

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Docetaxel Teva Pharma 20 mg konsentrat og væske til infusjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert endose hetteglass med Docetaxel Teva Pharma konsentrat inneholder 20 mg docetaxel (vannfri).
Hver ml konsentrat inneholder 27,73 mg docetaxel.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hvert hetteglass med konsentrat inneholder 25,1 % (w/w) 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 Pharma gitt som monoterapi er indisert for behandling av pasienter med lokalavansert eller metastaserende brystkreft når kjemoterapi har sviktet. Tidligere kjemoterapi bør ha innbefattet antracykliner eller alkyleringsmidler.

Ikke-småcellet lungekreft

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

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

Prostatakreft

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Anbefalt dosering

Ved brystkreft og ikke-småcellet lungekreft kan premedisinering i form av peroralt kortikosteroid, som f.eks. deksametason 16 mg daglig (f.eks. 8 mg 2 ganger daglig) i 3 dager med start én dag før

administrering av docetaxel, brukes med mindre kortikosteroider er kontraindisert (se pkt. 4.4). Profylaktisk G-CSF kan benyttes for å redusere risikoen for hematologisk toksisitet.

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

Docetaxel gis som 1 times infusjon hver tredje uke.

Brystkreft

Ved behandling av pasienter med lokalavansert eller metastaserende brystkreft, er anbefalt dose docetaxel 100 mg/m² gitt som monoterapi.

Ikke-småcellet lungekreft

Hos pasienter som ikke tidligere har fått kjemoterapi for 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

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

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 neuropati 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.

I kombinasjon med cisplatin

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

Spesielle pasientgrupper

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

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

Pediatrik populasjon:

Sikkerhet og effekt av Docetaxel Teva Pharma ved nasofaryngeal karsinom hos barn fra 1 måned til 18 år er ennå ikke klarlagt. Det er ikke klinisk relevant med pediatrik bruk av Docetaxel Teva Pharma for indikasjonene brystkreft, ikke-småcellet lungekreft og prostatakreft.

Eldre

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

4.3 Kontraindikasjoner

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

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

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

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

Hematologi

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

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

Hos pasienter som behandles med docetaxel i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil (TCF), oppstod febril nøytropeni og 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).

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

Hypersensitivitetsreaksjoner

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

Hudreaksjoner

Lokalt erytem på ekstremitetene (håndflater og fotsåler), ødem og etterfølgende hudavskalling er

observert. Alvorlige symptomer som huderupsjoner etterfulgt av hudavskalling, er rapportert å føre til opphold eller avbrytelse av behandlingen (se pkt. 4.2).

Væskeretensjon

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

Respiratoriske lidelser

Åkutt respiratorisk distress-syndrom, 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 docetaxel er anbefalt inntil diagnose er stilt. Tidlig start av støttebehandling kan føre til bedring av tilstanden. Fordelen ved å starte docetaxelbehandling på nytt må vurderes nøye.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Pasienter behandlet med docetaxel 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 docetaxel 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 docetaxel bør kun brukes 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 ventrikkelen. For disse pasientene kan ingen dosereduksjoner anbefales, og docetaxel skal ikke gis med mindre det er strengt indisert. Det foreligger ingen data for pasienter med nedsatt leverfunksjon ved docetaxel gitt i kombinasjonsregimer for de andre indikasjonene.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

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

Nervesystemet

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

Hjertetoksisitet

Hjertesvikt er observert hos pasienter som har fått docetaxel 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 docetaxel i kombinasjon med trastuzumab, må utredes med hensyn til hjertefunksjon før behandlingsstart. Videre må hjertefunksjonen overvåkes under behandling (for eksempel hver tredje måned) for å identifisere pasienter som kan utvikle hjerteproblemer. For ytterligere detaljer, se egen preparatomtale for trastuzumab.

Øyesykdommer

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

Annet

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

Ytterligere forsiktighetsregler ved adjuvant behandling av brystkreft

Komplisert nøytropeni

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

Gastrointestinale reaksjoner

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

Hjertesvikt med stuvning (CHF)

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

Leukemi

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

Pasienter med 4+ lymfeknuter

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

Eldre

Data for docetaxel i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosfamid er begrenset for pasienter > 70 år.

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

Blant de 300 pasientene (221 pasienter i fase III og 79 pasienter i fase II) som ble behandlet med docetaxel i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil i ventrikkeltkreftstudien, var 74 pasienter 65 år eller eldre og 4 pasienter 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.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

Docetaxel er sterkt proteinbundet (> 95 %). Eventuelle *in vivo* interaksjoner mellom docetaxel og andre legemidler er ikke undersøkt. Imidlertid har *in vitro* interaksjoner med sterkt proteinbundne legemidler som erytromycin, difenhydramin, propranolol, propafenone, fenytoin, salicylat, sulfametoxazol og natriumvalproat, ikke vist å påvirke proteinbindingen av docetaxel. Deksametason er heller ikke vist å påvirke proteinbindingen av docetaxel. Docetaxel påvirker ikke bindingen av digitoksin.

Docetaxel, doksorubicin og cyklofosfamid påvirket ikke hverandres farmakokinetikk ved samtidig administrering. Begrensede data fra en enkelt ukontrollert studie tyder på en interaksjon mellom docetaxel og karboplatin. Clearance av karboplatin var økt med om lag 50 % i kombinasjon med docetaxel sammenlignet med karboplatin monoterapi.

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

Kliniske tilfeller av økt docetaxeltoksisitet ved kombinasjon med ritonavir er rapportert. Mekanismen bak denne interaksjonen er at ritonavir hemmer CYP 3A4, som er det viktigste isoenzymet for omsetning av docetaxel. 50 % dosereduksjon bør vurderes dersom koadministrasjon med en sterk CYP 3A4-hemmer som azolfungicider, ritonavir og enkelte makrolider (klaritromycin, telitromycin) er nødvendig. Denne anbefalingen er basert på ekstrapolering fra en farmakokinetisk studie med ketokonazol hos 7 pasienter.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

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

Amming

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

Prevensjon hos kvinner og menn

Sikker prevensjon skal benyttes under behandling.

Fertilitet

I prekliniske studier har docetaxel vist gentoksiske effekter og kan endre mannlig fertilitet (se pkt. 5.3). Derfor anbefales menn som behandles med docetaxel å ikke befrukte en kvinne 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.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen gjeldende for alle indikasjoner

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

- 1312 hhv. 121 pasienter som fikk 100 mg/m² hhv. 75 mg/m² docetaxel som monoterapi.
- 258 pasienter som fikk docetaxel i kombinasjon med doksorubicin.
- 406 pasienter som fikk docetaxel i kombinasjon med cisplatin.
- 92 pasienter som fikk docetaxel i kombinasjon med trastuzumab.
- 255 pasienter som fikk docetaxel i kombinasjon med kapecitabin.
- 332 pasienter som fikk docetaxel i kombinasjon med prednison eller prednisolon (klinisk 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-hals kreft pasienter som ble behandlet med docetaxel i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil (klinisk viktige bivirkninger som er relatert til behandlingen er beskrevet).

