvalme (G3/4: 4 %); Oppkast (G3/4: 3 %)	Obstipasjon (alvorlig: 0,2 %); Abdominale smerter (alvorlig: 1 %); Gastrointestinal blødning (alvorlig: 0,3 %)	Øsofagitt (alvorlig: 0,4 %)
Hud -og underhudssykdommer	Alopesi; Hudreaksjoner (G3/4: 5,9 %); Neglforandringer (alvorlig: 2,6 %)		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi (alvorlig: 1,4 %)	Artralgi	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Væskeretensjon (alvorlig: 6,5 %); Asteni (alvorlig: 11,2 %); Smerter	Reaksjoner på infusjonsstedet; Brystsmerter uten relasjon til hjerte (alvorlig: 0,4 %)	
Undersøkelser		G3/4 Økt bilirubin i blod (< 5 %); G3/4 Økt alkalisk fosfatase i blod (< 4 %); G3/4 Økt ASAT (< 3 %); G3/4 Økt ALAT (< 2 %)	

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

Sykdommer i blod eller lymfatiske organer

Sjeldne: blødninger assosiert med grad 3/4 trombocytopeni.

Nevrologiske sykdommer

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

Hud -og underhudssykdommer

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

var reversible innen 21 dager.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

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

Bivirkningstabell for docetaxel 75 mg/m² som monoterapi ved ikke-småcellet lungekreft

MedDRA organsystemklasse	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 %)	Obstipasjon
Hud -og underhudssykdommer	Alopesi; Hudreaksjoner (G3/4: 0,8 %)	Neglförändringar (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 %)

Bivirkningstabell for docetaxel 75 mg/m² i kombinasjon med doksorubicin ved brystkreft

MedDRA organsystemklasse	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 %); Obstipasjon		
Hud -og underhudssykdommer	Alopesi; Neglforandringer (alvorlig: 0,4 %); Hudreaksjoner (ingen alvorlig)		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Myalgi	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni (alvorlig: 8,1 %); Væskeretensjon (alvorlig: 1,2 %); 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 %)

Bivirkningstabell for docetaxel 75 mg/m² i kombinasjon med cisplatin ved ikke-småcellet lungekreft

MedDRA organsystemklasse	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 %)	Obstipasjon	
Hud -og underhudssykdommer	Alopesi; Neglforandringer (alvorlig: 0,7 %); Hudreaksjoner (G3/4: 0,2 %)		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi (alvorlig: 0,5 %)		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni (alvorlig: 9,9 %); Væskeretensjon (alvorlig: 0,7 %); Feber (G3/4: 1,2 %)	Reaksjoner på infusjonsstedet; Smerter	
Undersøkelser		G3/4 Økt bilirubin i blod (2,1 %); G3/4 Økt ALAT (1,3 %)	G3/4 Økt ASAT (0,5 %); G3/4 Økt alkalisk fosfatase i blod (0,3 %)

Bivirkningstabell for docetaxel 100 mg/m² i kombinasjon med trastuzumab ved brystkreft

MedDRA organsystemklasse	Svært vanlige bivirkninger ≥ 1/10 av pasientene	Vanlige bivirkninger ≥ 1/100 til < 1/10 av pasientene
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni (G3/4: 32 %); Febril nøytropeni (inkluderer nøytropeni assosiert med feber og bruk av antibiotika) eller nøytropen sepsis	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi	
Psykiatriske lidelser	Insomni	
Nevrologiske sykdommer	Parestesier; Hodepine; Smaksforstyrrelser; Hypoestesier	
Øyesykdommer	Økt tårevæskeutskillelse; Konjunktivitt	
Hjertesykdommer		Hjertesvikt
Karsykdommer	Lymfødem	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Neseblødning; Smerter i svelg og strupe; Nasofaryngitt; Dyspné; Hoste; Rennende nese	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme; Diaré; Oppkast; Obstipasjon; Stomatitt; Dyspepsi; Abdominale smerter	
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi; Erytem; Utslett; Neglforandringer	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi; Artralgi; Smerter i ekstremitetene; Skjelettsmerter; Ryggsmerter	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni; Perifert ødem; Feber; Tretthet (fatigue); Betennelse i slimhinnene; Smerter; Influensalignende symptomer; Brystsmerter; Kuldegysninger	Letargi
Undersøkelser	Vektøkning	

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

Hjertesykdommer

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

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

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

Bivirkningstabell for docetaxel 75 mg/m² i kombinasjon med kapecitabin ved brystkreft

MedDRA organsystemklasse	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Oral candida (G3/4: < 1 %)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni (G3/4: 63 %); Anemi (G3/4: 10 %)	Trombocytopeni (G3/4: 3 %)
Stoffskifte –og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi (G3/4: 1 %); Redusert matlyst	Dehydrering (G3/4: 2 %);
Nevrologiske sykdommer	Smaksforstyrrelse (G3/4: < 1 %); Parestesi (G3/4: < 1 %)	Svimmelhet; Hodepine (G3/4: < 1 %); Perifer nevropati
Øyesykdommer	Økt tårevæskeutskillelse	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Smerter i svelg og strupe (G3/4: 2 %)	Dyspné (G3/4: 1 %); Hoste (G3/4: < 1 %); Neseblødning (G3/4: < 1 %)
Gastrointestinale sykdommer	Stomatitt (G3/4: 18 %); Diaré (G3/4: 14 %); Kvalme (G3/4: 6 %); Oppkast (G3/4: 4 %); Obstipasjon (G3/4: 1 %); Abdominale smerter (G3/4: 2 %); Dyspepsi	Smerter i øvre del av abdomen; Munntørhet
Hud -og underhudssykdommer	Hånd-fot syndrom (G3/4: 24 %) Alopesi (G3/4: 6 %); Neglforandringer (G3/4: 2 %)	Dermatitt; erytematøst utslett (G3/4: < 1 %); misfarging av negl; løsning av negler (G3/4: 1 %)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi (G3/4: 2 %); Artralgi (G3/4: 1 %)	Smerter i ekstremitetene (G3/4: < 1 %); Ryggsmerter (G3/4: 1 %);
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni (G3/4: 3 %); Feber (G3/4: 1 %); Tretthet (fatigue)/svakhhet (G3/4: 5 %); Perifert ødem (G3/4: 1 %);	Letargi; Smerter
Undersøkelser		Vektreduksjon; G3/4 Økt bilirubin i blod (9 %)

Bivirkningstabell for docetaxel 75 mg/m² i kombinasjon med prednison eller prednisolon ved metastatisk kastrasjonsresistent prostatakrefte

MedDRA organsystemklasse	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 %); Smaksforstyrrelser (G3/4: 0 %)	Perifer motorisk nevropati (G3/4: 0 %)
Øyesykdommer		Økt tårevæskeutskillelse (G3/4: 0,6 %)
Hjertesykdommer		Nedsatt venstre ventrikkel-funksjon (G3/4: 0,3 %)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Neseblødning (G3/4: 0 %); Dyspné (G3/4: 0,6 %); Hoste (G3/4: 0 %)
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme (G3/4: 2,4 %); Diaré (G3/4: 1,2 %); Stomatitt/faryngitt (G3/4: 0,9 %); Oppkast (G3/4: 1,2 %)	
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi; Neglforandringer (ingen alvorlig)	Utslett med hudavflassing (G3/4: 0,3 %)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Artralgi (G3/4: 0,3 %); Myalgi (G3/4: 0,3 %)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Tretthet (fatigue) (G3/4: 3,9 %); Væskeretensjon (alvorlig: 0,6 %)	

Bivirkningstabell for docetaxel 75 mg/m² i kombinasjon med prednison eller prednisolon og ADT (STAMPEDE-studien) ved høyrisiko lokalavansert eller metastatisk hormonsensitiv prostatakrefte:

MedDRA Organklassesystem	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni (G3-4: 12 %) Anemi Febril nøytropeni (G3-4: 15 %)	
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet (G3-4: 1 %)

Endokrine sykdommer		Diabetes (G3-4: 1 %)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Anoreksi
Psykiatriske lidelser	Insomni (G3: 1 %)	
Nevrologiske sykdommer	Perifer sensorisk nevropati ($\geq$ G3: 2 %) ^a Hodepine	Svimmelhet
Øyesykdommer		Uklart syn
Hjertesykdommer		Hypotensjon (G3: 0 %)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné (G3: 1 %) Hoste (G3: 0 %) Øvre luftveisinfeksjon (G3: 1 %)	Faryngitt (G3: 0 %)
Gastrointestinale sykdommer	Diaré (G3: 3 %) Stomatitt (G3: 0 %) Forstoppelse (G3: 0 %) Kvalme (G3: 1 %) Dyspepsi Abdominale smerter (G3: 0 %) Flatulens	Oppkast (G3: 1 %)
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi (G3: 3 %) ^a Neglforandringer (G3: 1 %)	Utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Letargi (G3-4: 2 %) Influensalignende symptomer (G3: 0 %) Asteni (G3: 0 %) Væskeretensjon	Feber (G3: 1 %) Oral candidose Hypokalsemi (G3: 0 %) Hypofosfatemi (G3-4: 1 %) Hypokalemi (G3: 0 %)

^aFra GETUG AFU15-studien

Bivirkningstabell for adjuvant behandling med docetaxel 75 mg/m² i kombinasjon med doksorubicin og cyclofosfamid hos pasienter med lymfeknutepositiv (TAX 316) og lymfeknutenegativ (GEICAM 9805) brystkreft – samlede data

MedDRA organsystemklasse	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: na)		
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet (G3/4: 0,6 %)	
Stoffskifte -og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi (G3/4: 1,5 %)		
Nevrologiske sykdommer	Smaksforstyrrelser (G3/4: 0,6 %); Perifer sensorisk nevropati (G3/4: 0,1 %)	Perifer motorisk nevropati (G3/4: 0 %);	Synkope (G3/4: 0 %) 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 %)
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 %); Obstipasjon (G3/4: 0,5 %)	Abdominale smerter (G3/4: 0,4 %)	
Hud -og underhudssykdommer	Alopesi (vedvarende: <3 %); Hudreaksjoner (G3/4: 0,6 %); Neglforandringer (G3/4: 0,4 %)		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi (G3/4: 0,7 %); Artralgi (G3/4: 0,2 %)		
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Amenoré (G3/4: na)		

MedDRA organsystemklasse	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger	Mindre vanlige bivirkninger
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni (G3/4: 10,0 %); Feber (G3/4: na); Perifert ødem (G3/4: 0,2 %)		
Undersøkelser		Vekt økning (G3/4: 0 %); Vekt reduksjon (G3/4: 0,2 %)	

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

Nevrologiske sykdommer

I TAX316-studien oppsto perifer sensorisk nevropati under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden hos 84 pasienter (11,3 %) i TAC-armen og 15 pasienter (2 %) i FAC-armen.

Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølging i 8 år) vedvarte perifer sensorisk nevropati hos 10 pasienter (1,3 %) i TAC-armen og 2 pasienter (0,3 %) i FAC-armen.

I GEICAM 9805-studien oppsto perifer sensorisk nevropati under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden hos 10 pasienter (1,9 %) i TAC-armen og 4 pasienter (0,8 %) i FAC-armen. Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølging i 10 år og 5 måneder) vedvarte perifer sensorisk nevropati hos 3 pasienter (0,6 %) i TAC-armen og 1 pasient (0,2 %) i FAC-armen.

Hjertesykdommer

Hjertesvikt med stuvning ble rapportert hos 26 pasienter (3,5 %) i TAC-armen og 17 pasienter (2,3 %) i FAC-armen i TAX316-studien. Hos alle, bortsett fra en pasient i hver arm, ble CHF diagnostisert over 30 dager etter behandlingsperioden. To pasienter i TAC-armen og 4 pasienter i FAC-armen døde på grunn av hjertesvikt. I GEICAM 9805-studien utviklet 3 pasienter (0,6 %) i TAC-armen og 3 pasienter (0,6 %) i FAC-armen hjertesvikt med stuvning i løpet av oppfølgingsperioden. Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 10 år og 5 måneder) hadde ingen pasienter CHF i TAC-armen og 1 pasient i TAC-armen døde pga. dilatert kardiomyopati. CHF ble observert hos 1 pasient (0,2 %) i FAC-armen.

Hud- og underhudssykdommer

I TAX316-studien ble alopesi som vedvarte inn i oppfølgingsperioden etter avsluttet kjemoterapi rapportert hos 687 av 744 TAC-pasienter (92,3 %) og 645 av 736 FAC-pasienter (87,6 %).