Disse bivirkningene er beskrevet ved bruk av NCI Common Toxicity Criteria (grad 3 = G3; grad 3-4 = G3/4; grad 4 = G4) og 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 utifra 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, 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 insidens 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 for kapecitabin).

Følgende bivirkninger observeres ofte ved bruk av docetaxel:

Forstyrrelser i immunsystemet

Hypersensitivitetsreaksjoner oppstår vanligvis innen få minutter etter start av infusjon med docetaxel, og er vanligvis lette til moderate. De hyppigst rapporterte symptomene var rødme 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 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 insidens og alvorlighetsgrad (se pkt. 4.4.).

Liste i tabellform over bivirkninger 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 %)	
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 %)		

MedDRA organsystemklasse	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger	Mindre vanlige bivirkninger
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.

Liste i tabellform over bivirkninger for Docetaxel 75 mg/m² som monoterapi ved brystkreft

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 %)

Liste i tabellform over bivirkninger 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 %)

Liste i tabellform over bivirkninger for Docetaxel 75 mg/m² i kombinasjon med cisplatin ved brystkreft

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 %)

Liste i tabellform over bivirkninger 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 neutropen 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 rekasjoner på administrasjonsstedet	Asteni; Perifert ødem; Feber; Tretthet; 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

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

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Svært vanlige: 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/neutropen sepsis var også økt hos pasienter med trastuzumab pluss docetaxel (23 % vs. 17 % hos pasienter behandlet med docetaxel alene).

Liste i tabellform over bivirkninger for 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; Munntørrehet
Hud -og underhudssykdommer	Hånd-fot syndrom (G3/4: 24 %) Alopeci (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 %); Fretthet/svakhet (G3/4: 5 %); Perifert ødem (G3/4: 1 %);	Letargi; Smerter
Undersøkelser		Vektreduksjon; G3/4 Økt bilirubin i blod (9 %)

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

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 %); Dyspne (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 (G3/4: 3,9 %); Væskeretensjon (alvorlig 0,6 %)	

Liste i tabellform over bivirkninger for adjuvant behandling med Docetaxel 75 mg/m² i kombinasjon med doksorubicin og cyclofosamid 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: 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 tårevæskeutskillelsen (G3/4: < 0,1 %);	
Hjertesykdommer		Arytmi (G3/4: 0,2 %);	
Karsykdommer	Hete tokker (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 (G3/4: < 0,1 %); 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		Økning i kroppsvekt (G3/4: 0 %), reduksjon i kroppsvekt (G3/4: 0 %)	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger ved adjuvant behandling med Docetaxel 75 mg/m² i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosfamid hos pasienter med lymfeknutepositiv (TAX316) og lymfeknutenegativ (GEICAM 9805) brystkreft

Nevrologiske sykdommer

Under oppfølging var nevrosensoriske reaksjoner fremdeles vedvarende hos 10 av 84 pasienter som hadde nevrosensoriske forstyrrelser ved avslutning av kjemoterapi i studien av lymfeknutepositiv brystkreft (TAX316).

Hjertesykdommer

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

Hud- og underhudssykdommer

687 TAC-pasienter og 645 FAC-pasienter hadde alopesi som vedvarte inn i oppfølgingsperioden etter avsluttet kjemoterapi i TAX316-studien.

Ved slutten av oppfølgingsperioden hadde 29 TAC-pasienter (4,2 %) og 16 FAC-pasienter (2,4 %) fremdeles alopesi.

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

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

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

I TAX316-studien var perifert ødem fortsatt vedvarende hos 19 av 119 pasienter med perifert ødem i TAC-armen og hos 4 av 23 pasienter med perifert ødem i FAC-armen. I GEICAM 9805-studien ble vedvarende lymfeødem observert hos 4 av de 5 pasientene med lymfeødem ved avslutning av.

Akutt leukemi/myelodysplastisk syndrom

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

Under median oppfølgingstid på 77 måneder, forekom akutt leukemi hos 1 av 532 (0,2 %) pasienter som fikk docetaxel, doksorubicin og cyklofosfamid i GEICAM 9805-studien. Ingen tilfeller ble rapportert hos pasienter som fikk fluorouracil, doksorubicin og cyklofosfamid. Ingen pasienter ble diagnostisert med myelodysplastisk syndrom i noen av behandlingsgruppene.

Nøytropene komplikasjoner

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

Neutropene 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 (%)
Neutropeni (grad 4)	104 (93,7)	135 (32,1)
Febril neutropeni	28 (25,2)	23 (5,5)
Neutropen infeksjon	14 (12,6)	21 (5,0)
Neutropen infeksjon (grad 3-4)	2 (1,8)	5 (1,2)

Liste i tabellform over bivirkninger for Docetaxel 75 mg/m² i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil

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 %); Fever (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 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).

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

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

- Induksjonsskjemoterapi 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 polypper)		Kreftsmerte (G3/4: 0,6 %)	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni (G3/4: 76,3 %); Anemi (G3/4: 9,2 %); Trombocytopeni (G3/4: 5,2 %)	Febril nøytropeni	
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet (ingen alvorlig)	
Stoffskifte -og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi (G3/4: 0,6 %)		
Nevrologiske sykdommer	Nedsatt smakssans/Parosmia Perifer sensorisk nevropati (G3/4: 0,6 %)	Svimmelhet	
Øyesykdommer		Økt tårevæskeutskillelse Konjunktivitt	
Sykdommer i øre og labyrint		Nedsatt hørsel	
Hjertesykdommer		Myokard iskemi (G3/4: 1,7 %)	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		

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

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

- 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 %)		
Undersøkelser	Vekttap		Vektøkning

Erfaring etter markedsføringstidspunkt

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

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

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

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

Forstyrrelser i immunsystemet

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

Nevrologiske sykdommer

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

Øyesykdommer

Det er rapportert 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 ototoksisitet, hørselssykdommer og/eller svekket hørsel er blitt rapportert.

Hjertesykdommer

Sjeldne tilfeller av myokardinfarkt er rapportert.

Karsykdommer

Venøs tromboemboli er rapportert i sjeldne tilfeller.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Akutt respiratorisk distress syndrom 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 dehydrering som følge av gastrointestinale bivirkninger, gastrointestinal perforasjon, iskemisk kolitt, kolitt og nøytrophen enterokolitt er rapportert. Sjeldne tilfeller av ileus og intestinal obstruksjon har vært rapportert.

Sykdommer i lever og galleveier

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

Hud- og underhudssykdommer

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

Sykdommer i nyre og urinveier

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

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

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

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

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

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Det foreligger noen få rapporter vedrørende overdosering. Det er ingen kjent motgift ved overdosering av docetaxel. Ved overdosering skal pasienten overvåkes på spesialavdeling og vitale funksjoner følges nøye. Ved overdosering kan en forverring av bivirkningene forventes. Sannsynlige komplikasjoner ved overdosering er benmargssuppressjon, perifer neurotoksisitet 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: Taxaner, 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

To randomiserte, sammenlignende fase III-studier ved metastaserende brystkreft er utført på totalt 326 pasienter som hadde sviktet på behandling med alkyleringsmidler samt 392 pasienter som hadde

sviktet på antracyklinbehandling. Docetaxel ble gitt i anbefalt dose av 100 mg/m² hver 3. uke.

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

Hos pasienter som hadde sviktet på antracykliner, ble docetaxel sammenlignet med en kombinasjon av mitomycin C (12 mg/m² hver 6. uke) og vinblastin (6 mg/m² hver 3. uke). Docetaxel økte responsraten (33 % 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 docetaxel 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 docetaxel monoterapi mot paklitaxel i behandling av avansert brystkreft hos pasienter hvis tidligere behandling inkluderte et antracyklin. Totalt 449 pasienter ble randomisert for enten å motta docetaxel 100 mg/m² monoterapi som 1-times infusjon eller paklitaxel 175 mg/m² som 3-timers infusjon. Begge regimer ble administrert hver 3. uke. Uten å innvirke på primært endepunkt som var total responsrate (32 % mot 25 %, p=0,10), forlenget docetaxel 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 docetaxel monoterapi (55,4 %) enn paklitaxel (23,0 %).

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).

Overlevelseshdata, 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]

*: Korrigeret 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

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

- Docetaxel 75 mg/m² gitt hver tredje uke over 10 kurer.
- Docetaxel 30 mg/m² gitt ukentlig de første 5 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 prednison eller prednisolon 5 mg 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. Effektendepunkter 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 overservert mellom behandlingsgruppene med hensyn til livskvalitet.

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 fæces 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. Ca. 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. Docetaxels farmakokinetikk 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 ≥ 1,5 ganger øvre referanseverdi og samtidig alkaliske fosfataser ≥ 2,5 ganger øvre referanseverdi) var totalclearance redusert med gjennomsnittlig 27 % (se pkt. 4.2).

Væskeretensjon

Docetaxels clearance var ikke endret hos pasienter med mild til moderat væskeretensjon. Data for pasienter med alvorlig væskeretensjon er ikke tilgjengelig.

Kombinasjonsterapi

Doksorubicin

Når docetaxel brukes i kombinasjon med doksorubicin, influerer docetaxel ikke på clearance av doksorubicin eller plasmanivå av doksorubicinol (metabolitt av doksorubicin). Docetaxel, doksorubicin og cyklofosfamid påvirker ikke hverandres farmakokinetikk ved samtidig administrering.

Kapecitabin

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

Cisplatin

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

Cisplatin og 5-fluorouracil

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

Prednison og deksametason

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

Prednison

Ingen effekt av prednison på docetaxels farmakokinetikk ble observert.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Karsinogentesting av docetaxel er ikke utført.

Docetaxel 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 docetaxel.

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Konsentrat

Polysorbat 80

Etanol, vannfri

Oppløsningsvæske

Vann til injeksjonsvæsker.

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under 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 °C 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 °C 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.

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 Pharma 20 mg hetteglass:

6 ml klart hetteglass, Type 1, med en bromobutyl gummipropp 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 den medfølgende oppløsningsvæsken, kan trekkes ut et volum på minst 2 ml docetaxeloppløsning inneholdende 10 mg/ml. Dette tilsvarer mengden av 20 mg pr hetteglass, som angitt på pakningen.

- Oppløsningsvæsken for Docetaxel Teva Pharma 20 mg hetteglass:

6 ml klart hetteglass, Type 1, med en bromobutyl gummipropp 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 Pharma 20 mg 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 Pharma er et cytostatikum og skal, som andre potensielt toksiske substanser, behandles med forsiktighet under håndtering og tilberedning av Docetaxel Teva Pharma oppløsninger.

Bruk av hansker anbefales.

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

Forberedelser til den intravenøse administrasjonen

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

Hvis glassene har blitt oppbevart i kjøleskap, må det nødvendige antall hetteglass av Docetaxel Teva Pharma 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.

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

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-fysisk stabilitet 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 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 Pharma 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 Pharma 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 Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/662/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

21.01.2011

10. OPPDATERINGSDATO

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

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Docetaxel Teva Pharma 80 mg konsentrat og væske til infusjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert endose hetteglass med Docetaxel Teva Pharma konsentrat inneholder 80 mg docetaxel (vannfri).
Hver ml konsentrat inneholder 27,73 mg docetaxel.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hvert hetteglass med konsentrat inneholder 25,1 % (w/w) 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 Pharma gitt som monoterapi er indisert for behandling av pasienter med lokalavansert eller metastaserende brystkreft når kjemoterapi har sviktet. Tidligere kjemoterapi bør ha innbefattet antracykliner eller alkyleringsmidler.

Ikke-småcellet lungekreft

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

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

Prostatakreft

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Anbefalt dosering

Ved brystkreft og ikke-småcellet lungekreft kan premedisinering i form av peroralt kortikosteroid, som f.eks. deksametason 16 mg daglig (f.eks. 8 mg 2 ganger daglig) i 3 dager med start én dag før

administrering av docetaxel, brukes med mindre kortikosteroider er kontraindisert (se pkt. 4.4). Profylaktisk G-CSF kan benyttes for å redusere risikoen for hematologisk toksisitet.

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

Docetaxel gis som 1 times infusjon hver tredje uke.

Brystkreft

Ved behandling av pasienter med lokalavansert eller metastaserende brystkreft, er anbefalt dose docetaxel 100 mg/m² gitt som monoterapi.

Ikke-småcellet lungekreft

Hos pasienter som ikke tidligere har fått kjemoterapi for 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

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

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 neuropati 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.

I kombinasjon med cisplatin

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

Spesielle pasientgrupper

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

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

Pediatrik populasjon:

Sikkerhet og effekt av Docetaxel Teva Pharma ved nasofaryngeal karsinom hos barn fra 1 måned til 18 år er ennå ikke klarlagt. Det er ikke klinisk relevant med pediatrik bruk av Docetaxel Teva Pharma for indikasjonene brystkreft, ikke-småcellet lungekreft og prostatakreft.

Eldre

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

4.3 Kontraindikasjoner

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

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

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

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

Hematologi

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

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

Hos pasienter som behandles med docetaxel i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil (TCF), oppstod febril nøytropeni og 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).

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

Hypersensitivitetsreaksjoner

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

Hudreaksjoner

Lokalt erytem på ekstremitetene (håndflater og fotsåler), ødem og etterfølgende hudavskalling er

observert. Alvorlige symptomer som huderupsjoner etterfulgt av hudavskalling, er rapportert å føre til opphold eller avbrytelse av behandlingen (se pkt. 4.2).