Ved slutten av oppfølgingsperioden (faktisk median oppfølgingstid på 8 år) ble alopesi fremdeles observert hos 29 TAC-pasienter (3,9 %) og 16 FAC-pasienter (2,2 %).

I GEICAM 9805-studien ble alopesi som oppsto under behandlingsperioden og vedvarte inn i oppfølgingsperioden 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. Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 10 år og 5 måneder) vedvarte alopesi hos 3 pasienter (0,6 %) i TAC-armen og 1 pasient (0,2 %) i FAC-armen.

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

I TAX316 ble amenoré som oppsto under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden etter avsluttet kjemoterapi observert hos 202 av 744 pasienter (27,2 %) i TAC-armen og 125 av 736 pasienter (17,0 %) i FAC-armen. Vedvarende amenoré ble observert i slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 8 år) hos 121 av 744 pasienter (16,3 %) i TAC-armen og 86 pasienter (11,7 %) i FAC-armen.

I GEICAM 9805-studien ble amenoré som oppsto under behandlingsperioden og vedvarte inn i oppfølgingsperioden observert som pågående hos 18 pasienter (3,4 %) i TAC-armen og 5 pasienter

(1,0 %) i FAC-armen. Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 10 år og 5 måneder) ble vedvarende amenoré observert hos 7 pasienter (1,3 %) i TAC-armen og 4 pasienter (0,8 %) i FAC-armen.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

I TAX316-studien ble perifert ødem som oppsto under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden etter avsluttet kjemoterapi observert hos 119 av 744 TAC-pasienter (16,0 %) og 23 av 736 FAC-pasienter (3,1 %). Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 8 år) var perifert ødem fortsatt vedvarende hos 19 TAC-pasienter (2,6 %) og 4 FAC-pasienter (0,5 %).

I TAX316-studien ble lymfødem som oppsto under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden etter avsluttet kjemoterapi observert hos 11 av 744 TAC-pasienter (1,5 %) og 1 av 736 FAC-pasienter (0,1 %). Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 8 år) ble vedvarende lymfødem observert hos 6 TAC-pasienter (0,8 %) og 1 FAC-pasient (0,1 %).

I TAX316-studien ble asteni som oppsto under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden etter avsluttet kjemoterapi observert hos 236 av 744 TAC-pasienter (31,7 %) og 180 av 736 FAC-pasienter (24,5 %). Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 8 år) ble vedvarende asteni observert hos 29 TAC-pasienter (3,9%) og 16 FAC-pasienter (2,2 %).

I GEICAM 9805-studien ble perifert ødem som oppsto under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden observert hos 4 pasienter (0,8 %) i TAC-armen og 2 pasienter (0,4 %) i FAC-armen. Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 10 år og 5 måneder) hadde ingen pasienter (0 %) i TAC-armen perifert ødem mens det ble observert hos 1 pasient (0,2 %) i FAC-armen. Lymfødem som oppsto under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden ble rapportert hos 5 pasienter (0,9 %) i TAC-armen og 2 pasienter (0,4 %) i FAC-armen. Ved slutten av oppfølgingsperioden ble vedvarende lymfødem observert hos 4 pasienter (0,8 %) i TAC-armen og 1 pasient (0,2 %) i FAC-armen. Asteni som oppsto under behandlingen og vedvarte inn i oppfølgingsperioden ble observert som pågående hos 12 pasienter (2,3 %) i TAC-armen og 4 pasienter (0,8 %) i FAC-armen. Ved slutten av oppfølgingsperioden ble vedvarende asteni observert hos 2 pasienter (0,4 %) i TAC-armen og 2 pasienter (0,4 %) i FAC-armen.

Akutt leukemi/myelodysplastisk syndrom

Ved oppfølging etter 10 år i TAX316-studien ble akutt leukemi rapportert hos 3 av 744 TAC-pasienter (0,4 %) og 1 av 736 FAC-pasienter (0,1 %). En TAC-pasient (0,1 %) og 1 FAC-pasient (0,1 %) døde på grunn av AML under oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 8 år). Myelodysplastisk syndrom ble rapportert hos 2 av 744 TAC-pasienter (0,3 %) og 1 av 736 FAC-pasienter (0,1 %). Etter 10-års oppfølging i GEICAM 9805-studien, forekom akutt leukemi hos 1 av 532 (0,2 %) pasienter i TAC-armen. Ingen tilfeller ble rapportert hos pasienter i FAC-armen. Ingen pasienter ble diagnostisert med myelodysplastisk syndrom i noen av behandlingsgruppene.

Nøytropene komplikasjoner

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

Bivirkningstabell for docetaxel 75 mg/m² i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil:

MedDRA organsystemklasse	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Nøytropen infeksjon; Infeksjon (G3/4: 11,7 %)	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Anemi (G3/4: 20,9 %); Nøytropeni (G3/4: 83,2 %); Trombocytopeni (G3/4: 8,8 %); Febril nøytropeni	
Forstyrrelser i immunsystemet	Hypersensitivitet (G3/4: 1,7 %)	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi (G3/4: 11,7 %)	
Nevrologiske sykdommer	Perifer sensorisk nevropati (G3/4: 8,7 %)	Svimmelhet (G3/4: 2,3 %); Perifer motorisk nevropati (G3/4: 1,3 %)
Øyesykdommer		Økt tårevæskeutskillelse (G3/4: 0 %)
Sykdommer i øre og labyrint		Nedsatt hørsel (G3/4: 0 %)
Hjertesykdommer		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 %)	Obstipasjon (G3/4: 1,0 %); Gastrointestinale smerter (G3/4: 1,0 %); Øsofagitt/dysfagi/smerter ved svelging (G3/4: 0,7 %)
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi (G3/4: 4,0 %)	Kløende utslett (G3/4: 0,7 %); Neglforandringer (G3/4: 0,7 %); Hudavskalling (G3/4: 0 %)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Letargi (G3/4: 19,0 %); Feber (G3/4: 2,3 %); Væskeretensjon (ålvorlig/livstruende: 1 %).	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger for docetaxel 75 mg/m² i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Febril nøytropeni og infeksjon som følge av nøytropeni oppstod i respektivt 17,2 % og 13,5 % av pasientene, uavhengig om G-CSF ble gitt. G-CSF ble brukt som sekundærprofylakse hos 19,3 % av pasientene (10,7 % av syklusene). Febril nøytropeni og nøytropene infeksjoner oppstod i respektivt 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).

Bivirkningstabell for docetaxel 75 mg/m² i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil ved hode-/halskreft

- Induksjonskemoterapi etterfulgt av radioterapi (TAX 323)

MedDRA organsystemklasse	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger	Mindre vanlige bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjon (G3/4: 6,3 %) Nøytropen infeksjon		
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypyper)		Kreftsmerte (G3/4: 0,6 %)	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni (G3/4: 76,3 %); Anemi (G3/4: 9,2 %); Trombocytopeni (G3/4: 5,2 %)	Febril nøytropeni	
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet (ingen alvorlig)	
Stoffskifte -og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi (G3/4: 0,6 %)		
Nevrologiske sykdommer	Nedsatt smakssans/Parosmia Perifer sensorisk nevropati (G3/4: 0,6 %)	Svimmelhet	
Øyesykdommer		Økt tårevæskeutskillelse Konjunktivitt	
Sykdommer i øre og labyrint		Nedsatt hørsel	
Hjertesykdommer		Myokard iskemi (G3/4: 1,7 %)	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 %)	Obstipasjon; 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		

MedDRA organsystemklasse	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger	Mindre vanlige bivirkninger
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 polyper)		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 ernærings-betingede sykdommer	Anoreksi (G3/4: 12,0 %)		
Nevrologiske sykdommer	Nedsatt smakssans/Parosmia (G3/4: 0,4 %) Perifer sensorisk nevropati (G3/4: 1,2 %)	Svimmelhet (G3/4: 2,0 %) Perifer motorisk nevropati (G3/4: 0,4 %)	
Øyesykdommer		Økt tårevæskeutskillelse	Konjunktivitt
Sykdommer i øre og labyrint	Nedsatt hørsel (G3/4: 1,2 %)		
Hjertesykdommer		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 %). Obstipasjon; (G3/4: 0,4 %)	Dyspepsi (G3/4: 0,8 %) Abdominale 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 %)		

MedDRA organsystemklasse	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger	Mindre vanlige bivirkninger
Undersøkelser	Vekttap		Vektøkning

Erfaring etter markedsføring

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

Nye primære maligniteter (frekvens ikke kjent), inkludert non-Hodgkins lymfom, er blitt rapportert i sammenheng med docetaxel gitt i kombinasjon med andre kreftbehandlinger som er kjent for å være forbundet med ny primær malignitet. Akutt myeloid leukemi og myelodysplastisk syndrom er blitt rapportert (frekvens mindre vanlige) i pivotale kliniske studier på brystkreft med TAC-regimet.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

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

Forstyrrelser i immunsystemet

Noen tilfeller av anafylaktiske sjokk, av og til fatale, har blitt rapportert. Hypersensitivitetsreaksjoner (frekvens ikke kjent) har blitt rapportert med docetaxel hos pasienter som tidligere har fått hypersensitivitetsreaksjoner mot paklitaxel.

Nevrologiske sykdommer

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

Øyesykdommer

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

Sykdommer i øre og labyrint

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

Hjertesykdommer

Sjeldne tilfeller av myokardinfarkt er rapportert. Ventrikulær arytmi inkludert ventrikulær takykardi (frekvens ikke kjent), noen ganger fatalt, er observert hos pasienter behandlet med docetaxel i kombinasjoner inkludert doksorubicin, 5-fluorouracil og/eller cyklofosfamid.

Karsykdommer

Venøs tromboemboli er rapportert i sjeldne tilfeller.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Akutt lungesviktsyndrom og tilfeller av interstitiell pneumoni /pneumonitt, interstitiell lungesykdom, lungefibrose og respirasjonssvikt, i noen tilfelle fatal, er sjelden rapportert. Sjeldne tilfeller av strålingsindusert pneumonitt er blitt rapportert hos pasienter som samtidig mottar radioterapi.

Gastrointestinale sykdommer

Sjeldne tilfeller av enterokolitt, inkludert kolitt, iskemisk kolitt og nøytropen enterokolitt, er rapportert med potensielt fatalt utfall (frekvens er ikke kjent). Sjeldne tilfeller av dehydrering er rapportert som følge av gastrointestinale bivirkninger, inkludert enterokolitt og gastrointestinal perforasjon.

Sjeldne tilfeller av ileus og intestinal obstruksjon har vært rapportert.

Sykdommer i lever og galleveier

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

Hud- og underhudssykdommer

Tilfeller av kutan lupus erythematosus, bulløse erupsjoner som erythema multiforme og alvorlige kutane bivirkninger som Stevens-Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) har vært rapportert med docetaksel.

Sklerodermallignende endringer, vanligvis innledet med perifert lymfødem, har vært rapportert med docetaksel. Tilfeller av permanent alopeci (frekvens ikke kjent) har blitt rapportert.

Sykdommer i nyre og urinveier

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

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Oppblussing av strålereaksjon, såkalt "radiation recall phenomenon", er rapportert i sjeldne tilfeller. Oppblussing av reaksjoner på tidligere injeksjonssteder er observert der ekstravasasjon har oppstått tidligere (tilbakekomst av hudreaksjoner på et tidligere benyttet injeksjonssted etter ekstravasal administrering av docetaksel), (frekvens ikke kjent).

Væskeretensjon har ikke vært ledsaget av akutte episoder med oliguri eller hypotensjon.

Dehydrering og lungeødem er rapportert i sjeldne tilfeller.

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Tilfeller av elektrolyttforstyrrelser har blitt rapportert. Tilfeller av hyponatremi har blitt rapportert, vanligvis i forbindelse med dehydrering, oppkast og pneumoni. Hypokalemi, hypomagnesemi og hypokalsemi ble sett, vanligvis i tilknytning til gastrointestinale sykdommer, spesielt diaré. Tumorlysesyndrom, potensielt fatalt, har blitt rapportert (frekvens ikke kjent).

Sykdommer i muskler og skjelett

Myositt har blitt rapportert med docetaksel (frekvens ikke kjent).

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Taksaner, ATC-kode: L01C D02

Virkningsmekanisme

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

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

Farmakodynamiske effekter

Docetaxel har *in vitro* vist cytotoxisk effekt mot ulike murine og humane tumorcellelinjer og mot humane tumorceller fra operasjonspreparater i klonogene tester. Det oppnås stabile høye konsentrasjoner av docetaxel intracellulært. Docetaxel er også vist å være aktivt overfor en rekke, dog ikke alle, cellelinjer med overekspresjon av p-glykoprotein, som kodes av genet for multiresistens. *In vivo* har docetaxel vist seg å virke uavhengig av infusjonsregime, samt utviser et bredt spekter av antitumoraktivitet i eksperimentelle tumormodeller av murin og human opprinnelse.

Kliniske 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 understøtter bruk av docetaxel som adjuvant behandling av pasienter med operabel lymfeknutepositiv brystkreft i aldersgruppen 18-70 år med Karnofsky funksjonstilstand ≥ 80 %. Etter stratifisering i henhold til antall lymfeknuter med spredning (1-3, 4+), ble 1491 pasienter randomisert til behandling med docetaxel 75 mg/m² gitt 1 time etter doksorubicin 50 mg/m² og cyklofosfamid 500 mg/m² (TAC), eller til doksorubicin 50 mg/m² etterfulgt av fluorouracil 500 mg/m² og cyklofosfamid 500 mg/m² (FAC). Begge regimer ble gitt hver tredje uke i 6 sykluser. Docetaxel ble administrert som en 1-times infusjon, mens alle andre preparater ble gitt som intravenøs bolus dag 1. G-CSF ble gitt som sekundærprofylakse til pasienter som opplevde komplisert nøytropeni (febril nøytropeni, langvarig nøytropeni eller infeksjoner). Pasienter i TAC-armen fikk antibiotikaprofylakse med 500 mg ciprofloksacin mg peroralt 2 ganger daglig i 10 dager med start dag 5 i hver syklus, eller tilsvarende regime. Etter siste kjemoterapikur fikk pasienter med positiv østrogen- og/eller progesteronreseptorstatus 20 mg tamoksifen daglig i inntil 5 år. Adjuvant stråleterapi ble forskrevet i henhold til den aktuelle institusjons retningslinjer, og ble gitt til 69 % av pasienter som fikk TAC og 72 % av pasienter som fikk FAC.

To interimanalyser og en avsluttende analyse ble utført. Den første interimanalysen var planlagt foretatt 3 år etter den datoen da halve inklusjonen i studien var ferdig. Den andre interimanalysen ble foretatt etter at totalt 400 DFS-tilfeller var rapportert, noe som førte til en median oppfølgingstid på 55 måneder. Den avsluttende analysen ble foretatt da alle pasientene hadde vært på 10-års oppfølgingsbesøk hos legen (hvis de ikke hadde en DFS-hendelse eller var tapt for oppfølging tidligere). Sykdomsfri overlevelse (DFS) var det primære effektendepunktet og total overlevelse (OS) var det sekundære effektendepunktet.

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

positivt nytte/risiko-forhold for TAC hos pasienter med 4+ lymfeknuder fullt ut vist i den endelige analysen.

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

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

Sub-populasjon	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

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

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

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

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

Ved median oppfølgingstid på 77 måneder ble signifikant lenger sykdomsfri overlevelse sett i TAC-armen sammenlignet med FAC-armen. TAC-behandlede pasienter hadde en 32 % reduksjon i risiko for tilbakefall sammenlignet med de som ble behandlet med FAC (hazard ratio = 0,68, 95 % KI (0,49-0,93) p = 0,01). Ved median oppfølgingstid på 10 år og 5 måneder hadde TAC-behandlede pasienter 16,5 % redusert risiko for tilbakefall sammenlignet med de som ble behandlet med FAC (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 totaloverlevelse 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 ihht. 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)

Undergruppering av pasienter	Antall pasienter i TAC-gruppen	Sykdomsfri overlevelse	
		Hazard ratio*	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 hazard ratio (TAC/FAC) mindre enn 1 tyder på at TAC har lenger sykdomsfri overlevelse sammenlignet med FAC.

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

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

TAC = docetaxsel, doksorubicin and cyklofosfamid
FAC = 5-fluorouracil, doksorubicin and cyklofosfamid
KI = konfidensintervall; ER = østrogenreseptor
PR = progesteronreseptor
^a ER/PR-negativ eller grad 3 eller tumorstørrelse > 5 cm

Den estimerte hazard ratio brukte Cox-proporsjonal-hazardmodell med behandlinggruppe som faktor.

Docetaxsel som monoterapi

To randomiserte, sammenlignende fase III-studier ved metastatisk brystkreft er utført på totalt 326 pasienter som hadde sviktet på behandling med alkyleringsmidler samt 392 pasienter som hadde sviktet på antracyklinbehandling. Docetaxsel ble gitt i anbefalt dose av 100 mg/m² hver 3. uke.

Hos pasienter som hadde sviktet på alkyleringsmidler, ble docetaxsel sammenlignet med doksorubicin 75 mg/m² hver 3. uke. Responsraten var signifikant høyere hos docetaxselbehandlede pasienter sammenlignet med gruppen som fikk doksorubicin (52 % mot 37 %, p=0,01) og tid til respons ble også forkortet (12 uker mot 23 uker, p=0,007). Total overlevelsestid var imidlertid ikke signifikant forskjellig i de to behandlingsgruppene (docetaxsel 15 måneder mot doksorubicin 14 måneder, p=0,38), og heller ikke tid til progresjon (docetaxsel 27 uker mot doksorubicin 23 uker, p=0,54). Tre pasienter (2 %) i docetaxselgruppen 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 docetaxsel sammenlignet med en kombinasjon av mitomycin C (12 mg/m² hver 6. uke) og vinblastin (6 mg/m² hver 3. uke). Docetaxsel økte responsraten (33 % mot 12 %, p < 0,0001), forlenget tid til progresjon (19 uker mot 11 uker, p=0,0004) og forlenget total overlevelse (11 måneder mot 9 måneder, p=0,01).

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

En åpen, multisenter, randomisert fase III-studie ble utført for å sammenligne docetaxsel monoterapi mot paklitaxsel i behandling av avansert brystkreft hos pasienter hvis tidligere behandling inkluderte et antracyklin. Totalt 449 pasienter ble randomisert for enten å motta docetaxsel 100 mg/m² som monoterapi som 1-times infusjon eller paklitaxsel 175 mg/m² som 3-timers infusjon. Begge regimer ble administrert hver 3. uke. Uten å innvirke på primært endepunkt som var total responsrate (32 % mot 25 %, p=0,10), forlenget docetaxsel median tid til progresjon (24,6 uker mot 15,6 uker, p < 0,01) og median overlevelsestid (15,3 måneder mot 12,7 måneder, p=0,03). Flere grad 3-4 bivirkninger ble observert for docetaxsel som monoterapi (55,4 %) enn paklitaxsel (23,0 %).

Docetaxsel i kombinasjon med doksorubicin

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

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

I foreliggende studie hadde AT-armen høyere forekomst av alvorlig nøytropeni (90 % mot 68,6 %), febril nøytropeni (33,3 % mot 10 %), infeksjon (8 % mot 2,4 %), diaré (7,5 % mot 1,4 %), asteni

(8,5 % mot 2,4 %), og smerter (2,8 % mot 0 %) sammenlignet med AC-armen. På den annen side hadde AC-armen høyere forekomst av alvorlig anemi (15,8 % mot 8,5 %) enn AT-armen, og dessuten høyere forekomst av alvorlig hjertetoksisitet: hjertesvikt (3,8 % mot 2,8 %), absolutt reduksjon i LVEF ≥ 20 % (13,1 % mot 6,1 %), samt absolutt reduksjon i LVEF ≥ 30 % (6,2 % mot 1,1 %). Behandlingsrelatert død forekom hos én pasient i AT-armen (hjertesvikt) og hos 4 pasienter i AC-armen (1 septisk sjokk og 3 hjertesvikt).

Livskvaliteten, målt via EORTC's spørreskjema, var på sammenlignbart nivå i begge armer, og var stabil gjennom behandlings- og oppfølgingsperioden.

Docetaxel i kombinasjon med trastuzumab

Docetaxel i kombinasjon med trastuzumab ble studert hos pasienter med metastatisk brystkreft der tumorcellene viste økt forekomst av HER2. Pasientene hadde ikke tidligere mottatt 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 antracyklinholdig adjuvant kjemoterapi. Docetaxel i kombinasjon med trastuzumab var effektivt uavhengig av om tidligere adjuvant behandling med antracykliner var gitt. Hovedtestmetoden for påvisning av positiv HER2-status i denne pivotale studien var immunhistokjemi (IHC). Et mindretall av pasientene ble testet ved hjelp av "fluorescence *in-situ* hybridisering" (FISH). I studien hadde 87 % av pasientene sykdom klassifisert som IHC 3+, og 95 % hadde sykdom klassifisert som IHC 3+ og/eller FISH-positiv. Effekteresultatene er sammenfattet i følgende tabell:

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

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

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

²Estimert median overlevelse

Docetaxel i kombinasjon med kapecitabin

Data fra en multisenter, randomisert, kontrollert klinisk fase III-studie underbygger bruk av kapecitabin i kombinasjon med docetaxel ved behandling av pasienter med lokalavansert eller metastatisk brystkreft etter svikt av annen cytotoxisk 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 fulgt av 1 uke hvileperiode). 256 pasienter ble randomisert til behandling med docetaxel monoterapi (100 mg/m² gitt som 1 time intravenøs infusjon hver 3. uke). Overlevelse var høyere i docetaxel + kapecitabin gruppen (p=0,0126). Median overlevelse var 442 dager (docetaxel + kapecitabin) vs. 352 dager (docetaxel alene).

Total objektiv responstrate for alle randomiserte pasienter (utprøvers vurdering) var 41,6 % (docetaxel + kapecitabin) vs. 29,7 % (docetaxel alene); p=0,0058. Tid til progresjon var lenger i docetaxel + kapecitabin kombinasjon gruppen (p < 0,0001). Median tid til progresjon var 186 dager (docetaxel + kapecitabin) vs. 128 dager (docetaxel alene).

Ikke- småcellet lungekreft

Pasienter som har mottatt tidligere kjemoterapi med eller uten strålebehandling

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

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, ble i en fase III-studie randomisert til enten docetaxel (T) 75 mg/m² gitt som 1 times infusjon umiddelbart fulgt av cisplatin (Cis) 75 mg/m² gitt i løpet av 30-60 minutter hver 3. uke (TCis), docetaxel 75 mg/m² som en 1 times infusjon i kombinasjon med karboplatin (AUC 6 mg/ml x min) gitt i løpet av 30-60 minutter hver 3. uke, eller vinorelbin (V) 25 mg/m² gitt i løpet av 6-10 minutter på dagene 1, 8, 15, 22 fulgt av cisplatin 100 mg/m² gitt på dag 1 av sykluser gjentatt hver 4. uke (VCis).

Overlevelsesdata, median tid til progresjon og responsrater for to behandlingsgrupper er 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	Behandlingsdifferanse: 5,4 % [95 % KI: -1,1; 12,0]
2-års overlevelse (%)	21	14	Behandlingsdifferanse: 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]
Total responsrate (%)	31,6	24,5	Behandlingsdifferanse: 7,1 % [95 % KI: 0,7; 13,5]

*: Korrigert for multiple sammenligninger og justert for stratifiseringsparametre (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

Metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft

Sikkerhet og effekt av docetaxel i kombinasjon med prednison eller prednisolon hos pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft ble undersøkt i en randomisert multisenter fase III-studie (TAX 327). Totalt 1006 pasienter med Karnofsky funksjonstilstand ≥ 60 ble randomisert til ett av følgende behandlingsregimer:

- Docetaxel 75 mg/m² gitt hver tredje uke over 10 kurer.

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

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

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

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

[†]Stratifisert log rank test

*Terskel for statistisk signifikans=0,0175

**PSA: Prostataspesifikt antigen

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

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

Metastatisk hormonsensitiv prostatakreft STAMPEDE-studien

Sikkerhet og effekt av docetaxel gitt samtidig med standardbehandling (ADT) hos pasienter med høyrisiko lokalavansert eller metastatisk hormonsensitiv prostatakreft ble evaluert i en randomisert multisenter multiarm multistadium (MAMS) studie med et sømløst fase II/III-design (STAMPEDE – MRC PR08). Tilsammen 1776 mannlige pasienter ble allokeret til de aktuelle behandlingsarmene:

- Standardbehandling + 75 mg/m² docetaxel gitt hver 3. uke i 6 sykluser
- Standardbehandling alene

Docetaxelregimet ble gitt i kombinasjon med kontinuerlig prednison eller prednisolon 5 mg to ganger daglig.

Av de 1776 randomiserte pasientene hadde 1086 (61 %) metastatisk sykdom, 362 ble randomisert til docetaxel kombinert med standardbehandling, og 724 fikk standardbehandling alene.