Væskeretensjon

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

Respiratoriske lidelser

Åkutt respiratorisk distress-syndrom, 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 docetaxel er anbefalt inntil diagnose er stilt. Tidlig start av støttebehandling kan føre til bedring av tilstanden. Fordelen ved å starte docetaxelbehandling på nytt må vurderes nøye.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Pasienter behandlet med docetaxel 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 docetaxel 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 docetaxel bør kun brukes 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 docetaxel skal ikke gis med mindre det er strengt indisert. Det foreligger ingen data for pasienter med nedsatt leverfunksjon ved docetaxel gitt i kombinasjonsregimer for de andre indikasjonene.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

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

Nervesystemet

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

Hjertetoksisitet

Hjertesvikt er observert hos pasienter som har fått docetaxel 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 docetaxel i kombinasjon med trastuzumab, må utredes med hensyn til hjertefunksjon før behandlingsstart. Videre må hjertefunksjonen overvåkes under behandling (for eksempel hver tredje måned) for å identifisere pasienter som kan utvikle hjerteproblemer. For ytterligere detaljer, se egen preparatomtale for trastuzumab.

Øyesykdommer

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

Annet

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

Ytterligere forsiktighetsregler ved adjuvant behandling av brystkreft

Komplisert nøytropeni

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

Gastrointestinale reaksjoner

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

Hjertesvikt med stuvning (CHF)

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

Leukemi

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

Pasienter med 4+ lymfeknuter

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

Eldre

Data for docetaxel i kombinasjon med dokсорubicin og cyklofosfamid er begrenset for pasienter > 70 år.

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

Blant de 300 pasientene (221 pasienter i fase III og 79 pasienter i fase II) som ble behandlet med docetaxel i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil i 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): dødsighet, 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.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

Docetaxel er sterkt proteinbundet (> 95 %). Eventuelle *in vivo* interaksjoner mellom docetaxel og andre legemidler er ikke undersøkt. Imidlertid har *in vitro* interaksjoner med sterkt proteinbundne legemidler som erytromycin, difenhydramin, propranolol, propafenone, fenytoin, salicylat, sulfametoxazol og natriumvalproat, ikke vist å påvirke proteinbindingen av docetaxel. Deksametason er heller ikke vist å påvirke proteinbindingen av docetaxel. Docetaxel påvirker ikke bindingen av digitoksin.

Docetaxel, doksorubicin og cyklofosfamid påvirket ikke hverandres farmakokinetikk ved samtidig administrering. Begrensede data fra en enkelt ukontrollert studie tyder på en interaksjon mellom docetaxel og karboplatin. Clearance av karboplatin var økt med om lag 50 % i kombinasjon med docetaxel sammenlignet med karboplatin monoterapi.

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

Kliniske tilfeller av økt docetaxeltoksisitet ved kombinasjon med ritonavir er rapportert. Mekanismen bak denne interaksjonen er at ritonavir hemmer CYP 3A4, som er det viktigste isoenzymet for omsetning av docetaxel. 50 % dosereduksjon bør vurderes dersom koadministrasjon med en sterk CYP 3A4-hemmer som azolfungicider, ritonavir og enkelte makrolider (klaritromycin, telitromycin) er nødvendig. Denne anbefalingen er basert på ekstrapolering fra en farmakokinetisk studie med ketokonazol hos 7 pasienter.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

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

Amming

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

Prevensjon hos kvinner og menn

Sikker prevensjon skal benyttes under behandling.

Fertilitet

I prekliniske studier har docetaxel vist gentoksiske effekter og kan endre mannlig fertilitet (se pkt. 5.3). Derfor anbefales menn som behandles med docetaxel å ikke befrukte en kvinne 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.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen gjeldende for alle indikasjoner

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

- 1312 hhv. 121 pasienter som fikk 100 mg/m² hhv. 75 mg/m² docetaxel som monoterapi.
- 258 pasienter som fikk docetaxel i kombinasjon med doksorubicin.
- 406 pasienter som fikk docetaxel i kombinasjon med cisplatin.
- 92 pasienter som fikk docetaxel i kombinasjon med trastuzumab.
- 255 pasienter som fikk docetaxel i kombinasjon med kapecitabin.
- 332 pasienter som fikk docetaxel i kombinasjon med prednison eller prednisolon (klinisk 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-hals kreft pasienter som ble behandlet med docetaxel i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil (klinisk viktige bivirkninger som er relatert til behandlingen er beskrevet).

Disse bivirkningene er beskrevet ved bruk av NCI Common Toxicity Criteria (grad 3 = G3; grad 3-4 = G3/4; grad 4 = G4) og 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 utifra 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, 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 $\geq 10\ %$. Det var økt insidens 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 for kapecitabin).

Følgende bivirkninger observeres ofte ved bruk av docetaxel:

Forstyrrelser i immunsystemet

Hypersensitivitetsreaksjoner oppstår vanligvis innen få minutter etter start av infusjon med docetaxel, og er vanligvis lette til moderate. De hyppigst rapporterte symptomene var rødme 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 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 insidens og alvorlighetsgrad (se pkt. 4.4.).

Liste i tabellform over bivirkninger 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 %)	
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 %)		

MedDRA organsystemklasse	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger	Mindre vanlige bivirkninger
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.

Liste i tabellform over bivirkninger for Docetaxel 75 mg/m² som monoterapi ved brystkreft

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 %)

Liste i tabellform over bivirkninger 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 %)

Liste i tabellform over bivirkninger for Docetaxel 75 mg/m² i kombinasjon med cisplatin ved brystkreft

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 %)

Liste i tabellform over bivirkninger 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 neutropen 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; 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

Symptombigivende 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/neutropen sepsis var også økt hos pasienter med trastuzumab pluss docetaxel (23 % vs. 17 % hos pasienter behandlet med docetaxel alene).

Liste i tabellform over bivirkninger for 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; Munntørrehet
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 %); Fretthet/svakhet (G3/4: 5 %); Perifert ødem (G3/4: 1 %);	Letargi; Smerter
Undersøkelser		Vektreduksjon; G3/4 Økt bilirubin i blod (9 %)

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

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 %); Dyspne (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 (G3/4: 3,9 %); Væskeretensjon (alvorlig 0,6 %)	

Liste i tabellform over bivirkninger for adjuvant behandling med Docetaxel 75 mg/m² i kombinasjon med doksorubicin og cyclofosamid 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: 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 tårevæskeutskillelsen (G3/4: < 0,1 %);	
Hjertesykdommer		Arytmi (G3/4: 0,2 %);	
Karsykdommer	Hete tokker (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 (G3/4: < 0,1 %); 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		Økning i kroppsvekt (G3/4: 0 %), reduksjon i kroppsvekt (G3/4: 0 %)	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger ved adjuvant behandling med Docetaxel 75 mg/m² i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosfamid hos pasienter med lymfeknutepositiv (TAX316) og lymfeknutenegativ (GEICAM 9805) brystkreft

Nevrologiske sykdommer

Under oppfølging var nevrosensoriske reaksjoner fremdeles vedvarende hos 10 av 84 pasienter som hadde nevrosensoriske forstyrrelser ved avslutning av kjemoterapi i studien TAX316 på lymfeknutepositiv brystkreft.