Hos disse pasientene med metastatisk prostatakraft var median total overlevelse signifikant lengre i docetakselbehandlingsgruppene enn i gruppen med standardbehandling alene, med 19 måneders lengre median total overlevelse med tillegg av docetaksel til standardbehandling (HR= 0,76, 95 % KI = 0,62–0,92, p=0,005).

Effektresultater hos pasienter med metastatisk prostatakraft for docetakselarm versus kontrollarm er oppsummert i følgende tabell:

Effekt av docetaksel i kombinasjon med prednison eller prednisolon og standardbehandling ved behandling av pasienter med metastatisk hormonsensitiv prostatakraft (STAMPEDE)

Endepunkt	Docetaksel + standardbehandling	Standardbehandling alene
Antall pasienter med metastatisk prostatakraft	362	724
Median total overlevelse (måneder)	62	43
95 % KI	51-73	40-48
Justert hazard ratio		0,76
95 % KI		(0,62-0,92)
p-verdi ^a		0,005
Forverringsfri overlevelse ^b		
Median (måneder)	20,4	12
95 % KI	16,8-25,2	9,6-12
Justert hazard ratio		0,66
95 % KI		(0,57-0,76)
p-verdi ^a		< 0,001

^a p-verdi beregnet ut fra sannsynlighetsratiotest og justert for alle stratifiseringsfaktorer (bortsett fra senter og planlagt hormonterapi) og stratifisert for studieperiode

^b Forverringsfri overlevelse: tid fra randomisering til første bevis på minst en av: biokjemisk forverring (definert som økning i PSA på 50 % over de siste 24 ukers nadir og over 4 ng/ml og bekreftet ved retest eller behandling); progresjon enten lokalt, i lymfekjertler, eller i fjerne metastaser; skjelettrelatert hendelse; eller død av prostatakraft.

CHAARTED-studien

Sikkerhet og effekt av docetaksel gitt ved starten av androgendeprivasjonsterapi (ADT) hos pasienter med metastatisk hormonsensitiv prostatakraft ble evaluert i en randomisert fase III multisenterstudie (CHAARTED). Tilsammen 790 mannlige pasienter ble allokeret til de 2 behandlingsgruppene.

- ADT + docetaksel 75 mg/m² gitt ved starten av ADT, administrert hver 3. uke i 6 sykluser
- ADT alene

Median total overlevelse var signifikant lengre i docetakselbehandlingsgruppene enn i gruppen med ADT alene, med 13,6 måneders lengre median total overlevelse med tillegg av docetaksel til ADT (hazard ratio (HR) = 0,61, 95 % konfidensintervall (KI) = 0,47–0,80, p=0,0003).

Effektresultater for docetakselarm versus kontrollarm er oppsummert i følgende tabell:

Effekt av docetaxel og ADT i behandlingen av pasienter med metastatisk hormonsensitiv prostatakreft (CHAARTED)

Endepunkt	Docetaxel + ADT	ADT alene
Antall pasienter	397	393
Median total overlevelse (måneder)		
Alle pasienter	57,6	44,0
95 % KI	49,1-72,8	34,4-49,1
Justert hazard ratio	0,61	--
95 % KI	(0,47-0,80)	--
p-verdi ^a	0,0003	--
Progresjonsfri overlevelse		
Median (måneder)	19,8	11,6
95 % KI	16,7-22,8	10,8-14,3
Justert hazard ratio	0,60	--
95 % KI	0,51-0,72	--
p-verdi [*]	p<0,0001	--
PSA-respons ^{**} ved 6 måneder – N (%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p-verdi ^{a*}	<0,0001	--
PSA-respons ^{**} ved 12 måneder – N (%)	110 (27,7)	66 (16,8)
p-verdi ^{a*}	<0,0001	--
Tid til kastrasjonsresistent prostatakreft ^b		
Median (måneder)	20,2	11,7
95 % KI	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Justert hazard ratio	0,61	--
95 % KI	(0,51-0,72)	--
p-verdi ^{a*}	<0,0001	--
Tid til klinisk progresjon ^c		
Median (måneder)	33,0	19,8
95 % KI	(27,3-41,2)	(17,9-22,8)
Justert hazard ratio	0,61	--
95 % KI	(0,50-0,75)	--
p-verdi ^{a*}	<0,0001	--

^a Tid til hendelsevariabler: Stratifisert log-rank test.

Responsratevariabler: Fisher's Exact test

* p-verdi med beskrivende formål.

** PSA respons: Prostataspesifikk antigenrespons: PSA-nivå < 0,2 ng/ml målt i to påfølgende målinger med minst 4 ukers mellomrom.

^b Tid til kastrasjonsresistent prostatakreft = tid fra randomisering til det som inntreffer først av PSA-progresjon eller klinisk progresjon (dvs. økning i symptomatiske beinmetastaser, progresjon i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) kriterier, eller klinisk forverring pga. kreft etter utprøvers mening).

^c Tid til klinisk progresjon = tid fra randomisering til klinisk progresjon (dvs. økning i symptomatiske beinmetastaser, progresjon i henhold til RECIST, eller klinisk forverring pga. kreft etter utprøvers mening).

Adenokarsinom i ventrikkel

En åpen, randomisert multisenterstudie ble utført for å vurdere sikkerhet og effekt av docetaxel i behandling av metastatisk adenokarsinom i ventrikkel, inklusiv adenokarsinom i den gastroøsofagale overgang. Pasientene hadde ikke tidligere fått kjemoterapi for metastatisk sykdom. Totalt 445 pasienter med Karnofsky funksjonsnivå (KPS) > 70 ble behandlet med enten docetaxel (T) (75 mg/m² dag 1) i kombinasjon med cisplatin (C) (75 mg/m² dag 1) og 5-fluorouracil (F) (750 mg/m²

daglig i 5 dager) eller cisplatin (100 mg/m² dag 1) og 5-fluorouracil (1000 mg/m² daglig i 5 dager). En behandlingssyklus varte 3 uker for TCF-armen og 4 uker for CF-armen.

Median antall sykluser per pasient var 6 (med et spenn på 1-16) for TCF-armen og 4 (med et spenn på 1-12) for CF-armen. Tid til progresjon (TTP) var det primære endepunkt. I TCF-armen var risiko for progresjon redusert med 32,1 % og TTP signifikant lenger (p=0,0004). Total overlevelse var også lenger (p=0,0201) i TCF-armen, med en risikoreduksjon for dødt på 22,7 %. Resultatene på effekt er oppsummert i tabellen:

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) *p-verdi	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	
Median overlevelse (måneder) (95 % KI) 2-års estimat (%)	9,2 (8,38-10,58) 18,4	8,6 (7,16-9,46) 8,8
“Hazard ratio” (95 % KI) *p-verdi	1,293 (1,041-1,606) 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

Undergruppe-analyser på tvers av alder, kjønn og etnisitet favoriserte konsistent TCF-armen over CF-armen.

En oppfølgende analyse av overlevelse etter en median tid på 41,6 måneder viste ikke lenger signifikant forskjell, selv om TCF-regimet alltid gav bedre resultater. Fordelen av TCF-regimet kontra CF-regimet 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

- Induksjonskemoterapi etterfulgt av radioterapi (TAX323)

Sikkerhet og effekt av docetaxel til induksjonsbehandling av pasienter med plateepitelkarsinom i hode og hals (SCCHN) ble evaluert i en multisenter, åpen, randomisert fase III-studie (TAX323). I denne studien ble 358 pasienter med inoperabel lokalt avansert SCCHN, og WHO funksjonsstatus 0 eller 1, randomisert til en av to behandlingsarmer. Pasientene i docetaxel-armen 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 til pasienter hvor det ble sett mild respons eller bedre (≥ 25 % reduksjon i bidimensjonal målt tumorstørrelse) etter 2 sykluser. Ved avsluttet kjemoterapi, med et minimumsintervall på 4 uker og et maksimumsintervall på 7 uker, fikk pasienter med sykdom som ikke progredierte radioterapi (RT) i henhold til institusjonelle retningslinjer i 7 uker (TPF/RT). Pasientene i sammenligningsarmen fikk cisplatin (P) 100 mg/m² etterfulgt av 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m² daglig i 5 dager. Dette regimet ble administrert hver tredje

uke i fire sykluser, hos pasienter hvor det etter 2 sykluser ble observert en mild respons eller bedre ($\geq 25\%$ reduksjon i bidimensjonalt målt tumorstørrelse). 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 (PF/RT). Lokal regional terapi med stråling ble gitt enten med en konvensjonell fraksjon (1,8 Gy-2,0 Gy en gang daglig, 5 dager i uken for en total dose på 66 til 70 Gy) eller aksellererte/hyperfraksjonerte stråleterapiregimer (to ganger daglig, med minimum interfraksjonsintervall på 6 timer, 5 dager i uken). Totalt 70 Gy ble anbefalt for aksellererte regimer og 74 Gy for hyperfraksjonerte skjema. Kirurgisk reseksjon var tillatt etter kjemoterapi, før eller etter radioterapi. Pasienter i TPF-armen fikk antibiotikaprofylakse med ciprofloksacin 500 mg oralt to ganger daglig i 10 dager, med start på dag 5 i hver syklus, eller ekvivalent. Det primære endepunktet i denne studien, progresjonfri overlevelse (PFS), var signifikant lenger i TPF-armen sammenlignet med PF-armen, $p=0,0042$ (median PFS: 11,4 vs. 8,3 måneder respektivt) med en samlet median oppfølgingstid på 33,7 måneder. Median samlet overlevelse var også signifikant lenger i favør av TPF-armen sammenlignet med PF-armen (median samlet overlevelse: 18,6 vs. 14,5 måneder respektivt) med 28 % risiko reduksjon for død, $p=0,0128$. Resultater for effekt er presentert i tabellen under:

Effekten av docetaxel i induksjonsbehandling av pasienter med inoperabel lokalt 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)	0,70 (0,55-0,89)	
*p-value	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-value	0,0128	
Best samlet respons på kjemoterapi (%) (95 % KI)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
***p-value	0,006	
Best samlet respons på studiebehandling [kjemoterapi +/- radioterapi] (%) (95 % KI)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
***p-value	0,006	
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)	0,72 (0,52-0,99)	
**p-value	0,0457	

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

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

**Log-rank test

*** Chi-square test

Livskvalitetsparametere

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

Klinisk fordel parametere

Underskalaene til funksjonsstatusskalaen for hode og hals (PSS-HN), som er laget for å måle

språkforståelse, evne til å spise offentlig og normalitet av diett, var signifikant i favør av TPF når sammenlignet med PF.

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

Induksjonskjemoterapi etterfulgt av kjemoradioterapi (TAX324)

Sikkerhet og effekt av docetaxsel til induksjonsbehandling av pasienter med lokalavansert plateepitelkarsinom i hode og hals (SCCHN) ble evaluert i en randomisert, multisenter, åpen, fase III-studie (TAX324). I denne studien ble 501 pasienter med lokalavansert SCCHN, WHO funksjonsstatus 0 eller 1, randomisert til en av to behandlingsarmer. Studiepopulasjonen besto av pasienter med teknisk inoperabel sykdom, pasienter med liten sannsynlighet for kirurgisk helbredelse og pasienter med målsetting om organbevaring. Evaluering av sikkerhet og effekt ble utelukkende målt som overlevelse, endepunktet organbevaring ble ikke vurdert.

Pasientene i docetaxsel-armen fikk docetaxsel (T) 75 mg/m² som 1 times intravenøs infusjon første dag, etterfulgt av cisplatin (P) 100 mg/m² gitt som intravenøs infusjon i løpet av 30 minutter til 3 timer, etterfulgt av 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m² daglig som en kontinuerlig intravenøs infusjon fra dag 1 til dag 4. Dette regimet ble administrert hver tredje uke i 3 sykluser. Pasienter med ikke-progredierende sykdom fikk kjemoradioterapi (CRT) i henhold til protokoll (TPF/CRT). Pasientene i sammenligningsarmen fikk cisplatin (P) 100 mg/m² som en 30 minutter til 3 timers intravenøs infusjon på dag 1 etterfulgt av en kontinuerlig intravenøs infusjon med 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m² fra dag 1 til dag 5. Dette regime ble administrert hver tredje uke i tre sykluser. Alle pasienter med ikke-progredierende sykdom fikk CRT i henhold til protokoll (PF/CRT).