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.

Hud- og underhudssykdommer

687 TAC-pasienter og 645 FAC-pasienter hadde alopesi som vedvarte inn i oppfølgingsperioden etter avsluttet kjemoterapi i TAX316-studien. Ved slutten av oppfølgingsperioden hadde 29 TAC-pasienter (4,2 %) og 16 FAC-pasienter (2,4 %) fremdeles alopesi.

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

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

I TAX316-studien var perifert ødem fortsatt vedvarende hos 19 av 119 pasienter med perifert ødem i TAC-armen og hos 4 av 23 pasienter med perifert ødem i FAC-armen. I GEICAM 9805-studien ble vedvarende lymfeødem observert hos 4 av de 5 pasientene med lymfeødem ved avslutning av kjemoterapi.

Akutt leukemi/myelodysplastisk syndrom

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

Under median oppfølgingstid på 77 måneder, forekom akutt leukemi hos 1 av 532 (0,2 %) pasienter som fikk docetaxel, doksorubicin og cyklofosfamid i GEICAM 9805-studien. Ingen tilfeller ble rapportert hos pasienter som fikk fluorouracil, doksorubicin og cyklofosfamid. Ingen pasienter ble diagnostisert med myelodysplastisk syndrom i noen av behandlingsgruppene.

Nøytropene komplikasjoner

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

Neutropene 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 (%)
Neutropeni (grad 4)	104 (93,7)	135 (32,1)
Febril neutropeni	28 (25,2)	23 (5,5)
Neutropen infeksjon	14 (12,6)	21 (5,0)
Neutropen infeksjon (grad 3-4)	2 (1,8)	5 (1,2)

Liste i tabellform over bivirkninger for Docetaxel 75 mg/m² i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil

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 %); Fever (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 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).

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

- Induksjonsskjematoterapi 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 polypper)		Kreftsmerte (G3/4: 0,6 %)	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni (G3/4: 76,3 %); Anemi (G3/4: 9,2 %); Trombocytopeni (G3/4: 5,2 %)	Febril nøytropeni	
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet (ingen alvorlig)	
Stoffskifte -og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi (G3/4: 0,6 %)		
Nevrologiske sykdommer	Nedsatt smakssans/Parosmia Perifer sensorisk nevropati (G3/4: 0,6 %)	Svimmelhet	
Øyesykdommer		Økt tårevæskeutskillelse Konjunktivitt	
Sykdommer i øre og labyrint		Nedsatt hørsel	
Hjertesykdommer		Myokard iskemi (G3/4: 1,7 %)	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		

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

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

- Induksjonskjemoterapi etterfulgt av kjemoradioterapi (TAX 324)

MedDRA organsystemklasse	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger	Mindre vanlige bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjon (G3/4: 3,6 %)	Nøytropen infeksjon	
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)		Kreftsmerte (G3/4: 1,2 %)	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni (G3/4: 83,5 %); Anemi (G3/4: 12,4 %); Trombocytopeni (G3/4: 4,0 %) Febril nøytropeni		
Forstyrrelser i immunsystemet			Hypersensitivitet
Stoffskifte -og 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 %) Fever (G3/4: 3,6 %); Væskeretensjon; (G3/4: 1,2 %) Ødem (G3/4: 1,2 %)		
Undersøkelser	Vekttap		Vektøkning

Erfaring etter markedsføringstidspunkt

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

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

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

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

Forstyrrelser i immunsystemet

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

Nevrologiske sykdommer

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

Øyesykdommer

Det er rapportert 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 ototoksisitet, hørselssykdommer og/eller svekket hørsel er blitt rapportert.

Hjertesykdommer

Sjeldne tilfeller av myokardinfarkt er rapportert.

Karsykdommer

Venøs tromboemboli er rapportert i sjeldne tilfeller.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Akutt respiratorisk distress syndrom og tilfeller av interstitiell pneumoni og lungefibrose /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 dehydrering som følge av gastrointestinale bivirkninger, gastrointestinal perforasjon, iskemisk kolitt, kolitt og nøytrophen enterokolitt er rapportert. Sjeldne tilfeller av ileus og intestinal obstruksjon har vært rapportert.

Sykdommer i lever og galleveier

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

Hud- og underhudssykdommer

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

Sykdommer i nyre og urinveier

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

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

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

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

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

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Det foreligger noen få rapporter vedrørende overdosering. Det er ingen kjent motgift ved overdosering av docetaxel. Ved overdosering skal pasienten overvåkes på spesialavdeling og vitale funksjoner følges nøye. Ved overdosering kan en forverring av bivirkningene forventes. Sannsynlige komplikasjoner ved overdosering er benmargssuppressjon, perifer neurotoksisitet 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: Taxaner, 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 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

To randomiserte, sammenlignende fase III-studier ved metastaserende brystkreft er utført på totalt

326 pasienter som hadde sviktet på behandling med alkyleringsmidler samt 392 pasienter som hadde sviktet på antracyklinbehandling. Docetaxel ble gitt i anbefalt dose av 100 mg/m² hver 3. uke.

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

Hos pasienter som hadde sviktet på antracykliner, ble docetaxel sammenlignet med en kombinasjon av mitomycin C (12 mg/m² hver 6. uke) og vinblastin (6 mg/m² hver 3. uke). Docetaxel økte responsraten (33 % 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 docetaxel 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 docetaxel monoterapi mot paklitaxel i behandling av avansert brystkreft hos pasienter hvis tidligere behandling inkluderte et antracyklin. Totalt 449 pasienter ble randomisert for enten å motta docetaxel 100 mg/m² monoterapi som 1-times infusjon eller paklitaxel 175 mg/m² som 3-timers infusjon. Begge regimer ble administrert hver 3. uke. Uten å innvirke på primært endepunkt som var total responsrate (32 % mot 25 %, p=0,10), forlenget docetaxel 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 docetaxel monoterapi (55,4 %) enn paklitaxel (23,0 %).

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).

Overlevelseshdata, median tid til progresjon og responsrater for to behandlingsgrupper er illustrert i følgende tabell:

	TCis	VCis	Statistisk analyse
--	------	------	--------------------

	n=408	n=404	
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]

*: Korrigeret 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

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

- Docetaxel 75 mg/m² gitt hver tredje uke over 10 kurer.
- Docetaxel 30 mg/m² gitt ukentlig de første 5 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 prednison eller prednisolon 5 mg 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. Effektendepunkter 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)

<i>p-verdi*</i>	0,0107	0,0798	--
<i>Antall pasienter</i>	141	134	137
<i>Tumor responsrate (%)</i>	12,1	8,2	6,6
<i>95 % KI</i>	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
<i>p-verdi*</i>	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 overservert mellom behandlingsgruppene med hensyn til livskvalitet.

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 langsam 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 fæces 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. Ca. 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. Docetaxels farmakokinetikk 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 ≥ 1,5 ganger øvre referanseverdi og samtidig alkaliske fosfataser ≥ 2,5 ganger øvre referanseverdi) var totalclearance redusert med gjennomsnittlig 27 % (se pkt. 4.2).

Væskeretensjon

Docetaxels clearance var ikke endret hos pasienter med mild til moderat væskeretensjon. Data for

pasienter med alvorlig væskeretensjon er ikke tilgjengelig.
Kombinasjonsterapi

Doksorubicin

Når docetaxel brukes i kombinasjon med doksorubicin, influerer docetaxel ikke på clearance av doksorubicin eller plasmanivå av doksorubicinol (metabolitt av doksorubicin). Docetaxel, doksorubicin og cyklofosamid påvirket ikke hverandres farmakokinetikk ved samtidig administrering.

Kapecitabin

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

Cisplatin

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

Cisplatin og 5-fluorouracil

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

Prednison og deksametason

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

Prednison

Ingen effekt av prednison på docetaxels farmakokinetikk ble observert.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Karsinogentesting av docetaxel er ikke utført.

Docetaxel 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 docetaxel.

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Konsentrat

Polysorbat 80

Etanol, vannfri

Oppløsningsvæske

Vann til injeksjonsvæsker.

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under 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 °C 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 °C 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.

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 Pharma 80 mg 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 den medfølgende oppløsningsvæsken, kan trekkes ut et volum på minst 8 ml docetaxeloppløsning inneholdende 10 mg/ml. Dette tilsvarer mengden av 80 mg pr hetteglass, som angitt på pakningen.

- Oppløsningsvæske for Docetaxel Teva Pharma 80 mg hetteglass:

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 Pharma 80 mg 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 Pharma er et cytostatikum og skal, som andre potensielt toksiske substanser, behandles med forsiktighet under håndtering og tilberedning av Docetaxel Teva Pharma oppløsninger. Bruk av hansker anbefales.

Hvis Docetaxel Teva Pharma konsentrat, premiksløsning eller infusjonsløsning kommer i kontakt med hud, vask da umiddelbart grundig med såpe og vann. Hvis Docetaxel Teva Pharma 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 Pharma premiksløsning (10 mg docetaxel/ml):

Hvis glassene har blitt oppbevart i kjøleskap, må det nødvendige antall hetteglass av Docetaxel Teva Pharma 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 Pharma.

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-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 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 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 Pharma 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 Pharma 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 Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/662/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

21.01.2011

10. OPPDATERINGSDATO

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

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

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 tilvirkere 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
2100 Gödöllő
Ungarn

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
Sienkiewicza 25
99-300 Kutno
Polen

Teva Czech Industries s.r.o
Ostravská 29
Č.p. 305
747 70 Opava-Komárov
Tsjekkiske Republikk

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)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i URD-listen (Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EC 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.

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG – 20 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Docetaxel Teva Pharma 20 mg konsentrat og væske til infusjonsvæske, oppløsning.
docetaxel

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert endose hetteglass med Docetaxel Teva Pharma konsentrat inneholder 20 mg docetaxel (vannfri).
Hver ml konsentrat inneholder 27,73 mg docetaxel.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hetteglass med Docetaxel Teva Pharma konsentrat:
polysorbat 80, vannfri etanol

Hetteglass med oppløsningsvæske:
vann til injeksjonsvæsker

Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat og væske til infusjonsvæske, oppløsning
Hver kartong inneholder:

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(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 anticancer kjemoterapi.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato:

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 Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/662/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS ETIKETT - KONSENTRAT 20 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Docetaxel Teva Pharma 20 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
docetaxel

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Intravenøs bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

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

6. ANNET

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS ETIKETT - OPPLØSNINGSVÆSKE 20 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Oppløsningsvæske for Docetaxel Teva Pharma 20 mg

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

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**KARTONG – 80 mg****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Docetaxel Teva Pharma 80 mg konsentrat og væske til infusjonsvæske, oppløsning.
docetaxel

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert endose hetteglass med Docetaxel Teva Pharma konsentrat inneholder 80 mg docetaxel (vannfri).
Hver ml konsentrat inneholder 27,73 mg docetaxel.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hetteglass med Docetaxel Teva Pharma konsentrat:
polysorbat 80, vannfri etanol

Hetteglass med oppløsningsvæske:
vann til injeksjonsvæsker

Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat og væske til infusjonsvæske, oppløsning.
Hver kartong inneholder:

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(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 anticancer kjemoterapi.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato:

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 Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/662/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS ETIKETT - KONSENTRAT 80 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Docetaxel Teva Pharma 80 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
docetaxel

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Intravenøs bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

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

6. ANNET

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS ETIKETT - OPPLØSNINGSVÆSKE 80 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Oppløsningsvæske for Docetaxel Teva Pharma 80 mg

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

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: informasjon til pasienten

Docetaxel Teva Pharma 20 mg konsentrat og væske til infusjonsvæske, oppløsning docetaxel

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva Docetaxel Teva Pharma er og hva det brukes mot

Dette legemidlet heter Docetaxel Teva Pharma. Docetaxel er et stoff som utvinnes fra nålene til barlind. Docetaxel tilhører gruppen av kreftmedisin som kalles taksaner.

Docetaxel Teva Pharma er foreskrevet av legen din til behandling av avansert brystkreft, spesielle former for lungekreft (ikke-småcellet lungekreft) eller prostatakreft:

- For behandling av avansert brystkreft kan Docetaxel Teva Pharma gis alene.
- For behandling av lungekreft kan Docetaxel Teva Pharma gis enten alene eller i kombinasjon med cisplatin.
- For behandling av prostatakreft gis Docetaxel Teva Pharma i kombinasjon med prednison eller prednisolon.

2. Hva du må vite før du bruker Docetaxel Teva Pharma

Bruk ikke Docetaxel Teva Pharma

- hvis du er allergisk (overfølsom) overfor docetaxel eller et av de andre innholdsstoffene i Docetaxel Teva Pharma
- dersom antall hvite blodceller er for lavt
- dersom du har en alvorlig leversykdom

Advarsler og forsiktighetsregler

Før hver behandling med Docetaxel Teva Pharma, 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 Pharma. Hvis du får forstyrrelser med de hvite blodlegemene, kan du få feber eller infeksjoner.

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

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

Du vil bli bedt om å ta en premedisinering som består av kortikosteroidtabletter som f.eks. deksametason 1 dag før behandling med Docetaxel Teva Pharma starter og fortsette med dette i 1-2

dager etterpå for å minske visse bivirkninger som kan oppstå etter infusjonen med Docetaxel Teva Pharma, 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.

Andre legemidler og Docetaxel Teva Pharma

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

Graviditet, amming og fertilitet

Rådfør deg med lege før du tar noen form for medisin

Docetaxel Teva Pharma 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 skal bruke en sikker prevensjonsmetode under behandlingen fordi Docetaxel Teva Pharma kan være skadelig for fosteret. Hvis du blir gravid under behandlingen, må du straks informere legen din om dette.