Pasienter i begge behandlings-armene skulle få 7 uker med CRT etter kjemoterapien med et minimumsintervall på 3 uker, men ikke lengre enn 8 uker etter start av siste syklus (dag 22 til dag 56 av siste syklus). Under radioterapien, ble karboplatin (AUC 1,5) gitt ukentlig som en 1-times intravenøs infusjon med et maksimum på 7 doser. Stråling ble gitt med høyspenningsutstyr ved å bruke 1 daglig fraksjon (2 Gy per dag, 5 dager per uke i 7 uker, med en totaldose på 70-72 Gy). Kirurgi av primærsvulsten eller i nakken kunne vurderes på alle tidspunkter etter avsluttet CRT. Alle pasientene i docetaxselarmen fikk antibiotikaprofylakse. Primærendepunktet for effekt i denne studien; totaloverlevelse (OS) var signifikant lengere ("log rank test", p=0.0058) i docetaxselgruppen sammenlignet med PF (median OS henholdsvis 70,6 versus 30,1 måneder), med en 30 % risiko reduksjon i mortalitet sammenlignet med PF ("hazard ratio" (HR) = 0,70, 95 % 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 lik 0,71; 95 % KI 0,56-0,90; "log-rank test" p=0,004. Effekteresultater er presentert i tabellen under:

Effekten av docetaksel i induksjonsbehandling av pasienter med lokalt avansert SCCHN (Intent-to-Treat Analyse)

Endepunkt	Docetaksel+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-value	0,0058	
Median PFS (måneder) (95 % KI)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6-20,2)
Hazard ratio (95 % KI)	0,71 (0,56-0,90)	
**p-value	0,004	
Best samlet respons på kjemoterapi (CR + PR) (%) (95 % KI)	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
***p-value	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-value	0,209	

En "hazard ratio" på < 1 indikerer fordel av docetaksel+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

Pediatrik populasjon

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

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

Distribusjon

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

Eliminasjon

En studie med ¹⁴C-merket docetaksel er utført hos tre kreftpasienter. Docetaksel ble eliminert via urin og feces etter cytokrom P450-mediert oksydativ metabolisme av tert-butyl-ester-gruppen. I løpet av

de første 7 dager ble det i urin og feces utskilt henholdsvis ca. 6 % og 75 % av den radioaktivt administrerte dosen. Cirka 80 % av radioaktiviteten gjenfunnet i feces var utskilt i løpet av de første 48 timer som én inaktiv hovedmetabolitt, tre øvrige inaktive metabolitter, og små mengder uendret legemiddel.

Spesielle pasientgrupper

Alder og kjønn

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Væskeretensjon

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

Kombinasjonsterapi

Doksorubicin

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

Kapecitabin

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

Cisplatin

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

Cisplatin og 5-fluorouracil

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

Prednison og deksametason

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

Prednison

Ingen effekt av prednison på farmakokinetikken til docetaxsel ble observert.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Karsinogentesting av docetaxsel er ikke utført.

Docetaxsel har vist mutagen effekt i *in vitro* mikronukleus og kromosomaberrasjonstest i CHO-K₁celler og i *in vivo* mikronukleus test i mus. Ames test eller CHO/HGPRT genmutasjonstest viste derimot ikke mutagen effekt. Disse resultater er konsistente med den farmakologiske aktivitet av docetaxsel.

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Hetteglass med konsentrat

Polysorbat 80

Etanol, vannfri

Hetteglass med oppløsningsvæske

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

- 18 måneder.
- Premiksløsning: Løsningen har vist kjemisk og fysisk stabilitet i inntil 8 timer ved lagring enten mellom 2 °C og 8 °C eller ved romtemperatur (under 25 °C). Av mikrobiologiske hensyn bør produktet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og oppbevaringsbetingelser brukerens ansvar og skal vanligvis ikke være lenger enn 24 timer ved 2 til 8°C, med mindre fortynning har funnet sted ved kontrollerte og validerte aseptiske forhold.
- Infusjonsløsning: Løsningen har vist kjemisk og fysisk stabilitet i inntil 4 timer ved romtemperatur (under 25 °C). Av mikrobiologiske hensyn bør produktet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og oppbevaringsbetingelser brukerens ansvar og skal vanligvis ikke være lenger enn 24 timer ved 2 til 8°C, med mindre fortynning har funnet sted ved kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser for fortynnet legemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hver kartong inneholder:

- Et hetteglass med konsentrat og
- Et hetteglass med oppløsningsvæske.

- Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml konsentrat til infusjonsvæske, hetteglass:
15 ml klart hetteglass, Type 1, med en bromobutyl gummipropp og "flip-off"-hette.

Hvert hetteglass inneholder 2,88 ml docetaxel 27,73 mg/ml i polysorbat 80 (totalvolum inkludert overskudd: 94,4 mg/3,40 ml). Behovet for et overskuddsvolum er fremkommet under utviklingen av docetaxel for å kompensere for volumtapet ved tilberedning av premiksløsningen. Volumtapet skyldes skumdannelse, adhesjon til hetteglassveggene og "død-volum". Overskuddet sørger for at det etter fortynning med hele innholdet av medfølgende oppløsningsvæske, kan trekkes ut et volum på minst 8 ml docetaxeloppløsning inneholdende 10 mg/ml. Dette tilsvarer mengden av 80/2,88 ml mg pr hetteglass, som angitt på pakningen.

Hetteglass med oppløsningsvæske:

15 ml klart hetteglass, Type 1, med en bromobutyl gummipropp og "flip-off"-hette.

Hetteglass med oppløsningsvæske inneholder 5,12 ml vann til injeksjonsvæsker (fyllevolum: 6,29 ml). Tilsettes hele innholdet til hetteglasset med Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, gir dette en premiksløsning med konsentrasjon 10 mg/ml docetaksel.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Docetaxel Teva er et cytostatikum og skal, som andre potensielt toksiske substanser, behandles med forsiktighet under håndtering og tilberedning av Docetaxel Teva oppløsninger. Bruk av hansker anbefales.

Hvis Docetaxel Teva konsentrat, premiksløsning eller infusjonsløsning kommer i kontakt med hud, vask da umiddelbart grundig med såpe og vann. Hvis Docetaxel Teva konsentrat, premiksløsning eller infusjonsløsning kommer i kontakt med slimhinner, skyll da umiddelbart med rikelige mengder vann.

Forberedelser til den intravenøse administrasjonen

a) Fremstilling av Docetaxel Teva premiksløsning (10 mg docetaksel/ml):

Hvis glassene har blitt oppbevart i kjøleskap, må det nødvendige antall hetteglass av Docetaxel Teva få stå i romtemperatur (under 25 °C) i 5 minutter.

Bruk en sprøyte med påsatt kanyle, og trekk aseptisk opp hele innholdet i hetteglasset med oppløsningsvæske, samtidig som glasset holdes skrått.

Injiser hele innholdet i sprøyten inn i det tilhørende hetteglasset med Docetaxel Teva.

Trekk ut sprøyten og bland deretter ved forsiktig å vende hetteglasset opp og ned flere ganger i minst 45 sekunder. Hetteglasset må ikke ristes.

La premiksløsningen stå i romtemperatur (under 25 °C) i ca. 5 minutter, og sjekk så at løsningen er homogen og klar (skumdannelse er vanlig selv etter 5 minutter på grunn av polysorbat 80 i formuleringen).

Premiksløsningen inneholder 10 mg/ml docetaksel, og bør brukes umiddelbart etter fremstilling. Løsningen har imidlertid vist kjemisk-fysisk stabilitet i inntil 8 timer lagret mellom 2 °C og 8 °C eller ved romtemperatur (under 25 °C).

b) Tilberedning av infusjonsoppløsning

Det kan være behov for mer enn ett glass av premiksløsning for å oppnå nødvendig dose til pasienten. Ut i fra beregnet dose uttrykt i mg, trekkes det tilsvarende volum premiksløsning 10 mg/ml docetaksel aseptisk opp med en gradert sprøyte med påsatt kanyle, fra det nødvendige antall hetteglass. For eksempel vil en ønsket dose på 140 mg docetaksel kreve 14 ml docetaksel premiksløsning.

Riktig volum premiksløsning injiseres inn i en 250 ml ikke-PVC infusjonspose eller -flaske som inneholder enten 5 % glukoseoppløsning eller natriumkloridoppløsning 9 mg/ml (0,9 %) til infusjon.

Hvis det er nødvendig med en dose som er høyere enn 200 mg docetaksel, bør det benyttes en infusjonspose med større volum slik at sluttkonsentrasjonen ikke overstiger 0,74 mg/ml docetaksel.

Infusjonsoppløsningen blandes godt ved at infusjonsposen vendes for hånd.

Ferdig infusjonsoppløsning med Docetaxel Teva bør brukes aseptisk innen 4 timer. Infusjonen bør skje som en 1-times infusjon ved romtemperatur (under 25 °C) og normale lysforhold.

Som for alle parenterale produkter, skal Docetaxel Teva premiksløsning og infusjonsløsning inspiseres visuelt før bruk. Ved utfelling skal løsningen kastes.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/611/002/NO

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 26. januar 2010

Dato for siste fornyelse: 14. juli 2014

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel 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. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
Postbus 552
2003 RN Haarlem
Nederland

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
H-2100 Gödöllő
Ungarn

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

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

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) 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.

Utgått markedsføringstillatelse

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

Utgått markedsføringstillatelse

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

KARTONG – 20 mg/0,72 ml

1. LEGEMIDLETS NAVN

Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml konsentrat og væske til infusjonsvæske, oppløsning.
docetaxsel

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass med Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml konsentrat inneholder 20 mg docetaxsel. Hver ml konsentrat inneholder 27,73 mg docetaxsel.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hetteglass med Docetaxel Teva konsentrat:
polysorbat 80, vannfri etanol (se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon).

Hetteglass med oppløsningsvæske:
vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat og væske til infusjonsvæske, oppløsning
Hver kartong inneholder:

- ett hetteglass med 0,72 ml konsentrat (20 mg docetaxsel)
- ett hetteglass med 1,28 ml oppløsningsvæske (vann til injeksjonsvæsker)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intravenøs bruk.

ADVARSEL: Fortynning av konsentratet krever bruk av hele hetteglasset med oppløsningsvæske. Rekonstituert oppløsning må fortynnes videre i en infusjonsvæske før administrering.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

CYTOSTATIKUM. Preparatet bør bare administreres under tilsyn av en lege med kompetanse i bruk av kjemoterapi mot kreft.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

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

Endose hetteglass.
Kast ubrukt innhold i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/611/001/NO

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEIFIKASJON FOR UTOLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC {nummer}

SN {nummer}

NN {nummer}

Utgått markedsføringstillatelse

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS ETIKETT - KONSENTRAT 20 mg/0,72 ml

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
docetaksel
Intravenøs bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,72 ml (Fyllvolum: 0,88 ml)

6. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS ETIKETT - OPPLØSNINGSVÆSKE FOR 20 mg/0,72 ml

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Oppløsningsvæske for Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

Vann til injeksjonsvæsker
1,28 ml (Fyllvolum: 1,71 ml)

6. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

KARTONG – 80 mg/2,88 ml

1. LEGEMIDLETS NAVN

Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml konsentrat og væske til infusjonsvæske, oppløsning.
docetaksel

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass med Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml konsentrat inneholder 80 mg docetaksel. Hver ml konsentrat inneholder 27,73 mg docetaksel.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hetteglass med Docetaxel Teva konsentrat:
polysorbat 80, vannfri etanol (se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon).

Hetteglass med oppløsningsvæske:
vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat og væske til infusjonsvæske, oppløsning.

Hver kartong inneholder:

- ett hetteglass (2,88 ml) med konsentrat (80 mg docetaksel)
- ett hetteglass (5,12 ml) med oppløsningsvæske (vann til injeksjonsvæsker)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intravenøs bruk.

ADVARSEL: Fortynning av konsentratet krever bruk av hele hetteglasset med oppløsningsvæske.

Rekonstituert oppløsning må fortynnes videre i en infusjonsvæske før administrering.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

CYTOSTATIKUM. Preparatet bør bare administreres under tilsyn av en lege med kompetanse i bruk av kjemoterapi mot kreft.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

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

Endose hetteglass.
Kast ubrukt innhold i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/611/002/NO

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEIFIKASJON FOR UTOLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC: {nummer}

SN: {nummer}

NN: {nummer}

Utgått markedsføringstillatelse

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS ETIKETT - KONSENTRAT 80 mg/2,88 ml

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
docetaksel
Intravenøs bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

2,88 ml (Fyllvolum: 3,40 ml)

6. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS ETIKETT - OPPLØSNINGSVÆSKE 80 mg/2,88 ml

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Oppløsningsvæske for Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

Vann til injeksjonsvæsker
5,12 ml (Fyllvolum: 6,29 ml)

6. ANNET

Utgått markedsføringstillatelse

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml konsentrat og væske til infusjonsvæske, oppløsning docetaksel

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.
- Spør lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- 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 Teva er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Docetaxel Teva
3. Hvordan du bruker Docetaxel Teva
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Docetaxel Teva
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Docetaxel Teva er og hva det brukes mot

Dette legemidlet heter Docetaxel Teva. Docetaksel er et virkestoff som utvinnes fra nålene til barlind. Docetaksel tilhører gruppen av kreftmedisiner som kalles taksaner.

Docetaxel Teva er foreskrevet av lege 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 Teva gis enten alene eller sammen med doksorubicin, trastuzumab eller kapecitabin.
- Til behandling av tidlig brystkreft med eller uten spredning til lymfeknuter, kan Docetaxel Teva gis sammen med doksorubicin og cyklofosfamid.
- Til behandling av lungekreft kan Docetaxel Teva gis enten alene eller sammen med cisplatin.
- Til behandling av prostatakreft gis Docetaxel Teva sammen med prednison eller prednisolon.
- Til behandling av magekreft med spredning gis Docetaxel Teva sammen med cisplatin og 5-fluorouracil.
- Til behandling av kreft i hode og hals gis Docetaxel Teva sammen med cisplatin og 5-fluorouracil.

2. Hva du må vite før du bruker Docetaxel Teva

Bruk ikke Docetaxel Teva:

- dersom du er allergisk (overfølsom) overfor docetaksel eller noen av de andre innholdsstoffene i Docetaxel Teva (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 Teva, 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 Teva. Hvis du får forstyrrelser av de hvite blodlegemene, kan du få feber eller infeksjoner.

Informér umiddelbart lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier dersom du har magesmerter eller -ømhet, diaré, endetarmsblødning, blodig avføring eller feber. Disse symptomene kan være de

første tegnene på en alvorlig mage-tarmforgiftning, som kan være dødelig. Legen bør iverksette tiltak umiddelbart.

Informér lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier dersom du får problemer med synet. Ved synsforstyrrelser, spesielt ved uklart syn, bør du få øynene og synet sjekket med en gang. Informér lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier hvis du har fått en allergisk reaksjon på tidligere behandling med paklitaxel.

Informér lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier hvis du har hjerteproblemer.

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

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

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

Alvorlige hudproblemer som Stevens-Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) har blitt rapportert med Docetaxel Teva:

- Symptomer på SJS/TEN kan inkludere dannelse av blemmer, avskalling eller blødning hvor som helst på huden (inkludert lepper, øyne, munn, nese, kjønnsorganer, hender eller føtter) med eller uten utslett. Du kan også få influensalignende symptomer samtidig, som feber, frysninger eller verkende muskler.
- Symptomer på AGEP kan inkludere et rødt, avskallende, omfattende utslett med klumper under den opphovnede huden (inkludert hudfolder, overkropp og armer) og blemmer sammen med feber.

Dersom du får alvorlige hudreaksjoner eller noen av reaksjonene som er angitt over, må du kontakte lege straks.

Informér lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier dersom du har nyreproblemer eller høye nivåer av urinsyre i blodet før du begynner å bruke Docetaxel Teva.

Docetaxel Teva inneholder alkohol. Snakk med lege dersom du er avhengig av alkohol. Se også avsnittet "Docetaxel Teva inneholder etanol (alkohol)" under.

Andre legemidler og Docetaxel Teva

Snakk med lege eller sykehusfarmasøyt dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler. Dette er fordi effekten av Docetaxel Teva eller det andre legemidlet kan bli svakere enn forventet og du kan ha større risiko for å få en bivirkning. Mengden alkohol i dette legemidlet kan endre effekten av andre legemidler.

Graviditet, amming og fertilitet

Snakk med lege før du tar noen form for medisin

Docetaxel Teva må **IKKE** anvendes dersom du er gravid med mindre legen finner det strengt nødvendig.

Du må ikke bli gravid under behandling med dette legemidlet, og du må bruke en sikker prevensjonsmetode under behandlingen. Dette er fordi Docetaxel Teva kan være skadelig for fosteret. Hvis du blir gravid under behandlingen, må du straks informere legen om dette.

Du må ikke amme mens du behandles med Docetaxel Teva.

Hvis du er mann og behandles med Docetaxel Teva, anbefales du å ikke gjøre en kvinne gravid under og opp til 6 måneder etter avsluttet behandling. Du bør søke råd angående oppbevaring av sæd før behandling, fordi docataxel kan endre mannlig fertilitet.

Kjøring og bruk av maskiner

Mengden alkohol i dette legemidlet kan svekke evnen din til å kjøre bil eller bruke maskiner. Du kan oppleve bivirkninger av dette legemidlet som påvirker evnen din til å kjøre bil, bruke verktøy eller maskiner (se avsnitt 4 Mulige bivirkninger). Dersom dette skjer skal du ikke kjøre, bruke verktøy eller maskiner før du har snakket med lege, sykepleier eller sykehusfarmasøyt.

Docetaxel Teva inneholder etanol (alkohol)

Dette legemidlet inneholder 181 mg alkohol (vannfri etanol) i hvert hetteglass. Dette tilsvarer 25,1 % w/w. Mengden per hetteglass av dette legemidlet tilsvarende 4,6 ml øl eller 1,9 ml vin. Mengden alkohol i dette legemidlet vil sannsynligvis ikke påvirke ungdom og voksne og det er usannsynlig at barn påvirkes merkbart. Yngre barn kan derimot bli påvirket f. eks. kan de føle seg søvnige.

Alkoholmengden i dette legemidlet kan påvirke effekten av andre legemidler. Snakk med lege eller apotek dersom du bruker andre legemidler.

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer. Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du har alkoholproblemer.

Mengden alkohol i dette legemidlet kan påvirke sentralnervesystemet (dvs. den delen av nervesystemet som består av hjernen og ryggmargen).

3. Hvordan du bruker Docetaxel Teva

Det er helsepersonell som vil gi deg Docetaxel Teva-infusjonen.

Vanlig dose

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

Hvordan medisinen gis

Docetaxel Teva gis som infusjon i en blodåre (intravenøs bruk). Infusjonen tar ca. 1 time og gis mens du er på sykehuset.

Hvor ofte gis medisinen

Du vil normalt få en infusjon hver 3. uke.

Legen kan endre dosen og hvor ofte du får dosen avhengig av blodprøvene dine, allmenntilstanden din og din reaksjon på Docetaxel Teva. Vær særlig nøye med å informere legen hvis du får diaré, sår i munnhulen, en følelse av nummenhet, prikking eller feber. Gi legen 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 bruken av dette legemidlet, spør lege eller sykehusfarmasøyt.

4. Mulige bivirkninger

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

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

De vanligste bivirkningene når Docetaxel Teva gis alene er: redusert antall røde blodlegemer eller hvite blodlegemer, hårfall, kvalme, brekninger, sår i munnhulen, diaré og kronisk trøtthet.

Når Docetaxel Teva gis i kombinasjon med andre legemidler mot kreft (cellegift), kan alvorlighetsgraden av bivirkningene av Docetaxel Teva øke.

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

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

Mer alvorlige reaksjoner kan forekomme.

Hvis du hadde en allergisk reaksjon mot paklitaksel, kan du også oppleve en allergisk reaksjon mot docetaksel, som kan være mer alvorlig.

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

Følgende kan forekomme mellom Docetaxel Teva-infusjonene, og hvor ofte hendelsene oppstår kan variere med kombinasjonen av legemidler som blir tatt:

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

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

- vektøkning eller vekttap
- øvre luftveisinfeksjon

Vanlige (kan påvirke opptil 1 av 10 pasienter):

- soppinfeksjon i munnen (oral candida)
- dehydrering (uttørking)
- svimmelhet
- nedsatt hørsel
- redusert blodtrykk; uregelmessig eller rask hjerterytme
- hjertesvikt
- inflammasjon i spiserøret
- munntørrelhet
- vansker eller smerter ved svelging
- blødninger
- økt nivå av leverenzymmer i blodet (derav behovet for regelmessige blodprøver)
- forhøyet blodsukternivå (diabetes)
- redusert nivå av kalium, kalsium og/eller fosfat i blodet.

Mindre vanlige (kan påvirke opptil 1 av 100 pasienter):

- besvimelse
- reaksjoner på injeksjonsstedet, hudreaksjoner, betennelse i venen eller hevelse
- blodpropp
- akutt myeloid leukemi og myelodysplastisk syndrom (former av blodkreft) kan oppstå hos pasienter som behandles med docetaxel i kombinasjon med enkelte andre kreftbehandlinger.

Sjeldne (kan påvirke opptil 1 av 1000 pasienter):

- betennelse i tykktarm, tynntarm, som kan være dødelig (hyppighet er ikke kjent), tarmperforasjon (hull i tarmen)

Ikke kjent hyppighet (kan påvirke et ukjent antall pasienter):

- betennelse i lungene som medfører hoste og pusteproblemer (interstitiell lungesykdom. Betennelse i lungene kan også utvikles når docetaxel brukes sammen med strålebehandling).
- infeksjon i lungene (pneumoni)
- arrdannelse og fortykning i lungene med andpustenhet (lungefibrose)
- uklart syn pga. opphovning av netthinnen inne i øyet (cystoid makulaødem)
- redusert nivå av natrium og/eller magnesium i blodet (elektrolyttforstyrrelser)
- uregelmessig og/eller hurtig hjerterytme, alvorlig kortpustethet, svimmelhet og/eller besvimelse (ventrikkel arytmi, ventrikkel takykardi). Noen av symptomene kan være alvorlige. Hvis dette skjer må du kontakte lege umiddelbart.
- reaksjoner på injeksjonssteder hvor tidligere reaksjoner har oppstått
- non-Hodgkins lymfom (kreftform som påvirker immunsystemet) og andre kreftformer kan oppstå hos pasienter som behandles med docetaxel i kombinasjon med enkelte andre kreftbehandlinger.
- Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) (blommer, avskalling eller blødning hvor som helst på huden (inkludert lepper, øyne, munn, nese, kjønnsorganer, hender eller føtter) med eller uten utslett. Du kan også få influensalignende symptomer samtidig, som feber, frysninger eller verkende muskler.)
- Akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) (rødt, avskallende, omfattende utslett med klumper under opphovnet hud (inkludert hudfolder, overkropp og armer) og blommer sammen med feber.)
- Tumorlysesyndrom er en alvorlig tilstand som vises ved endringer i blodprøver som økt nivå av urinsyre, kalium og fosfor og redusert nivå av kalsium. Tumorlysesyndrom kan gi symptomer som anfall (kramper), nyresvikt (redusert mengde urin eller mørkfarget urin) og forstyrrelse i hjerterytmen. Dersom dette skjer, må du umiddelbart kontakte lege.
- Myositt (muskelbetennelse -varmt, rødt og hovent- som gir muskelsmerter og svakhet).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i 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 Teva

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og hetteglasset etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C .
Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Oppløsningen med ferdig blandet konsentrat og fortynningsvæske (premixs) skal brukes straks etter tilberedning. Premiks-oppløsningen har likevel vist seg å være kjemisk og fysisk stabil i 8 timer, når den ble oppbevart ved temperaturer mellom 2 °C og 8 °C eller ved romtemperatur (under 25 °C).

Infusjonsvæsken skal brukes innen 4 timer ved romtemperatur (under 25 °C).

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 Teva konsentrat i hetteglasset:

- Virkestoff er docetaksel. Hvert hetteglass med Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml konsentrat inneholder 20 mg docetaksel. Hver ml konsentrat inneholder 27,73 mg docetaksel.
- Andre innholdsstoffer er polysorbat 80 og 25,1 % (w/w) vannfri etanol (se avsnitt 2).

Sammensetning av oppløsningsvæske i hetteglasset:

Vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Docetaxel Teva ser ut og innholdet i pakningen:

Docetaxel Teva konsentrat og væske til infusjonsvæske, oppløsning er en klar viskøs, gul til gulbrun oppløsning.

Hver kartong inneholder:

- ett 6 ml klart hetteglass med "flip-off"-hette inneholdende 0,72 ml konsentrat og
- ett 6 ml klart hetteglass med "flip-off"-hette inneholdende 1,28 ml oppløsningsvæske.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

Tilvirker:

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5

PO Box 552
2003 RN Haarlem
Nederland

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
H-2100 Gödöllő
Ungarn

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

България

Активис ЕАД
Тел.: +359 2 489 95 85

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 211 880 5000

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 19127700

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 5 266 02 03

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 19127700

Nederland

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Teva Finland Oy
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 0289 17981

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 211 880 5000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5726 7911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert .

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

BRUKSANVISNING FOR BRUK AV DOCETAXEL TEVA 20 mg/0,72 ml KONSENTRAT OG VÆSKE TIL INFUSJONSVÆSKE, OPPLØSNING

Det er viktig at du leser hele bruksanvisningen før tilberedning av enten Docetaxel Teva premiksløsningen eller Docetaxel Teva infusjonsvæsken

1. FORMULERING

Docetaxel Teva konsentrat 20 mg/0,72 ml til infusjonsvæske, oppløsning er en klar viskøs, gul til gulbrun oppløsning inneholdende 27,73 mg/ml docetaxel i polysorbat 80. Oppløsningsvæsken for Docetaxel Teva er vann til injeksjonsvæsker.

2. PRESENTASJON/PAKNINGER

Docetaxel Teva leveres i endose hetteglass.

Hver kartong inneholder ett hetteglass med Docetaxel Teva (20 mg/0,72 ml) og ett hetteglass med oppløsningsvæske.

Docetaxel Teva hetteglassene skal oppbevares ved høyst 25 °C og beskyttet mot lys. Docetaxel Teva skal ikke brukes etter utløpsdatoen angitt på kartongen og hetteglasset.

2.1 Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml hetteglass:

- Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml hetteglasset er et 6 ml klart hetteglass med en bromobutyl gummipropp og "flip-off"-hette.
- Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml hetteglasset inneholder en oppløsning med docetaxel i polysorbat 80 i en konsentrasjon på 27,73 mg/ml.
- Hvert hetteglass inneholder 20 mg/0,72 ml av en 27,73 mg/ml oppløsning med docetaxel i polysorbat 80 (totalvolum inkludert overskudd: 24,4 mg/0,88 ml). Behovet for et overskuddsvolum er fremkommet under utviklingen av docetaxel for å kompensere for volumtapet ved tilberedning av premiksløsningen (se avsnitt 4). Volumtapet skyldes skumdannelse, adhesjon til hetteglassveggene og "død-volum". Overskuddet sørger for at det etter fortynning med hele innholdet av medfølgende oppløsningsvæske, kan trekkes ut et volum på minst 2 ml docetaxeloppløsning inneholdende 10 mg/ml. Dette tilsvarer mengden av 20 mg/0,72 ml pr hetteglass, som angitt på pakningen.

2.2 Hetteglass med oppløsningsvæske for Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml:

- Oppløsningsvæsken for Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml hetteglasset er et 6 ml klart hetteglass med en bromobutyl gummipropp og "flip-off"-hette.
- Oppløsningsvæsken for Docetaxel Teva er vann til injeksjonsvæsker.
- Hvert hetteglass med oppløsningsvæske inneholder 1,28 ml vann til injeksjonsvæsker (fyllevolum: 1,71 ml). Tilsettes hele innholdet til hetteglasset med Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, gir dette en premiksløsning med konsentrasjon 10 mg/ml docetaxel.

3. ANBEFALINGER FOR TRYGG HÅNDTERING

Docetaxel Teva er et cytostatikum og skal, som andre potensielt toksiske substanser, behandles med forsiktighet under håndtering og tilberedning av Docetaxel Teva oppløsninger. Bruk av hansker anbefales.

Hvis Docetaxel Teva konsentrat, premiksløsning eller infusjonsløsning kommer i kontakt med hud, vask da umiddelbart grundig med såpe og vann. Hvis Docetaxel Teva konsentrat, premiksløsning eller infusjonsløsning kommer i kontakt med slimhinner, skyll da umiddelbart med rikelige mengder vann.

4. FORBEREDELSE TIL DEN INTRAVENØSE ADMINISTRASJONEN

4.1 Fremstilling av Docetaxel Teva premiksløsning (10 mg docetaxel/ml):

- 4.1.1 Hvis glassene har blitt oppbevart i kjøleskap, må det nødvendige antall hetteglass av Docetaxel Teva få stå i romtemperatur (under 25 °C) i 5 minutter.
- 4.1.2 Bruk en sprøyte med påsatt kanyle, og trekk aseptisk opp hele innholdet i hetteglasset med oppløsningsvæske, samtidig som glasset holdes skrått.
- 4.1.3 Injiser hele innholdet i sprøyten inn i det tilhørende hetteglasset med Docetaxel Teva.
- 4.1.4 Trekk ut sprøyten og bland deretter ved forsiktig å vende hetteglasset opp og ned flere ganger i minst 45 sekunder. Hetteglasset må ikke ristes.
- 4.1.5 La premiksløsningen stå i romtemperatur (under 25 °C) i ca. 5 minutter, og sjekk så at løsningen er homogen og klar (skumdannelse er vanlig selv etter 5 minutter på grunn av polysorbat 80 i formuleringen).

Premiksløsningen inneholder 10 mg/ml docetaxel, og bør brukes umiddelbart etter fremstilling. Løsningen har imidlertid vist kjemisk-fysisk stabilitet i inntil 8 timer lagret mellom 2 °C og 8 °C eller ved romtemperatur (under 25 °C).

4.2 Tilberedning av infusjonsoppløsning

- 4.2.1 Det kan være behov for mer enn ett glass av premiksløsning for å oppnå nødvendig dose til pasienten. Ut fra beregnet dose uttrykt i mg, trekkes det tilsvarende volum premiksløsning 10 mg/ml docetaxel aseptisk opp med en gradert sprøyte med påsatt kanyle, fra det nødvendige antall hetteglass. For eksempel vil en ønsket dose på 140 mg docetaxel kreve 14 ml docetaxel premiksløsning.
- 4.2.2 Riktig volum premiksløsning injiseres inn i en 250 ml ikke-PVC infusjonspose eller -flaske som inneholder enten 5 % glukoseoppløsning eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsoppløsning. Hvis det er nødvendig med en dose som er høyere enn 200 mg docetaxel, bør det benyttes en infusjonspose med større volum slik at sluttkonsentrasjonen ikke overstiger 0,74 mg/ml docetaxel.
- 4.2.3 Infusjonsoppløsningen blandes godt ved at infusjonsposen vendes for hånd.
- 4.2.4 Ferdig infusjonsoppløsning med Docetaxel Teva bør brukes aseptisk innen 4 timer. Infusjonen bør skje som en 1-times infusjon ved romtemperatur (under 25 °C) og normale lysforhold.
- 4.2.5 Som for alle parenterale produkter, skal Docetaxel Teva premiksløsning og infusjonsløsning inspiseres visuelt før bruk. Ved utfelling skal løsningen kastes.

5. **DESTRUKSJON**

Alt materiale som har vært brukt i forbindelse med fortynning og infusjon skal fjernes i henhold til standardprosedyrer. Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

Utgått markedsføringstillatelse

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml konsentrat og væske til infusjonsvæske, oppløsning docetaksel

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.
- Spør lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- 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 Teva er, og hva det brukes mot
2. Hva du vite før du bruker Docetaxel Teva
3. Hvordan du bruker Docetaxel Teva
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Docetaxel Teva
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Docetaxel Teva er og hva det brukes mot

Dette legemidlet heter Docetaxel Teva. Docetaksel er et virkestoff som utvinnes fra nålene til barlind. Docetaksel tilhører gruppen av kreftmedisiner som kalles taksaner.

Docetaxel Teva er foreskrevet av lege 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 Teva gis enten alene eller sammen med doksorubicin, trastuzumab eller kapecitabin.
- Til behandling av tidlig brystkreft med eller uten spredning til lymfeknuter, kan Docetaxel Teva gis sammen med doksorubicin og cyklofosfamid.
- Til behandling av lungekreft kan Docetaxel Teva gis enten alene eller sammen med cisplatin.
- Til behandling av prostatakreft gis Docetaxel Teva sammen med prednison eller prednisolon.
- Til behandling av magekreft med spredning gis Docetaxel Teva sammen med cisplatin og 5-fluorouracil.
- Til behandling av kreft i hode og hals gis Docetaxel Teva sammen med cisplatin og 5-fluorouracil.

2. Hva du må vite før du bruker Docetaxel Teva

Bruk ikke Docetaxel Teva:

- dersom du er allergisk (overfølsom) overfor docetaksel eller noen av de andre innholdsstoffene i Docetaxel Teva (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 Teva, 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 Teva. Hvis du får forstyrrelser av de hvite blodlegemene, kan du få feber eller infeksjoner.

Informér umiddelbart lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier dersom du har magesmerter eller -ømhet, diaré, endetarmsblødning, blodig avføring eller feber. Disse symptomene kan være de

første tegnene på en alvorlig mage-tarmforgiftning, som kan være dødelig. Legen bør iverksette tiltak umiddelbart.

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

Informér lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier hvis du har fått en allergisk reaksjon på tidligere behandling med paklitaksel.

Informér lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier hvis du har hjerteproblemer.

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

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

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

Alvorlige hudproblemer som Stevens-Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) har blitt rapportert med Docetaxel Teva:

- Symptomer på SJS/TEN kan inkludere dannelse av blemmer, avskalling eller blødning hvor som helst på huden (inkludert lepper, øyne, munn, nese, kjønnsorganer, hender eller føtter) med eller uten utslett. Du kan også få influensalignende symptomer samtidig, som feber, frysninger eller verkende muskler.
- Symptomer på AGEP kan inkludere et rødt, avskallende, omfattende utslett med klumper under den opphovnede huden (inkludert hudfolder, overkropp og armer) og blemmer sammen med feber.

Dersom du får alvorlige hudreaksjoner eller noen av reaksjonene som er angitt over, må du kontakte lege straks.

Informér lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier dersom du har nyreproblemer eller høye nivåer av urinsyre i blodet før du begynner å bruke Docetaxel Teva.

Docetaxel Teva inneholder alkohol. Snakk med lege hvis du er alkoholiker. Se også "Docetaxel Teva inneholder etanol (alkohol)" under.

Andre legemidler og Docetaxel Teva

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

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

Graviditet, amming og fertilitet

Snakk med lege før du tar noen form for medisin

Docetaxel Teva må **IKKE** anvendes dersom du er gravid med mindre legen finner det strengt nødvendig.

Du må ikke bli gravid under behandling med dette legemidlet, og du må bruke en sikker prevensjonsmetode under behandlingen. Dette er fordi Docetaxel Teva kan være skadelig for fosteret. Hvis du blir gravid under behandlingen, må du straks informere legen om dette.

Du må ikke amme mens du behandles med Docetaxel Teva.

Hvis du er mann og behandles med Docetaxel Teva, anbefales du å ikke gjøre en kvinne gravid under og opp til 6 måneder etter avsluttet behandling. Du bør søke råd angående oppbevaring av sæd før behandling fordi docataxel kan endre mannlig fertilitet

Kjøring og bruk av maskiner

Mengden alkohol i dette legemidlet kan svekke evnen din til å kjøre bil eller bruke maskiner. Du kan oppleve bivirkninger av dette legemidlet som påvirker evnen din til å kjøre bil, bruke verktøy eller maskiner (se avsnitt 4 Mulige bivirkninger). Dersom dette skjer skal du ikke kjøre, bruke verktøy eller maskiner før du har snakket med lege, sykepleier eller sykehusfarmasøyt.

Docetaxel Teva inneholder etanol (alkohol)

Dette legemidlet inneholder 723 mg alkohol (vannfri etanol) i hvert hetteglass. Dette tilsvarer 25,1 % w/w. Mengden per hetteglass av dette legemidlet tilsvarende 18,3 ml øl eller 7,6 ml vin.

Mengden alkohol i dette legemidlet vil sannsynligvis ikke påvirke ungdom og voksne og det er usannsynlig at barn påvirkes merkbart. Yngre barn kan derimot bli påvirket f. eks. kan de føle seg søvnige.

Alkoholmengden i dette legemidlet kan påvirke effekten av andre legemidler. Snakk med lege eller apotek dersom du bruker andre legemidler.

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer. Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du har alkoholproblemer.

Mengden alkohol i dette legemidlet kan påvirke sentralnervesystemet (dvs. den delen av nervesystemet som består av hjernen og ryggmargen).

3. Hvordan du bruker Docetaxel Teva

Det er helsepersonell som vil gi deg Docetaxel Teva-infusjonen.

Vanlig dose

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

Hvordan medisinen gis

Docetaxel Teva gis som infusjon i en blodåre (intravenøs bruk). Infusjonen tar ca. 1 time og gis mens du er på sykehuset.

Hvor ofte gis medisinen

Du vil normalt få en infusjon hver 3. uke.

Legen kan endre dosen og hvor ofte du får dosen avhengig av blodprøvene dine, allmenntilstanden din og din reaksjon på Docetaxel Teva. Vær særlig nøye med å informere lege hvis du får diaré, sår i munnhulen, en følelse av nummenhet, prikking eller feber. Gi legen 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 bruken av dette legemidlet, spør lege eller sykehusfarmasøyt.