Du må ikke amme mens du behandles med Docetaxel Teva Pharma.

Hvis du er mann og behandles med Docetaxel Teva Pharma anbefales du å ikke befrukte en kvinne under og opp til 6 måneder etter avsluttet behandling og å søke råd angående konservering av sæd før behandling fordi docataxel kan endre mannlig fruktbarhet.

Kjøring og bruk av maskiner

Ingen studier av effekten på evnen til å kjøre eller bruke maskiner har blitt utført.

3. Hvordan du bruker Docetaxel Teva Pharma

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

Normal dosering

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

Metode og måten medisinen gis på

Docetaxel Teva Pharma 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 din kan endre dose og doseringshyppigheten avhengig av blodprøvene dine, allmenntilstanden din og din reaksjon på Docetaxel Teva Pharma. Vær særlig nøye med å informere legen din hvis du får diaré, sår i munnhulen, en følelse av nummenhet, prikking eller feber. Gi legen din resultatene av de blodprøvene du har tatt. Slik informasjon vil gjøre at legen kan bestemme om det er nødvendig å

redusere dosen. Hvis du har ytterligere spørsmål om bruk av dette legemidlet, spør legen din eller sykehusfarmasøyt.

4. Mulige bivirkninger

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

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

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

Når Docetaxel Teva Pharma gis i kombinasjon med andre kjemoterapeutiske legemidler, kan alvorlighetsgraden av bivirkningene av Docetaxel Teva Pharma 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.

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

Følgende kan skje mellom Docetaxel Teva Pharma-infusjonene, og frekvensen av hendelsene kan variere med den kombinasjonen av legemidler som blir inntatt:

Svært vanlig (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)
- 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; rygg smerter eller skjelettsmerter
- forandring eller fravær av menstruasjonen
- hevelser i hender, ben og føtter
- tretthet; eller influensalignende symptomer
- vektøkning eller vekttap

Vanlig (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
- munntørrehet
- vansker eller smerter ved svelging
- blødninger
- økt nivå av leverenzymmer i blodet (derav behovet for regelmessige blodprøver)

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

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

Ukjent ekvens:

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

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Docetaxel Teva Pharma

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og hetteglasset.

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. Premixs-oppløsningen har likevel vist seg 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).

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Docetaxel Teva Pharma konsentrat i hetteglasset:

- Virkestoff er docetaxel. Hvert hetteglass med konsentrat inneholder 20 mg docetaxel. Hver ml konsentrat inneholder 27,73 mg docetaxel.
- Andre innholdsstoffer er polysorbat 80 og 25,1 % (w/w) vannfri etanol.

Sammensetning av oppløsningsvæske i hetteglasset:

Vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Docetaxel Teva Pharma ser ut og innholdet i pakningen:

Docetaxel Teva Pharma konsentrat og væske til infusjonsvæske, oppløsning er en klar væske, 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 Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Nederland

Tilvirker:

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

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

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
Sienkiewicza 25
99-300 Kutno
Polen

Teva Czech Industries s.r.o
Ostravská 29
Č.p. 305
747 70 Opava-Komárov
Tsjekkiske Republikk

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България

Teva Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

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

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech
Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tél: +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 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā

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

Drugsales Ltd
Tel: +356 21 419 070/1/2

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited

Tel: +371 67 323 666

Tel: +44 1977 628 500

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert (MM/ÅÅÅÅ).

Andre informasjonskilder

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

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

BRUKSANVISNING FOR BRUK AV DOCETAXEL TEVA PHARMA 20 mg KONSENTRAT OG VÆSKE TIL INFUSJONSVÆSKE, OPPLØSNING

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

1. FORMULERING

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

2. PRESENTASJON/PAKNINGER

Docetaxel Teva Pharma leveres i endose hetteglass.

Hver kartong inneholder ett hetteglass med Docetaxel Teva Pharma (20 mg) og ett hetteglass med oppløsningsvæske.

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

2.1 Docetaxel 20 mg hetteglass:

- Docetaxel 20 mg hetteglasset er et 6 ml klart hetteglass med en bromobutyl gummipropp og "flip-off"-hette.
- Docetaxel 20 mg 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 den medfølgende oppløsningsvæsken, kan trekkes ut et volum på minst 2 ml docetaxeloppløsning inneholdende 10 mg/ml. Dette tilsvarer mengden av 20 mg pr hetteglass, som angitt på pakningen.

2.2 Oppløsningsvæsken for Docetaxel 20 mg hetteglass:

- Oppløsningsvæsken for Docetaxel 20 mg hetteglasset er et 6 ml klart hetteglass med en bromobutyl gummipropp og "flip-off"-hette.
- Oppløsningsvæsken for Docetaxel 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 Pharma 20 mg gir dette en premiksløsning med konsentrasjon 10 mg/ml docetaxel.

3. ANBEFALINGER FOR TRYGG HÅNDTERING

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

Hvis Docetaxel Teva Pharma konsentrat, premiksløsning eller infusjonsløsning kommer i kontakt med hud, vask da umiddelbart grundig med såpe og vann. Hvis Docetaxel Teva Pharma 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 Pharma premiksløsning (10 mg docetaxel/ml)

- 4.1.1** Hvis glassene har blitt oppbevart i kjøleskap, må det nødvendige antall hetteglass av Docetaxel Teva Pharma 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 Pharma.
- 4.1.4** Trekk ut sprøyten og bland deretter ved forsiktig å vende hetteglasset opp og ned flere ganger i minst 45 sekunder. Heteglasset 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 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.
- 4.2.3** Infusjonsoppløsningen blandes godt ved at infusjonsposen vendes for hånd.
- 4.2.4** Ferdig infusjonsoppløsning med Docetaxel Teva Pharma 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 Pharma 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

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

Pakningsvedlegg: informasjon til pasienten

Docetaxel Teva Pharma 80 mg konsentrat og væske til infusjonsvæske, oppløsning docetaxel

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva Docetaxel Teva Pharma er og hva det brukes mot

Dette legemidlet heter Docetaxel Teva Pharma. Docetaxel er et stoff som utvinnes fra nålene til barlind. Docetaxel tilhører gruppen av kreftmedisin som kalles taksaner.

Docetaxel Teva Pharma er foreskrevet av legen din til behandling av avansert brystkreft, spesielle former for lungekreft (ikke-småcellet lungekreft) eller prostatakreft:

- For behandling av avansert brystkreft kan Docetaxel Teva Pharma gis alene.
- For behandling av lungekreft kan Docetaxel Teva Pharma gis enten alene eller i kombinasjon med cisplatin.
- For behandling av prostatakreft gis Docetaxel Teva Pharma i kombinasjon med prednison eller prednisolon.