4. Mulige bivirkninger

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

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

De vanligste bivirkningene når Docetaxel Teva gis alene er: redusert antall røde blodlegemer eller hvite blodlegemer, håravfall, kvalme, brekninger, sår i munnhulen, diaré og kronisk trøtthet.

Når Docetaxel Teva gis i kombinasjon med andre legemidler mot kreft (cellegift), kan alvorlighetsgraden av bivirkningene av Docetaxel Teva øke.

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

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

Mer alvorlige reaksjoner kan forekomme.

Hvis du hadde en allergisk reaksjon mot paklitaksel, kan du også oppleve en allergisk reaksjon mot docetaksel, som kan være mer alvorlig.

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

Følgende kan forekomme mellom Docetaxel Teva-infusjonene, og hvor ofte hendelsene oppstår kan variere med kombinasjonen av legemidler som blir tatt:

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

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

- hevelser i hender, ben og føtter
- tretthet, eller influensalignende symptomer
- vektøkning eller vekttap.
- øvre luftveisinfeksjon

Vanlige (kan påvirke opptil 1 av 10 pasienter):

- soppinfeksjon i munnen (oral candida)
- dehydrering (uttørking)
- svimmelhet
- nedsatt hørsel
- redusert blodtrykk; uregelmessig eller rask hjerterytme
- hjertesvikt
- inflammasjon i spiserøret
- munntørhet
- vansker eller smerter ved svelging
- blødninger
- økt nivå av leverenzymmer i blodet (derav behovet for regelmessige blodprøver) forhøyet blodsukternivå (diabetes)
- redusert nivå av kalium, kalsium og/eller fosfat i blodet

Mindre vanlige (kan påvirke opptil 1 av 100 pasienter):

- besvimelse
- reaksjoner på injeksjonsstedet: hudreaksjoner, betennelse i venen eller hevelse
- blodpropp
- akutt myeloid leukemi og myelodysplastisk syndrom (former av blodkreft) kan oppstå hos pasienter som behandles med docetaxel i kombinasjon med enkelte andre kreftbehandlinger

Sjeldne (kan påvirke opptil 1 av 1000 pasienter):

- betennelse i tykktarm, tynntarm, som kan være dødelig (hyppighet er ikke kjent), tarmperforasjon (hull i tarmen)

Ikke kjent hyppighet (kan påvirke et ukjent antall pasienter):

- betennelse i lungene som medfører hoste og pusteproblemer (interstitiell lungesykdom. Betennelse i lungene kan også utvikles når docetaxel brukes sammen med strålebehandling).
- infeksjon i lungene (pneumoni).
- arrdannelse og fortykning i lungene med andpustenhet (lungefibrose).
- uklart syn pga. opphovning av netthinnen inne i øyet (cystoid makulaødem)
- redusert nivå av natrium og/eller magnesium i blodet (elektrolyttforstyrrelser)
- uregelmessig og/eller hurtig hjerterytme, alvorlig kortpustethet, svimmelhet og/eller besvimelse (ventrikkel arytmi, ventrikkel takykardi). Noen av symptomene kan være alvorlige. Hvis dette skjer må du kontakte lege umiddelbart.
- reaksjoner på injeksjonssteder hvor tidligere reaksjoner har oppstått
- non-Hodgkins lymfom (kreftform som påvirker immunsystemet) og andre kreftformer kan oppstå hos pasienter som behandles med docetaxel i kombinasjon med enkelte andre kreftbehandlinger.
- Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) (blommer, avskalling eller blødning hvor som helst på huden (inkludert lepper, øyne, munn, nese, kjønnsorganer, hender eller føtter) med eller uten utslett. Du kan også få influensalignende symptomer samtidig, som feber, frysninger eller verkende muskler.)
- Akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) (rødt, avskallende, omfattende utslett med klumper under opphovnet hud (inkludert hudfolder, overkropp og armer) og blommer sammen med feber.)
- Tumorlysesyndrom er en alvorlig tilstand som vises ved endringer i blodprøver som økt nivå av urinsyre, kalium og fosfor og redusert nivå av kalsium. Tumorlysesyndrom kan gi symptomer

som anfall (kramper), nyresvikt (reduisert mengde urin eller mørkfarget urin) og forstyrrelse i hjerterytmen. Dersom dette skjer, må du umiddelbart kontakte lege.

- Myositt (muskelbetennelse -varmt, rødt og hovent- som gir muskelsmerter og svakhet).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i 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 Teva

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og hetteglasset etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Oppløsningen med ferdig blandet konsentrat og fortynningsvæske (premijs) skal brukes straks etter tilberedning. Premijs-oppløsningen har likevel vist seg å være kjemisk og fysisk stabil i 8 timer når den ble oppbevart ved temperaturer mellom 2 °C og 8 °C eller ved romtemperatur (under 25 °C).

Infusjonsvæsken skal brukes innen 4 timer ved romtemperatur (under 25 °C).

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 Teva konsentrat i hetteglasset:

- Virkestoff er docetaxel. Hvert hetteglass med Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml konsentrat inneholder 80 mg docetaxel. Hver ml konsentrat inneholder 27,73 mg docetaxel.
- Andre innholdsstoffer er polysorbat 80 og 25,1 % (w/w) vannfri etanol (se avsnitt 2).

Sammensetning av oppløsningsvæske i hetteglasset:

Vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Docetaxel Teva ser ut og innholdet i pakningen:

Docetaxel Teva konsentrat og væske til infusjonsvæske, oppløsning er en klar viskøs, gul til gulbrun oppløsning.

Hver kartong inneholder:

- ett 15 ml klart hetteglass med "flip-off"-hette inneholdende 2,88 ml konsentrat og
- ett 15 ml klart hetteglass med "flip-off"-hette inneholdende 5,12 ml oppløsningsvæske.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

Tilvirker:

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

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
H-2100 Gödöllő
Ungarn

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 5 266 02 03

България

Актавис ЕАД
Тел.: +359 2 489 95 85

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 19127700

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

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

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 211 880 5000

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 19127700

Ísland

Teva Finland Oy
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 0289 17981

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 211 880 5000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

Slovenija

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

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5726 7911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

BRUKSANVISNING FOR BRUK AV DOCETAXEL TEVA 80 mg/2,88 ml KONSENTRAT OG VÆSKE TIL INFUSJONSVÆSKE, OPPLØSNING

Det er viktig at du leser hele bruksanvisningen før tilberedning av enten Docetaxel Teva premiksløsningen eller Docetaxel Teva infusjonsvæsken

1. FORMULERING

Docetaxel Teva konsentrat 80 mg/2,88 ml til infusjonsvæske, oppløsning er en klar viskøs, gul til gulbrun oppløsning inneholdende 27,73 mg/ml docetaxel i polysorbat 80. Oppløsningsvæsken for Docetaxel Teva er vann til injeksjonsvæsker.

2. PRESENTASJON/PAKNINGER

Docetaxel Teva leveres i endose hetteglass.

Hver kartong inneholder ett hetteglass med Docetaxel Teva (80 mg/2,88 ml) og ett hetteglass med oppløsningsvæske.

Docetaxel Teva hetteglassene skal oppbevares ved høyst 25 °C og beskyttet mot lys. Docetaxel Teva skal ikke brukes etter utløpsdatoen angitt på kartongen og hetteglasset.

2.1 Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml hetteglass:

- Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml hetteglasset er et 15 ml klart hetteglass med en bromobutyl gummipropp og "flip-off"-hette.
- Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml hetteglasset inneholder en oppløsning med docetaxel i polysorbat 80 i en konsentrasjon på 27,73 mg/ml.
- Hvert hetteglass inneholder 80 mg/2,88 ml av en 27,73 mg/ml oppløsning med docetaxel i polysorbat 80 (totalvolum inkludert overskudd: 94,4 mg/3,40 ml). Behovet for et overskuddsvolum er fremkommet under utviklingen av docetaxel for å kompensere for volumtapet ved tilberedning av premiksløsningen (se avsnitt 4). Volumtapet skyldes skumdannelse, adhesjon til hetteglassveggene og "død-volum". Overskuddet sørger for at det etter fortynning med hele innholdet av medfølgende oppløsningsvæske, kan trekkes ut et volum på minst 8 ml docetaxeloppløsning inneholdende 10 mg/ml. Dette tilsvarer mengden av 80 mg/2,88 ml pr hetteglass, som angitt på pakningen.

2.2 Hetteglass med oppløsningsvæske for Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml:

- Oppløsningsvæsken for Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml hetteglasset er et 15 ml klart hetteglass med en bromobutyl gummipropp og "flip-off"-hette.
- Oppløsningsvæsken for Docetaxel Teva er vann til injeksjonsvæsker.
- Hvert hetteglass med oppløsningsvæske inneholder 5,12 ml vann til injeksjonsvæsker (fyllevolum: 6,29 ml). Tilsettes hele innholdet til hetteglasset med Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, gir dette en premiksløsning med konsentrasjon 10 mg/ml docetaxel.

3. ANBEFALINGER FOR TRYGG HÅNDTERING

Docetaxel Teva er et cytostatikum og skal, som andre potensielt toksiske substanser, behandles med forsiktighet under håndtering og tilberedning av Docetaxel Teva oppløsninger. Bruk av hansker anbefales.

Hvis Docetaxel Teva konsentrat, premiksløsning eller infusjonsløsning kommer i kontakt med hud, vask da umiddelbart grundig med såpe og vann. Hvis Docetaxel Teva konsentrat, premiksløsning eller infusjonsløsning kommer i kontakt med slimhinner, skylld da umiddelbart med rikelige mengder vann.

4. FORBEREDELSE TIL DEN INTRAVENØSE ADMINISTRASJONEN

4.1 Fremstilling av Docetaxel Teva premiksløsning (10 mg docetaxel/ml):

- 4.1.1** Hvis glassene har blitt oppbevart i kjøleskap, må det nødvendige antall hetteglass av Docetaxel Teva få stå i romtemperatur (under 25 °C) i 5 minutter.
- 4.1.2** Bruk en sprøyte med påsatt kanyle, og trekk aseptisk opp hele innholdet i hetteglasset med oppløsningsvæske, samtidig som glasset holdes skrått.
- 4.1.3** Injisert hele innholdet i sprøyten inn i det tilhørende hetteglasset med Docetaxel Teva.
- 4.1.4** Trekk ut sprøyten og bland deretter ved forsiktig å vende hetteglasset opp og ned flere ganger i minst 45 sekunder. Hetteglasset må ikke ristes.
- 4.1.5** La premiksløsningen stå i romtemperatur (under 25 °C) i ca. 5 minutter, og sjekk så at løsningen er homogen og klar (skumdannelse er vanlig selv etter 5 minutter på grunn av polysorbat 80 i formuleringen).

Premiksløsningen inneholder 10 mg/ml docetaxel, og bør brukes umiddelbart etter fremstilling. Løsningen har imidlertid vist kjemisk-fysisk stabilitet i inntil 8 timer lagret mellom 2 °C og 8 °C eller ved romtemperatur (under 25 °C).

4.2 Tilberedning av infusjonsoppløsning

- 4.2.1** Det kan være behov for mer enn ett glass av premiksløsning for å oppnå nødvendig dose til pasienten. Ut i fra beregnet dose uttrykt i mg, trekkes det tilsvarende volum premiksløsning 10 mg/ml docetaxel aseptisk opp med en gradert sprøyte med påsatt kanyle, fra det nødvendige antall hetteglass. For eksempel vil en ønsket dose på 140 mg docetaxel kreve 14 ml docetaxel premiksløsning.
- 4.2.2** Riktig volum premiksløsning injiseres inn i en 250 ml ikke-PVC infusjonspose eller -flaske som inneholder enten 5 % glukoseoppløsning eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsoppløsning. Hvis det er nødvendig med en dose som er høyere enn 200 mg docetaxel, bør det benyttes en infusjonspose med større volum slik at sluttkonsentrasjonen ikke overstiger 0,74 mg/ml docetaxel.
- 4.2.3** Infusjonsoppløsningen blandes godt ved at infusjonsposen vendes for hånd.
- 4.2.4** Ferdig infusjonsoppløsning med Docetaxel Teva bør brukes aseptisk innen 4 timer. Infusjonen bør skje som en 1-times infusjon ved romtemperatur (under 25 °C) og normale lysforhold.
- 4.2.5** Som for alle parenterale produkter, skal Docetaxel Teva premiksløsning og infusjonsløsning inspiseres visuelt før bruk. Ved utfelling skal løsningen kastes.

5. **DESTRUKSJON**

Alt materiale som har vært brukt i forbindelse med fortynning og infusjon skal fjernes i henhold til standardprosedyrer. Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

Utgått markedsføringstillatelse