2. Hva du må vite før du bruker Docetaxel Teva Pharma

Bruk ikke Docetaxel Teva Pharma

- hvis du er allergisk (overfølsom) overfor docetaxel eller et av de andre innholdsstoffene i Docetaxel Teva Pharma
- dersom antall hvite blodceller er for lavt
- dersom du har en alvorlig leversykdom

Advarsler og forsiktighetsregler

Før hver behandling med Docetaxel Teva Pharma, 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 Pharma. Hvis du får forstyrrelser med de hvite blodlegemene, kan du få feber eller infeksjoner.

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

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

Du vil bli bedt om å ta en premedisinering som består av kortikosteroidtabletter som f.eks.

deksametason 1 dag før behandling med Docetaxel Teva Pharma starter og fortsette med dette i 1-2 dager etterpå for å minske visse bivirkninger som kan oppstå etter infusjonen med Docetaxel Teva Pharma, 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.

Andre legemidler og Docetaxel Teva Pharma

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

Graviditet, amming og fertilitet

Rådfør deg med lege før du tar noen form for medisin

Docetaxel Teva Pharma 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 skal bruke en sikker prevensjonsmetode under behandlingen fordi Docetaxel Teva Pharma kan være skadelig for fosteret. Hvis du blir gravid under behandlingen, må du straks informere legen din om dette.

Du må ikke amme mens du behandles med Docetaxel Teva Pharma.

Hvis du er mann og behandles med Docetaxel Teva Pharma anbefales du å ikke befrukte en kvinne under og opp til 6 måneder etter avsluttet behandling og å søke råd angående konservering av sæd før behandling fordi docataxel kan endre mannlig fruktbarhet.

Kjøring og bruk av maskiner

Ingen studier av effekten på evnen til å kjøre eller bruke maskiner har blitt utført.

3. Hvordan du bruker Docetaxel Teva Pharma

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

Normal dosering

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

Metode og måten medisinen gis på

Docetaxel Teva Pharma 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 din kan endre dose og doseringshyppigheten avhengig av blodprøvene dine, allmenntilstanden din og din reaksjon på Docetaxel Teva Pharma. Vær særlig nøye med å informere legen din hvis du får

diaré, sår i munnhulen, en følelse av nummenhet, prikking eller feber. Gi legen din resultatene av de blodprøvene du har tatt. Slik informasjon vil gjøre at legen kan bestemme om det er nødvendig å redusere dosen. Hvis du har ytterligere spørsmål om bruk av dette legemidlet, spør legen din eller sykehusfarmasøyt.

4. Mulige bivirkninger

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

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

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

Når Docetaxel Teva Pharma gis i kombinasjon med andre kjemoterapeutiske legemidler, kan alvorlighetsgraden av bivirkningene av Docetaxel Teva Pharma 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.

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

Følgende kan skje mellom Docetaxel Teva Pharma–infusjonene, og frekvensen av hendelsene kan variere med den kombinasjonen av legemidler som blir inntatt:

Svært vanlig (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)
- 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; rygg smerter eller skjelettsmerter
- forandring eller fravær av menstruasjonen
- hevelser i hender, ben og føtter
- tretthet; eller influensalignende symptomer
- vektøkning eller vekttap

Vanlig (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
- munntørrehet
- vansker eller smerter ved svelging
- blødninger
- økt nivå av leverenzymmer i blodet (derav behovet for regelmessige blodprøver)

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

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

Ukjent frekvens:

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

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer Docetaxel Teva Pharma

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og hetteglasset.

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 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).

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Docetaxel Teva Pharma konsentrat i hetteglasset:

- Virkestoff er docetaxel. Hvert hetteglass med 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.

Sammensetning av oppløsningsvæske i hetteglasset:

Vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Docetaxel Teva Pharma ser ut og innholdet i pakningen:

Docetaxel Teva Pharma 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 Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Nederland

Tilvirker:

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

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

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
Sienkiewicza 25
99-300 Kutno
Polen

Teva Czech Industries s.r.o
Ostravská 29
Č.p. 305
747 70 Opava-Komárov
Tsjekkiske Republikk

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

België/Belgique/Belgien

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

България

Тева Фармасютикулс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

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

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech
Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tél: +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 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Lietuva

UAB “Sicor Biotech”
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

Drugsales Ltd
Tel: +356 21 419 070/1/2

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

Latvija
UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

United Kingdom
Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert (MM/ÅÅÅÅ).

Andre informasjonskilder

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

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

BRUKSANVISNING FOR BRUK AV DOCETAXEL TEVA PHARMA 80 mg KONSENTRAT OG VÆSKE TIL INFUSJONSVÆSKE, OPPLØSNING

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

1. FORMULERING

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

2. PRESENTASJON/PAKNINGER

Docetaxel Teva Pharma leveres i endose hetteglass.

Hver kartong inneholder ett hetteglass med Docetaxel Teva Pharma (80 mg) og ett hetteglass med oppløsningsvæske.

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

2.1 Docetaxel 80 mg hetteglass:

- Docetaxel 80 mg hetteglasset er et 15 ml klart hetteglass med en bromobutyl gummipropp og "flip-off"-hette.
- Docetaxel 80 mg 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 den medfølgende oppløsningsvæsken, kan trekkes ut et volum på minst 8 ml docetaxeloppløsning inneholdende 10 mg/ml. Dette tilsvarer mengden av 80 mg pr hetteglass, som angitt på pakningen.

2.2 Oppløsningsvæsken for Docetaxel Teva Pharma 80 mg hetteglass:

- Oppløsningsvæsken for Docetaxel Teva Pharma 80 mg hetteglasset er et 15 ml klart hetteglass med en bromobutyl gummipropp og "flip-off"-hette.
- Oppløsningsvæsken for Docetaxel Teva Pharma er vann til injeksjonsvæsker.
- Hvert hetteglass med oppløsningsvæske inneholder 5,12 ml vann til injeksjonsvæsker (fyllevolum: 6,29 ml). Dette volumet er fremkommet basert på fyllevolumet til hetteglasset med Docetaxel Teva Pharma 80 mg. Tilsettes hele innholdet til hetteglasset med Docetaxel Teva Pharma 80 mg gir dette en premiksløsning med konsentrasjon 10 mg/ml docetaxel.

3. ANBEFALINGER FOR TRYGG HÅNDTERING

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

Hvis Docetaxel Teva Pharma konsentrat, premiksløsning eller infusjonsløsning kommer i kontakt med hud, vask da umiddelbart grundig med såpe og vann. Hvis Docetaxel Teva Pharma 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 Pharma premiksløsning (10 mg docetaxel/ml)

- 4.1.1 Hvis glassene har blitt oppbevart i kjøleskap, må det nødvendige antall hetteglass av Docetaxel Teva Pharma 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 Pharma.
- 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-fysikalsk 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 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.
- 4.2.3 Infusjonsoppløsningen blandes godt ved at infusjonsposen vendes for hånd.
- 4.2.4 Ferdig infusjonsoppløsning med Docetaxel Teva Pharma 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 Pharma 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.

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg