VEDLEGG I

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml konsentrat og væske til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert endose hetteglass med TAXOTERE 20 mg/0,5 ml konsentrat inneholder docetaksel trihydrat tilsvarende 20 mg vannfri docetaksel. Den viskøse oppløsningen inneholder 40 mg/ml docetaksel (vannfri).

Hjelpestoff med kjent effekt
Hvert endose hetteglass med løsningsmiddel inneholder 13 % (w/w) etanol 95 % v/v i vann til injeksjonsvæsker (252 mg 95 % v/v 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.
Fortynningsvæsken er en fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Brystkreft

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

- operabel lymfeknutepositiv brystkreft
- operabel lymfeknutenegativ brystkreft

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

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

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

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

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

Ikke-småcellet lungekreft

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

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

Prostatakreft

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

Adenokarsinom i ventrikkel

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

Kreft i hode og hals

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Bruk av docetaksel 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).

Dosering

Ved brystkreft, ikke-småcellet lungekreft, ventrikkelkreft og kreft i hode og hals kan premedisinering i form av peroralt kortikosteroid brukes, som f.eks. deksametason 16 mg daglig (f.eks. 8 mg 2 ganger daglig) i 3 dager med start én dag før administrering av docetaksel, med mindre kortikosteroider er kontraindisert (se pkt. 4.4).
Ved metastatisk kastrasjonsresistent 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 docetaksel (se pkt. 4.4).
Ved metastatisk hormonsensitiv prostatakreft er anbefalt premedisinering deksametason 8 mg peroralt gitt 12 timer, 3 timer og 1 time før infusjon av docetaksel (se pkt. 4.4), uavhengig av samtidig bruk av prednison eller prednisolon.

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

Docetaksel gis som 1-times infusjon hver tredje uke.

Brystkreft
Ved adjuvant behandling av operabel lymfeknutepositiv og lymfeknutenegativ brystkreft, er anbefalt dose docetaksel 75 mg/m^2 gitt én time etter doksorubicin 50 mg/m^2 og cyklofosfamid 500 mg/m^2 hver tredje uke i 6 sykluser (TAC-regimet) (se også Dosejustering under behandling).
Ved behandling av pasienter med lokalavansert eller metastatisk brystkreft, er anbefalt dose docetaksel 100 mg/m^2 gitt som monoterapi. Ved førstelinjes behandling gis docetaksel 75 mg/m^2 i kombinasjon med doksorubicin (50 mg/m^2).

I kombinasjon med trastuzumab er anbefalt dose docetaksel 100 mg/m^2 gitt hver tredje uke, mens trastuzumab gis ukentlig. I en pivotal studie ble den første infusjonen av docetaksel gitt dagen etter første dose av trastuzumab. Påfølgende doser av docetaksel ble gitt umiddelbart etter fullført infusjon av trastuzumab, såfremt den foregående dosen av trastuzumab ble godt tolerert. For dose og administrering av trastuzumab, se trastuzumab preparatomtale.

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

Ikke-småcellet lungekreft
Hos pasienter som ikke tidligere har fått kjemoterapi for ikke-småcellet lungekreft er anbefalt doseregime docetaksel 75 mg/m^2 umiddelbart fulgt av cisplatin 75 mg/m^2 gitt i løpet av 30-60 minutter. Når tidligere platina-basert kjemoterapi har sviktet er anbefalt dose 75 mg/m^2 gitt som monoterapi.

Prostatakreft
Metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft
Anbefalt dose docetaksel er 75 mg/m^2. Prednison eller prednisolon 5 mg peroralt gis kontinuerlig 2 ganger daglig (se pkt. 5.1).

Metastatisk hormonsensitiv prostatakreft
Anbefalt dose docetaksel er 75 mg/m^2 hver 3. uke i 6 sykluser. Prednison eller prednisolon 5 mg peroralt kan gis kontinuerlig 2 ganger daglig.

Adenokarsinom i ventrikkel
Anbefalt dose docetaksel er 75 mg/m^2 gitt som 1-times infusjon, etterfulgt av cisplatin 75 mg/m^2 gitt som 1- til 3-timers infusjon (begge gis kun ved dag 1), etterfulgt av 5-fluorouracil 750 mg/m^2 gitt som en 24-timers kontinuerlig infusjon hver dag i 5 påfølgende dager med oppstart etter avsluttet cisplatininfusjon. Behandlingen gjentas hver tredje uke. Pasientene må premedisineres med antiemetika og tilstrekkelig hydrering ved administrering av cisplatin. Profylaktisk G-CSF bør gis for å redusere risikoen for hematologisk toksisitet (se også Dosejustering under behandling).

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

- Induksjonsbehandling med kjemoterapi etterfulgt av radioterapi (TAX 323)
  For induksjonsbehandling av inoperabel lokalt avansert plateepitelkarsinom i hode og hals (SCCHN), er anbefalt dose docetaksel 75 mg/m^2 gitt som 1-times infusjon, etterfulgt av cisplatin 75 mg/m^2 gitt i løpet av 1 time, på dag 1, etterfulgt av 5-fluorouracil som en kontinuerlig infusjon med 750 mg/m^2 daglig i fem dager. Dette regimet administreres hver tredje uke i fire sykluser. Etter kjemoterapi bør pasientene få radioterapi

- Induksjonsbehandling med kjemoterapi etterfulgt av kjemoradioterapi (TAX 324)
  For induksjonsbehandling av pasienter med lokalavansert (teknisk inoperabel, lav sannsynlighet for kirurgisk helbredelse, og med målsetting om organbevaring) plateepitelkarsinom i hode og hals (SCCHN), er anbefalt dose docetaksel 75 mg/m^2 gitt som 1-times intravenøs infusjon første dag, etterfulgt av cisplatin 100 mg/m^2 infusjon gitt i løpet av 30 minutter til 3 timer, etterfulgt av 5-fluorouracil som en kontinuerlig infusjon med 1000 mg/m^2/dag fra dag 1 til dag 4. Dette regimet administreres hver tredje uke i 3 sykluser. Etter kjemoterapi bør pasientene få kjemoradioterapi.

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

Dosejustering under behandling

Generelt
Docetaksel bør gis ved antall nøytrofile granulocytter ≥ 1,5 × 10^9/l. Hos pasienter med enten febril nøytropeni, antall nøytrofile granulocytter < 0,5 × 10^9/l i mer enn en uke, alvorlige eller kumulative hudreaksjoner eller alvorlig perifer nevropati under docetakselbehandling, reduseres dosen fra 100 mg/m^2 til 75 mg/m^2 eller fra 75 til 60 mg/m^2. Hvis pasienten fortsetter å vise disse reaksjoner ved 60 mg/m^2, bør behandlingen avbrytes.

Adjuvant behandling ved brystkreft
Primærprofylakse med G-CSF skal vurderes hos pasienter som får adjuvant behandling mot brystkreft med docetaksel, doksorubicin og cyklofosfamid (TAC). Pasienter som får febril nøytropeni og/eller nøytropen infeksjon skal få redusert docetakseldosen til 60 mg/m^2 i alle påfølgende sykluser (se pkt. 4.4 og 4.8). Pasienter som opplever grad 3 eller 4 stomatitt, skal få redusert dosen til 60 mg/m^2.

I kombinasjon med cisplatin
For pasienter som initialt har fått docetaksel 75 mg/m^2 i kombinasjon med cisplatin og hvor nadir for trombocytter under tidligere kurer var < 25 × 10^9/l, eller hos pasienter som fikk febrile nøytropenier eller alvorlige toksiske reaksjoner av ikke-hematologisk årsak, skal dosen av docetaksel i påfølgende behandlingssykluser reduseres til 65 mg/m^2. For dosejustering av cisplatin, se korresponderende preparatomtale.

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

For dosejustering av trastuzumab, se egen preparatomtale.

I kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil
Hvis en episode med febril nøytropeni, langvarig nøytropeni eller infeksjoner som følge av nøytropeni oppstår til tross for at G-CSF gis, skal docetakseldosen reduseres fra 75 til 60 mg/m^2. Hvis påfølgende episoder med komplisert nøytropeni oppstår, skal docetakseldosen reduseres fra 60 til 45 mg/m^2. Ved trombocytopeni Grad 4 skal docetakseldosen reduseres fra 75 til 60 mg/m^2. Nye sykluser med docetaksel bør ikke gis før antall nøytrofile er økt til > 1500 celler/mm^3 og antall blodplater er økt til > 100 000 celler/mm^3. Behandlingen skal avsluttes hvis de toksiske effektene vedvarer (se pkt. 4.4).

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

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

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

Se de respektive preparatomtaler for dosejusteringer av cisplatin og 5-fluorouracil.

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

Spesielle pasientgrupper:

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

Pediatrisk populasjon
Sikkerhet og effekt av TAXOTERE ved nasofaryngealt karsinom hos barn i alderen fra 1 måned til 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det er ikke klinisk relevant med pediatrisk bruk av TAXOTERE for indikasjonene brystkreft, ikke-småcellet lungekreft, prostatakreft, magekarsinom og hode og halskreft, ikke inkludert type II og III lavt differensiert nasofaryngealt karsinom.

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

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

4.3 Kontraindikasjoner

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

Docetaksel skal ikke brukes hos pasienter med nøytrofile granulocytter lavere enn 1,5 × 10^9/l.

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

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ved brystkreft og ikke-småcellet lungekreft kan premedisinering bestående av perorale kortikosteroider (dersom ikke kontraindisert), for eksempel deksametason 16 mg daglig (f.eks. 8 mg 2 ganger daglig) i 3 dager med start én dag før docetaksel, 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 docetaksel (se pkt. 4.2).

Hematologi

Nøytropeni er den hyppigst forekommende bivirkningen av docetaksel. Nadir for antall nøytrofile inntreffer etter en mediantid på 7 dager, men dette intervallet kan være kortere hos pasienter som tidligere har fått tung behandling. Hyppige kontroller av hematologisk blodstatus (blodceller) anbefales under docetakselbehandling. Ny behandlingskur kan gis når antall nøytrofile igjen er $\geq 1{,}5 \times 10^9$/l (se pkt. 4.2).

Ved uttalt nøytropeni under docetakselbehandling ($< 0{,}5 \times 10^9$/l med varighet på syv dager eller mer), anbefales dosereduksjon i kommende behandlingssykler eller adekvat symptomatisk behandling (se pkt. 4.2).

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

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

Gastrointestinale reaksjoner

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

Hypersensitivitetsreaksjoner

Pasientene bør overvåkes nøye, spesielt under første og andre infusjon av docetaksel, på grunn av risiko for hypersensitivitetsreaksjoner som kan 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 docetakselbehandlingen, samt igangsetting av adekvate behandlingstiltak. Pasienter som har utviklet alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner, må ikke gis nye behandlingssykler med docetaksel. Pasienter som tidligere har fått alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner etter paklitaksel kan stå i fare for å utvikle hypersensitivitetsreaksjoner mot docetaksel, også mer alvorlig hypersensitivitesreaksjon. Disse pasientene må følges opp nøye ved start av docetakselbehandling.

Hudreaksjoner

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

Alvorlige kutane bivirkninger (Severe Cutaneous Adverse Reactions (SCARs)) som Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og akutt generalisert eksantematøs pustulose

(AGEP) har blitt rapportert ved docetakselbehandling. Pasienter bør informeres om tegn og symptomer på alvorlige hudreaksjoner og følges nøye opp. Dersom tegn og symptomer som tyder på disse reaksjonene oppstår, bør det vurderes å avslutte behandlingen med docetaksel.

Væskeretensjon

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

Respiratoriske lidelser

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

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Pasienter behandlet med docetaksel 100 mg/m^2 som monoterapi, og som har serum transaminaser (ALAT og/eller ASAT) > 1,5 ganger øvre normalverdi og samtidig serum alkalisk fosfatase > 2,5 ganger øvre normalverdi, har økt risiko for å utvikle alvorlige bivirkninger. Dette innbefatter behandlingsrelatert død, herunder sepsis og potensielt fatale gastrointestinale blødninger, videre febril nøytropeni, infeksjoner, trombocytopeni, stomatitt og asteni. Anbefalt dose docetaksel er derfor 75 mg/m^2 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 docetaksel 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 docetaksel skal ikke gis med mindre det er strengt indisert.
Det foreligger ingen data for pasienter med nedsatt leverfunksjon ved docetaksel gitt i kombinasjonsregimer for de andre indikasjonene.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

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

Nervesystemet

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

Hjertetoksisitet

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

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

Ventrikulær arytmi inkludert ventrikulær takykardi (noen ganger fatalt) er observert hos pasienter behandlet med docetaksel i kombinasjoner inkludert doksorubicin, 5-fluorouracil og/eller cyklofosfamid (se pkt. 4.8).
Det anbefales å utrede hjertefunksjonen før behandlingsstart.

Øyesykdommer

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

Nye primære maligniteter

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

Tumorlysesyndrom

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

Annet

Kvinner i fertil alder må bruke antikonsepsjon under behandling og i 2 måneder etter avsluttet behandling med docetaksel. Menn må bruke antikonsepsjon under behandling og i minst 4 måneder etter avsluttet behandling med docetaksel (se pkt. 4.6).

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

Ytterligere forsiktighetsregler ved adjuvant behandling av brystkreft

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

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

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

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

Eldre

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

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

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

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

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder 13 % (w/w) 95 % v/v etanol (alkohol), dvs. opp til 252 mg 95 % v/v etanol per hetteglass med oppløsningsvæske, tilsvarende 6 ml øl eller 2,6 ml vin.

Skadelig for personer som har alkoholproblemer.
Tas hensyn til hos gravide og ammende kvinner, barn og høyrisikogrupper som pasienter med leversykdom eller epilepsi.

Mulig påvirkning på sentralnervesystemet bør tas i betraktning.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Mengden av alkohol i dette legemidlet kan endre effekten av andre legemidler.
In vitro studier har vist at metabolismen av docetaksel kan modifiseres ved samtidig administrasjon av legemidler som induserer, hemmer eller metaboliseres via cytokrom P450-3A, som for eksempel cyklosporin, ketokonazol og erytromycin. Forsiktighet skal derfor utvises ved samtidig behandling med docetaksel og slike legemidler på grunn av risiko for betydelig interaksjon.

I kombinasjon med CYP3A4-hemmere kan forekomsten av bivirkninger ved bruk av docetaksel øke

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

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder / Prevensjon hos menn og kvinner

Kvinner i fertil alder og menn som får docetaksel skal rådes til å unngå å bli gravide, og ikke gjøre en kvinne gravid, samt informere behandlende lege umiddelbart om dette skjer.

På grunn av risiko for gentoksisitet ved bruk av docetaksel (se pkt. 5.3), skal kvinner i fertil alder bruke sikker prevensjon under behandling og i minst 2 måneder etter avsluttet behandling med docetaksel. Menn må bruke sikker prevensjon under behandling og i minst 4 måneder etter avsluttet behandling med docetaksel.

Graviditet

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

Amming

Docetaksel 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 docetaksel pågår.

Fertilitet

Dyrestudier har vist at docetaksel kan påvirke mannlig fertilitet (se pkt. 5.3). Menn som behandles med docetaksel må oppsøke informasjon om lagring av sæd før behandling.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Mengden alkohol i dette legemidlet og bivirkningene av legemidlet kan påvirke pasientens evne til å kjøre bil eller bruke maskiner (se pkt. 4.4 og 4.8). Pasienter bør derfor advares om den mulige betydningen mengden alkohol og bivirkningene av dette legemidlet kan ha på evnen til å kjøre bil eller

bruke maskiner, og frarådes å kjøre bil eller bruke maskiner dersom de opplever disse bivirkningene under behandling.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen gjeldende for alle indikasjoner

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

- 1312 hhv. 121 pasienter som fikk 100 mg/m^2 hhv. 75 mg/m^2 docetaksel som monoterapi.
- 258 pasienter som fikk docetaksel i kombinasjon med doksorubicin.
- 406 pasienter som fikk docetaksel i kombinasjon med cisplatin.
- 92 pasienter som fikk docetaksel i kombinasjon med trastuzumab.
- 255 pasienter som fikk docetaksel i kombinasjon med kapecitabin.
- 332 pasienter (TAX327) som fikk docetaksel 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 docetaksel i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosfamid (klinisk viktige behandlingsrelaterte bivirkninger er oppført).
- 300 pasienter med adenokarsinom i ventrikkelen (221 pasienter i fase III og 79 pasienter i fase II) som ble behandlet med docetaksel i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil (klinisk viktige bivirkninger som er relatert til behandlingen er beskrevet).
- 174 og 251 hode-halskreftpasienter som ble behandlet med docetaksel i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil (klinisk viktige bivirkninger som er relatert til behandlingen er beskrevet).
- 545 pasienter (STAMPEDE-studien) som fikk docetaksel i kombinasjon med prednison eller prednisolon og ADT.

Disse bivirkningene er beskrevet ved bruk av NCI Common Toxicity Criteria (grad 3 = G3; grad 3-4 = G3/4; grad 4 = G4), COSTART- og MedDRA-termene. Frekvensene er definert som: svært vanlige (> 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100), sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000), svært sjeldne (< 1/10 000); ukjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

De vanligst rapporterte bivirkningene av TAXOTERE gitt alene er: nøytropeni (reversibel og ikke kumulativ; nadir inntraff etter en mediantid på 7 dager, mens median varighet av alvorlig nøytropeni (< 500 celler/mm^3) var 7 dager), anemi, alopesi, kvalme, brekninger, stomatitt, diaré og asteni. Alvorligheten av bivirkningene av TAXOTERE vil muligens øke når TAXOTERE 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 TAXOTERE monoterapi.

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

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

Følgende bivirkninger observeres ofte ved bruk av docetaksel:

Forstyrrelser i immunsystemet

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

Nevrologiske sykdommer

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

Hud- og underhudssykdommer

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

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

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

Bivirkningstabell for TAXOTERE 100 mg/m^2 som monoterapi ved brystkreft

MedDRA Organklassesystem	**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		

MedDRA Organklassesystem	**Svært vanlige bivirkninger**	**Vanlige bivirkninger**	**Mindre vanlige bivirkninger**
Nevrologiske sykdommer	Perifer sensorisk nevropati (G3: 4,1 %); perifer motorisk nevropati (G3/4: 4 %); smaksforstyrrelser (alvorlig 0,07 %)		
Hjertesykdommer		Arytmier (G3/4: 0,7 %)	Hjertesvikt
Karsykdommer		Hypotensjon; hypertensjon; blødninger	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné (alvorlig 2,7 %)		
Gastrointestinale sykdommer	Stomatitt (G3/4: 5,3 %); diaré (G3/4: 4 %); kvalme (G3/4: 4 %); oppkast (G3/4: 3 %)	Obstipasjon (alvorlig 0,2 %); abdominale smerter (alvorlig 1 %); gastrointestinal blødning (alvorlig 0,3 %)	Øsofagitt (alvorlig: 0,4 %)
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi; hudreaksjoner (G3/4: 5,9 %); neglforandringer (alvorlig 2,6 %)		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi (alvorlig 1,4 %)	Artralgi	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Væskeretensjon (alvorlig: 6,5 %); asteni (alvorlig 11,2 %); smerter	Reaksjoner på infusjonsstedet; brystsmerter uten relasjon til hjerte (alvorlig 0,4 %)	
Undersøkelser		G3/4 Økt bilirubin i blod (< 5 %); G3/4 økt alkalisk fosfatase i blod (< 4 %); G3/4 økt ASAT (< 3 %); G3/4 økt ALAT (< 2 %)	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger for Taxotere 100 mg/m^2 som monoterapi ved brystkreft:

Sykdommer i blod eller lymfatiske organer
Sjeldne: blødninger assosiert med G3/4 trombocytopeni.

Nevrologiske sykdommer
Data fra pasienter behandlet med docetaksel 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/m^2 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/m^2) sammenlignet med pasienter som ikke fikk premedikasjon (median kumulativ dose: 489,7 mg/m^2). Tidlig inntreden av væskeretensjon er imidlertid rapportert hos enkelte pasienter.

Bivirkningstabell for TAXOTERE 75 mg/m^2 som monoterapi ved ikke-småcellet lungekreft

MedDRA Organklassesystem	**Svært vanlige bivirkninger**	**Vanlige bivirkninger**
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjoner (G3/4: 5 %)	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni (G4: 54,2 %); anemi (G3/4: 10,8 %); trombocytopeni (G4: 1,7 %)	Febril nøytropeni
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet (ingen alvorlig)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi	
Nevrologiske sykdommer	Perifer sensorisk nevropati (G3/4: 0,8 %)	Perifer motorisk nevropati (G3/4: 2,5 %)
Hjertesykdommer		Arytmier (ingen alvorlig)
Karsykdommer		Hypotensjon
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme (G3/4: 3,3 %); stomatitt (G3/4: 1,7 %); oppkast (G3/4: 0,8 %); diaré (G3/4: 1,7 %)	Obstipasjon
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi; Hudreaksjoner (G3/4: 0,8 %)	Neglforandringer (alvorlig 0,8 %)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Myalgi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni (alvorlig 12,4 %); væskeretensjon (alvorlig 0,8 %); Smerter	
Undersøkelser		G3/4 Økt bilirubin i blod (< 2 %)

Bivirkningstabell for TAXOTERE 75 mg/m^2 i kombinasjon med doksorubicin ved brystkreft

MedDRA Organklassesystem	**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 %)		

MedDRA Organklassesystem	**Svært vanlige bivirkninger**	**Vanlige bivirkninger**	**Mindre vanlige bivirkninger**
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet (G3/4: 1,2 %)	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Anoreksi	
Nevrologiske sykdommer	Perifer sensorisk nevropati (G3: 0,4 %)	Perifer motorisk nevropati (G3/4: 0,4 %)	
Hjertesykdommer		Hjertesvikt; arytmi (ingen alvorlig)	
Karsykdommer			Hypotensjon
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme (G3/4: 5 %); stomatitt (G3/4: 7,8 %); diaré (G3/4: 6,2 %); oppkast (G3/4: 5 %); obstipasjon		
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi; neglforandringer (alvorlig 0,4 %); Hudreaksjoner (ingen alvorlig)		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Myalgi	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni (alvorlig 8,1 %); væskeretensjon (alvorlig 1,2 %); smerter	Reaksjoner på infusjonsstedet	
Undersøkelser		G3/4 Økt bilirubin i blod (< 2,5 %); G3/4 økt alkalisk fosfatase i blod (< 2,5 %)	G3/4 Økt ASAT (< 1 %); G3/4 økt ALAT (< 1 %)

Bivirkningstabell for TAXOTERE 75 mg/m^2 i kombinasjon med cisplatin ved ikke-småcellet lungekreft

MedDRA Organklassesystem	**Svært vanlige bivirkninger**	**Vanlige bivirkninger**	**Mindre vanlige bivirkninger**
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjon (G3/4: 5,7 %)		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni (G4: 51,5 %); anemi (G3/4: 6,9 %); trombocytopeni (G4: 0,5 %)	Febril nøytropeni	
Forstyrrelser i immunsystemet	Hypersensitivitet (G3/4: 2,5 %)		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi		

MedDRA Organklassesystem	**Svært vanlige bivirkninger**	**Vanlige bivirkninger**	**Mindre vanlige bivirkninger**
Nevrologiske sykdommer	Perifer sensorisk nevropati (G3: 3,7 %); perifer motorisk nevropati (G3/4: 2 %)		
Hjertesykdommer		Arytmi (G3/4: 0,7 %)	Hjertesvikt
Karsykdommer		Hypotensjon (G3/4: 0,7 %)	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme (G3/4: 9,6 %); oppkast (G3/4: 7,6 %); diaré (G3/4: 6,4 %); stomatitt (G3/4: 2 %)	Obstipasjon	
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi; neglforandringer (alvorlig 0,7 %); hudreaksjoner (G3/4: 0,2 %)		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi (alvorlig 0,5 %)		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni (alvorlig 9,9 %); væskeretensjon (alvorlig 0,7 %); feber (G3/4: 1,2 %)	Reaksjoner på infusjonsstedet; Smerter	
Undersøkelser		G3/4 Økt bilirubin i blod (2,1 %); G3/4 økt ALAT (1,3 %)	G3/4 Økt ASAT (0,5 %); G3/4 økt alkalisk fosfatase i blod (0,3 %)

Bivirkningstabell for TAXOTERE 100 mg/m^2 i kombinasjon med trastuzumab ved brystkreft:

MedDRA Organklassesystem	**Svært vanlige bivirkninger**	**Vanlige bivirkninger**
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni (G3/4: 32 %); febril nøytropeni (inkluderer nøytropeni assosiert med feber og bruk av antibiotika) eller nøytropen sepsis	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi	
Psykiatriske lidelser	Insomni	
Nevrologiske sykdommer	Parestesier; hodepine; smaksforstyrrelser; hypoestesier	
Øyesykdommer	Økt tårevæskeutskillelse; konjunktivitt	
Hjertesykdommer		Hjertesvikt
Karsykdommer	Lymfødem	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Neseblødning; smerter i svelg og strupe; nasofaryngitt; dyspné; Hoste; rennende nese	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme; diaré; oppkast; obstipasjon; stomatitt; dyspepsi; abdominale smerter	

MedDRA Organklassesystem	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger
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 Taxotere 100 mg/m^2 i kombinasjon med trastuzumab ved brystkreft

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

Sykdommer i blod og lymfatiske organer
Svært vanlige: Pasienter som fikk både trastuzumab og docetaksel hadde økt hematologisk toksisitet sammenlignet med pasienter som kun fikk docetaksel (grad 3/4 nøytropeni 32 % henholdsvis 22 % ifølge NCI-CTC kriteriene). Dette er trolig et underestimat siden 100 mg/m^2 docetaksel som monoterapi er kjent å gi nøytropeni hos 97 % av pasientene, 76 % grad 4, basert på blodverdier etter nadir. Insidensen av febril nøytropeni/nøytropen sepsis var også økt hos pasienter med trastuzumab pluss docetaksel (23 % vs. 17 % hos pasienter behandlet med docetaksel alene).

Bivirkningstabell for TAXOTERE 75 mg/m^2 i kombinasjon med kapecitabin ved brystkreft

MedDRA Organklassesystem	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; munntørrhet

MedDRA Organklassesystem	**Svært vanlige bivirkninger**	**Vanlige bivirkninger**
Hud- og underhudssykdommer	Hånd-fot syndrom (G3/4: 24 %) alopesi (G3/4: 6 %); neglforandringer (G3/4: 2 %)	Dermatitt; erytematøst utslett (G3/4: < 1 %); misfarging av negl; løsning av negler (G3/4: 1 %)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi (G3/4: 2 %); artralgi (G3/4: 1 %)	Smerter i ekstremitetene (G3/4: < 1 %); ryggsmerter (G3/4: 1 %);
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni (G3/4: 3 %); feber (G3/4: 1 %); tretthet/svakhet (G3/4: 5 %); perifert ødem (G3/4: 1 %);	Letargi; smerter
Undersøkelser		Vektreduksjon; G3/4 økt bilirubin i blod (9 %)

Bivirkningstabell for TAXOTERE 75 mg/m^2 i kombinasjon med prednison eller prednisolon ved metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft

MedDRA Organklassesystem	**Svært vanlige bivirkninger**	**Vanlige bivirkninger**
Infeksiøse eller parasittære sykdommer	Infeksjon (G3/4: 3,3 %)	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni (G3/4: 32 %); anemi (G3/4: 4,9 %)	Trombocytopeni; (G3/4: 0,6 %); febril nøytropeni
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet (G3/4: 0,6 %)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi (G3/4: 0,6 %)	
Nevrologiske sykdommer	Perifer sensorisk nevropati (G3/4: 1,2 %); smaksforstyrrelser (G3/4: 0 %)	Perifer motorisk nevropati (G3/4: 0 %)
Øyesykdommer		Økt tårevæskeutskillelse (G3/4: 0,6 %)
Hjertesykdommer		Nedsatt venstre ventrikkelfunksjon (G3/4: 0,3 %)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Neseblødning (G3/4: 0 %); dyspné (G3/4: 0,6 %); hoste (G3/4: 0 %)
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme (G3/4: 2,4 %); diaré (G3/4: 1,2 %); stomatitt/faryngitt (G3/4: 0,9 %); oppkast (G3/4: 1,2 %)	
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi; neglforandringer (ingen alvorlig)	Utslett med hudavflassing (G3/4: 0,3 %)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Artralgi (G3/4: 0,3 %); myalgi (G3/4: 0,3 %)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Tretthet (G3/4: 3,9 %); væskeretensjon (alvorlig 0,6 %)	

Bivirkningstabell for TAXOTERE 75 mg/m^2 i kombinasjon med prednison eller prednisolon og ADT (STAMPEDE-studien) ved høyrisiko lokalavansert eller metastatisk hormonsensitiv prostatakreft

MedDRA Organklassesystem	**Svært vanlige bivirkninger**	**Vanlige bivirkninger**
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni (G3-4: 12 %) Anemi Febril nøytropeni (G3-4: 15 %)	
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet (G3-4: 1 %)
Endokrine sykdommer		Diabetes (G3-4: 1 %)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Anoreksi
Psykiatriske lidelser	Insomni (G3: 1 %)	
Nevrologiske sykdommer	Perifer sensorisk nevropati (≥ G3: 2 %)[a] Hodepine	Svimmelhet
Øyesykdommer		Uklart syn
Hjertesykdommer		Hypotensjon (G3: 0 %)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné (G3: 1 %) Hoste (G3: 0 %) Øvre luftveisinfeksjon (G3: 1 %)	Faryngitt (G3: 0 %)
Gastrointestinale sykdommer	Diaré (G3: 3 %) Stomatitt (G3: 0 %) Forstoppelse (G3: 0 %) Kvalme (G3: 1 %) Dyspepsi Abdominale smerter (G3: 0 %) Flatulens	Oppkast (G3: 1 %)
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi (G3: 3 %)[a] Neglforandringer (G3: 1 %)	Utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Letargi (G3-4: 2 %) Influensalignende symptomer (G3: 0 %) Asteni (G3: 0 %) Væskeretensjon	Feber (G3: 1 %) Oral candidose Hypokalsemi (G3: 0 %) Hypofosfatemi (G3-4: 1 %) Hypokalemi (G3: 0 %)

[a]Fra GETUG AFU15-studien

Bivirkningstabell for adjuvant behandling med TAXOTERE 75 mg/m^2 i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosfamid hos pasienter med lymfeknutepositiv (TAX 316) og lymfeknutenegativ (GEICAM 9805) brystkreft – samlede data

MedDRA Organklassesystem	**Svært vanlige bivirkninger**	**Vanlige bivirkninger**	**Mindre vanlige bivirkninger**
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjon (G3/4: 2,4 %); nøytropen infeksjon (G3/4: 2,6 %)		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Anemi (G3/4: 3 %); nøytropeni (G3/4: 59,2 %); trombocytopeni (G3/4: 1,6 %); febril nøytropeni (G3/4: ikke relevant)		
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet (G3/4: 0,6 %)	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi (G3/4: 1,5 %)		
Nevrologiske sykdommer	Smaksforstyrrelser (G3/4: 0,6 %); perifer sensorisk nevropati (G3/4: <0,1 %)	Perifer motorisk nevropati (G3/4: 0 %)	Synkope (G3/4: 0 %) Nevrotoksisitet (G3/4: 0 %); Somnolens (G3/4:0 %)
Øyesykdommer	Konjunktivitt (G3/4: < 0,1 %)	Økt tårevæskeutskillelse (G3/4: < 0,1 %);	
Hjertesykdommer		Arytmi (G3/4: 0,2 %)	
Karsykdommer	Hetetokter (G3/4: 0,5 %)	Hypotensjon (G3/4: 0 %); flebitt (G3/4: 0 %)	lymfødem (G3/4: 0 %)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Hoste (G3/4: 0 %)	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme (G3/4: 5,0 %); stomatitt (G3/4: 6,0 %); oppkast (G3/4: 4,2 %); diaré (G3/4: 3,4 %); obstipasjon (G3/4: 0,5 %)	Abdominale smerter (G3/4: 0,4 %)	
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi (vedvarende: < 3 %); hudreaksjoner (G3/4: 0,6 %); neglforandringer (G3/4: 0,4 %)		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi (G3/4: 0,7 %); artralgi (G3/4: 0,2 %)		
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Amenoré (G3/4: ikke relevant)		

MedDRA Organklassesystem	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger	Mindre vanlige bivirkninger
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni (G3/4: 10,0 %); feber (G3/4: ikke relevant); perifert ødem (G3/4: 0,2 %)		
Undersøkelser		Vektøkning (G3/4; 0 %); Vekttap (G3/4: 0,2 %)	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger ved adjuvant behandling med TAXOTERE 75 mg/m^2 i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosfamid hos pasienter med lymfeknutepositiv (TAX 316) og lymfeknutenegativ (GEICAM 9805) brystkreft

Nevrologiske sykdommer
I TAX316-studien oppsto perifer sensorisk nevropati under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden hos 84 pasienter (11,3 %) i TAC-armen og 15 pasienter (2 %) i FAC-armen. Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølging i 8 år) vedvarte perifer sensorisk nevropati hos 10 pasienter (1,3 %) i TAC-armen og 2 pasienter (0,3 %) i FAC-armen.
I GEICAM 9805-studien oppsto perifer sensorisk nevropati under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden hos 10 pasienter (1,9 %) i TAC-armen og 4 pasienter (0,8 %) i FAC-armen. Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølging i 10 år og 5 måneder) vedvarte perifer sensorisk nevropati hos 3 pasienter (0,6 %) i TAC-armen og 1 pasient (0,2 %) i FAC-armen.

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

Hud- og underhudssykdommer
I TAX316-studien ble alopesi som vedvarte inn i oppfølgingsperioden etter avsluttet kjemoterapi rapportert hos 687 av 744 TAC-pasienter (92,3 %) og 645 av 736 FAC-pasienter (87,6 %).
Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 8 år) ble alopesi fremdeles observert hos 29 TAC-pasienter (3,9 %) og 16 FAC-pasienter (2,2 %).
I GEICAM 9805-studien ble alopesi som oppsto under behandlingsperioden og vedvarte inn i oppfølgingsperioden observert som pågående hos 49 pasienter (9,2 %) i TAC-armen og 35 pasienter (6,7 %) i FAC-armen. Alopesi relatert til studielegemiddel startet eller ble forverret i løpet av oppfølgingsperioden hos 42 pasienter (7,9 %) i TAC-armen og 30 pasienter (5,8 %) i FAC-armen. Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 10 år og 5 måneder) vedvarte alopesi hos 3 pasienter (0,6 %) i TAC-armen og 1 pasient (0,2 %) i FAC-armen.

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer
I TAX316 ble amenoré som oppsto under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden etter avsluttet kjemoterapi observert hos 202 av 744 pasienter (27,2 %) i TAC-armen og 125 av 736 pasienter (17,0 %) i FAC-armen. Vedvarende amenoré ble observert i slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 8 år) hos 121 av 744 pasienter (16,3 %) i TAC-armen og 86 pasienter (11,7 %) i FAC-armen.
I GEICAM 9805-studien ble amenoré som oppsto under behandlingsperioden og vedvarte inn i oppfølgingsperioden observert som pågående hos 18 pasienter (3,4 %) i TAC-armen og 5 pasienter (1,0 %) i FAC-armen. Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 10 år og

5 måneder) ble vedvarende amenoré observert hos 7 pasienter (1,3 %) i TAC-armen og 4 pasienter (0,8 %) i FAC-armen.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet
I TAX316-studien ble perifert ødem som oppsto under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden etter avsluttet kjemoterapi observert hos 119 av 744 TAC-pasienter (16,0 %) og 23 av 736 FAC-pasienter (3,1 %). Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 8 år) var perifert ødem fortsatt vedvarende hos 19 TAC-pasienter (2,6 %) og 4 FAC-pasienter (0,5 %).
I TAX316-studien ble lymfødem som oppsto under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden etter avsluttet kjemoterapi observert hos 11 av 744 TAC-pasienter (1,5 %) og 1 av 736 FAC-pasienter (0,1 %). Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 8 år) ble vedvarende lymfødem observert hos 6 TAC-pasienter (0,8 %) og 1 FAC-pasient (0,1 %).
I TAX316-studien ble asteni som oppsto under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden etter avsluttet kjemoterapi observert hos 236 av 744 TAC-pasienter (31,7 %) og 180 av 736 FAC-pasienter (24,5 %). Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 8 år) ble vedvarende asteni observert hos 29 TAC-pasienter (3,9 %) og 16 FAC-pasienter (2,2 %).

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

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

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

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

	Uten primær G-CSF-profylakse (n = 111) n (%)	**Med primær G-CSF-profylakse (n = 421) n (%)**
Nøytropeni (grad 4)	104 (93,7)	135 (32,1)
Febril nøytropeni	28 (25,2)	23 (5,5)

	Uten primær G-CSF-profylakse (n = 111) n (%)	**Med primær G-CSF-profylakse (n = 421) n (%)**
Nøytropen infeksjon	14 (12,6)	21 (5,0)
Nøytropen infeksjon (grad 3-4)	2 (1,8)	5 (1,2)

Bivirkningstabell for TAXOTERE 75 mg/m^2 i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil ved adenokarsinom i ventrikkelen:

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

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger for TAXOTERE 75 mg/m^2 i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil ved adenokarsinom i ventrikkelen

Sykdommer i blod og lymfatiske organer
Febril nøytropeni og infeksjon som følge av nøytropeni oppstod i respektivt 17,2 % og 13,5 % av pasientene, uavhengig om G-CSF ble gitt. G-CSF ble brukt som sekundærprofylakse hos 19,3 % av

pasientene (10,7 % av syklusene). Febril nøytropeni og nøytropene infeksjoner oppstod i respektivt 12,1 % og 3,4 % av pasientene når G-CSF ble gitt profylaktisk, og hos 15,6 % og 12,9 % av pasientene uten profylaktisk behandling med G-CSF (se pkt. 4.2).

Bivirkningstabell for TAXOTERE 75 mg/m^2 i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil ved hode- og halskreft:

- Induksjonskjemoterapi etterfulgt av radioterapi (TAX 323)

MedDRA Organklassesystem	**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 %)	

MedDRA Organklassesystem	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger	Mindre vanlige bivirkninger
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Letargi (G3/4: 3,4 %) Feber (G3/4: 0,6 %); Væskeretensjon; Ødem		
Undersøkelser		Vektøkning	

- Induksjonskjemoterapi etterfulgt av kjemoradioterapi (TAX 324)

MedDRA Organklassesystem	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	

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

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

Forstyrrelser i immunsystemet
Noen tilfeller av anafylaktiske sjokk, av og til fatale, har blitt rapportert.
Hypersensitivitetsreaksjoner (frekvens ikke kjent) har blitt rapportert med docetaksel hos pasienter som tidligere har fått hypersensitivitetsreaksjoner mot paklitaksel.

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

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

Sykdommer i øre og labyrint
Sjeldne tilfeller av ototoksisitet, hørselssykdommer og/eller svekket hørsel er blitt rapportert.

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

Karsykdommer
Venøs tromboemboli er rapportert i sjeldne tilfeller.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum
Akutt 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 enterokolitt, inkludert kolitt, iskemisk kolitt og nøytropen enterokolitt, er rapportert med potensielt fatalt utfall (frekvens er ikke kjent).
Sjeldne tilfeller av dehydrering er rapportert som følge av gastrointestinale bivirkninger, inkludert enterokolitt og gastrointestinal perforasjon.
Sjeldne tilfeller av ileus og intestinal obstruksjon har vært rapportert.

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

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

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

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

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

Sykdommer i muskler og skjelett
Myositt har blitt rapportert med docetaksel (frekvens ikke kjent).

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

4.9 Overdosering

Det foreligger noen få rapporter vedrørende overdosering. Det er ingen kjent motgift ved overdosering av docetaksel. Ved overdosering skal pasienten overvåkes på spesialavdeling og vitale funksjoner følges nøye. Ved overdosering kan en forverring av bivirkningene forventes. Sannsynlige komplikasjoner ved overdosering er benmargssuppresjon, 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: Taksaner, ATC-kode: L01C D02

Virkningsmekanisme

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

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

Farmakodynamiske effekter

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

Klinisk effekt og sikkerhet

Brystkreft

TAXOTERE i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosfamid: adjuvant behandling

Pasienter med operabel lymfeknutepositiv brystkreft (TAX 316)

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

Avsluttende analyse ble utført med en faktisk gjennomsnittlig oppfølgingstid på 96 måneder. Signifikant forlenget sykdomsfri overlevelse ble påvist i TAC-armen sammenlignet med FAC-armen.

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

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

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

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

*en hasard ratio < 1 indikerer at TAC er forbundet med forlenget sykdomsfri overlevelse og total overlevelse sammenlignet med FAC

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

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

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

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

pasienter 16,5 % redusert risiko for tilbakefall sammenlignet med de som ble behandlet med FAC (hasard ratio = 0,84, 95 % KI (0,65-1,08), p = 0,1646). DFS-dataene var ikke statistisk signifikante, men viste en positiv trend i favør av TAC.

Ved median oppfølgingstid på 77 måneder var total overlevelse lenger i TAC-armen, hvor TAC-behandlede pasienter hadde en 24 % reduksjon i risiko for død sammenlignet med FAC (hasard ratio = 0,76, 95 % KI (0,46-1,26, p = 0,29). Fordelingen av total overlevelse var imidlertid ikke signifikant forskjellig mellom de 2 gruppene.
Ved median oppfølgingstid på 10 år og 5 måneder hadde TAC-behandlede pasienter 9 % redusert risiko for død sammenlignet med de som ble behandlet med FAC (hasard ratio = 0,91, 95 % KI (0,63-1,32)). Overlevelsesraten var 93,7 % i TAC-armen og 91,4 % i FAC-armen etter 8-års oppfølging, og 91,3 % i TAC-armen og 89 % i FAC-armen etter 10-års oppfølging.

Det positive nytte-/risikoforholdet for TAC sammenlignet med FAC forble uendret.

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

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

Undergruppering av pasienter	**Antall pasienter i TAC-gruppen**	**Sykdomsfri overlevelse**	
		Hasard ratio*	**95 % KI**
Total	539	0,68	0,49-0,93
Alderskategori 1			
< 50 år	260	0,67	0,43-1,05
≥ 50 år	279	0,67	0,43-1,05
Alderskategori 2			
< 35 år	42	0,31	0,11-0,89
≥ 35 år	497	0,73	0,52-1,01
Hormonreseptor status			
Negativ	195	0,7	0,45-1,1
Positiv	344	0,62	0,4-0,97
Tumorstørrelse			
≤ 2 cm	285	0,69	0,43-1,1
> 2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Histologisk grad			
Grad 1 (inkluderer ikke-vurderte grader)	64	0,79	0,24-2,6
Grad 2	216	0,77	0,46-1,3
Grad 3	259	0,59	0,39-0,9
Menopausestatus			
Pre-menopausal	285	0,64	0,40-1
Post-menopausal	254	0,72	0,47-1,12

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

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

	TAC	**FAC**	**Hasard ratio (TAC/FAC)**	
Undergrupper	(n = 539)	(n = 521)	(95 % KI)	**p-verdi**
Oppfyller krav for kjemoterapi[a]				

Nei	18/214 (8,4 %)	26/227 (11,5 %)	0,796 (0,434-1,459)	0,4593
Ja	48/325 (14,8 %)	69/294 (23,5 %)	0,606 (0,42-0,877)	0,0072

TAC = docetaksel, doksorubicin og cyklofosfamid
FAC = 5-fluorouracil, doksorubicin og cyklofosfamid
KI = konfidensintervall; ER = østrogenreseptor
PR = progesteronreseptor
[a] ER/PR-negativ eller grad 3 eller tumorstørrelse > 5 cm

Den estimerte hasard ratioen brukte Cox-proporsjonal-hasardmodell med behandlingsgruppe som faktor.

TAXOTERE som monoterapi

To randomiserte, sammenlignende fase III-studier ved metastatisk brystkreft er utført på totalt 326 pasienter som hadde sviktet på behandling med alkyleringsmidler samt 392 pasienter som hadde sviktet på antracyklinbehandling. Docetaksel ble gitt i en dose av 100 mg/m^2 hver tredje uke.

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

Hos pasienter som hadde sviktet på antracykliner, ble docetaksel sammenlignet med en kombinasjon av mitomycin C (12 mg/m^2 hver 6. uke) og vinblastin (6 mg/m^2 hver 3. uke). Docetaksel økte responsraten (33 % mot 12 %, p < 0,0001), forlenget tid til progresjon (19 uker mot 11 uker, p = 0,0004) og forlenget total overlevelse (11 måneder mot 9 måneder, p = 0,01).

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

En åpen, multisenter, randomisert fase III-studie ble utført for å sammenligne docetaksel monoterapi mot paklitaksel i behandling av avansert brystkreft hos pasienter hvis tidligere behandling inkluderte et antracyklin. Totalt 449 pasienter ble randomisert for enten å motta docetaksel 100 mg/m^2 monoterapi som 1-times infusjon eller paklitaksel 175 mg/m^2 som 3-timers infusjon. Begge regimer ble administrert hver 3. uke. Uten å innvirke på primært endepunkt som var total responsrate (32 % mot 25 %, p = 0,10), forlenget docetaksel median tid til progresjon (24,6 uker mot 15,6 uker, p < 0,01) og median overlevelsestid (15,3 måneder mot 12,7 måneder, p = 0,03). Flere grad 3-4 bivirkninger ble observert for docetaksel monoterapi (55,4 %) enn paklitaksel (23,0 %).

TAXOTERE i kombinasjon med doksorubicin

I en stor randomisert fase III-studie utført på 429 tidligere ubehandlede pasienter med metastatisk sykdom, ble doksorubicin 50 mg/m^2 i kombinasjon med docetaksel 75 mg/m^2 (AT) sammenlignet med doksorubicin 60 mg/m^2 i kombinasjon med cyklofosfamid 600 mg/m^2 (AC). Begge regimer ble administrert dag 1 hver 3. uke.

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

I foreliggende studie hadde AT-armen høyere forekomst av alvorlig nøytropeni (90 % mot 68,6 %), febril nøytropeni (33,3 % mot 10 %), infeksjon (8 % mot 2,4 %), diaré (7,5 % mot 1,4 %), asteni (8,5 % mot 2,4 %), og smerte (2,8 % mot 0 %) sammenlignet med AC-armen. På den annen side hadde AC-armen høyere forekomst av alvorlig anemi (15,8 % mot 8,5 %) enn AT-armen, og dessuten høyere forekomst av alvorlig hjertetoksisitet: hjertesvikt (3,8 % mot 2,8 %), absolutt reduksjon i LVEF ≥ 20 % (13,1 % mot 6,1 %), samt absolutt reduksjon i LVEF ≥ 30 % (6,2 % mot 1,1 %). Behandlingsrelatert død forekom hos én pasient i AT-armen (hjertesvikt) og hos 4 pasienter i AC-armen (1 septisk sjokk og 3 hjertesvikt).
Livskvaliteten, målt via EORTC's spørreskjema, var på sammenlignbart nivå i begge armer, og var stabil gjennom behandlings- og oppfølgingsperioden.

TAXOTERE i kombinasjon med trastuzumab

Docetaksel i kombinasjon med trastuzumab ble studert hos pasienter med metastatisk brystkreft der tumorcellene viste økt forekomst av HER2. Pasientene hadde ikke tidligere mottatt kjemoterapi for metastatisk sykdom. 186 pasienter ble randomisert til behandling med docetaksel (100 mg/m^2) med eller uten trastuzumab; 60 % av disse hadde tidligere mottatt antracyklinholdig adjuvant kjemoterapi. Docetaksel i kombinasjon med trastuzumab var effektivt uavhengig av om tidligere adjuvant behandling med antracykliner var gitt. Hovedtestmetoden for påvisning av positiv HER2-status i denne pivotale studien var immunhistokjemi (IHC). Et mindretall av pasientene ble testet ved hjelp av "fluorescence *in-situ* hybridisering" (FISH). I studien hadde 87 % av pasientene sykdom klassifisert som IHC 3+, og 95 % hadde sykdom klassifisert som IHC 3+ og/eller FISH-positiv. Effektresultatene er sammenfattet i følgende tabell:

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

TTP=tid til progresjon; "ne" angir at verdien ikke kunne beregnes eller ennå ikke var nådd.
[1]Fullstendig analyse ("intent-to-treat")
[2] Estimert median overlevelse

TAXOTERE i kombinasjon med kapecitabin

Data fra en multisenter, randomisert, kontrollert fase III klinisk studie underbygger bruk av kapecitabin i kombinasjon med docetaksel ved behandling av pasienter med lokalavansert eller metastatisk brystkreft etter svikt av annen cytotoksisk kjemoterapi, inkludert et antracyklin. I denne studien ble 255 pasienter randomisert til behandling med docetaksel (75 mg/m^2 gitt som 1-times intravenøs infusjon hver 3. uke) og kapecitabin (1250 mg/m^2 to ganger daglig i to uker) fulgt av 1 uke hvileperiode. 256 pasienter ble randomisert til behandling med docetaksel monoterapi (100 mg/m^2 gitt som 1 time intravenøs infusjon hver 3. uke). Overlevelse var høyere i docetaksel + kapecitabin gruppen (p = 0,0126). Median overlevelse var 442 dager (docetaksel + kapecitabin) vs. 352 dager (docetaksel alene). Total objektiv responsrate for alle randomiserte pasienter (utprøvers vurdering) var

41,6 % (docetaksel + kapecitabin) vs. 29,7 % (docetaksel monoterapi); p = 0,0058. Tid til progresjon var lenger i docetaksel + kapecitabin kombinasjon gruppen (p < 0,0001). Median tid til progresjon var 186 dager (docetaksel + kapecitabin) vs. 128 dager (docetaksel monoterapi).

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 docetaksel ved 75 mg/m^2 sammenlignet med beste palliative behandling (TTP 12,3 uker vs. 7 uker). Ett års overlevelse var også signifikant lengre i docetakselgruppen 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/m^2 docetaksel 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.

TAXOTERE 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 docetaksel (T) 75 mg/m^2 gitt som 1-times infusjon umiddelbart fulgt av cisplatin (Cis) 75 mg/m^2 gitt i løpet av 30-60 minutter hver 3. uke (TCis), docetaksel 75 mg/m^2 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/m^2 gitt i løpet av 6-10 minutter på dagene 1, 8, 15, 22 fulgt av cisplatin 100 mg/m^2 gitt på dag 1 av sykluser gjentatt hver 4. uke (VCis).

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

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

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

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

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

Prostatakreft

Metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft

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

- docetaksel 75 mg/m^2 gitt hver tredje uke over 10 kurer.
- docetaksel 30 mg/m^2 gitt ukentlig de første 5 uker i en 6-ukers syklus, gjentatt i 5 behandlingssykluser.
- Mitoxantron 12 mg/m^2 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 docetaksel hver tredje uke viste signifikant lengre total overlevelse enn pasienter behandlet med mitoxantron. Levetidsforlengelsen som ble sett i gruppen behandlet med ukentlig docetaksel var ikke statistisk signifikant sammenlignet med mitoxantrongruppen. Effekt-endepunkter for docetakselgruppen sammenlignet med kontrollgruppen er oppsummert i tabellen nedenfor:

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

†Stratifisert log-rank test
*Terskel for statistisk signifikans = 0,0175
**PSA: Prostataspesifikt antigen

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

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

Metastatisk hormonsensitiv prostatakreft

STAMPEDE-studien

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

- Standardbehandling + 5 mg/m^2 docetaksel gitt hver 3. uke i 6 sykluser
- Standardbehandling alene

Docetakselregimet ble gitt i kombinasjon med kontinuerlig prednison eller prednisolon 5 mg to ganger daglig.
Av de 1776 randomiserte pasientene hadde 1086 (61 %) metastatisk sykdom, 362 ble randomisert til docetaksel kombinert med standardbehandling, og 724 fikk standardbehandling alene.
Hos disse pasientene med metastatisk prostatakreft var median total overlevelse signifikant lengre i docetakselbehandlingsgruppene enn i gruppen med standardbehandling alene, med 19 måneders lengre median total overlevelse med tillegg av docetaksel til standardbehandling (HR = 0,76, 95 % KI = 0,62-0,92, p = 0,005).

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

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

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

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

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

CHAARTED-studien

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

- ADT + docetaksel 75 mg/m^2 gitt ved starten av ADT, administrert hver 3. uke i 6 sykluser
- ADT alene

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

Effektresultater for docetakselarm versus kontrollarm er oppsummert i følgende tabell:

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

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

[a] Tid til hendelsevariabler: Stratifisert log-rank test.
Responsratevariabler: Fisher's Exact test
* p-verdi med beskrivende formål.
** PSA respons: Prostataspesifikk antigenrespons: PSA-nivå < 0,2 ng/ml målt i to påfølgende målinger med minst 4-ukers mellomrom.
[b] Tid til kastrasjonsresistent prostatakreft = tid fra randomisering til det som inntreffer først av PSA-progresjon eller klinisk progresjon (dvs. økning i symptomatiske beinmetastaser, progresjon i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) kriterier, eller klinisk forverring pga. kreft etter utprøvers mening).
[c] Tid til klinisk progresjon = tid fra randomisering til klinisk progresjon (dvs. økning i symptomatiske beinmetastaser, progresjon i henhold til RECIST, eller klinisk forverring pga. kreft etter utprøvers mening).

Adenokarsinom i ventrikkel

En åpen, randomisert multisenterstudie ble utført for å vurdere sikkerhet og effekt av docetaksel i behandling av metastatisk adenokarsinom i ventrikkel, inklusiv adenokarsinom i den gastroøsofagale overgang. Pasientene hadde ikke tidligere fått kjemoterapi for metastatisk sykdom. Totalt 445 pasienter med Karnofsky funksjonsnivå (KPS) > 70 ble behandlet med enten docetaksel (T) (75 mg/m^2 dag 1) i kombinasjon men cisplatin (C) (75 mg/m^2 dag 1) og 5-fluorouracil (F) (750 mg/m^2 daglig i 5 dager) eller cisplatin (100 mg/m^2 dag 1) og 5-fluorouracil (1000 mg/m^2 daglig i 5 dager). En

behandlingssyklus varte 3 uker for TCF-armen og 4 uker for CF-armen. Median antall sykluser per pasient var 6 (med et spenn på 1-16) for TCF-armen og 4 (med et spenn på 1-12) for CF-armen. Tid til progresjon (TTP) var det primære endepunkt. I TCF-armen var risiko for progresjon redusert med 32,1 % og TTP signifikant lenger (p = 0,0004). Total overlevelse var også lenger (p = 0,0201) i TCF-armen, med en risikoreduksjon for død på 22,7 %. Resultatene på effekt er oppsummert i tabellen:

Effekt av docetaksel i behandling av pasienter med adenokarsinom i ventrikkel

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

*Ikke-stratifisert log-rank test

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

En oppfølgende analyse av overlevelse etter en median tid på 41,6 måneder viste ikke lenger signifikant forskjell, selv om TCF-regimet alltid gav bedre resultater. Fordelen av TCF-regimet kontra CF-regimet var helt tydelig mellom 18 og 30 måneders oppfølgning.

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

Kreft i hode og hals

- Induksjonskjemoterapi etterfulgt av radioterapi (TAX323)

Sikkerheten og effekten til docetaksel for induksjonsbehandling av pasienter med plateepitelkarsinom i hode og hals (SCCHN) ble evaluert i en fase III, multisenter, åpen, randomisert studie (TAX323). I denne studien ble 358 pasienter med inoperabel lokalavansert SCCHN, og WHO funksjonsstatus 0 eller 1, randomisert til en av to behandlingsarmer. Pasientene i docetakselarmen fikk docetaksel (T) 75 mg/m^2 etterfulgt av cisplatin (P) 75 mg/m^2 etterfulgt av 5-fluorouracil (F) 750 mg/m^2 daglig som en kontinuerlig infusjon i 5 dager. Dette regime ble gitt hver tredje uke i 4 sykluser til pasienter hvor det ble sett mild respons eller bedre (≥ 25 % reduksjon i bidimensjonal målt tumorstørrelse) etter 2 sykluser. Ved avsluttet kjemoterapi, med et minimumsintervall på 4 uker og et maksimumsintervall på 7 uker, fikk pasienter med sykdom som ikke progredierte radioterapi (RT) i henhold til institusjonelle retningslinjer i 7 uker (TPF/RT). Pasientene i sammenligningsarmen fikk cisplatin (P) 100 mg/m^2 etterfulgt av 5-fluorouracil (F)1000 mg/m^2 daglig i 5 dager. Dette regimet ble administrert hver tredje uke i fire sykluser, hos pasienter hvor det etter 2 sykluser ble observert en mild respons eller bedre (≥ 25 % reduksjon i bidimensjonalt målt tumorstørrelse). Ved slutten av kjemoterapi, med et minimumsintervall på 4 uker og et maksimumsintervall på 7 uker, fikk pasienter med sykdom som

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

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

ENDEPUNKT	**Docetaksel+ Cis+5-FU n = 177**	**Cis+5-FU n = 181**
Median progresjonsfri overlevelse (måneder)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Justert hasard ratio (95 % KI) *p-verdi	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Median overlevelse (måneder) (95 % KI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Hasard ratio (95 % KI) **p-verdi	0,72 (0,560,93) 0,0128	
Best samlet respons på kjemoterapi (%) (95 % KI)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
***p-verdi	0,006	
Best samlet respons på studiebehandling [kjemoterapi +/- radioterapi] (%) (95 % KI)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
***p-verdi	0,006	
Median varighet av respons på kjemoterapi ± radioterapi (måneder) (95 % KI)	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
Hasard ratio (95 % KI) **p-verdi	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

En hasard ratio på < 1 indikerer fordel av docetaksel + cisplatin + 5-FU
*Cox-modell (justert for primær tumorlokalisering, T- og N-status samt WHOs funksjonstilstand)
**Log-rank test
*** Chi-kvadrat test

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

Klinisk fordel parametere
Underskalaene til funksjonsstatusskalaen for hode og hals (PSS-HN), som er laget for å måle språkforståelse, evne til å spise offentlig og normalitet av diett, var signifikant i favør av TPF når sammenlignet med PF.
Mediantid til første forverring av WHO funksjonsstatus var signifikant lenger i TPF-armen sammenlignet med PF. Smerteintensitet skår forbedret seg under behandling i begge grupper, noe som indikerer tilstrekkelig smertekontroll.

- Induksjonskjemoterapi etterfulgt av kjemoradioterapi (TAX324)

Sikkerheten og effekten av docetaksel for induksjonsbehandling av pasienter med lokalavansert plateepitelkarsinom i hode og hals (SCCHN) ble evaluert i en randomisert, multisenter, åpen, fase III-studie (TAX324). I denne studien ble 501 pasienter med lokalavansert SCCHN, WHO funksjonsstatus 0 eller 1, randomisert til en av to behandlingsarmer. Studiepopulasjonen besto av pasienter med teknisk inoperabel sykdom, pasienter med liten sannsynlighet for kirurgisk helbredelse og pasienter med målsetting om organbevaring. Evaluering av sikkerhet og effekt ble utelukkende målt som overlevelse, endepunktet organbevaring ble ikke vurdert.
Pasientene i docetakselarmen fikk docetaksel (T) 75 mg/m^2 som 1-times intravenøs infusjon første dag, etterfulgt av cisplatin (P) 100 mg/m^2 gitt som intravenøs infusjon i løpet av 30 minutter til 3 timer, etterfulgt av 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m^2 daglig som en kontinuerlig intravenøs infusjon fra dag 1 til dag 4. Dette regimet ble administrert hver tredje uke i 3 sykluser. Pasienter med ikke-progredierende sykdom fikk kjemoradioterapi (CRT) i henhold til protokoll (TPF/CRT). Pasientene i sammenligningsarmen fikk cisplatin (P) 100 mg/m^2 som en 30 minutter til 3-timers intravenøs infusjon på dag 1 etterfulgt av en kontinuerlig intravenøs infusjon med 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m^2 fra dag 1 til dag 5. Dette regime ble administrert hver tredje uke i tre sykluser. Alle pasienter med ikke-progredierende sykdom fikk CRT i henhold til protokoll (PF/CRT).
Pasienter i begge behandlingsarmene skulle få 7 uker med CRT etter kjemoterapien med et minimumsintervall på 3 uker, men ikke lengre enn 8 uker etter start av siste syklus (dag 22 til dag 56 av siste syklus). Under radioterapien, ble karboplatin (AUC 1,5) gitt ukentlig som en 1-times intravenøs infusjon med et maksimum på 7 doser. Stråling ble gitt med høyspenningsutstyr ved å bruke 1 daglig fraksjon (2 Gy per dag, 5 dager per uke i 7 uker, med en totaldose på 70-72 Gy). Kirurgi av primærsvulsten og/eller i nakken kunne vurderes på alle tidspunkter etter fullført CRT. Alle pasientene i docetakselarmen fikk antibiotikaprofylakse. Primærendepunktet for effekt i denne studien; total overlevelse (OS) var signifikant lengre (log-rank test, p = 0,0058) i docetakselgruppen sammenlignet med PF (median OS henholdsvis 70,6 versus 30,1 måneder), med en 30 % risiko reduksjon i mortalitet sammenlignet med PF (hasard ratio (HR) = 0,70, 95 % konfidensintervall (KI) = 0,54-0,90) med en total median oppfølgingstid på 41,9 måneder. Sekundært endepunkt, PFS, viste en 29 % risikoreduksjon for progresjon eller død og 22 måneders bedring i median PFS (35,5 måneder for TPF og 13,1 for PF). Dette var også statistisk signifikant med HR lik 0,71; 95 % KI 0,56-0,90; log-rank test p = 0,004. Effektresultater er presentert i tabellen under:

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

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

Best samlet respons på kjemoterapi (CR + PR) (%) (95 % KI)	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
***p-verdi	0,070	
Best samlet respons (CR + PR) på studiebehandling (kjemoterapi +/- kjemoradioterapi) (%) (95 % KI)	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
***p-verdi	0,209	

En hasard ratio på < 1 indikerer fordel av docetaksel + Cisplatin + 5-FU
* Ikke justert log-rank test
** Ikke justert log-rank test, ikke justert for multiple sammenligninger
*** Chi-kvadrat test, ikke justert for multiple sammenligninger
NA Ikke relevant

Pediatrisk populasjon

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Farmakokinetiske egenskaper av docetaksel er undersøkt i fase I-studier hos kreftpasienter i doseområdet 20-115 mg/m^2. Den farmakokinetiske profilen er doseuavhengig og forenlig med en tre-kammermodell, med halveringstider for α, β og γ (terminal)-fasen på henholdsvis 4 minutter, 36 minutter og mellom 11,1 time og 17,5 time, ved oppsamling inntil 24 timer. En tilleggsstudie som undersøkte farmakokinetikken til docetaksel hos pasienter ved tilsvarende doser (75-100 mg/m^2), men over et lenger tidsintervall (over 22 dager), viste en lengre gjennomsnittlig terminal halveringstid mellom 91 og 120 timer. Den lange halveringstiden i γ-fasen er delvis relatert til en relativt langsom redistribusjon av docetaksel fra perifere kammer.

Distribusjon

Etter administrasjon av 100 mg/m^2 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/m^2, og distribusjonsvolumet ved steady state er ca. 113 l. Interindividuell variasjon i totalclearance var ca. 50 %. Proteinbindingsgrad > 95 %.

Eliminasjon

En studie med ^{14}C-merket docetaksel er utført hos tre kreftpasienter. Docetaksel ble eliminert via urin og feces etter cytokrom P450-mediert oksidativ metabolisering av tert-butyl-ester-gruppen. I løpet av de første 7 dagene 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 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 docetaksel. De farmakokinetiske parameterne estimert ved hjelp av denne modellen ligger meget nær de verdier som er beregnet ut i fra fase I-studiene. Farmakokinetikken til docetaksel 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
Clearance av docetaksel var ikke endret hos pasienter med mild til moderat væskeretensjon. Data for pasienter med alvorlig væskeretensjon er ikke tilgjengelig.

Kombinasjonsterapi

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

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

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

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

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

Prednison
Ingen effekt av prednison på farmakokinetikken til docetaksel ble observert.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Karsinogentesting av docetaksel er ikke utført.

Docetaksel har vist seg å være gentoksisk ved en aneugen mekanisme i *in vitro* mikronukleus og kromosomaberrasjonstest i CHO-K_1 celler 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 docetaksel.

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Hetteglass med konsentrat:
Polysorbat 80
Sitronsyre.

Hetteglass med fortynningsvæske:
Etanol 95 %
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

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

6.3 Holdbarhet

- 2 år.
- Premiksløsning (ferdig blandet konsentrat og fortynningsvæske): Premiksløsningen inneholder 10 mg/ml docetaksel og bør brukes umiddelbart etter tilberedning. Løsningen har imidlertid vist kjemisk-fysikalsk stabilitet i inntil 8 timer ved lagring i kjøleskap (2-8 °C) eller ved romtemperatur (under 25 °C).
- Infusjonsløsning: Ferdiglaget infusjonsløsning skal brukes innen 4 timer oppbevart ved romtemperatur (under 25 °C).

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares mellom 2 °C og 25 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.
For oppbevaringsbetingelser for fortynnet legemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hver blisterpakning inneholder:
- Et endose hetteglass med konsentrat til infusjonsvæske, og,
- Et endose hetteglass med fortynningsvæske

<u>TAXOTERE 20 mg/0,5 ml konsentrat til infusjonsvæske, hetteglass:</u>

7 ml klart hetteglass, Type 1, med en grønn ”flip-off”-hette.

Hvert hetteglass inneholder 0,5 ml docetaksel 40 mg/ml i polysorbat 80.
(Totalvolum inkludert overskudd: 24,4 mg/0,61 ml). Behovet for et overskuddsvolum er fremkommet under utviklingen av TAXOTERE for å kompensere for volumtapet ved tilberedning av premiksløsningen. Volumtapet skyldes skumdannelse, adhesjon til hetteglassveggene samt restvolum i overføringssprøytene. Overskuddet sørger for at det etter fortynning med hele innholdet av medfølgende fortynningsvæske, kan trekkes ut et volum på minst 2 ml docetakselopppløsning 10 mg/ml. Dette tilsvarer mengden av 20 mg/0,5 ml pr hetteglass, som angitt på pakningen.

<u>Fortynningsvæske, hetteglass:</u>

7 ml klart hetteglass, Type I, med en transparent fargeløs ”flip off”-hette.

Hetteglass med fortynningsvæske inneholder 1,5 ml av en 13 % w/w løsning av etanol 95 % i vann til injeksjonsvæsker (fyllevolum: 1,98 ml). Tilsettes hele innholdet til hetteglasset med TAXOTERE 20 mg/0,5 ml konsentrat, gir dette en premiksløsning med konsentrasjon 10 mg/ml docetaksel.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

TAXOTERE er et cytostatikum og skal som andre potensielt toksiske substanser behandles etter gjeldende forskrifter. Bruk av hansker anbefales.

Hvis TAXOTERE konsentrat, premiksløsning eller infusjonsløsning kommer i kontakt med hud, vask da umiddelbart grundig med såpe og vann.

Hvis TAXOTERE konsentrat, premiksløsning eller infusjonsløsning kommer i kontakt med øyne eller slimhinner, skyll da umiddelbart med rikelige mengder vann.

Forberedelser til den intravenøse administrasjonen

a) Fremstilling av TAXOTERE premiksløsning (docetaksel 10 mg/ml)

Hvis glassene har blitt oppbevart i kjøleskap, må det nødvendige antall hetteglass av TAXOTERE 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 fortynningsvæske, samtidig som glasset holdes skrått.

Injiser hele innholdet i sprøyten inn i det tilhørende hetteglasset med TAXOTERE.

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

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

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

b) Tilberedning av infusjonsoppløsning

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

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

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

Infusjonsoppløsningen blandes godt ved at infusjonsposen vendes for hånd.

Ferdig infusjonsoppløsning med TAXOTERE bør brukes aseptisk innen 4 timer. Infusjonen bør skje ved romtemperatur (under 25 °C) og normale lysforhold.

Som for alle parenterale produkter, skal TAXOTERE 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

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/95/002/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

MT-dato for første gang: 27. november 1995
Siste fornyelse: 24. januar 2006

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

TAXOTERE 80 mg/2 ml konsentrat og væske til infusjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert endose hetteglass med TAXOTERE 80 mg/2 ml konsentrat inneholder docetaksel trihydrat tilsvarende 80 mg vannfri docetaksel. Den viskøse oppløsningen inneholder 40 mg/ml docetaksel (vannfri).

Hjelpestoff med kjent effekt:
Hvert endose hetteglass med løsningsmiddel inneholder 13 % (w/w) etanol 95 % v/v i vann til injeksjonsvæsker (932 mg 95 % v/v 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.
Fortynningsvæsken er en fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Brystkreft

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

- operabel lymfeknutepositiv brystkreft
- operabel lymfeknutenegativ brystkreft

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

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

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

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

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

Ikke-småcellet lungekreft

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

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

Prostatakreft

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

Adenokarsinom i ventrikkel

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

Kreft i hode og hals

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Bruk av docetaksel 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).

Dosering

Ved brystkreft, ikke-småcellet lungekreft, ventrikkelkreft og kreft i hode og hals kan premedisinering i form av peroralt kortikosteroid brukes, som f.eks. deksametason 16 mg daglig (f.eks. 8 mg 2 ganger daglig) i 3 dager med start én dag før administrering av docetaksel, med mindre kortikosteroider er kontraindisert (se pkt. 4.4).
Ved metastatisk kastrasjonsresistent 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 docetaksel (se pkt. 4.4).
Ved metastatisk hormonsensitiv prostatakreft er anbefalt premedisinering deksametason 8 mg peroralt gitt 12 timer, 3 timer og 1 time før infusjon av docetaksel (se pkt. 4.4), uavhengig av samtidig bruk av prednison eller prednisolon.

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

Docetaksel gis som 1-times infusjon hver tredje uke.

Brystkreft
Ved adjuvant behandling av operabel lymfeknutepositiv og lymfeknutenegativ brystkreft, er anbefalt dose docetaksel 75 mg/m^2 gitt én time etter doksorubicin 50 mg/m^2 og cyklofosfamid 500 mg/m^2 hver tredje uke i 6 sykluser. (TAC-regimet) (se også Dosejustering under behandling).
Ved behandling av pasienter med lokalavansert eller metastatisk brystkreft, er anbefalt dose docetaksel 100 mg/m^2 gitt som monoterapi. Ved førstelinjes behandling gis docetaksel 75 mg/m^2 i kombinasjon med doksorubicin (50 mg/m^2).

I kombinasjon med trastuzumab er anbefalt dose docetaksel 100 mg/m^2 gitt hver tredje uke, mens trastuzumab gis ukentlig. I en pivotal studie ble den første infusjonen av docetaksel gitt dagen etter første dose av trastuzumab. Påfølgende doser av docetaksel ble gitt umiddelbart etter fullført infusjon av trastuzumab, såfremt den foregående dosen av trastuzumab ble godt tolerert. For dose og administrering av trastuzumab, se trastuzumab preparatomtale.

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

Ikke-småcellet lungekreft
Hos pasienter som ikke tidligere har fått kjemoterapi for ikke-småcellet lungekreft er anbefalt doseregime docetaksel 75 mg/m^2 umiddelbart fulgt av cisplatin 75 mg/m^2 gitt i løpet av 30-60 minutter. Når tidligere platina-basert kjemoterapi har sviktet er anbefalt dose 75 mg/m^2 gitt som monoterapi.

Prostatakreft
Metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft
Anbefalt dose docetaksel er 75 mg/m^2. Prednison eller prednisolon 5 mg peroralt gis kontinuerlig 2 ganger daglig (se pkt. 5.1).

Metastatisk hormonsensitiv prostatakreft
Anbefalt dose docetaksel er 75 mg/m^2 hver 3. uke i 6 sykluser. Prednison eller prednisolon 5 mg peroralt kan gis kontinuerlig 2 ganger daglig.

Adenokarsinom i ventrikkel
Anbefalt dose docetaksel er 75 mg/m^2 gitt som 1-times infusjon, etterfulgt av cisplatin 75 mg/m^2 gitt som 1- til 3-timers infusjon (begge gis kun ved dag 1), etterfulgt av 5-fluorouracil 750 mg/m^2 gitt som en 24-timers kontinuerlig infusjon hver dag i 5 påfølgende dager med oppstart etter avsluttet cisplatininfusjon. Behandlingen gjentas hver tredje uke. Pasientene må premedisineres med antiemetika og tilstrekkelig hydrering ved administrering av cisplatin. Profylaktisk G-CSF bør gis for å redusere risikoen for hematologisk toksisitet (se også Dosejustering under behandling).

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

- Induksjonsbehandling med kjemoterapi etterfulgt av radioterapi (TAX 323)
  For induksjonsbehandling av inoperabel lokalt avansert plateepitelkarsinom i hode og hals (SCCHN), er anbefalt dose docetaksel 75 mg/m^2 gitt som 1-times infusjon, etterfulgt av cisplatin 75 mg/m^2 gitt i løpet av 1 time, på dag 1, etterfulgt av 5-fluorouracil som en kontinuerlig infusjon med 750 mg/m^2 daglig i fem dager. Dette regimet administreres hver tredje uke i fire sykluser. Etter kjemoterapi bør pasientene få radioterapi

- Induksjonsbehandling med kjemoterapi etterfulgt av kjemoradioterapi (TAX 324)
  For induksjonsbehandling av pasienter med lokalavansert (teknisk inoperabel, lav sannsynlighet for kirurgisk helbredelse, og med målsetting om organbevaring) plateepitelkarsinom i hode og hals (SCCHN), er anbefalt dose docetaksel 75 mg/m^2 gitt som 1-times intravenøs infusjon første dag, etterfulgt av cisplatin 100 mg/m^2 infusjon gitt i løpet av 30 minutter til 3 timer, etterfulgt av 5-fluorouracil som en kontinuerlig infusjon med 1000 mg/m^2/dag fra dag 1 til dag 4. Dette regimet administreres hver tredje uke i 3 sykluser. Etter kjemoterapi bør pasientene få kjemoradioterapi

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

Dosejustering under behandling:

Generelt
Docetaksel bør gis ved antall nøytrofile granulocytter ≥ 1,5 × 10^9/l. Hos pasienter med enten febril nøytropeni, antall nøytrofile granulocytter < 0,5 × 10^9/l i mer enn en uke, alvorlige eller kumulative hudreaksjoner eller alvorlig perifer nevropati under docetakselbehandling, reduseres dosen fra 100 mg/m^2 til 75 mg/m^2 eller fra 75 til 60 mg/m^2. Hvis pasienten fortsetter å vise disse reaksjoner ved 60 mg/m^2, bør behandlingen avbrytes.

Adjuvant behandling ved brystkreft
Primærprofylakse med G-CSF skal vurderes hos pasienter som får adjuvant behandling mot brystkreft med docetaksel, doksorubicin og cyklofosfamid (TAC). Pasienter som får febril nøytropeni og/eller nøytropen infeksjon skal få redusert docetakseldosen til 60 mg/m^2 i alle påfølgende sykluser (se pkt. 4.4 og 4.8). Pasienter som opplever grad 3 eller 4 stomatitt, skal få redusert dosen til 60 mg/m^2.

I kombinasjon med cisplatin
For pasienter som initialt har fått docetaksel 75 mg/m^2 i kombinasjon med cisplatin og hvor nadir for trombocytter under tidligere kurer var < 25 × 10^9/l, eller hos pasienter som fikk febrile nøytropenier eller alvorlige toksiske reaksjoner av ikke-hematologisk årsak, skal dosen av docetaksel i påfølgende behandlingssykluser reduseres til 65 mg/m^2. For dosejustering av cisplatin, se korresponderende preparatomtale.

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

For dosejustering av trastuzumab, se egen preparatomtale.

I kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil
Hvis en episode med febril nøytropeni, langvarig nøytropeni eller infeksjoner som følge av nøytropeni oppstår til tross for at G-CSF gis, skal docetakseldosen reduseres fra 75 til 60 mg/m^2. Hvis påfølgende episoder med komplisert nøytropeni oppstår, skal docetakseldosen reduseres fra 60 til 45 mg/m^2. Ved trombocytopeni Grad 4 skal docetakseldosen reduseres fra 75 til 60 mg/m^2. Nye sykluser med docetaksel bør ikke gis før antall nøytrofile er økt til > 1500 celler/mm^3 og antall blodplater er økt til > 100 000 celler/mm^3. Behandlingen skal avsluttes hvis de toksiske effektene vedvarer (se pkt. 4.4).

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

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

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

Se de respektive produsenters preparatomtale for dosejusteringer av cisplatin og 5-fluorouracil.

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

Spesielle pasientgrupper:

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

Pediatrisk populasjon
Sikkerhet og effekt av TAXOTERE ved nasofaryngealt karsinom hos barn i alderen fra 1 måned til 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det er ikke klinisk relevant med pediatrisk bruk av TAXOTERE for indikasjonene brystkreft, ikke-småcellet lungekreft, prostatakreft, magekarsinom og hode og halskreft, ikke inkludert type II og III lavt differensiert nasofaryngealt karsinom.

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

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

4.3 Kontraindikasjoner

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

Docetaksel skal ikke brukes hos pasienter med nøytrofile granulocytter lavere enn 1,5 × 10^9/l.

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

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ved brystkreft og ikke-småcellet lungekreft kan premedisinering bestående av perorale kortikosteroider (dersom ikke kontraindisert), for eksempel deksametason 16 mg daglig (f.eks. 8 mg

2 ganger daglig) i 3 dager med start én dag før docetaksel, 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 docetaksel (se pkt. 4.2).

Hematologi

Nøytropeni er den hyppigst forekommende bivirkningen av docetaksel. Nadir for antall nøytrofile inntreffer etter en mediantid på 7 dager, men dette intervallet kan være kortere hos pasienter som tidligere har fått tung behandling. Hyppige kontroller av hematologisk blodstatus (blodceller) anbefales under docetakselbehandling. Ny behandlingskur kan gis når antall nøytrofile igjen er $\geq 1{,}5 \times 10^9$/l (se pkt. 4.2).

Ved uttalt nøytropeni under docetakselbehandling ($< 0{,}5 \times 10^9$/l med varighet på syv dager eller mer), anbefales dosereduksjon i kommende behandlingssykler eller adekvat symptomatisk behandling (se pkt. 4.2).

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

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

Gastrointestinale reaksjoner

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

Hypersensitivitetsreaksjoner

Pasientene bør overvåkes nøye, spesielt under første og andre infusjon av docetaksel, på grunn av risiko for hypersensitivitetsreaksjoner som kan 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 docetakselbehandlingen, samt igangsetting av adekvate behandlingstiltak. Pasienter som har utviklet alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner, må ikke gis nye behandlingssykler med docetaksel.
Pasienter som tidligere har fått alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner etter paklitaksel kan stå i fare for å utvikle hypersensitivitetsreaksjoner mot docetaksel, også mer alvorlig hypersensitivitesreaksjon. Disse pasientene må følges opp nøye ved start av docetakselbehandling.

Hudreaksjoner

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

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

Væskeretensjon

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

Respiratoriske lidelser

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

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Pasienter behandlet med docetaksel 100 mg/m^2 som monoterapi, og som har serum transaminaser (ALAT og/eller ASAT) > 1,5 ganger øvre normalverdi og samtidig serum alkalisk fosfatase > 2,5 ganger øvre normalverdi, har økt risiko for å utvikle alvorlige bivirkninger. Dette innbefatter behandlingsrelatert død, herunder sepsis og potensielt fatale gastrointestinale blødninger, videre febril nøytropeni, infeksjoner, trombocytopeni, stomatitt og asteni. Anbefalt dose docetaksel er derfor 75 mg/m^2 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 docetaksel 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 docetaksel skal ikke gis med mindre det er strengt indisert.
Det foreligger ingen data for pasienter med nedsatt leverfunksjon ved docetaksel gitt i kombinasjonsregimer for de andre indikasjonene.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

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

Nervesystemet

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

Hjertetoksisitet

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

Pasienter som er kandidater for behandling med docetaksel i kombinasjon med trastuzumab, må utredes med hensyn til hjertefunksjon før behandlingsstart. Videre må hjertefunksjonen overvåkes

under behandling (f.eks. hver tredje måned) for å identifisere pasienter som kan utvikle hjerteproblemer. For ytterligere detaljer, se egen preparatomtale for trastuzumab.

Ventrikulær arytmi inkludert ventrikulær takykardi (noen ganger fatalt) er observert hos pasienter behandlet med docetaksel i kombinasjoner inkludert doksorubicin, 5-fluorouracil og/eller cyklofosfamid (se pkt. 4.8).
Det anbefales å utrede hjertefunksjonen før behandlingsstart.

Øyesykdommer

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

Nye primære maligniteter

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

Tumorlysesyndrom

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

Annet

Kvinner i fertil alder må bruke antikonsepsjon under behandling og i 2 måneder etter avsluttet behandling med docetaksel. Menn må bruke antikonsepsjon under behandling og i minst 4 måneder etter avsluttet behandling med docetaksel (se pkt. 4.6).

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

Ytterligere forsiktighetsregler ved adjuvant behandling av brystkreft

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

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

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

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

Eldre

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

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

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

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

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder 13 % (w/w) 95 % v/v etanol (alkohol), dvs. opp til 932 mg 95 % v/v etanol per hetteglass med oppløsningsvæske, tilsvarende 23 ml øl eller 9,5 ml vin.

Skadelig for personer som har alkoholproblemer.
Tas hensyn til hos gravide og ammende kvinner, barn og høyrisikogrupper som pasienter med leversykdom eller epilepsi.

Mengden alkohol i dette legemidlet kan påvirke pasientens evne til å kjøre bil eller bruke maskiner (se pkt. 4.7).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Mengden av alkohol i dette legemidlet kan endre effekten av andre legemidler.
In vitro studier har vist at metabolismen av docetaksel kan modifiseres ved samtidig administrasjon av legemidler som induserer, hemmer eller metaboliseres via cytokrom P450-3A, som for eksempel cyklosporin, ketokonazol og erytromycin. Forsiktighet skal derfor utvises ved samtidig behandling med docetaksel og slike legemidler på grunn av risiko for betydelig interaksjon.

I kombinasjon med CYP3A4-hemmere kan forekomsten av bivirkninger ved bruk av docetaksel øke pga. redusert metabolisme. Hvis samtidig bruk av en sterk CYP3A4-hemmer (f.eks. ketokonazol, itrakonazol, klaritromycin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakinavir, telitromycin og vorikonazol) ikke kan unngås, kreves nøye klinisk oppfølging, og justering av docetakseldosen kan være nødvendig under behandling med sterke CYP3A4-hemmere (se pkt. 4.4). I en farmakokinetisk studie med 7 pasienter førte samtidig administrering av docetaksel og den sterke CYP3A4-hemmeren ketokonazol til en signifikant reduksjon i clearance av docetaksel på 49 %.
Farmakokinetikken til docetaksel i nærvær av prednison ble undersøkt hos pasienter med metastatisk prostatakreft. Docetaksel metaboliseres via CYP3A4, og prednison er en kjent induktor av dette enzymet. Ingen signifikant effekt av prednison på farmakokinetikken til docetaksel ble sett.

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder / Prevensjon hos menn og kvinner

Kvinner i fertil alder og menn som får docetaksel skal rådes til å unngå å bli gravide, og ikke gjøre en kvinne gravid, samt informere behandlende lege umiddelbart om dette skjer.

På grunn av risiko for gentoksisitet ved bruk av docetaksel (se pkt. 5.3), skal kvinner i fertil alder bruke sikker prevensjon skal benyttes under behandling og i minst 2 måneder etter avsluttet behandling med docetaksel. Menn må bruke sikker prevensjon under behandling og i minst 4 måneder etter avsluttet behandling med docetaksel.

Graviditet

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

Amming

Docetaksel 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 docetaksel pågår.

Fertilitet

Dyrestudier har vist at docetaksel kan påvirke mannlig fertilitet (se pkt. 5.3). Menn som behandles med docetaksel må oppsøke informasjon om lagring av sæd før behandling.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Mengden alkohol i dette legemidlet og bivirkningene av legemidlet kan påvirke pasientens evne til å kjøre bil eller bruke maskiner (se pkt. 4.4 og 4.8). Pasienter bør derfor advares om den mulige

betydningen mengden alkohol og bivirkningene av dette legemidlet kan ha på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner, og frarådes å kjøre bil eller bruke maskiner dersom de opplever disse bivirkningene under behandling.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen gjeldende for alle indikasjoner

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

- 1312 hhv. 121 pasienter som fikk 100 mg/m^2 hhv. 75 mg/m^2 docetaksel som monoterapi.
- 258 pasienter som fikk docetaksel i kombinasjon med doksorubicin.
- 406 pasienter som fikk docetaksel i kombinasjon med cisplatin.
- 92 pasienter som fikk docetaksel i kombinasjon med trastuzumab.
- 255 pasienter som fikk docetaksel i kombinasjon med kapecitabin.
- 332 pasienter (TAX327) som fikk docetaksel i kombinasjon med prednison eller prednisolon (klinisk viktige behandlingsrelaterte bivirkninger er oppført).
- 1276 pasienter (744 og 532 i hhv. TAX 316 og GEICAM 9805) som fikk docetaksel i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosfamid (klinisk viktige behandlingsrelaterte bivirkninger er oppført).
- 300 pasienter med adenokarsinom i ventrikkelen (221 pasienter i fase III og 79 pasienter i fase II) som ble behandlet med docetaksel i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil (klinisk viktige bivirkninger som er relatert til behandlingen er beskrevet).
- 174 og 251 hode-halskreftpasienter som ble behandlet med docetaksel i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil (klinisk viktige bivirkninger som er relatert til behandlingen er beskrevet).
- 545 pasienter (STAMPEDE-studien) som fikk docetaksel i kombinasjon med prednison eller prednisolon og ADT.

Disse bivirkningene er beskrevet ved bruk av NCI Common Toxicity Criteria (grad 3 = G3; grad 3-4 = G3/4; grad 4 = G4), og COSTART- og MedDRA-termene. Frekvensene er definert som: svært vanlige (> 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100), sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000), svært sjeldne (< 1/10 000); ukjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

De vanligst rapporterte bivirkningene av TAXOTERE gitt alene er: nøytropeni (reversibel og ikke kumulativ; nadir inntraff etter en mediantid på 7 dager, mens median varighet av alvorlig nøytropeni (< 500 celler/mm^3) var 7 dager), anemi, alopesi, kvalme, brekninger, stomatitt, diaré og asteni. Alvorligheten av bivirkningene av TAXOTERE vil muligens øke når TAXOTERE 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 TAXOTERE monoterapi.

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

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

Følgende bivirkninger observeres ofte ved bruk av docetaksel:

Forstyrrelser i immunsystemet

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

Nevrologiske sykdommer

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

Hud- og underhudssykdommer

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

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

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

Bivirkningstabell for TAXOTERE 100 mg/m^2 som monoterapi ved brystkreft

MedDRA Organklassesystem	**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		

MedDRA Organklassesystem	**Svært vanlige bivirkninger**	**Vanlige bivirkninger**	**Mindre vanlige bivirkninger**
Nevrologiske sykdommer	Perifer sensorisk nevropati (G3: 4,1 %); perifer motorisk nevropati (G3/4: 4 %); smaksforstyrrelser (alvorlig 0,07 %)		
Hjertesykdommer		Arytmier (G3/4: 0,7 %)	Hjertesvikt
Karsykdommer		Hypotensjon; hypertensjon; blødninger	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné (alvorlig 2,7 %)		
Gastrointestinale sykdommer	Stomatitt (G3/4: 5,3 %); diaré (G3/4: 4 %); kvalme (G3/4: 4 %); oppkast (G3/4: 3 %)	Obstipasjon (alvorlig 0,2 %); abdominale smerter (alvorlig 1 %); gastrointestinal blødning (alvorlig 0,3 %)	Øsofagitt (alvorlig: 0,4 %)
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi; hudreaksjoner (G3/4: 5,9 %); neglforandringer (alvorlig 2,6 %)		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi (alvorlig 1,4 %)	Artralgi	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Væskeretensjon (alvorlig: 6,5 %); asteni (alvorlig 11,2 %); smerter	Reaksjoner på infusjonsstedet; brystsmerter uten relasjon til hjerte (alvorlig 0,4 %)	
Undersøkelser		G3/4 Økt bilirubin i blod (< 5 %); G3/4 økt alkalisk fosfatase i blod (< 4 %); G3/4 økt ASAT (< 3 %); G3/4 økt ALAT (< 2 %)	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger for TAXOTERE 100 mg/m^2 monoterapi ved brystkreft

Sykdommer i blod eller lymfatiske organer
Sjeldne: blødninger assosiert med G3/4 trombocytopeni.

Nevrologiske sykdommer
Data fra pasienter behandlet med docetaksel 100 mg/m^2 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/m^2 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/m^2) sammenlignet med pasienter som ikke fikk premedikasjon (median kumulativ dose: 489,7 mg/m^2). Tidlig inntreden av væskeretensjon er imidlertid rapportert hos enkelte pasienter.

Bivirkningstabell for TAXOTERE 75 mg/m^2 som monoterapi ved ikke-småcellet lungekreft

MedDRA Organklassesystem	**Svært vanlige bivirkninger**	**Vanlige bivirkninger**
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjoner (G3/4: 5 %)	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni (G4: 54,2 %); anemi (G3/4: 10,8 %); trombocytopeni (G4: 1,7 %)	Febril nøytropeni
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet (ingen alvorlig)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi	
Nevrologiske sykdommer	Perifer sensorisk nevropati (G3/4: 0,8 %)	Perifer motorisk nevropati (G3/4: 2,5 %)
Hjertesykdommer		Arytmier (ingen alvorlig)
Karsykdommer		Hypotensjon
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme (G3/4: 3,3 %); stomatitt (G3/4: 1,7 %); oppkast (G3/4: 0,8 %); diaré (G3/4: 1,7 %)	Obstipasjon
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi; Hudreaksjoner (G3/4: 0,8 %)	Neglforandringer (alvorlig 0,8 %)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Myalgi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni (alvorlig 12,4 %); væskeretensjon (alvorlig 0,8 %); Smerter	
Undersøkelser		G3/4 Økt bilirubin i blod(< 2 %)

Bivirkningstabell for TAXOTERE 75 mg/m^2 i kombinasjon med doksorubicin ved brystkreft

MedDRA Organklassesystem	**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 %)		

MedDRA Organklassesystem	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger	Mindre vanlige bivirkninger
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet (G3/4: 1,2 %)	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Anoreksi	
Nevrologiske sykdommer	Perifer sensorisk nevropati (G3: 0,4 %)	Perifer motorisk nevropati (G3/4: 0,4 %)	
Hjertesykdommer		Hjertesvikt; arytmi (ingen alvorlig)	
Karsykdommer			Hypotensjon
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme (G3/4: 5 %); stomatitt (G3/4: 7,8 %); diaré (G3/4: 6,2 %); oppkast (G3/4: 5 %); obstipasjon		
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi; neglforandringer (alvorlig 0,4 %); Hudreaksjoner (ingen alvorlig)		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Myalgi	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni (alvorlig 8,1 %); væskeretensjon (alvorlig 1,2 %); smerter	Reaksjoner på infusjonsstedet	
Undersøkelser		G3/4 Økt bilirubin i blod (< 2,5 %); G3/4 økt alkalisk fosfatase i blod (< 2,5 %)	G3/4 Økt ASAT (< 1 %); G3/4 økt ALAT (< 1 %)

Bivirkningstabell for TAXOTERE 75 mg/m^2 i kombinasjon med cisplatin ved ikke-småcellet lungekreft

MedDRA Organklassesystem	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger	Mindre vanlige bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjon (G3/4: 5,7 %)		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni (G4: 51,5 %); anemi (G3/4: 6,9 %); trombocytopeni (G4: 0,5 %)	Febril nøytropeni	
Forstyrrelser i immunsystemet	Hypersensitivitet (G3/4: 2,5 %)		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi		

MedDRA Organklassesystem	**Svært vanlige bivirkninger**	**Vanlige bivirkninger**	**Mindre vanlige bivirkninger**
Nevrologiske sykdommer	Perifer sensorisk nevropati (G3: 3,7 %); perifer motorisk nevropati (G3/4: 2 %)		
Hjertesykdommer		Arytmi (G3/4: 0,7 %)	Hjertesvikt
Karsykdommer		Hypotensjon (G3/4: 0,7 %)	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme (G3/4: 9,6 %); oppkast (G3/4: 7,6 %); diaré (G3/4: 6,4 %); stomatitt (G3/4: 2 %)	Obstipasjon	
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi; neglforandringer (alvorlig 0,7 %); hudreaksjoner (G3/4: 0,2 %)		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi (alvorlig 0,5 %)		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni (alvorlig 9,9 %); væskeretensjon (alvorlig 0,7 %); feber (G3/4: 1,2 %)	Reaksjoner på infusjonsstedet; Smerter	
Undersøkelser		G3/4 Økt bilirubin i blod (2,1 %); G3/4 økt ALAT (1,3 %)	G3/4 Økt ASAT (0,5 %); G3/4 økt alkalisk fosfatase i blod (0,3 %)

Bivirkningstabell for TAXOTERE 100 mg/m^2 i kombinasjon med trastuzumab ved brystkreft

MedDRA Organklassesystem	**Svært vanlige bivirkninger**	**Vanlige bivirkninger**
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni (G3/4: 32 %); febril nøytropeni (inkluderer nøytropeni assosiert med feber og bruk av antibiotika) eller nøytropen sepsis	
Stoffskifte –og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi	
Psykiatriske lidelser	Insomni	
Nevrologiske sykdommer	Parestesier; hodepine; smaksforstyrrelser; hypoestesier	
Øyesykdommer	Økt tårevæskeutskillelse; konjunktivitt	
Hjertesykdommer		Hjertesvikt
Karsykdommer	Lymfødem	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Neseblødning; smerter i svelg og strupe; nasofaryngitt; dyspné; Hoste; rennende nese	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme; diaré; oppkast; obstipasjon; stomatitt; dyspepsi; abdominale smerter	

MedDRA Organklassesystem	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger
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 TAXOTERE 100 mg/m^2 i kombinasjon med trastuzumab ved brystkreft

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

Sykdommer i blod og lymfatiske organer
Svært vanlige: Pasienter som fikk både trastuzumab og docetaksel hadde økt hematologisk toksisitet sammenlignet med pasienter som kun fikk docetaksel (grad 3/4 nøytropeni 32 % henholdsvis 22 % ifølge NCI-CTC kriteriene). Dette er trolig et underestimat siden 100 mg/m^2 docetaksel som monoterapi er kjent å gi nøytropeni hos 97 % av pasientene, 76 % grad 4, basert på blodverdier etter nadir. Insidensen av febril nøytropeni/nøytropen sepsis var også økt hos pasienter med trastuzumab pluss docetaksel (23 % vs. 17 % hos pasienter behandlet med docetaksel alene).

Bivirkningstabell for TAXOTERE 75 mg/m^2 i kombinasjon med kapecitabin ved brystkreft

MedDRA Organklassesystem	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; munntørrhet

MedDRA Organklassesystem	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger
Hud- og underhudssykdommer	Hånd-fot syndrom (G3/4: 24 %) alopesi (G3/4: 6 %); neglforandringer (G3/4: 2 %)	Dermatitt; erytematøst utslett (G3/4: < 1 %); misfarging av negl; løsning av negler (G3/4: 1 %)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi (G3/4: 2 %); artralgi (G3/4: 1 %)	Smerter i ekstremitetene (G3/4: < 1 %); ryggsmerter (G3/4: 1 %);
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni (G3/4: 3 %); feber (G3/4: 1 %); tretthet/svakhet (G3/4: 5 %); perifert ødem (G3/4: 1 %);	Letargi; smerter
Undersøkelser		Vektreduksjon; G3/4 økt bilirubin i blod (9 %)

Bivirkningstabell for TAXOTERE 75 mg/m^2 i kombinasjon med prednison eller prednisolon ved metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft

MedDRA Organklassesystem	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger
Infeksiøse eller parasittære sykdommer	Infeksjon (G3/4: 3,3 %)	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni (G3/4: 32 %); anemi (G3/4: 4,9 %)	Trombocytopeni; (G3/4: 0,6 %); febril nøytropeni
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet (G3/4: 0,6 %)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi (G3/4: 0,6 %)	
Nevrologiske sykdommer	Perifer sensorisk nevropati (G3/4: 1,2 %); smaksforstyrrelser (G3/4: 0 %)	Perifer motorisk nevropati (G3/4: 0 %)
Øyesykdommer		Økt tårevæskeutskillelse (G3/4: 0,6 %)
Hjertesykdommer		Nedsatt venstre ventrikkelfunksjon (G3/4: 0,3 %)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Neseblødning (G3/4: 0 %); dyspné (G3/4: 0,6 %); hoste (G3/4: 0 %)
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme (G3/4: 2,4 %); diaré (G3/4: 1,2 %); stomatitt/faryngitt (G3/4: 0,9 %); oppkast (G3/4: 1,2 %)	
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi; neglforandringer (ingen alvorlig)	Utslett med hudavflassing (G3/4: 0,3 %)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Artralgi (G3/4: 0,3 %); myalgi (G3/4: 0,3 %)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Tretthet (G3/4: 3,9 %); væskeretensjon (alvorlig 0,6 %)	

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

MedDRA Organklassesystem	**Svært vanlige bivirkninger**	**Vanlige bivirkninger**
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni (G3-4: 12 %) Anemi Febril nøytropeni (G3-4: 15 %)	
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet (G3-4: 1 %)
Endokrine sykdommer		Diabetes (G3-4: 1 %)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Anoreksi
Psykiatriske lidelser	Insomni (G3: 1 %)	
Nevrologiske sykdommer	Perifer sensorisk nevropati (≥G3: 2 %)[a] Hodepine	Svimmelhet
Øyesykdommer		Uklart syn
Hjertesykdommer		Hypotensjon (G3: 0 %)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné (G3: 1 %) Hoste (G3: 0 %) Øvre luftveisinfeksjon (G3: 1 %)	Faryngitt (G3: 0 %)
Gastrointestinale sykdommer	Diaré (G3: 3 %) Stomatitt (G3: 0 %) Forstoppelse (G3: 0 %) Kvalme (G3: 1 %) Dyspepsi Abdominale smerter (G3: 0 %) Flatulens	Oppkast (G3: 1 %)
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi (G3: 3 %)[a] Neglforandringer (G3: 1 %)	Utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Letargi (G3-4: 2 %) Influensalignende symptomer (G3: 0 %) Asteni (G3: 0 %) Væskeretensjon	Feber (G3: 1 %) Oral candidose Hypokalsemi (G3: 0 %) Hypofosfatemi (G3-4: 1 %) Hypokalemi (G3: 0 %)

[a]Fra GETUG AFU15-studien

Bivirkningstabell ved brystkreft for adjuvant behandling med TAXOTERE 75 mg/m^2 i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosfamid hos pasienter med lymfeknutepositiv (TAX 316) og lymfeknutenegativ (GEICAM 9805) brystkreft – samlede data

MedDRA Organklassesystem	**Svært vanlige bivirkninger**	**Vanlige bivirkninger**	**Mindre vanlige bivirkninger**
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjon (G3/4: 2,4 %); nøytropen infeksjon (G3/4: 2,6 %)		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Anemi (G3/4: 3 %); nøytropeni (G3/4: 59,2 %); trombocytopeni (G3/4: 1,6 %); febril nøytropeni (G3/4: ikke relevant)		
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet (G3/4: 0,6 %)	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi (G3/4: 1,5 %)		
Nevrologiske sykdommer	Smaksforstyrrelser (G3/4: 0,6 %); perifer sensorisk nevropati (G3/4: < 0,1 %)	Perifer motorisk nevropati (G3/4: 0 %);	Synkope (G3/4: 0 %) Nevrotoksisitet (G3/4: 0 %); Somnolens (G3/4:0 %)
Øyesykdommer	Konjunktivitt (G3/4: < 0,1 %)	Økt tårevæskeutskillelse (G3/4: < 0,1 %);	
Hjertesykdommer		Arytmi (G3/4: 0,2 %)	
Karsykdommer	Hetetokter (G3/4: 0,5 %)	Hypotensjon (G3/4: 0 %) Flebitt (G3/4: 0 %);	lymfødem (G3/4: 0 %)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Hoste (G3/4: 0 %)	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme (G3/4: 5,0 %); stomatitt (G3/4: 6,0 %); oppkast (G3/4: 4,2 %); diaré (G3/4: 3,4 %); obstipasjon (G3/4: 0,5 %)	Abdominale smerter (G3/4: 0,4 %)	
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi (vedvarende: < 3 %); hudreaksjoner (G3/4: 0,6 %); neglforandringer (G3/4: 0,4 %)		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi (G3/4: 0,7 %); artralgi (G3/4: 0,2 %)		
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Amenoré (G3/4: ikke relevant)		

MedDRA Organklassesystem	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger	Mindre vanlige bivirkninger
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni (G3/4: 10,0 %); feber (G3/4: ikke relevant); perifert ødem (G3/4: 0,2 %)		
Undersøkelser		Vektøkning (G3/4; 0 %); Vekttap (G3/4: 0,2 %)	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger for adjuvant behandling med TAXOTERE 75 mg/m^2 i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosfamid hos pasienter med lymfeknutepositiv (TAX 316) og lymfeknutenegativ (GEICAM 9805) brystkreft

Nevrologiske sykdommer
I TAX316-studien oppsto perifer sensorisk nevropati under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden hos 84 pasienter (11,3 %) i TAC-armen og 15 pasienter (2 %) i FAC-armen. Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølging i 8 år) vedvarte perifer sensorisk nevropati hos 10 pasienter (1,3 %) i TAC-armen og 2 pasienter (0,3 %) i FAC-armen.
I GEICAM 9805-studien oppsto perifer sensorisk nevropati under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden hos 10 pasienter (1,9 %) i TAC-armen og 4 pasienter (0,8 %) i FAC-armen. Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølging i 10 år og 5 måneder) vedvarte perifer sensorisk nevropati hos 3 pasienter (0,6 %) i TAC-armen og 1 pasient (0,2 %) i FAC-armen.

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

Hud- og underhudssykdommer
I TAX316-studien ble alopesi som vedvarte inn i oppfølgingsperioden etter avsluttet kjemoterapi rapportert hos 687 av 744 TAC-pasienter (92,3 %) og 645 av 736 FAC-pasienter (87,6 %).
Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 8 år) ble alopesi fremdeles observert hos 29 TAC-pasienter (3,9 %) og 16 FAC-pasienter (2,2 %).
I GEICAM 9805-studien ble alopesi som oppsto under behandlingsperioden og vedvarte inn i oppfølgingsperioden observert som pågående hos 49 pasienter (9,2 %) i TAC-armen og 35 pasienter (6,7 %) i FAC-armen. Alopesi relatert til studielegemiddel startet eller ble forverret i løpet av oppfølgingsperioden hos 42 pasienter (7,9 %) i TAC-armen og 30 pasienter (5,8 %) i FAC-armen. Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 10 år og 5 måneder) vedvarte alopesi hos 3 pasienter (0,6 %) i TAC-armen og 1 pasient (0,2 %) i FAC-armen.

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

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

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

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet
I TAX316-studien ble perifert ødem som oppsto under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden etter avsluttet kjemoterapi observert hos 119 av 744 TAC-pasienter (16,0 %) og 23 av 736 FAC-pasienter (3,1 %). Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 8 år) var perifert ødem fortsatt vedvarende hos 19 TAC-pasienter (2,6 %) og 4 FAC-pasienter (0,5 %).
I TAX316-studien ble lymfødem som oppsto under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden etter avsluttet kjemoterapi observert hos 11 av 744 TAC-pasienter (1,5 %) og 1 av 736 FAC-pasienter (0,1 %). Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 8 år) ble vedvarende lymfødem observert hos 6 TAC-pasienter (0,8 %) og 1 FAC-pasient (0,1 %).
I TAX316-studien ble asteni som oppsto under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden etter avsluttet kjemoterapi observert hos 236 av 744 TAC-pasienter (31,7 %) og 180 av 736 FAC-pasienter (24,5 %). Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 8 år) ble vedvarende asteni observert hos 29 TAC-pasienter (3,9 %) og 16 FAC-pasienter (2,2 %).

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

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

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

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

	Uten primær G-CSF-profylakse (n = 111) n (%)	**Med primær G-CSF-profylakse (n = 421) n (%)**
Nøytropeni (grad 4)	104 (93,7)	135 (32,1)
Febril nøytropeni	28 (25,2)	23 (5,5)

	Uten primær G-CSF-profylakse (n = 111) n (%)	**Med primær G-CSF-profylakse (n = 421) n (%)**
Nøytropen infeksjon	14 (12,6)	21 (5,0)
Nøytropen infeksjon (grad 3-4)	2 (1,8)	5 (1,2)

Bivirkningstabell for TAXOTERE 75 mg/m^2 i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil ved adenokarsinom i ventrikkelen

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

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger for TAXOTERE 75 mg/m^2 i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil ved adenokarsinom i ventrikkelen

Sykdommer i blod og lymfatiske organer
Febril nøytropeni og infeksjon som følge av nøytropeni oppstod i respektivt 17,2 % og 13,5 % av pasientene, uavhengig om G-CSF ble gitt. G-CSF ble brukt som sekundærprofylakse hos 19,3 % av pasientene (10,7 % av syklusene). Febril nøytropeni og nøytropene infeksjoner oppstod i respektivt 12,1 % og 3,4 % av pasientene når G-CSF ble gitt profylaktisk, og hos 15,6 % og 12,9 % av

pasientene uten profylaktisk behandling med G-CSF (se pkt. 4.2).

Bivirkningstabell for TAXOTERE 75 mg/m^2 i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil ved hode- og halskreft:

- Induksjonskjemoterapi etterfulgt av radioterapi (TAX 323)

MedDRA Organklassesystem	**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 %)	

MedDRA Organklassesystem	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger	Mindre vanlige bivirkninger
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Letargi (G3/4: 3,4 %) Feber (G3/4: 0,6 %); Væskeretensjon; Ødem		
Undersøkelser		Vektøkning	

- Induksjonskjemoterapi etterfulgt av kjemoradioterapi (TAX 324)

MedDRA Organklassesystem	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	

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

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

Forstyrrelser i immunsystemet
Noen tilfeller av anafylaktiske sjokk, av og til fatale, har blitt rapportert.
Hypersensitivitetsreaksjoner (frekvens ikke kjent) har blitt rapportert med docetaksel hos pasienter som tidligere har fått hypersensitivitetsreaksjoner mot paklitaksel.

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

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

Sykdommer i øre og labyrint
Sjeldne tilfeller av ototoksisitet, hørselssykdommer og/eller svekket hørsel er blitt rapportert.

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

Karsykdommer
Venøs tromboemboli er rapportert i sjeldne tilfeller.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum
Akutt 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 enterokolitt, inkludert kolitt, iskemisk kolitt og nøytropen enterokolitt, er rapportert med potensielt fatalt utfall (frekvens er ikke kjent).
Sjeldne tilfeller av dehydrering er rapportert som følge av gastrointestinale bivirkninger, inkludert enterokolitt og gastrointestinal perforasjon.
Sjeldne tilfeller av ileus og intestinal obstruksjon har vært rapportert.

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

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

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

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

Væskeretensjon har ikke vært ledsaget av akutte episoder med oliguri eller hypotensjon. Dehydrering og lungeødem er rapportert i sjeldne tilfeller.

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

Sykdommer i muskler og skjelett
Myositt har blitt rapportert med docetaksel (frekvens ikke kjent).

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

4.9 Overdosering

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

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

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

Farmakodynamiske effekter

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

Klinisk effekt og sikkerhet

Brystkreft

TAXOTERE i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosfamid: adjuvant behandling

Pasienter med operabel lymfeknutepositiv brystkreft (TAX 316)

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

Avsluttende analyse ble utført med en faktisk gjennomsnittlig oppfølgingstid på 96 måneder. Signifikant forlenget sykdomsfri overlevelse ble påvist i TAC-armen sammenlignet med FAC-armen.

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

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

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

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

*en hasard ratio < 1 indikerer at TAC er forbundet med forlenget sykdomsfri overlevelse og total overlevelse sammenlignet med FAC

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

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

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

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

pasienter 16,5 % redusert risiko for tilbakefall sammenlignet med de som ble behandlet med FAC (hasard ratio = 0,84, 95 % KI (0,65-1,08), p = 0,1646). DFS-dataene var ikke statistisk signifikante, men viste en positiv trend i favør av TAC.

Ved median oppfølgingstid på 77 måneder var total overlevelse lenger i TAC-armen, hvor TAC-behandlede pasienter hadde en 24 % reduksjon i risiko for død sammenlignet med FAC (hasard ratio = 0,76, 95 % KI (0,46-1,26, p = 0,29). Fordelingen av total overlevelse var imidlertid ikke signifikant forskjellig mellom de 2 gruppene.
Ved median oppfølgingstid på 10 år og 5 måneder hadde TAC-behandlede pasienter 9 % redusert risiko for død sammenlignet med de som ble behandlet med FAC (hasard ratio = 0,91, 95 % KI (0,63-1,32)). Overlevelsesraten var 93,7 % i TAC-armen og 91,4 % i FAC-armen etter 8-års oppfølging, og 91,3 % i TAC-armen og 89 % i FAC-armen etter 10-års oppfølging.

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

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

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

Undergruppering av pasienter	**Antall pasienter i TAC-gruppen**	**Sykdomsfri overlevelse**	
		Hasard ratio*	**95 % KI**
Total	539	0,68	0,49-0,93
Alderskategori 1			
< 50 år	260	0,67	0,43-1,05
≥ 50 år	279	0,67	0,43-1,05
Alderskategori 2			
< 35 år	42	0,31	0,11-0,89
≥ 35 år	497	0,73	0,52-1,01
Hormonreseptor status			
Negativ	195	0,7	0,45-1,1
Positiv	344	0,62	0,4-0,97
Tumorstørrelse			
≤ 2 cm	285	0,69	0,43-1,1
> 2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Histologisk grad			
Grad 1 (inkluderer ikke-vurderte grader)	64	0,79	0,24-2,6
Grad 2	216	0,77	0,46-1,3
Grad 3	259	0,59	0,39-0,9
Menopausestatus			
Pre-menopausal	285	0,64	0,40-1
Post-menopausal	254	0,72	0,47-1,12

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

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

	TAC	**FAC**	**Hasard ratio (TAC/FAC)**	
Undergrupper	(n = 539)	(n = 521)	(95 % KI)	**p-verdi**
Oppfyller krav for kjemoterapi[a]				

Nei	18/214 (8,4 %)	26/227 (11,5 %)	0,796 (0,434-1,459)	0,4593
Ja	48/325 (14,8 %)	69/294 (23,5 %)	0,606 (0,42-0,877)	0,0072

TAC-= docetaksel, doksorubicin og cyklofosfamid
FAC = 5-fluorouracil, doksorubicin og cyklofosfamid
KI = konfidensintervall; ER = østrogenreseptor
PR = progesteronreseptor
[a] ER/PR-negativ eller grad 3 eller tumorstørrelse >5 cm

Den estimerte hasard ratio brukte Cox-proporsjonal-hasardmodell med behandlingsgruppe som faktor.

TAXOTERE som monoterapi

To randomiserte, sammenlignende fase III-studier ved metastatisk brystkreft er utført på totalt 326 pasienter som hadde sviktet på behandling med alkyleringsmidler samt 392 pasienter som hadde sviktet på antracyklinbehandling. Docetaksel ble gitt i en dose av 100 mg/m^2 hver tredje uke.

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

Hos pasienter som hadde sviktet på antracykliner, ble docetaksel sammenlignet med en kombinasjon av mitomycin C (12 mg/m^2 hver 6. uke) og vinblastin (6 mg/m^2 hver 3. uke). Docetaksel økte responsraten (33 % mot 12 %, p < 0,0001), forlenget tid til progresjon (19 uker mot 11 uker, p = 0,0004) og forlenget total overlevelse (11 måneder mot 9 måneder, p = 0,01).

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

En åpen, multisenter, randomisert fase III-studie ble utført for å sammenligne docetaksel monoterapi mot paklitaksel i behandling av avansert brystkreft hos pasienter hvis tidligere behandling inkluderte et antracyklin. Totalt 449 pasienter ble randomisert for enten å motta docetaksel 100 mg/m^2 monoterapi som 1-times infusjon eller paklitaksel 175 mg/m^2 som 3-timers infusjon. Begge regimer ble administrert hver 3. uke. Uten å innvirke på primært endepunkt som var total responsrate (32 % mot 25 %, p = 0,10), forlenget docetaksel median tid til progresjon (24,6 uker mot 15,6 uker, p < 0,01) og median overlevelsestid (15,3 måneder mot 12,7 måneder, p = 0,03). Flere grad 3-4 bivirkninger ble observert for docetaksel monoterapi (55,4 %) enn paklitaksel (23,0 %).

TAXOTERE i kombinasjon med doksorubicin

I en stor randomisert fase III-studie utført på 429 tidligere ubehandlede pasienter med metastatisk sykdom, ble doksorubicin 50 mg/m^2 i kombinasjon med docetaksel 75 mg/m^2 (AT) sammenlignet med doksorubicin 60 mg/m^2 i kombinasjon med cyklofosfamid 600 mg/m^2 (AC). Begge regimer ble administrert dag 1 hver 3. uke.

- Tid til progresjon (TTP) var signifikant lenger i AT-armen sammenlignet med AC-armen, p = 0,0138. Median TTP var 37,3 uker (95 % KI: 33,4-42,1) i AT-armen og 31,9 uker (95 % KI: 27,4-36,0) i AC-armen.

- Total responsrate (ORR) var signifikant høyere i AT-armen sammenlignet med AC-armen, p = 0,009. ORR var 59,3 % (95 % KI : 52,8-65,9) i AT-armen mot 46,5 % (95 % KI: 39,8-53,2) i AC-armen.

I foreliggende studie hadde AT-armen høyere forekomst av alvorlig nøytropeni (90 % mot 68,6 %), febril nøytropeni (33,3 % mot 10 %), infeksjon (8 % mot 2,4 %), diaré (7,5 % mot 1,4 %), asteni (8,5 % mot 2,4 %), og smerte (2,8 % mot 0 %) sammenlignet med AC-armen. På den annen side hadde AC-armen høyere forekomst av alvorlig anemi (15,8 % mot 8,5 %) enn AT-armen, og dessuten høyere forekomst av alvorlig hjertetoksisitet: hjertesvikt (3,8 % mot 2,8 %), absolutt reduksjon i LVEF ≥ 20 % (13,1 % mot 6,1 %), samt absolutt reduksjon i LVEF ≥ 30 % (6,2 % mot 1,1 %). Behandlingsrelatert død forekom hos én pasient i AT-armen (hjertesvikt) og hos 4 pasienter i AC-armen (1 septisk sjokk og 3 hjertesvikt).
Livskvaliteten, målt via EORTC's spørreskjema, var på sammenlignbart nivå i begge armer, og var stabil gjennom behandlings- og oppfølgingsperioden.

TAXOTERE i kombinasjon med trastuzumab

Docetaksel i kombinasjon med trastuzumab ble studert hos pasienter med metastatisk brystkreft der tumorcellene viste økt forekomst av HER2. Pasientene hadde ikke tidligere mottatt kjemoterapi for metastatisk sykdom. 186 pasienter ble randomisert til behandling med docetaksel (100 mg/m^2) med eller uten trastuzumab; 60 % av disse hadde tidligere mottatt antracyklinholdig adjuvant kjemoterapi. Docetaksel i kombinasjon med trastuzumab var effektivt uavhengig av om tidligere adjuvant behandling med antracykliner var gitt. Hovedtestmetoden for påvisning av positiv HER2-status i denne pivotale studien var immunhistokjemi (IHC). Et mindretall av pasientene ble testet ved hjelp av "fluorescence *in-situ* hybridisering" (FISH). I studien hadde 87 % av pasientene sykdom klassifisert som IHC 3+, og 95 % hadde sykdom klassifisert som IHC 3+ og/eller FISH-positiv. Effektresultatene er sammenfattet i følgende tabell:

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

TTP = tid til progresjon; "ne" angir at verdien ikke kunne beregnes eller ennå ikke var nådd.
[1]Fullstendig analyse ("intent-to-treat")
[2] Estimert median overlevelse

TAXOTERE i kombinasjon med kapecitabin

Data fra en multisenter, randomisert, kontrollert fase III klinisk studie underbygger bruk av kapecitabin i kombinasjon med docetaksel ved behandling av pasienter med lokalavansert eller metastatisk brystkreft etter svikt av annen cytotoksisk kjemoterapi, inkludert et antracyklin. I denne studien ble 255 pasienter randomisert til behandling med docetaksel (75 mg/m^2 gitt som 1-times intravenøs infusjon hver 3. uke) og kapecitabin (1250 mg/m^2 to ganger daglig i to uker) fulgt av 1 uke hvileperiode. 256 pasienter ble randomisert til behandling med docetaksel monoterapi (100 mg/m^2 gitt som 1 time intravenøs infusjon hver 3. uke). Overlevelse var høyere i docetaksel + kapecitabin gruppen (p = 0,0126). Median overlevelse var 442 dager (docetaksel + kapecitabin) vs. 352 dager (docetaksel alene). Total objektiv responsrate for alle randomiserte pasienter (utprøvers vurdering) var 41,6 % (docetaksel + kapecitabin) vs. 29,7 % (docetaksel monoterapi); p = 0,0058. Tid til progresjon var lenger i docetaksel + kapecitabin kombinasjon gruppen (p < 0,0001). Median tid til progresjon var 186 dager (docetaksel + kapecitabin) vs. 128 dager (docetaksel monoterapi).

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 docetaksel ved 75 mg/m^2 sammenlignet med beste palliative behandling (TTP 12,3 uker vs. 7 uker). Ett års overlevelse var også signifikant lengre i docetakselgruppen 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/m^2 docetaksel 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.

TAXOTERE 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 docetaksel (T) 75 mg/m^2 gitt som 1-times infusjon umiddelbart fulgt av cisplatin (Cis) 75 mg/m^2 gitt i løpet av 30-60 minutter hver 3. uke (TCis), docetaksel 75 mg/m^2 som en 1-times infusjon i kombinasjon med karboplatin (AUC 6 mg/ml × min) gitt i løpet av 30-60 minutter hver 3. uke, eller vinorelbin (V) 25 mg/m^2 gitt i løpet av 6-10 minutter på dagene 1, 8, 15, 22 fulgt av cisplatin 100 mg/m^2 gitt på dag 1 av sykluser gjentatt hver 4. uke (VCis).

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

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

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

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

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

Prostatakreft

Metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft

Sikkerhet og effekt av docetaksel i kombinasjon med prednison eller prednisolon hos pasienter med

metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft ble undersøkt i en randomisert multisenter fase III-studie (TAX 327). Totalt 1006 pasienter med Karnofsky funksjonstilstand ≥ 60 ble randomisert til ett av følgende behandlingsregimer:

- docetaksel 75 mg/m^2 gitt hver tredje uke over 10 kurer.
- docetaksel 30 mg/m^2 gitt ukentlig de første 5 uker i en 6-ukers syklus, gjentatt i 5 behandlingssykluser.
- Mitoxantron 12 mg/m^2 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 docetaksel hver tredje uke viste signifikant lengre total overlevelse enn pasienter behandlet med mitoxantron. Levetidsforlengelsen som ble sett i gruppen behandlet med ukentlig docetaksel var ikke statistisk signifikant sammenlignet med mitoxantrongruppen. Effekt-endepunkter for docetakselgruppen sammenlignet med kontrollgruppen er oppsummert i tabellen nedenfor:

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

†Stratifisert log-rank test
*Terskel for statistisk signifikans = 0,0175
**PSA: Prostataspesifikt antigen

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

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

Metastatisk hormonsensitiv prostatakreft

STAMPEDE-studien

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

- Standardbehandling + 75 mg/m^2 docetaksel gitt hver 3. uke i 6 sykluser
- Standardbehandling alene

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

Av de 1776 randomiserte pasientene hadde 1086 (61 %) metastatisk sykdom, 362 ble randomisert til docetaksel kombinert med standardbehandling, og 724 fikk standardbehandling alene.
Hos disse pasientene med metastatisk prostatakreft var median total overlevelse signifikant lengre i docetakselbehandlingsgruppene enn i gruppen med standardbehandling alene, med 19 måneders lengre median total overlevelse med tillegg av docetaksel til standardbehandling (HR = 0,76, 95 % KI = 0,62-0,92, p = 0,005).

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

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

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

[a] p-verdi beregnet ut fra sannsynlighetsratiotest og justert for alle stratifiseringsfaktorer (bortsett fra senter og planlagt hormonterapi) og stratifisert for studieperiode
[b] Forverringsfri overlevelse: tid fra randomisering til første bevis på minst en av: biokjemisk forverring (definert som økning i PSA på 50 % over de siste 24-ukers nadir og over 4 ng/ml og bekreftet ved retest eller behandling); progresjon enten lokalt, i lymfekjertler, eller i fjerne metastaser; skjelettrelatert hendelse; eller død av prostatakreft.

CHAARTED-studien

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

- ADT + docetaksel 75 mg/m^2 gitt ved starten av ADT, administrert hver 3. uke i 6 sykluser
ADT alene

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

Effektresultater for docetakselarm versus kontrollarm er oppsummert i følgende tabell:

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

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

[a] Tid til hendelsevariabler: Stratifisert log-rank test.
Responsratevariabler: Fisher's Exact test
* p-verdi med beskrivende formål.
** PSA respons: Prostataspesifikk antigenrespons: PSA-nivå < 0,2 ng/ml målt i to påfølgende målinger med minst 4-ukers mellomrom.
[b] Tid til kastrasjonsresistent prostatakreft = tid fra randomisering til det som inntreffer først av PSA-progresjon eller klinisk progresjon (dvs. økning i symptomatiske beinmetastaser, progresjon i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) kriterier, eller klinisk forverring pga. kreft etter utprøvers mening).
[c] Tid til klinisk progresjon = tid fra randomisering til klinisk progresjon (dvs. økning i symptomatiske beinmetastaser, progresjon i henhold til RECIST, eller klinisk forverring pga. kreft etter utprøvers mening).

Adenokarsinom i ventrikkel

En åpen, randomisert multisenterstudie ble utført for å vurdere sikkerhet og effekt av docetaksel i behandling av metastatisk adenokarsinom i ventrikkel, inklusiv adenokarsinom i den gastroøsofageale overgang. Pasientene hadde ikke tidligere fått kjemoterapi for metastatisk sykdom. Totalt 445 pasienter med Karnofsky funksjonsnivå (KPS) > 70 ble behandlet med enten docetaksel (T) (75 mg/m^2 dag 1) i kombinasjon men cisplatin (C) (75 mg/m^2 dag 1) og 5-fluorouracil (F) (750 mg/m^2 daglig i 5 dager) eller cisplatin (100 mg/m^2 dag 1) og 5-fluorouracil (1000 mg/m^2 daglig i 5 dager). En

behandlingssyklus varte 3 uker for TCF-armen og 4 uker for CF-armen. Median antall sykluser per pasient var 6 (med et spenn på 1-16) for TCF-armen og 4 (med et spenn på 1-12) for CF-armen. Tid til progresjon (TTP) var det primære endepunkt. I TCF-armen var risiko for progresjon redusert med 32,1 % og TTP signifikant lenger (p = 0,0004).Total overlevelse var også lenger (p = 0,0201) i TCF-armen, med en risikoreduksjon for død på 22,7 %. Resultatene på effekt er oppsummert i tabellen:

Effekt av docetaksel i behandling av pasienter med adenokarsinom i ventrikkel

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

*Ikke-stratifisert log-rank test

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

En oppfølgende analyse av overlevelse etter en median tid på 41,6 måneder viste ikke lenger signifikant forskjell, selv om TCF-regimet alltid gav bedre resultater. Fordelen av TCF-regimet kontra CF-regimet var helt tydelig mellom 18 og 30 måneders oppfølgning.

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

Kreft i hode og hals

- Induksjonskjemoterapi etterfulgt av radioterapi (TAX323)

Sikkerheten og effekten til docetaksel for induksjonsbehandling av pasienter med plateepitelkarsinom i hode og hals (SCCHN) ble evaluert i en fase III, multisenter, åpen, randomisert studie (TAX323). I denne studien ble 358 pasienter med inoperabel lokalt avansert SCCHN, og WHO funksjonsstatus 0 eller 1, randomisert til en av to behandlingsarmer. Pasientene i docetakselarmen fikk docetaksel 75 mg/m^2 etterfulgt av cisplatin (P) 75 mg/m^2 etterfulgt av 5-fluorouracil (F) 750 mg/m^2 daglig som en kontinuerlig infusjon i 5 dager. Dette regime ble gitt hver tredje uke i 4 sykluser hos pasienter hvor det ble sett mild respons eller bedre (25 % reduksjon i bidimensjonalt målt tumorstørrelse) etter 2 sykluser. Ved slutten av kjemoterapi, med et minimumsintervall på 4 uker og et maksimumsintervall på 7 uker, fikk pasienter med sykdom som ikke progredierte radioterapi (RT) i henhold til institusjonelle retningslinjer i 7 uker (TPF/RT). Pasientene i armen med sammenligningsarmen fikk cisplatin (P) 100 mg/m^2 etterfulgt av 5-fluorouracil (F)1000 mg/m^2 daglig i 5 dager. Dette regime ble administrert hver tredje uke i fire sykluser, hos pasienter hvor det etter 2 sykluser ble observert en mild respons eller bedre (≥ 25 % reduksjon i bidimensjonalt målt tumorstørrelse). Ved slutten av kjemoterapi, med et minimumsintervall på 4 uker og et maksimumsintervall på 7 uker, fikk pasienter

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

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

ENDEPUNKT	**Docetaksel+ Cis+5-FU n = 177**	**Cis+5-FU n = 181**
Median progresjonsfri overlevelse (måneder) (95 % KI	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Justert hasard ratio (95 % KI) *p-verdi	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Median overlevelse (måneder) (95 % KI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Hasard ratio (95 % KI) **p-verdi	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
Best samlet respons på kjemoterapi (%) (95 % KI)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
***p-verdi	0,006	
Best samlet respons på studiebehandling [kjemoterapi +/- radioterapi] (%) (95 % KI)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
***p-verdi	0,006	
Median varighet av respons på kjemoterapi ± radioterapi (måneder) (95 % KI)	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
Hasard ratio (95 % KI) **p-verdi	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

En hasard ratio på < 1 indikerer fordel av docetaksel + Cisplatin + 5-FU
*Cox-modell (justert for primær tumorlokalisering, T- og N-status samt WHOs funksjonstilstand)
**Log-rank test
*** Chi-kvadrat test

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

Klinisk fordel parametere
Underskalaene til funksjonsstatusskalaen for hode og hals (PSS-HN), som er laget for å måle språkforståelse, evne til å spise offentlig og normalitet av diett, var signifikant i favør av TPF når sammenlignet med PF.
Mediantid til første forverring av WHO funksjonsstatus var signifikant lenger i TPF-armen sammenlignet med PF. Smerteintensitet skår forbedret seg under behandling i begge grupper, noe som indikerer tilstrekkelig smertekontroll.

- Induksjonskjemoterapi etterfulgt av kjemoradioterapi (TAX324)

Sikkerheten og effekten til docetaksel for induksjonsbehandling av pasienter med lokalavansert plateepitelkarsinom i hode og hals (SCCHN) ble evaluert i en randomisert, multisenter, åpen, fase III-studie (TAX324). I denne studien ble 501 pasienter med lokalt avansert SCCHN, WHO funksjonsstatus 0 eller 1, randomisert til en av to behandlingsarmer. Studiepopulasjonen besto av pasienter med teknisk inoperabel sykdom, pasienter med liten sannsynlighet for kirurgisk helbredelse og pasienter med målsetting om organbevaring. Evaluering av sikkerhet og effekt ble utelukkende målt som overlevelse, endepunktet om organbevaring ble ikke vurdert.
Pasientene i docetakselarmen fikk docetaksel (T) 75 mg/m^2 som 1-times intravenøs infusjon første dag, etterfulgt av cisplatin (P) 100 mg/m^2 gitt som intravenøs infusjon i løpet av 30 minutter til 3 timer, etterfulgt av 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m^2 daglig som en kontinuerlig intravenøs infusjon fra dag 1 til dag 4. Dette regimet ble administrert hver tredje uke i 3 sykluser. Pasienter med ikke-progredierende sykdom fikk kjemoradioterapi (CRT) i henhold til protokoll (TPF/CRT). Pasientene i sammenligningsarmen fikk cisplatin (P) 100 mg/m^2 som en 30 minutter til 3-timers intravenøs infusjon på dag 1 etterfulgt av en kontinuerlig intravenøs infusjon med 5-fluorouracil (F)1000 mg/m^2 fra dag 1 til dag 5. Dette regime ble administrert hver tredje uke i tre sykluser. Alle pasienter med ikke-progredierende sykdom fikk CRT i henhold til protokoll (PF/CRT).
Pasienter i begge behandlingsarmene skulle få 7 uker med CRT etter kjemoterapien med et minimumsintervall på 3 uker, men ikke senere enn 8 uker etter start av siste syklus (dag 22 til dag 56 av siste syklus). Under radioterapien, ble karboplatin (AUC 1,5) gitt ukentlig som en 1-times intravenøs infusjon med et maksimum på 7 doser. Stråling ble gitt med høyspenningsutstyr ved å bruke en daglig fraksjon (2 Gy per dag, 5 dager per uke i 7 uker, med en totaldose på 70-72 Gy). Kirurgi av primærsvulsten og/eller i nakken kunne vurderes på alle tidspunkter etter fullført CRT. Alle pasientene i docetakselarmen fikk antibiotikaprofylakse. Endepunktet for effekt i denne studien; total overlevelse (OS) var signifikant lengre (log-rank test, p = 0,0058) i docetakselgruppen sammenlignet med PF (median OS henholdsvis 70,6 versus 30,1 måneder), med en 30 % risiko reduksjon i mortalitet sammenlignet med PF (hasard ratio (HR) = 0,70, 95 % konfidensintervall (KI) = 0,54-0,90) med en total median oppfølgingstid på 41,9 måneder. Sekundært endepunkt, PFS, viste en 29 % risikoreduksjon for progresjon eller død og 22 måneders bedring i median PFS (35,5 måneder for TPF og 13,1 for PF). Det var også statistisk signifikant med HR lik 0,71; 95 % KI 0,56-0,90; log-rank test p = 0,004. Effektresultater er presentert i tabellen under:

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

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

En hasard ratio på < 1 indikerer fordel av docetaksel + Cisplatin + 5-FU
* Ikke justert log-rank test
** Ikke justert log-rank test, ikke justert for multiple sammenligninger
*** Chi-kvadrat test, ikke justert for multiple sammenligninger
NA Ikke relevant

Pediatrisk populasjon

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Farmakokinetiske egenskaper av docetaksel er undersøkt i fase I-studier hos kreftpasienter i doseområdet 20-115 mg/m^2. Den farmakokinetiske profilen er doseuavhengig og forenlig med en tre-kammermodell, med halveringstider for α, β og γ (terminal)-fasen på henholdsvis 4 minutter, 36 minutter og mellom 11,1 time og 17,5 time, ved oppsamling inntil 24 timer. En tilleggsstudie som undersøkte farmakokinetikken til docetaksel hos pasienter ved tilsvarende doser (75-100 mg/m^2), men over et lenger tidsintervall (over 22 dager), viste en lengre gjennomsnittlig terminal halveringstid mellom 91 og 120 timer. Den lange halveringstiden i γ-fasen er delvis relatert til en relativt langsom redistribusjon av docetaksel fra perifere kammere.

Distribusjon

Etter administrasjon av 100 mg/m^2 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/m^2, og distribusjonsvolumet ved steady state er ca. 113 l. Interindividuell variasjon i totalclearance var ca. 50 %. Proteinbindingsgrad > 95 %.

Eliminasjon

En studie med ^{14}C-merket docetaksel er utført hos tre kreftpasienter. Docetaksel ble eliminert via urin og feces etter cytokrom P450-mediert oksidativ metabolisering av tert-butyl-ester-gruppen. I løpet av de første 7 dagene 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 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 docetaksel. De farmakokinetiske parametrene estimert ved hjelp av denne modellen ligger meget nær de verdier som er beregnet ut i fra fase I-studiene. Farmakokinetikken til docetaksel 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
Clearance av docetaksel var ikke endret hos pasienter med mild til moderat væskeretensjon. Data for pasienter med alvorlig væskeretensjon er ikke tilgjengelig.

Kombinasjonsterapi

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

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

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

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

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

Prednison
Ingen effekt av prednison på farmakokinetikken til docetaksel ble observert.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Karsinogentesting av docetaksel er ikke utført.

Docetaksel har vist seg å være gentoksisk ved en aneugen mekanisme i *in vitro* mikronukleus og kromosomaberrasjonstest i CHO-K_1 celler 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 docetaksel.

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Hetteglass med TAXOTERE konsentrat:
Polysorbat 80
Sitronsyre.

Hetteglass med fortynningsvæske:
Etanol 95 %
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

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

6.3 Holdbarhet

- 3 år.
- Premiksløsning (ferdig blandet konsentrat og fortynningsvæske): Premiksløsningen inneholder 10 mg/ml docetaksel og bør brukes umiddelbart etter tilberedning. Løsningen har imidlertid vist kjemisk-fysikalsk stabilitet i inntil 8 timer ved oppbevaring mellom 2 °C og 8 °C eller ved romtemperatur (under 25 °C).
- Infusjonsløsning: Ferdiglaget infusjonsløsning skal brukes innen 4 timer oppbevart ved romtemperatur (under 25 °C).

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares mellom 2 °C og 25 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.
For oppbevaringsbetingelser for fortynnet legemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hver blisterpakning inneholder:
- Ett endose hetteglass med konsentrat til infusjonsvæske, og
- Ett endose hetteglass med fortynningsvæske.

<u>TAXOTERE 80 mg/2 ml konsentrat til infusjonsvæske, hetteglass:</u>

15 ml klart hetteglass, Type I, med en rød "flip-off"-hette.

Hvert hetteglass inneholder 2 ml docetaksel 40 mg/ml i polysorbat 80. (Totalvolum inkludert overskudd: 94,4 mg/2,36 ml)

Behovet for et overskuddsvolum er fremkommet under utviklingen av TAXOTERE for å kompensere for volumtapet ved tilberedning av premiksløsningen. Volumtapet skyldes skumdannelse, adhesjon til hetteglassveggene samt restvolum i overføringssprøytene. Overskuddet sørger for at det etter fortynning med hele innholdet av medfølgende fortynningsvæske, kan trekkes ut et volum på minst 8 ml docetakseloppløsning 10 mg/ml. Dette tilsvarer mengden av 80 mg/2 ml pr hetteglass, som angitt på pakningen.

Fortynningsvæske, hetteglass:

15 ml klart hetteglass, Type I, med en transparent fargeløs "flip off"-hette.

Hetteglass med fortynningsvæske inneholder 6 ml av en 13 % w/w løsning av etanol 95 % i vann til injeksjonsvæsker (fyllevolum: 7,33 ml). Tilsettes hele innholdet til hetteglasset med TAXOTERE 80 mg/2 ml konsentrat, gir dette en premiksløsning med konsentrasjon 10 mg/ml docetaksel.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

TAXOTERE er et cytostatikum og skal som andre potensielt toksiske substanser behandles etter gjeldende forskrifter. Bruk av hansker anbefales.

Hvis TAXOTERE konsentrat, premiksløsning eller infusjonsløsning kommer i kontakt med hud, vask da umiddelbart grundig med såpe og vann.

Hvis TAXOTERE konsentrat, premiksløsning eller infusjonsløsning kommer i kontakt med øyne eller slimhinner, skyll da umiddelbart med rikelige mengder vann.

Forberedelser til den intravenøse administrasjonen

a) Fremstilling av TAXOTERE premiksløsning (docetaksel 10 mg/ml)

Hvis glassene har blitt oppbevart i kjøleskap, må det nødvendige antall hetteglass av TAXOTERE 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 fortynningsvæske, samtidig som glasset holdes skrått.

Injiser hele innholdet i sprøyten inn i det tilhørende hetteglasset med TAXOTERE.

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

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

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

b) Tilberedning av infusjonsoppløsning

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

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

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

Infusjonsoppløsningen blandes godt ved at infusjonsposen vendes for hånd.

Ferdig infusjonsoppløsning med TAXOTERE bør brukes aseptisk innen 4 timer. Infusjonen bør skje ved romtemperatur (under 25 °C) og normale lysforhold.

Som for alle parenterale produkter, skal TAXOTERE 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

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/95/002/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

MT-dato for første gang: 27. november 1995
Siste fornyelse: 24. januar 2006

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

TAXOTERE 20 mg/1 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml med konsentrat inneholder 20 mg docetaksel (som trihydrat).

Ett hetteglass med 1 ml konsentrat inneholder 20 mg docetaksel.

Hjelpestoff med kjent effekt:
Hvert hetteglass konsentrat inneholder 0,5 ml vannfri etanol (395 mg).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).

Konsentratet er en lys gul til gulbrun oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Brystkreft

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

- operabel lymfeknutepositiv brystkreft
- operabel lymfeknutenegativ brystkreft

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

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

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

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

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

Ikke-småcellet lungekreft

TAXOTERE er indisert for behandling av pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet

lungekreft når behandling med tidligere kjemoterapi har sviktet.

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

Prostatakreft

TAXOTERE i kombinasjon med prednison eller prednisolon er indisert for behandling av metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft.

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

Adenokarsinom i ventrikkel

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

Kreft i hode og hals

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Bruk av docetaksel 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).

Dosering

Ved brystkreft, ikke-småcellet lungekreft, ventrikkelkreft og kreft i hode og hals kan premedisinering i form av peroralt kortikosteroid brukes, som f.eks. deksametason 16 mg daglig (f.eks. 8 mg 2 ganger daglig) i 3 dager med start én dag før administrering av docetaksel, med mindre kortikosteroider er kontraindisert (se pkt. 4.4).
Ved metastatisk kastrasjonsresistent 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 docetaksel (se pkt. 4.4).
Ved metastatisk hormonsensitiv prostatakreft er anbefalt premedisinering deksametason 8 mg peroralt gitt 12 timer, 3 timer og 1 time før infusjon av docetaksel (se pkt. 4.4), uavhengig av samtidig bruk av prednison eller prednisolon.

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

Docetaksel gis som 1-times infusjon hver tredje uke.

Brystkreft
Ved adjuvant behandling av operabel lymfeknutepositiv og lymfeknutenegativ brystkreft, er anbefalt dose docetaksel 75 mg/m^2 gitt én time etter doksorubicin 50 mg/m^2 og cyklofosfamid 500 mg/m^2 hver tredje uke i 6 sykluser (TAC-regimet) (se også Dosejustering under behandling).
Ved behandling av pasienter med lokalavansert eller metastatisk brystkreft, er anbefalt dose docetaksel 100 mg/m^2 gitt som monoterapi. Ved førstelinjes behandling gis docetaksel 75 mg/m^2 i kombinasjon med doksorubicin (50 mg/m^2).

I kombinasjon med trastuzumab er anbefalt dose docetaksel 100 mg/m^2 gitt hver tredje uke, mens

trastuzumab gis ukentlig. I en pivotal studie ble den første infusjonen av docetaksel gitt dagen etter første dose av trastuzumab. Påfølgende doser av docetaksel ble gitt umiddelbart etter fullført infusjon av trastuzumab, såfremt den foregående dosen av trastuzumab ble godt tolerert. For dose og administrering av trastuzumab, se trastuzumab preparatomtale.

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

Ikke-småcellet lungekreft
Hos pasienter som ikke tidligere har fått kjemoterapi for ikke-småcellet lungekreft er anbefalt doseregime docetaksel 75 mg/m^2 umiddelbart fulgt av cisplatin 75 mg/m^2 gitt i løpet av 30-60 minutter. Når tidligere platina-basert kjemoterapi har sviktet er anbefalt dose 75 mg/m^2 gitt som monoterapi.

Prostatakreft
Metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft
Anbefalt dose docetaksel er 75 mg/m^2. Prednison eller prednisolon 5 mg peroralt gis kontinuerlig 2 ganger daglig (se pkt. 5.1).

Metastatisk hormonsensitiv prostatakreft
Anbefalt dose docetaksel er 75 mg/m^2 hver 3. uke i 6 sykluser. Prednison eller prednisolon 5 mg peroralt kan gis kontinuerlig 2 ganger daglig.

Adenokarsinom i ventrikkel
Anbefalt dose docetaksel er 75 mg/m^2 gitt som 1-times infusjon, etterfulgt av cisplatin 75 mg/m^2 gitt som 1- til 3-timers infusjon (begge gis kun ved dag 1), etterfulgt av 5-fluorouracil 750 mg/m^2 gitt som en 24-timers kontinuerlig infusjon hver dag i 5 påfølgende dager med oppstart etter avsluttet cisplatininfusjon. Behandlingen gjentas hver tredje uke. Pasientene må premedisineres med antiemetika og tilstrekkelig hydrering ved administrering av cisplatin. Profylaktisk G-CSF bør gis for å redusere risikoen for hematologisk toksisitet (se også Dosejustering under behandling).

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

- Induksjonsbehandling med kjemoterapi etterfulgt av radioterapi (TAX 323)

For induksjonsbehandling av inoperabel lokalt avansert plateepitelkarsinom i hode og hals (SCCHN), er anbefalt dose docetaksel 75 mg/m^2 gitt som 1-times infusjon, etterfulgt av cisplatin 75 mg/m^2 gitt i løpet av 1 time, på dag 1, etterfulgt av 5-fluorouracil som en kontinuerlig infusjon med 750 mg/m^2 daglig i fem dager. Dette regimet administreres hver tredje uke i fire sykluser. Etter kjemoterapi bør pasientene få radioterapi

- Induksjonsbehandling med kjemoterapi etterfulgt av kjemoradioterapi (TAX 324)

For induksjonsbehandling av pasienter med lokalavansert (teknisk inoperabel, lav sannsynlighet for kirurgisk helbredelse, og med målsetting om organbevaring) plateepitelkarsinom i hode og hals (SCCHN), er anbefalt dose docetaksel 75 mg/m^2 gitt som 1-times intravenøs infusjon første dag, etterfulgt av cisplatin 100 mg/m^2 infusjon gitt i løpet av 30 minutter til 3 timer, etterfulgt av 5-fluorouracil som en kontinuerlig infusjon med 1000 mg/m^2/dag fra dag 1 til dag 4. Dette regimet administreres hver tredje uke i 3 sykluser. Etter kjemoterapi bør pasientene få kjemoradioterapi.

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

Dosejustering under behandling:

Generelt
Docetaksel bør gis ved antall nøytrofile granulocytter ≥ 1,5 × 10^9/l. Hos pasienter med enten febril nøytropeni, antall nøytrofile granulocytter < 0,5 × 10^9/l i mer enn en uke, alvorlige eller kumulative hudreaksjoner eller alvorlig perifer nevropati under docetakselbehandling, reduseres dosen fra 100 mg/m^2 til 75 mg/m^2 eller fra 75 til 60 mg/m^2. Hvis pasienten fortsetter å vise disse reaksjoner ved 60 mg/m^2, bør behandlingen avbrytes.

Adjuvant behandling ved brystkreft
Primærprofylakse med G-CSF skal vurderes hos pasienter som får adjuvant behandling mot brystkreft med docetaksel, doksorubicin og cyklofosfamid (TAC). Pasienter som får febril nøytropeni og/eller nøytropen infeksjon skal få redusert docetakseldosen til 60 mg/m^2 i alle påfølgende sykluser (se pkt. 4.4 og 4.8).Pasienter som opplever grad 3 eller 4 stomatitt, skal få redusert dosen til 60 mg/m^2.

I kombinasjon med cisplatin
For pasienter som initialt har fått docetaksel 75 mg/m^2 i kombinasjon med cisplatin og hvor nadir for trombocytter under tidligere kurer var < 25 × 10^9/l, eller hos pasienter som fikk febrile nøytropenier eller alvorlige toksiske reaksjoner av ikke-hematologisk årsak, skal dosen av docetaksel i påfølgende behandlingssykluser reduseres til 65 mg/m^2. For dosejustering av cisplatin, se korresponderende preparatomtale.

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

For dosejustering av trastuzumab, se egen preparatomtale.

I kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil
Hvis en episode med febril nøytropeni, langvarig nøytropeni eller infeksjoner som følge av nøytropeni oppstår til tross for at G-CSF gis, skal docetakseldosen reduseres fra 75 til 60 mg/m^2. Hvis påfølgende episoder med komplisert nøytropeni oppstår, skal docetakseldosen reduseres fra 60 til 45 mg/m^2. Ved trombocytopeni Grad 4 skal docetakseldosen reduseres fra 75 til 60 mg/m^2. Nye sykluser med docetaksel bør ikke gis før antall nøytrofile er økt til > 1500 celler/mm^3 og antall blodplater er økt til > 100 000 celler/mm^3. Behandlingen skal avsluttes hvis de toksiske effektene vedvarer (se pkt. 4.4).

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

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

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

Se de respektive preparatomtaler for dosejusteringer av cisplatin og 5-fluorouracil.

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

Spesielle pasientgrupper:

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

Pediatrisk populasjon
Sikkerhet og effekt av TAXOTERE ved nasofaryngealt karsinom hos barn fra 1 måned til 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det er ikke klinisk relevant med pediatrisk bruk av TAXOTERE for indikasjonene brystkreft, ikke-småcellet lungekreft, prostatakreft, magekarsinom og hode og halskreft, ikke inkludert type II og III lavt differensiert nasofaryngealt karsinom.

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

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

4.3 Kontraindikasjoner

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

Pasienter med nøytrofile granulocytter lavere enn 1,5 × 10^9/l.

Pasienter med alvorlignedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ved brystkreft og ikke-småcellet lungekreft kan premedisinering bestående av perorale kortikosteroider (dersom ikke kontraindisert), for eksempel deksametason 16 mg daglig (f.eks. 8 mg 2 ganger daglig) i 3 dager med start én dag før docetaksel, 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 docetaksel (se pkt. 4.2).

Hematologi

Nøytropeni er den hyppigst forekommende bivirkningen av docetaksel. Nadir for antall nøytrofile inntreffer etter en mediantid på 7 dager, men dette intervallet kan være kortere hos pasienter som tidligere har fått tung behandling. Hyppige kontroller av hematologisk blodstatus (blodceller) anbefales under docetakselbehandling. Ny behandlingskur kan gis når antall nøytrofile igjen er $\geq 1{,}5 \times 10^9$/l (se pkt. 4.2).

Ved uttalt nøytropeni under docetakselbehandling ($< 0{,}5 \times 10^9$/l med varighet på syv dager eller mer), anbefales dosereduksjon i kommende behandlingssykler eller adekvat symptomatisk behandling (se pkt. 4.2).

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

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

Gastrointestinale reaksjoner

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

Hypersensitivitetsreaksjoner

Pasientene bør overvåkes nøye, spesielt under første og andre infusjon av docetaksel, på grunn av risiko for hypersensitivitetsreaksjoner som kan 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 docetakselbehandlingen, samt igangsetting av adekvate behandlingstiltak. Pasienter som har utviklet alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner, må ikke gis nye behandlingssykler med docetaksel. Pasienter som tidligere har fått alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner etter paklitaksel kan stå i fare for å utvikle hypersensitivitetsreaksjoner mot docetaksel, også mer alvorlig hypersensitivitesreaksjon. Disse pasientene må følges opp nøye ved start av docetakselbehandling.

Hudreaksjoner

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

Alvorlige kutane bivirkninger (Severe Cutaneous Adverse Reactions (SCARs)) som Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) har blitt rapportert ved docetakselbehandling. Pasienter bør informeres om tegn og symptomer på alvorlige hudreaksjoner og følges nøye opp. Dersom tegn og symptomer som tyder på

disse reaksjonene oppstår, bør det vurderes å avslutte behandlingen med docetaksel.

Væskeretensjon

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

Respiratoriske lidelser

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

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Pasienter behandlet med docetaksel 100 mg/m^2 som monoterapi, og som har serum transaminaser (ALAT og/eller ASAT) > 1,5 ganger øvre normalverdi og samtidig serum alkalisk fosfatase > 2,5 ganger øvre normalverdi, har økt risiko for å utvikle alvorlige bivirkninger. Dette innbefatter behandlingsrelatert død, herunder sepsis og potensielt fatale gastrointestinale blødninger, videre febril nøytropeni, infeksjoner, trombocytopeni, stomatitt og asteni. Anbefalt dose docetaksel er derfor 75 mg/m^2 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 docetaksel 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 docetaksel skal ikke gis med mindre det er strengt indisert.
Det foreligger ingen data for pasienter med nedsatt leverfunksjon ved docetaksel gitt i kombinasjonsregimer for de andre indikasjonene.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

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

Nervesystemet

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

Hjertetoksisitet

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

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

Ventrikulær arytmi inkludert ventrikulær takykardi (noen ganger fatalt) er observert hos pasienter

behandlet med docetaksel i kombinasjoner inkludert doksorubicin, 5-fluorouracil og/eller cyklofosfamid (se pkt. 4.8).
Det anbefales å utrede hjertefunksjonen før behandlingsstart.

Øyesykdommer

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

Nye primære maligniteter

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

Tumorlysesyndrom

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

Annet

Kvinner i fertil alder må bruke antikonsepsjon under behandling og i 2 måneder etter avsluttet behandling med docetaksel. Menn må bruke antikonsepsjon under behandling og i minst 4 måneder etter avsluttet behandling med docetaksel (se pkt. 4.6).

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

Ytterligere forsiktighetsregler ved adjuvant behandling av brystkreft

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

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

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

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

Eldre

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

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

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

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

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder 50 % (v/v) vannfri etanol (alkohol), dvs. opp til 395 mg vannfri etanol per hetteglass, tilsvarende 10 ml øl eller 4 ml vin.
Skadelig for personer som har alkoholproblemer.
Alkoholinnhold bør tas hensyn til hos gravide og ammende kvinner, barn og høyrisikogrupper som pasienter med leversykdom eller epilepsi.

Mulig påvirkning på sentralnervesystemet bør tas i betraktning.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Mengden av alkohol i dette legemidlet kan endre effekten av andre legemidler.
In vitro studier har vist at metabolismen av docetaksel kan modifiseres ved samtidig administrasjon av legemidler som induserer, hemmer eller metaboliseres via cytokrom P450-3A, som for eksempel cyklosporin, ketokonazol og erytromycin. Forsiktighet skal derfor utvises ved samtidig behandling med docetaksel og slike legemidler på grunn av risiko for betydelig interaksjon.

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

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder / Prevensjon hos menn og kvinner

Kvinner i fertil alder og menn som får docetaksel skal rådes til å unngå å bli gravide, og ikke gjøre en kvinne gravid, samt informere behandlende lege umiddelbart om dette skjer.

På grunn av risiko for gentoksisitet ved bruk av docetaksel (se pkt. 5.3), skal kvinner i fertil alder bruke sikker prevensjon skal benyttes under behandling og i minst 2 måneder etter avsluttet behandling med docetaksel. Menn må bruke sikker prevensjon under behandling og i minst 4 måneder etter avsluttet behandling med docetaksel.

Graviditet

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

Amming:

Docetaksel 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 docetaksel pågår.

Fertilitet

Dyrestudier har vist at docetaksel kan påvirke mannlig fertilitet (se pkt. 5.3). Menn som behandles med docetaksel må oppsøke informasjon om lagring av sæd før behandling.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Mengden alkohol i dette legemidlet og bivirkningene av legemidlet kan påvirke pasientens evne til å kjøre bil eller bruke maskiner (se pkt. 4.4 og 4.8). Pasienter bør derfor advares om den mulige betydningen mengden alkohol og bivirkningene av dette legemidlet kan ha på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner, og frarådes å kjøre bil eller bruke maskiner dersom de opplever disse bivirkningene under behandling.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen gjeldende for alle indikasjoner

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

- 1312 hhv. 121 pasienter som fikk 100 mg/m^2 hhv. 75 mg/m^2 docetaksel som monoterapi.
- 258 pasienter som fikk docetaksel i kombinasjon med doksorubicin.
- 406 pasienter som fikk docetaksel i kombinasjon med cisplatin.
- 92 pasienter som fikk docetaksel i kombinasjon med trastuzumab.
- 255 pasienter som fikk docetaksel i kombinasjon med kapecitabin.
- 332 pasienter (TAX327) som fikk docetaksel i kombinasjon med prednison eller prednisolon (klinisk viktige behandlingsrelaterte bivirkninger er oppført).
- 1276 pasienter (744 og 532 i hhv. TAX 316 og GEICAM 9805) som fikk docetaksel i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosfamid (klinisk viktige behandlingsrelaterte bivirkninger er oppført).
- 300 pasienter med adenokarsinom i ventrikkelen (221 pasienter i fase III og 79 pasienter i fase II) som ble behandlet med docetaksel i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil (klinisk viktige bivirkninger som er relatert til behandlingen er beskrevet).
- 174 og 251 hode-halskreftpasienter som ble behandlet med docetaksel i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil (klinisk viktige bivirkninger som er relatert til behandlingen er beskrevet).
- 545 pasienter (STAMPEDE-studien) som fikk docetaksel i kombinasjon med prednison eller prednisolon og ADT.

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

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

De vanligst rapporterte bivirkningene av TAXOTERE gitt alene er: nøytropeni (reversibel og ikke kumulativ; nadir inntraff etter en mediantid på 7 dager, mens median varighet av alvorlig nøytropeni (< 500 celler/mm^3) var 7 dager), anemi, alopesi, kvalme, brekninger, stomatitt, diaré og asteni. Alvorligheten av bivirkningene av TAXOTERE vil muligens øke når TAXOTERE 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 TAXOTERE monoterapi.

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

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

Følgende bivirkninger observeres ofte ved bruk av docetaksel:

Forstyrrelser i immunsystemet

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

Nevrologiske sykdommer

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

Hud- og underhudssykdommer

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

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

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

Bivirkningstabell for TAXOTERE 100 mg/m^2 som monoterapi ved brystkreft

MedDRA Organklassesystem	**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		

MedDRA Organklassesystem	**Svært vanlige bivirkninger**	**Vanlige bivirkninger**	**Mindre vanlige bivirkninger**
Nevrologiske sykdommer	Perifer sensorisk nevropati (G3: 4,1 %); perifer motorisk nevropati (G3/4: 4 %); smaksforstyrrelser (alvorlig 0,07 %)		
Hjertesykdommer		Arytmier (G3/4: 0,7 %)	Hjertesvikt
Karsykdommer		Hypotensjon; hypertensjon; blødninger	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné (alvorlig 2,7 %)		
Gastrointestinale sykdommer	Stomatitt (G3/4: 5,3 %); diaré (G3/4: 4 %); kvalme (G3/4: 4 %); oppkast (G3/4: 3 %)	Obstipasjon (alvorlig 0,2 %); abdominale smerter (alvorlig 1 %); gastrointestinal blødning (alvorlig 0,3 %)	Øsofagitt (alvorlig: 0,4 %)
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi; hudreaksjoner (G3/4: 5,9 %); neglforandringer (alvorlig 2,6 %)		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi (alvorlig 1,4 %)	Artralgi	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Væskeretensjon (alvorlig: 6,5 %); asteni (alvorlig 11,2 %); smerter	Reaksjoner på infusjonsstedet; brystsmerter uten relasjon til hjerte (alvorlig 0,4 %)	
Undersøkelser		G3/4 Økt bilirubin i blod (< 5 %); G3/4 økt alkalisk fosfatase i blod (< 4 %); G3/4 økt ASAT (< 3 %); G3/4 økt ALAT (< 2 %)	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger for TAXOTERE 100 mg/m^2 som monoterapi ved brystkreft

Sykdommer i blod eller lymfatiske organer
Sjeldne: blødninger assosiert med G3/4 trombocytopeni.

Nevrologiske sykdommer
Data fra pasienter behandlet med docetaksel 100 mg/m^2 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/m^2 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/m^2) sammenlignet med pasienter som ikke fikk premedikasjon (median kumulativ dose: 489,7 mg/m^2). Tidlig inntreden av væskeretensjon er imidlertid rapportert hos enkelte pasienter.

Bivirkningstabell for TAXOTERE 75 mg/m^2 som monoterapi ved ikke-småcellet lungekreft

MedDRA Organklassesystem	**Svært vanlige bivirkninger**	**Vanlige bivirkninger**
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjoner (G3/4: 5 %)	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni (G4: 54,2 %); anemi (G3/4: 10,8 %); trombocytopeni (G4: 1,7 %)	Febril nøytropeni
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet (ingen alvorlig)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi	
Nevrologiske sykdommer	Perifer sensorisk nevropati (G3/4: 0,8 %)	Perifer motorisk nevropati (G3/4: 2,5 %)
Hjertesykdommer		Arytmier (ingen alvorlig)
Karsykdommer		Hypotensjon
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme (G3/4: 3,3 %); stomatitt (G3/4: 1,7 %); oppkast (G3/4: 0,8 %); diaré (G3/4: 1,7 %)	Obstipasjon
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi; Hudreaksjoner (G3/4: 0,8 %)	Neglforandringer (alvorlig 0,8 %)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Myalgi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni (alvorlig 12,4 %); væskeretensjon (alvorlig 0,8 %); Smerter	
Undersøkelser		G3/4 Økt bilirubin i blod(< 2 %)

Bivirkningstabell for TAXOTERE 75 mg/m^2 i kombinasjon med doksorubicin ved brystkreft:

MedDRA Organklassesystem	**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 %)		

MedDRA Organklassesystem	**Svært vanlige bivirkninger**	**Vanlige bivirkninger**	**Mindre vanlige bivirkninger**
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet (G3/4: 1,2 %)	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Anoreksi	
Nevrologiske sykdommer	Perifer sensorisk nevropati (G3: 0,4 %)	Perifer motorisk nevropati (G3/4: 0,4 %)	
Hjertesykdommer		Hjertesvikt; arytmi (ingen alvorlig)	
Karsykdommer			Hypotensjon
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme (G3/4: 5 %); stomatitt (G3/4: 7,8 %); diaré (G3/4: 6,2 %); oppkast (G3/4: 5 %); obstipasjon		
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi; neglforandringer (alvorlig 0,4 %); Hudreaksjoner (ingen alvorlig)		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Myalgi	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni (alvorlig 8,1 %); væskeretensjon (alvorlig 1,2 %); smerter	Reaksjoner på infusjonsstedet	
Undersøkelser		G3/4 Økt bilirubin i blod (< 2,5 %); G3/4 økt alkalisk fosfatase i blod (< 2,5 %)	G3/4 Økt ASAT (< 1 %); G3/4 økt ALAT (< 1 %)

Bivirkningstabell for TAXOTERE 75 mg/m^2 i kombinasjon med cisplatin ved ikke-småcellet lungekreft

MedDRA Organklassesystem	**Svært vanlige bivirkninger**	**Vanlige bivirkninger**	**Mindre vanlige bivirkninger**
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjoner (G3/4: 5,7 %)		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni (G4: 51,5 %); anemi (G3/4: 6,9 %); trombocytopeni (G4: 0,5 %)	Febril nøytropeni	
Forstyrrelser i immunsystemet	Hypersensitivitet (G3/4: 2,5 %)		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi		

MedDRA Organklassesystem	**Svært vanlige bivirkninger**	**Vanlige bivirkninger**	**Mindre vanlige bivirkninger**
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 ALAT (1,3 %)	G3/4 Økt ASAT (0,5 %); G3/4 økt alkalisk fosfatase i blod (0,3 %)

Bivirkningstabell for TAXOTERE 100 mg/m^2 i kombinasjon med trastuzumab ved brystkreft

MedDRA Organklassesystem	**Svært vanlige bivirkninger**	**Vanlige bivirkninger**
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni (G3/4: 32 %); febril nøytropeni (inkluderer nøytropeni assosiert med feber og bruk av antibiotika) eller nøytropen sepsis	
Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi	
Psykiatriske lidelser	Insomni	
Nevrologiske sykdommer	Parestesier; hodepine; smaksforstyrrelser; hypoestesier	
Øyesykdommer	Økt tårevæskeutskillelse; konjunktivitt	
Hjertesykdommer		Hjertesvikt
Karsykdommer	Lymfødem	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Neseblødning; smerter i svelg og strupe; nasofaryngitt; dyspné; Hoste; rennende nese	

MedDRA Organklassesystem	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger
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 TAXOTERE 100 mg/m^2 i kombinasjon med trastuzumab ved brystkreft

Sykdommer i blod og lymfatiske organer
Svært vanlige: Pasienter som fikk både trastuzumab og docetaksel hadde økt hematologisk toksisitet sammenlignet med pasienter som kun fikk docetaksel (grad 3/4 nøytropeni 32 % henholdsvis 22 % ifølge NCI-CTC kriteriene). Dette er trolig et underestimat siden 100 mg/m^2 docetaksel som monoterapi er kjent å gi nøytropeni hos 97 % av pasientene, 76 % grad 4, basert på blodverdier etter nadir. Insidensen av febril nøytropeni/nøytropen sepsis var også økt hos pasienter med trastuzumab pluss docetaksel (23 % vs. 17 % hos pasienter behandlet med docetaksel alene).

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

Bivirkningstabell for TAXOTERE 75 mg/m^2 i kombinasjon med kapecitabin ved brystkreft

MedDRA Organklassesystem	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 %)

MedDRA Organklassesystem	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger
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; munntørrhet
Hud- og underhudssykdommer	Hånd-fot syndrom (G3/4: 24 %) alopesi (G3/4: 6 %); neglforandringer (G3/4: 2 %)	Dermatitt; erytematøst utslett (G3/4: < 1 %); misfarging av negl; løsning av negler (G3/4: 1 %)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi (G3/4: 2 %); artralgi (G3/4: 1 %)	Smerter i ekstremitetene (G3/4: < 1 %); ryggsmerter (G3/4: 1 %);
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni (G3/4: 3 %); feber (G3/4: 1 %); tretthet/svakhet (G3/4: 5 %); perifert ødem (G3/4: 1 %);	Letargi; smerter
Undersøkelser		Vektreduksjon; G3/4 økt bilirubin i blod (9 %)

Bivirkningstabell for TAXOTERE 75 mg/m^2 i kombinasjon med prednison eller prednisolon ved metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft

MedDRA Organklassesystem	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger
Infeksiøse eller parasittære sykdommer	Infeksjon (G3/4: 3,3 %)	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni (G3/4: 32 %); anemi (G3/4: 4,9 %)	Trombocytopeni; (G3/4: 0,6 %); febril nøytropeni
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet (G3/4: 0,6 %)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi (G3/4: 0,6 %)	
Nevrologiske sykdommer	Perifer sensorisk nevropati (G3/4: 1,2 %); smaksforstyrrelser (G3/4: 0 %)	Perifer motorisk nevropati (G3/4: 0 %)
Øyesykdommer		Økt tårevæskeutskillelse (G3/4: 0,6 %)
Hjertesykdommer		Nedsatt venstre ventrikkelfunksjon (G3/4: 0,3 %)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Neseblødning (G3/4: 0 %); dyspné (G3/4: 0,6 %); hoste (G3/4: 0 %)
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme (G3/4: 2,4 %); diaré (G3/4: 1,2 %); stomatitt/faryngitt (G3/4: 0,9 %); oppkast (G3/4: 1,2 %)	

MedDRA Organklassesystem	**Svært vanlige bivirkninger**	**Vanlige bivirkninger**
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 %)	

Bivirkningstabell for TAXOTERE 75 mg/m^2 i kombinasjon med prednison eller prednisolon og ADT (STAMPEDE-studien) ved høyrisiko lokalavansert eller metastatisk hormonsensitiv prostatakreft

MedDRA Organklassesystem	**Svært vanlige bivirkninger**	**Vanlige bivirkninger**
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni (G3-4: 12 %) Anemi Febril nøytropeni (G3-4: 15 %)	
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet (G3-4: 1 %)
Endokrine sykdommer		Diabetes (G3-4: 1 %)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Anoreksi
Psykiatriske lidelser	Insomni (G3: 1 %)	
Nevrologiske sykdommer	Perifer sensorisk nevropati (≥ G3: 2 %)[a] Hodepine	Svimmelhet
Øyesykdommer		Uklart syn
Hjertesykdommer		Hypotensjon (G3: 0 %)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné (G3: 1 %) Hoste (G3: 0 %) Øvre luftveisinfeksjon (G3: 1 %)	Faryngitt (G3: 0 %)
Gastrointestinale sykdommer	Diaré (G3: 3 %) Stomatitt (G3: 0 %) Forstoppelse (G3: 0 %) Kvalme (G3: 1 %) Dyspepsi Abdominale smerter (G3: 0 %) Flatulens	Oppkast (G3: 1 %)
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi (G3: 3 %)[a] Neglforandringer (G3: 1 %)	Utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Letargi (G3-4: 2 %) Influensalignende symptomer (G3: 0 %) Asteni (G3: 0 %) Væskeretensjon	Feber (G3: 1 %) Oral candidose Hypokalsemi (G3: 0 %) Hypofosfatemi (G3-4: 1 %) Hypokalemi (G3: 0 %)

[a]Fra GETUG AFU15-studien

Bivirkningstabell ved adjuvant behandling med TAXOTERE 75 mg/m^2 i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosfamid hos pasienter med lymfeknutepositiv (TAX 316) og lymfeknutenegativ (GEICAM 9805) brystkreft – samlede data

MedDRA Organklassesystem	**Svært vanlige bivirkninger**	**Vanlige bivirkninger**	**Mindre vanlige bivirkninger**
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjon (G3/4: 2,4 %); nøytropen infeksjon (G3/4: 2,6 %)		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Anemi (G3/4: 3 %); nøytropeni (G3/4: 59,2 %); trombocytopeni (G3/4: 1,6 %); febril nøytropeni (G3/4: ikke relevant)		
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet (G3/4: 0,6 %)	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi (G3/4: 1,5 %)		
Nevrologiske sykdommer	Smaksforstyrrelser (G3/4: 0,6 %); perifer sensorisk nevropati (G3/4: < 0,1 %)	Perifer motorisk nevropati (G3/4: 0 %)	Synkope (G3/4: 0 %) Nevrotoksisitet (G3/4: 0 %); Somnolens (G3/4:0 %)
Øyesykdommer	Konjunktivitt (G3/4: < 0,1 %)	Økt tårevæskeutskillelse (G3/4: < 0,1 %);	
Hjertesykdommer		Arytmi (G3/4: 0,2 %)	
Karsykdommer	Hetetokter (G3/4: 0,5 %)	Hypotensjon (G3/4: 0 %); flebitt (G3/4: 0 %)	lymfødem (G3/4: 0 %)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Hoste (G3/4: 0 %)	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme (G3/4: 5,0 %); stomatitt (G3/4: 6,0 %); oppkast (G3/4:4,2 %); diaré (G3/4: 3,4 %); obstipasjon (G3/4: 0,5 %)	Abdominale smerter (G3/4: 0,4 %)	
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi (vedvarende: < 3 %); hudreaksjoner (G3/4: 0,6 %); neglforandringer (G3/4: 0,4 %)		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi (G3/4: 0,7 %); artralgi (G3/4: 0,2 %)		
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Amenoré (G3/4: ikke relevant)		

MedDRA Organklassesystem	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger	Mindre vanlige bivirkninger
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni (G3/4: 10,0 %); feber (G3/4: ikke relevant); perifert ødem (G3/4: 0,2 %)		
Undersøkelser		Vektøkning (G3/4; 0 %); Vekttap (G3/4: 0,2 %)	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger ved adjuvant behandling med TAXOTERE 75 mg/m^2 i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosfamid hos pasienter med lymfeknutepositiv (TAX 316) og lymfeknutenegativ (GEICAM 9805) brystkreft

Nevrologiske sykdommer
I TAX316-studien oppsto perifer sensorisk nevropati under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden hos 84 pasienter (11,3 %) i TAC-armen og 15 pasienter (2 %) i FAC-armen. Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølging i 8 år) vedvarte perifer sensorisk nevropati hos 10 pasienter (1,3 %) i TAC-armen og 2 pasienter (0,3 %) i FAC-armen.
I GEICAM 9805-studien oppsto perifer sensorisk nevropati under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden hos 10 pasienter (1,9 %) i TAC-armen og 4 pasienter (0,8 %) i FAC-armen. Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølging i 10 år og 5 måneder), vedvarte perifer sensorisk nevropati hos 3 pasienter (0,6 %) i TAC-armen og 1 pasient (0,2 %) i FAC-armen.

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

Hud- og underhudssykdommer
I TAX316-studien ble alopesi som vedvarte inn i oppfølgingsperioden etter avsluttet kjemoterapi rapportert hos 687 av 744 TAC-pasienter (92,3 %) og 645 av 736 FAC-pasienter (87,6 %).
Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 8 år) ble alopesi fremdeles observert hos 29 TAC-pasienter (3,9 %) og 16 FAC-pasienter (2,2 %).
I GEICAM 9805-studien ble alopesi som oppsto under behandlingsperioden og vedvarte inn i oppfølgingsperioden observert som pågående hos 49 pasienter (9,2 %) i TAC-armen og 35 pasienter (6,7 %) i FAC-armen. Alopesi relatert til studielegemiddel startet eller ble forverret i løpet av oppfølgingsperioden hos 42 pasienter (7,9 %) i TAC-armen og 30 pasienter (5,8 %) i FAC-armen.
Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 10 år og 5 måneder) vedvarte alopesi hos 3 pasienter (0,6 %) i TAC-armen og 1 pasient (0,2 %) i FAC-armen.

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer
I TAX316 ble amenoré som oppsto under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden etter avsluttet kjemoterapi observert hos 202 av 744 pasienter (27,2 %) i TAC-armen og 125 av 736 pasienter (17,0 %) i FAC-armen. Vedvarende amenoré ble observert i slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 8 år) hos 121 av 744 pasienter (16,3 %) i TAC-armen og 86 pasienter (11,7 %) i FAC-armen.I GEICAM 9805-studien ble amenoré som oppsto under behandlingsperioden og vedvarte inn i oppfølgingsperioden observert som pågående hos 18 pasienter (3,4 %) i TAC-armen og 5 pasienter (1,0 %) i FAC-armen. Ved slutten av oppfølgingsperioden

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

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet
I TAX316-studien ble perifert ødem som oppsto under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden etter avsluttet kjemoterapi observert hos 119 av 744 TAC-pasienter (16,0 %) og 23 av 736 FAC-pasienter (3,1 %). Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 8 år) var perifert ødem fortsatt vedvarende hos 19 TAC-pasienter (2,6 %) og 4 FAC-pasienter (0,5 %). I TAX316-studien ble lymfødem som oppsto under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden etter avsluttet kjemoterapi observert hos 11 av 744 TAC-pasienter (1,5 %) og 1 av 736 FAC-pasienter (0,1 %). Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 8 år) ble vedvarende lymfødem observert hos 6 TAC-pasienter (0,8 %) og 1 FAC-pasient (0,1 %).
I TAX316-studien ble asteni som oppsto under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden etter avsluttet kjemoterapi observert hos 236 av 744 TAC-pasienter (31,7 %) og 180 av 736 FAC-pasienter (24,5 %). Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 8 år) ble vedvarende asteni observert hos 29 TAC-pasienter (3,9 %) og 16 FAC-pasienter (2,2 %).

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

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

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

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

	Uten primær G-CSF-profylakse (n = 111) n (%)	**Med primær G-CSF-profylakse (n = 421) n (%)**
Nøytropeni (grad 4)	104 (93,7)	135 (32,1)
Febril nøytropeni	28 (25,2)	23 (5,5)

	Uten primær G-CSF-profylakse (n = 111) n (%)	**Med primær G-CSF-profylakse (n = 421) n (%)**
Nøytropen infeksjon	14 (12,6)	21 (5,0)
Nøytropen infeksjon (grad 3-4)	2 (1,8)	5 (1,2)

Bivirkningstabell for TAXOTERE 75 mg/m^2 i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil ved adenokarsinom i ventrikkelen

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

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger for TAXOTERE 75 mg/m^2 i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil ved adenokarsinom i ventrikkelen

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

12,1 % og 3,4 % av pasientene når G-CSF ble gitt profylaktisk, og hos 15,6 % og 12,9 % av pasientene uten profylaktisk behandling med G-CSF (se pkt. 4.2).

Bivirkningstabell for TAXOTERE 75 mg/m^2 i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil ved kreft i hode og hals

- Induksjonskjemoterapi etterfulgt av radioterapi (TAX 323)

MedDRA Organklassesystem	**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 %)	

MedDRA Organklassesystem	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger	Mindre vanlige bivirkninger
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Letargi (G3/4: 3,4 %) Feber (G3/4: 0,6 %); Væskeretensjon; Ødem		
Undersøkelser		Vektøkning	

- Induksjonskjemoterapi etterfulgt av kjemoradioterapi (TAX 324)

MedDRA Organklassesystem	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	

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

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

Forstyrrelser i immunsystemet
Noen tilfeller av anafylaktiske sjokk, av og til fatale, har blitt rapportert.
Hypersensitivitetsreaksjoner (frekvens ikke kjent) har blitt rapportert med docetaksel hos pasienter som tidligere har fått hypersensitivitetsreaksjoner mot paklitaksel.

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

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

Sykdommer i øre og labyrint
Sjeldne tilfeller av ototoksisitet, hørselssykdommer og/eller svekket hørsel er blitt rapportert.

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

Karsykdommer
Venøs tromboemboli er rapportert i sjeldne tilfeller.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum
Akutt 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 enterokolitt, inkludert kolitt, iskemisk kolitt og nøytropen enterokolitt, er rapportert med potensielt fatalt utfall (frekvens er ikke kjent).
Sjeldne tilfeller av dehydrering er rapportert som følge av gastrointestinale bivirkninger, inkludert enterokolitt og gastrointestinal perforasjon.
Sjeldne tilfeller av ileus og intestinal obstruksjon har vært rapportert.

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

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

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

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

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

Sykdommer i muskler og skjelett
Myositt har blitt rapportert med docetaksel (frekvens ikke kjent).

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

4.9 Overdosering

Det foreligger noen få rapporter vedrørende overdosering. Det er ingen kjent motgift ved overdosering av docetaksel. Ved overdosering skal pasienten overvåkes på spesialavdeling og vitale funksjoner følges nøye. Ved overdosering kan en forverring av bivirkningene forventes. Sannsynlige komplikasjoner ved overdosering er benmargssuppresjon, 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: Taksaner, ATC Kode: L01C D02

Virkningsmekanisme

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

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

Farmakodynamiske effekter

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

Klinisk effekt og sikkerhet

Brystkreft

TAXOTERE i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosfamid: adjuvant behandling

Pasienter med operabel lymfeknutepositiv brystkreft (TAX 316)

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

Avsluttende analyse ble utført med en faktisk gjennomsnittlig oppfølgingstid på 96 måneder. Signifikant forlenget sykdomsfri overlevelse ble påvist i TAC-armen sammenlignet med FAC-armen. Insidensen av tilbakefall ved 10 år var redusert hos pasienter som fikk TAC sammenlignet med

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

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

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

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

*en hasard ratios < 1 indikerer at TAC er forbundet med forlenget sykdomsfri overlevelse og total overlevelse sammenlignet med FAC

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

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

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

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

men viste en positiv trend i favør av TAC.

Ved median oppfølgingstid på 77 måneder var total overlevelse lenger i TAC-armen, hvor TAC-behandlede pasienter hadde en 24 % reduksjon i risiko for død sammenlignet med FAC (hasard ratio = 0,76, 95 % KI (0,46-1,26, p = 0,29). Fordelingen av total overlevelse var imidlertid ikke signifikant forskjellig mellom de 2 gruppene.
Ved median oppfølgingstid på 10 år og 5 måneder hadde TAC-behandlede pasienter 9 % redusert risiko for død sammenlignet med de som ble behandlet med FAC (hasard ratio = 0,91, 95 % KI (0,63-1,32)). Overlevelsesraten var 93,7 % i TAC-armen og 91,4 % i FAC-armen etter 8-års oppfølging, og 91,3 % i TAC-armen og 89 % i FAC-armen etter 10-års oppfølging.

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

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

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

Undergruppering av pasienter	**Antall pasienter i TAC-gruppen**	**Sykdomsfri overlevelse**	
		Hasard ratio*	**95 % KI**
Total	539	0,68	0,49-0,93
Alderskategori 1			
< 50 år	260	0,67	0,43-1,05
≥ 50 år	279	0,67	0,43-1,05
Alderskategori 2			
< 35 år	42	0,31	0,11-0,89
≥ 35 år	497	0,73	0,52-1,01
Hormonreseptor status			
Negativ	195	0,7	0,45-1,1
Positiv	344	0,62	0,4-0,97
Tumorstørrelse			
≤ 2 cm	285	0,69	0,43-1,1
> 2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Histologisk grad			
Grad 1 (inkluderer ikke-vurderte grader)	64	0,79	0,24-2,6
Grad 2	216	0,77	0,46-1,3
Grad 3	259	0,59	0,39-0,9
Menopausestatus			
Pre-menopausal	285	0,64	0,40-1
Post-menopausal	254	0,72	0,47-1,12

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

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

	TAC	**FAC**	**Hasard ratio (TAC/FAC)**	
Undergrupper	(n = 539)	(n = 521)	(95 % KI)	**p-verdi**
Oppfyller krav for kjemoterapi[a]				

Nei	18/214 (8,4 %)	26/227 (11,5 %)	0,796 (0,434-1,459)	0,4593
Ja	48/325 (14,8 %)	69/294 (23,5 %)	0,606 (0,42-0,877)	0,0072

TAC = docetaksel, doksorubicin og cyklofosfamid
FAC = 5-fluorouracil, doksorubicin og cyklofosfamid
KI = konfidensintervall; ER = østrogenreseptor
PR = progesteronreseptor
[a] ER/PR-negativ eller grad 3 eller tumorstørrelse > 5 cm

Den estimerte hazardratio brukte Cox-proporsjonal-hasardmodell med behandlingsgruppe som faktor.

TAXOTERE som monoterapi

To randomiserte, sammenlignende fase III-studier ved metastatisk brystkreft er utført på totalt 326 pasienter som hadde sviktet på behandling med alkyleringsmidler samt 392 pasienter som hadde sviktet på antracyklinbehandling. Docetaksel ble gitt i en dose av 100 mg/m^2 hver tredje uke.

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

Hos pasienter som hadde sviktet på antracykliner, ble docetaksel sammenlignet med en kombinasjon av mitomycin C (12 mg/m^2 hver 6. uke) og vinblastin (6 mg/m^2 hver 3. uke). Docetaksel økte responsraten (33 % mot 12 %, p < 0,0001), forlenget tid til progresjon (19 uker mot 11 uker, p = 0,0004) og forlenget total overlevelse (11 måneder mot 9 måneder, p = 0,01).

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

En åpen, multisenter, randomisert fase III-studie ble utført for å sammenligne docetaksel monoterapi mot paklitaksel i behandling av avansert brystkreft hos pasienter hvis tidligere behandling inkluderte et antracyklin. Totalt 449 pasienter ble randomisert for enten å motta docetaksel 100 mg/m^2 monoterapi som 1-times infusjon eller paklitaksel 175 mg/m^2 som 3-timers infusjon. Begge regimer ble administrert hver 3. uke. Uten å innvirke på primært endepunkt som var total responsrate (32 % mot 25 %, p = 0,10), forlenget docetaksel median tid til progresjon (24,6 uker mot 15,6 uker, p < 0,01) og median overlevelsestid (15,3 måneder mot 12,7 måneder, p = 0,03). Flere grad 3-4 bivirkninger ble observert for docetaksel monoterapi (55,4 %) enn paklitaksel (23,0 %).

TAXOTERE i kombinasjon med doksorubicin

I en stor randomisert fase III-studie utført på 429 tidligere ubehandlede pasienter med metastatisk sykdom, ble doksorubicin 50 mg/m^2 i kombinasjon med docetaksel 75 mg/m^2 (AT) sammenlignet med doksorubicin 60 mg/m^2 i kombinasjon med cyklofosfamid 600 mg/m^2 (AC-armen). Begge regimer ble administrert dag 1 hver 3. uke.

- Tid til progresjon (TTP) var signifikant lenger i AT-armen sammenlignet med AC-armen, p = 0,0138. Median TTP var 37,3 uker (95 % KI: 33,4-42,1) i AT-armen og 31,9 uker (95 % KI: 27,4-36,0) i AC-armen.

- Total responsrate (ORR) var signifikant høyere i AT-armen sammenlignet med AC-armen, p = 0,009. ORR var 59,3 % (95 % KI: 52,8-65,9) i AT-armen mot 46,5 % (95 % KI: 39,8-53,2) i AC-armen.

I foreliggende studie hadde AT-armen høyere forekomst av alvorlig nøytropeni (90 % mot 68,6 %), febril nøytropeni (33,3 % mot 10 %), infeksjon (8 % mot 2,4 %), diaré (7,5 % mot 1,4 %), asteni (8,5 % mot 2,4 %), og smerte (2,8 % mot 0 %) sammenlignet med AC-armen. På den annen side hadde AC-armen høyere forekomst av alvorlig anemi (15,8 % mot 8,5 %) enn AT-armen, og dessuten høyere forekomst av alvorlig hjertetoksisitet: hjertesvikt (3,8 % mot 2,8 %), absolutt reduksjon i LVEF ≥ 20 % (13,1 % mot 6,1 %), samt absolutt reduksjon i LVEF ≥ 30 % (6,2 % mot 1,1 %). Behandlingsrelatert død forekom hos én pasient i AT-armen (hjertesvikt) og hos 4 pasienter i AC-armen (1 septisk sjokk og 3 hjertesvikt).
Livskvaliteten, målt via EORTC's spørreskjema, var på sammenlignbart nivå i begge armer, og var stabil gjennom behandlings- og oppfølgingsperioden.

TAXOTERE i kombinasjon med trastuzumab

Docetaksel i kombinasjon med trastuzumab ble studert hos pasienter med metastatisk brystkreft der tumorcellene viste økt forekomst av HER2. Pasientene hadde ikke tidligere mottatt kjemoterapi for metastatisk sykdom. 186 pasienter ble randomisert til behandling med docetaksel (100 mg/m^2) med eller uten trastuzumab; 60 % av disse hadde tidligere mottatt antracyklinholdig adjuvant kjemoterapi. Docetaksel i kombinasjon med trastuzumab var effektivt uavhengig av om tidligere adjuvant behandling med antracykliner var gitt. Hovedtestmetoden for påvisning av positiv HER2-status i denne pivotale studien var immunhistokjemi (IHC). Et mindretall av pasientene ble testet ved hjelp av "fluorescence *in-situ* hybridisering" (FISH). I studien hadde 87 % av pasientene sykdom klassifisert som IHC 3+, og 95 % hadde sykdom klassifisert som IHC 3+ og/eller FISH-positiv. Effektresultatene er sammenfattet i følgende tabell:

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

TTP = tid til progresjon; "ne" angir at verdien ikke kunne beregnes eller ennå ikke var nådd.
[1]Fullstendig analyse ("intent-to-treat")
[2] Estimert median overlevelse

TAXOTERE i kombinasjon med kapecitabin

Data fra en multisenter, randomisert, kontrollert fase III klinisk studie underbygger bruk av kapecitabin i kombinasjon med docetaksel ved behandling av pasienter med lokalavansert eller metastatisk brystkreft etter svikt av annen cytotoksisk kjemoterapi, inkludert et antracyklin. I denne studien ble 255 pasienter randomisert til behandling med docetaksel (75 mg/m^2 gitt som 1-times intravenøs infusjon hver 3. uke) og kapecitabin (1250 mg/m^2 to ganger daglig i to uker) fulgt av 1 uke hvileperiode. 256 pasienter ble randomisert til behandling med docetaksel monoterapi (100 mg/m^2 gitt som 1 time intravenøs infusjon hver 3. uke). Overlevelse var høyere i docetaksel + kapecitabin gruppen (p = 0,0126). Median overlevelse var 442 dager (docetaksel + kapecitabin) vs. 352 dager (docetaksel alene). Total objektiv responsrate for alle randomiserte pasienter (utprøvers vurdering) var 41,6 % (docetaksel + kapecitabin) vs. 29,7 % (docetaksel monoterapi); p = 0,0058. Tid til progresjon var lenger i docetaksel + kapecitabin kombinasjon gruppen (p < 0,0001). Median tid til progresjon var 186 dager (docetaksel + kapecitabin) vs. 128 dager (docetaksel monoterapi).

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 docetaksel ved 75 mg/m^2 sammenlignet med beste palliative behandling (TTP 12,3 uker vs. 7 uker). Ett års overlevelse var også signifikant lengre i docetakselgruppen 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/m^2 docetaksel 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.

TAXOTERE 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 docetaksel (T) 75 mg/m^2 gitt som 1-times infusjon umiddelbart fulgt av cisplatin (Cis) 75 mg/m^2 gitt i løpet av 30-60 minutter hver 3. uke (TCis), docetaksel 75 mg/m^2 som en 1-times infusjon i kombinasjon med karboplatin (AUC 6 mg/ml × min) gitt i løpet av 30-60 minutter hver 3. uke, eller vinorelbin (V) 25 mg/m^2 gitt i løpet av 6-10 minutter på dagene 1, 8, 15, 22 fulgt av cisplatin 100 mg/m^2 gitt på dag 1 av sykluser gjentatt hver 4. uke (VCis).

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

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

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

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

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

Prostatakreft

Metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft

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

- docetaksel 75 mg/m^2 gitt hver tredje uke over 10 kurer.
- docetaksel 30 mg/m^2 gitt ukentlig de første 5 uker i en 6-ukers syklus, gjentatt i 5 behandlingssykluser.
- Mitoxantron 12 mg/m^2 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 docetaksel hver tredje uke viste signifikant lengre total overlevelse enn pasienter behandlet med mitoxantron. Levetidsforlengelsen som ble sett i gruppen behandlet med ukentlig docetaksel var ikke statistisk signifikant sammenlignet med mitoxantrongruppen. Effekt-endepunkter for docetakselgruppen sammenlignet med kontrollgruppen er oppsummert i tabellen nedenfor:

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

†Stratifisert log-rank test
*Terskel for statistisk signifikans = 0,0175
**PSA: Prostataspesifikt antigen

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

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

Metastatisk hormonsensitiv prostatakreft

STAMPEDE-studien

Sikkerhet og effekt av docetaksel gitt samtidig med standardbehandling (ADT) hos pasienter med høyrisiko lokalavansert eller metastatisk hormonsensitiv prostatakreft ble evaluert i en randomisert

multisenter multiarm multistadium (MAMS) studie med et sømløst fase II/III-design (STAMPEDE – MRC PR08). Tilsammen 1776 mannlige pasienter ble allokert til de aktuelle behandlingsarmene:

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

Docetakselregimet ble gitt i kombinasjon med kontinuerlig prednison eller prednisolon 5 mg to ganger daglig.
Av de 1776 randomiserte pasientene hadde 1086 (61 %) metastatisk sykdom, 362 ble randomisert til docetaksel kombinert med standardbehandling, og 724 fikk standardbehandling alene.

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

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

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

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

[a] p-verdi beregnet ut fra sannsynlighetsratiotest og justert for alle stratifiseringsfaktorer (bortsett fra senter og planlagt hormonterapi) og stratifisert for studieperiode
[b] Forverringsfri overlevelse: tid fra randomisering til første bevis på minst en av: biokjemisk forverring (definert som økning i PSA på 50 % over de siste 24-ukers nadir og over 4 ng/ml og bekreftet ved retest eller behandling); progresjon enten lokalt, i lymfekjertler, eller i fjerne metastaser; skjelettrelatert hendelse; eller død av prostatakreft.

CHAARTED-studien

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

- ADT + docetaksel 75 mg/m^2 gitt ved starten av ADT, administrert hver 3. uke i 6 sykluser
- ADT alene

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

Effektresultater for docetakselarm versus kontrollarm er oppsummert i følgende tabell:
Effekt av docetaksel og ADT i behandlingen av pasienter med metastatisk hormonsensitiv prostatakreft (CHAARTED)

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

[a] Tid til hendelsevariabler: Stratifisert log-rank test.
Responsratevariabler: Fisher's Exact test
* p-verdi med beskrivende formål.
** PSA respons: Prostataspesifikk antigenrespons: PSA-nivå < 0,2 ng/ml målt i to påfølgende målinger med minst 4-ukers mellomrom.
[b] Tid til kastrasjonsresistent prostatakreft = tid fra randomisering til det som inntreffer først av PSA-progresjon eller klinisk progresjon (dvs. økning i symptomatiske beinmetastaser, progresjon i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) kriterier, eller klinisk forverring pga. kreft etter utprøvers mening).
[c] Tid til klinisk progresjon = tid fra randomisering til klinisk progresjon (dvs. økning i symptomatiske beinmetastaser, progresjon i henhold til RECIST, eller klinisk forverring pga. kreft etter utprøvers mening).

Adenokarsinom i ventrikkel

En åpen, randomisert multisenterstudie ble utført for å vurdere sikkerhet og effekt av docetaksel i behandling av metastatisk adenokarsinom i ventrikkel, inklusiv adenokarsinom i den gastroøsofagale overgang. Pasientene hadde ikke tidligere fått kjemoterapi for metastatisk sykdom. Totalt 445 pasienter med Karnofsky funksjonsnivå (KPS) > 70 ble behandlet med enten docetaksel (T) (75 mg/m^2 dag 1) i kombinasjon men cisplatin (C) (75 mg/m^2 dag 1) og 5-fluorouracil (F) (750 mg/m^2 daglig i 5 dager) eller cisplatin (100 mg/m^2 dag 1) og 5-fluorouracil (1000 mg/m^2 daglig i 5 dager). En behandlingssyklus varte 3 uker for TCF-armen og 4 uker for CF-armen. Median antall sykluser per pasient var 6 (med et spenn på 1-16) for TCF-armen og 4 (med et spenn på 1-12) for CF-armen. Tid til progresjon (TTP) var det primære endepunkt. I TCF-armen var risiko for progresjon redusert med 32,1 % og TTP signifikant lenger (p = 0,0004). Total overlevelse var også lenger (p = 0,0201) i TCF-armen, med en risikoreduksjon for død på 22,7 %. Resultatene på effekt er oppsummert i tabellen:

Effekt av docetaksel i behandling av pasienter med adenokarsinom i ventrikkel

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

*Ikke-stratifisert log-rank test

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

En oppfølgende analyse av overlevelse etter en median tid på 41,6 måneder viste ikke lenger signifikant forskjell, selv om TCF-regimet alltid gav bedre resultater. Fordelen av TCF-regimet kontra CF-regimet var helt tydelig mellom 18 og 30 måneders oppfølgning.

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

Kreft i hode og hals

- Induksjonskjemoterapi etterfulgt av radioterapi (TAX323)

Sikkerheten og effekten til docetaksel for induksjonsbehandling av pasienter med plateepitelkarsinom i hode og hals (SCCHN) ble evaluert i en fase III, multisenter, åpen, randomisert studie (TAX323). I denne studien ble 358 pasienter med inoperabel lokalavansert SCCHN, og WHO funksjonsstatus 0 eller 1, randomisert til en av to behandlingsarmer. Pasientene i docetakselarmen fikk docetaksel (T) 75 mg/m^2 etterfulgt av cisplatin (P) 75 mg/m^2 etterfulgt av 5-fluorouracil (F) 750 mg/m^2 daglig som en kontinuerlig infusjon i 5 dager. Dette regime ble gitt hver tredje uke i 4 sykluser til pasienter hvor det

ble sett mild respons eller bedre (≥ 25 % reduksjon i bidimensjonal målt tumorstørrelse) etter 2 sykluser. Ved avsluttet kjemoterapi, med et minimumsintervall på 4 uker og et maksimumsintervall på 7 uker, fikk pasienter med sykdom som ikke progredierte radioterapi (RT) i henhold til institusjonelle retningslinjer i 7 uker (TPF/RT). Pasientene i sammenligningsarmen fikk cisplatin (P) 100 mg/m^2 etterfulgt av 5-fluorouracil (F)1000 mg/m^2 daglig i 5 dager. Dette regimet ble administrert hver tredje uke i fire sykluser, hos pasienter hvor det etter 2 sykluser ble observert en mild respons eller bedre (≥ 25 % reduksjon i bidimensjonalt målt tumorstørrelse). Ved slutten av kjemoterapi, med et minimumsintervall på 4 uker og et maksimumsintervall på 7 uker, fikk pasienter med sykdom som ikke progredierte radioterapi (RT) i henhold til institusjonelle retningslinjer i 7 uker (PF/RT). Lokal regional terapi med stråling ble gitt enten med en konvensjonell fraksjon (1,8 Gy-2,0 Gy en gang daglig, 5 dager i uken for en total dose på 66 til 70 Gy) eller akselererte/hyperfraksjonerte stråleterapiregimer (to ganger daglig, med minimum interfraksjonsintervall på 6 timer, 5 dager i uken). Totalt 70 Gy ble anbefalt for akselererte regimer og 74 Gy for hyperfraksjonerte skjema. Kirurgisk reseksjon var tillatt etter kjemoterapi, før eller etter radioterapi. Pasienter i TPF-armen fikk antibiotikaprofylakse med ciprofloksacin 500 mg oralt to ganger daglig i 10 dager, med start på dag 5 i hver syklus, eller ekvivalent. Det primære endepunktet i denne studien, progresjonsfri overlevelse (PFS), var signifikant lenger i TPF-armen sammenlignet med PF-armen, p = 0,0042 (median PFS: 11,4 vs. 8,3 måneder respektivt) med en samlet median oppfølgingstid på 33,7 måneder. Median samlet overlevelse var også signifikant lenger i favør av TPF-armen sammenlignet med PF-armen (median samlet overlevelse: 18,6 vs. 14,5 måneder respektivt) med 28 % risiko reduksjon for død, p = 0,0128. Resultater for effekt er presentert i tabellen under:

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

ENDEPUNKT	**Docetaksel+ Cis+5-FU n = 177**	**Cis+5-FU n = 181**
Median progresjonsfri overlevelse (måneder) (95 % KI	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Justert hasard ratio (95 % KI) *p-verdi	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Median overlevelse (måneder) (95 % KI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Hasard ratio (95 % KI) **p-verdi	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
Best samlet respons på kjemoterapi (%) (95 % KI)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
***p-verdi	0,006	
Best samlet respons på studiebehandling [kjemoterapi +/- radioterapi] (%) (95 % KI)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
***p-verdi	0,006	
Median varighet av respons på kjemoterapi ± radioterapi (måneder) (95 % KI)	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
Hasard ratio (95 % KI) **p-verdi	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

En hasard ratio på < 1 indikerer fordel av docetaksel + cisplatin + 5-FU
*Cox-modell (justert for primær tumorlokalisering, T- og N-status samt WHOs funksjonstilstand)
**Log-rank test
*** Chi-kvadrat test

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

Klinisk fordel parametere
Underskalaene til funksjonsstatusskalaen for hode og hals (PSS-HN), som er laget for å måle språkforståelse, evne til å spise offentlig og normalitet av diett, var signifikant i favør av TPF når sammenlignet med PF.
Mediantid til første forverring av WHO funksjonsstatus var signifikant lenger i TPF-armen sammenlignet med PF. Smerteintensitet skår forbedret seg under behandling i begge grupper, noe som indikerer tilstrekkelig smertekontroll.

- Induksjonskjemoterapi etterfulgt av kjemoradioterapi (TAX324)

Sikkerheten og effekten av docetaksel for induksjonsbehandling av pasienter med lokalavansert plateepitelkarsinom i hode og hals (SCCHN) ble evaluert i en randomisert, multisenter, åpen, fase III-studie (TAX324). I denne studien ble 501 pasienter med lokalavansert SCCHN, WHO funksjonsstatus 0 eller 1, randomisert til en av to behandlingsarmer. Studiepopulasjonen besto av pasienter med teknisk inoperabel sykdom, pasienter med liten sannsynlighet for kirurgisk helbredelse og pasienter med målsetting om organbevaring. Evaluering av sikkerhet og effekt ble utelukkende målt som overlevelse, endepunktet organbevaring ble ikke vurdert.
Pasientene i docetakselarmen fikk docetaksel (T) 75 mg/m^2 som 1-times intravenøs infusjon første dag, etterfulgt av cisplatin (P) 100 mg/m^2 gitt som intravenøs infusjon i løpet av 30 minutter til 3 timer, etterfulgt av 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m^2 daglig som en kontinuerlig intravenøs infusjon fra dag 1 til dag 4. Dette regimet ble administrert hver tredje uke i 3 sykluser. Pasienter med ikke-progredierende sykdom fikk kjemoradioterapi (CRT) i henhold til protokoll (TPF/CRT). Pasientene i sammenligningsarmen fikk cisplatin (P) 100 mg/m^2 som en 30 minutter til 3-timers intravenøs infusjon på dag 1 etterfulgt av en kontinuerlig intravenøs infusjon med 5-fluorouracil (F)1000 mg/m^2 fra dag 1 til dag 5. Dette regime ble administrert hver tredje uke i tre sykluser. Alle pasienter med ikke-progredierende sykdom fikk CRT i henhold til protokoll (PF/CRT).
Pasienter i begge behandlingsarmene skulle få 7 uker med CRT etter kjemoterapien med et minimumsintervall på 3 uker, men ikke lengre enn 8 uker etter start av siste syklus (dag 22 til dag 56 av siste syklus). Under radioterapien, ble karboplatin (AUC 1,5) gitt ukentlig som en 1-times intravenøs infusjon med et maksimum på 7 doser. Stråling ble gitt med høyspenningsutstyr ved å bruke 1 daglig fraksjon (2 Gy per dag, 5 dager per uke i 7 uker, med en totaldose på 70-72 Gy). Kirurgi av primærsvulsten og/eller i nakken kunne vurderes på alle tidspunkter etter fullført CRT. Alle pasientene i docetakselarmen fikk antibiotikaprofylakse. Primærendepunktet for effekt i denne studien; total overlevelse (OS) var signifikant lengre (log-rank test, p = 0,0058) i docetakselgruppen sammenlignet med PF (median OS henholdsvis 70,6 versus 30,1 måneder), med en 30 % risiko reduksjon i mortalitet sammenlignet med PF (hasard ratio (HR) = 0,70, 95 % konfidensintervall (KI) = 0,54-0,90) med en total median oppfølgingstid på 41,9 måneder. Sekundært endepunkt, PFS, viste en 29 % risikoreduksjon for progresjon eller død og 22 måneders bedring i median PFS (35,5 måneder for TPF og 13,1 for PF). Dette var også statistisk signifikant med HR lik 0,71; 95 % KI 0,56-0,90; log-rank test p = 0,004. Effektresultater er presentert i tabellen under:

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

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

Hasard ratio (95 % KI) **p-verdi	0,71 (0,56-0,90) 0,004	
Best samlet respons på kjemoterapi (CR + PR) (%) (95 % KI)	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
***p-verdi	0,070	
Best samlet respons (CR + PR) på studiebehandling (kjemoterapi +/- kjemoradioterapi) (%) (95 % KI)	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
***p-verdi	0,209	

En hasard ratio på < 1 indikerer fordel av docetaksel + Cisplatin + 5-FU
* Ikke justert log-rank test
** Ikke justert log-rank test, ikke justert for multiple sammenligninger
*** Chi-kvadrat test, ikke justert for multiple sammenligninger
NA Ikke relevant

Pediatrisk populasjon:

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Farmakokinetiske egenskaper av docetaksel er undersøkt i fase I-studier hos kreftpasienter i doseområdet 20-115 mg/m^2. Den farmakokinetiske profilen er doseuavhengig og forenlig med en tre-kammermodell, med halveringstider for α, β og γ (terminal)-fasen på henholdsvis 4 minutter, 36 minutter og mellom 11,1 time og 17,5 time, ved oppsamling inntil 24 timer. En tilleggsstudie som undersøkte farmakokinetikken til docetaksel hos pasienter ved tilsvarende doser (75-100 mg/m^2), men over et lenger tidsintervall (over 22 dager), viste en lengre gjennomsnittlig terminal halveringstid mellom 91 og 120 timer. Den lange halveringstiden i γ-fasen er delvis relatert til en relativt langsom redistribusjon av docetaksel fra perifere kammere.

Distribusjon

Etter administrasjon av 100 mg/m^2 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/m^2, og distribusjonsvolumet ved steady state er ca. 113 l. Interindividuell variasjon i totalclearance var ca. 50 %. Proteinbindingsgrad > 95 %.

Eliminasjon

En studie med ^{14}C-merket docetaksel er utført hos tre kreftpasienter. Docetaksel ble eliminert via urin og feces etter cytokrom P450-mediert oksidativ metabolisering av tert-butyl-ester-gruppen. I løpet av de første 7 dagene 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 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 docetaksel. De farmakokinetiske parameterne estimert ved hjelp av denne modellen ligger meget nær de verdier som er beregnet ut i fra fase I-studiene. Farmakokinetikken til docetaksel 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
Clearance av docetaksel var ikke endret hos pasienter med mild til moderat væskeretensjon. Data for pasienter med alvorlig væskeretensjon er ikke tilgjengelig.

Kombinasjonsbehandling

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

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

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

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

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

Prednison
Ingen effekt av prednison på farmakokinetikken til docetaksel ble observert.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Karsinogentesting av docetaksel er ikke utført.

Docetaksel har vist seg å være gentoksisk ved en aneugen mekanisme i *in vitro* mikronukleus og kromosomaberrasjonstest i CHO-K_1 celler 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 docetaksel.

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Polysorbat 80
Vannfri etanol
Sitronsyre

6.2 Uforlikeligheter

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

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass
2 år

Etter anbrudd av hetteglasset
Hvert hetteglass er beregnet for engangsbruk og bør brukes umiddelbart etter anbrudd. Hvis ikke brukt straks etter anbrudd, er lagringstid og -forhold brukers ansvar.

Etter tilsetning til infusjonspose
Av mikrobiologiske årsaker må utblanding/fortynning gjøres under kontrollerte, aseptiske forhold og legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart etter tilberedning er oppbevaringstider/-betingelser brukerens ansvar.

Etter tilsetting som anbefalt i infusjonsposen er infusjonsvæsken stabil i 6 timer forutsatt oppbevaring under 25 °C. Den skal brukes innen 6 timer (inkludert én times intravenøs infusjon).

Fysisk og kjemisk stabilitet av infusjonsvæsken, tilberedt som anbefalt, er i tillegg vist i inntil 48 timer ved 2 til 8 °C i poser som ikke er av PVC.

Taxotere infusjonsvæske er overmettet og kan derfor utkrystallisere over tid. Hvis krystaller ses skal ikke oppløsningen lenger brukes, men kasseres.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

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

For oppbevaringsbetingelser for fortynnet legemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

7 ml klart hetteglass (type I-glass) inneholdende 1 ml konsentrat med grønn aluminiumsforsegling og grønn plastikk ”flip-off”-hette.

Hver eske inneholder ett hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

TAXOTERE er et cytostatikum og skal som andre potensielt toksiske substanser behandles etter gjeldende forskrifter. Bruk av hansker anbefales.

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

Hvis TAXOTERE konsentrat eller infusjonsløsning kommer i kontakt med øyne eller slimhinner, skyll da umiddelbart med rikelige mengder vann.

Forberedelser til den intravenøse administrasjonen

Tilbereding av infusjonsvæske
BRUK IKKE andre legemidler med docetaksel som består av 2 hetteglass (konsentrat og oppløsningsmiddel) sammen med dette legemidlet (TAXOTERE 20 mg/1 ml konsentrat til infusjonsoppløsning som kun inneholder 1 hetteglass).

TAXOTERE 20 mg/1 ml konsentrat til infusjonsoppløsning skal IKKE fortynnes med oppløsningsmiddel og er bruksferdig for tilsetning til infusjonsvæsken.

Hvert hetteglass er beregnet for engangsbruk og bør brukes umiddelbart.

Hvis hetteglassene har blitt oppbevart i kjøleskap, må det nødvendige antall hetteglass av TAXOTERE få stå i romtemperatur (under 25 °C) i 5 minutter før bruk.
Det kan være behov for mer enn ett hetteglass av TAXOTERE konsentrat til infusjonsoppløsning for å oppnå nødvendig dose til pasienten. Med aseptisk teknikk trekkes nødvendig volum TAXOTERE konsentrat til infusjonsoppløsning med en gradert sprøyte påsatt en 21G kanyle.

I TAXOTERE 20 mg/1 ml hetteglass er konsentrasjonen av docetaksel 20 mg/ml
Nødvendig volum TAXOTERE konsentrat til infusjonsoppløsning injiseres ved én enkelt injeksjon (ett kanylestikk) inn i en 250 ml infusjonspose eller -flaske som inneholder enten 5 % glukoseoppløsning eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning.

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

Infusjonsoppløsningen blandes godt ved at infusjonsposen vendes for hånd.

Infusjonsoppløsning i posen bør brukes innen 6 timer under 25 °C inkludert en times infusjon til pasienten.

Som for alle parenterale produkter, skal TAXOTERE infusjonsoppløsning inspiseres visuelt før bruk. Ved utfelling skal oppløsningen kastes.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/95/002/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27. november 1995
Dato for siste fornyelse: 24. januar 2006

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

TAXOTERE 80 mg/4 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml med konsentrat inneholder 20 mg docetaksel (som trihydrat).

Ett hetteglass med 4 ml konsentrat inneholder 80 mg docetaksel.

Hjelpestoff med kjent effekt:
Hvert hetteglass konsentrat inneholder 2 ml vannfri etanol (1,58 g).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).

Konsentratet er en lys gul til gulbrun oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Brystkreft

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

- operabel lymfeknutepositiv brystkreft
- operabel lymfeknutenegativ brystkreft

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

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

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

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

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

Ikke-småcellet lungekreft

TAXOTERE er indisert for behandling av pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet

lungekreft når behandling med tidligere kjemoterapi har sviktet.

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

Prostatakreft

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

Adenokarsinom i ventrikkel

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

Kreft i hode og hals

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Bruk av docetaksel 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).

Dosering

Ved brystkreft, ikke-småcellet lungekreft, ventrikkelkreft og kreft i hode og hals kan premedisinering i form av peroralt kortikosteroid brukes, som f.eks. deksametason 16 mg daglig (f.eks. 8 mg 2 ganger daglig) i 3 dager med start én dag før administrering av docetaksel, med mindre kortikosteroider er kontraindisert (se pkt. 4.4).
Ved metastatisk kastrasjonsresistent 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 docetaksel (se pkt. 4.4).
Ved metastatisk hormonsensitiv prostatakreft er anbefalt premedisinering deksametason 8 mg peroralt gitt 12 timer, 3 timer og 1 time før infusjon av docetaksel (se pkt. 4.4), uavhengig av samtidig bruk av prednison eller prednisolon.

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

Docetaksel gis som 1-times infusjon hver tredje uke.

Brystkreft
Ved adjuvant behandling av operabel lymfeknutepositiv og lymfeknutenegativ brystkreft, er anbefalt dose docetaksel 75 mg/m^2 gitt én time etter doksorubicin 50 mg/m^2 og cyklofosfamid 500 mg/m^2 hver tredje uke i 6 sykluser (TAC-regimet) (se også Dosejustering under behandling).
Ved behandling av pasienter med lokalavansert eller metastatisk brystkreft, er anbefalt dose docetaksel 100 mg/m^2 gitt som monoterapi. Ved førstelinjes behandling gis docetaksel 75 mg/m^2 i kombinasjon med doksorubicin (50 mg/m^2).

I kombinasjon med trastuzumab er anbefalt dose docetaksel 100 mg/m^2 gitt hver tredje uke, mens trastuzumab gis ukentlig. I en pivotal studie ble den første infusjonen av docetaksel gitt dagen etter

første dose av trastuzumab. Påfølgende doser av docetaksel ble gitt umiddelbart etter fullført infusjon av trastuzumab, såfremt den foregående dosen av trastuzumab ble godt tolerert. For dose og administrering av trastuzumab, se trastuzumab preparatomtale.

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

Ikke-smådellet lungekreft
Hos pasienter som ikke tidligere har fått kjemoterapi for ikke-smådellet lungekreft er anbefalt doseregime docetaksel 75 mg/m^2 umiddelbart fulgt av cisplatin 75 mg/m^2 gitt i løpet av 30-60 minutter. Når tidligere platina-basert kjemoterapi har sviktet er anbefalt dose 75 mg/m^2 gitt som monoterapi.

Prostatakreft
Metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft
Anbefalt dose docetaksel er 75 mg/m^2. Prednison eller prednisolon 5 mg peroralt gis kontinuerlig 2 ganger daglig (se pkt. 5.1).

Metastatisk hormonsensitiv prostatakreft
Anbefalt dose docetaksel er 75 mg/m^2 hver 3. uke i 6 sykluser. Prednison eller prednisolon 5 mg peroralt kan gis kontinuerlig 2 ganger daglig.

Adenokarsinom i ventrikkel
Anbefalt dose docetaksel er 75 mg/m^2 gitt som 1-times infusjon, etterfulgt av cisplatin 75 mg/m^2 gitt som 1- til 3-timers infusjon (begge gis kun ved dag 1), etterfulgt av 5-fluorouracil 750 mg/m^2 gitt som en 24-timers kontinuerlig infusjon hver dag i 5 påfølgende dager med oppstart etter avsluttet cisplatininfusjon. Behandlingen gjentas hver tredje uke. Pasientene må premedisineres med antiemetika og tilstrekkelig hydrering ved administrering av cisplatin. Profylaktisk G-CSF bør gis for å redusere risikoen for hematologisk toksisitet (se også Dosejustering under behandling).

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

- Induksjonsbehandling med kjemoterapi etterfulgt av radioterapi (TAX 323)
  For induksjonsbehandling av inoperabel lokalt avansert plateepitelkarsinom i hode og hals (SCCHN), er anbefalt dose docetaksel 75 mg/m^2 gitt som 1-times infusjon, etterfulgt av cisplatin 75 mg/m^2 gitt i løpet av 1 time, på dag 1, etterfulgt av 5-fluorouracil som en kontinuerlig infusjon med 750 mg/m^2 daglig i fem dager. Dette regimet administreres hver tredje uke i fire sykluser. Etter kjemoterapi bør pasientene få radioterapi

- Induksjonsbehandling med kjemoterapi etterfulgt av kjemoradioterapi (TAX 324)
  For induksjonsbehandling av pasienter med lokalavansert (teknisk inoperabel, lav sannsynlighet for kirurgisk helbredelse, og med målsetting om organbevaring) plateepitelkarsinom i hode og hals (SCCHN), er anbefalt dose docetaksel 75 mg/m^2 gitt som 1-times intravenøs infusjon første dag, etterfulgt av cisplatin 100 mg/m^2 infusjon gitt i løpet av 30 minutter til 3 timer, etterfulgt av 5-fluorouracil som en kontinuerlig infusjon med 1000 mg/m^2/dag fra dag 1 til dag 4. Dette regimet administreres hver tredje uke i 3 sykluser. Etter kjemoterapi bør pasientene få kjemoradioterapi.

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

Dosejustering under behandling:

Generelt
Docetaksel bør gis ved antall nøytrofile granulocytter ≥ 1,5 × 10^9/l. Hos pasienter med enten febril nøytropeni, antall nøytrofile granulocytter < 0,5 × 10^9/l i mer enn en uke, alvorlige eller kumulative hudreaksjoner eller alvorlig perifer nevropati under docetakselbehandling, reduseres dosen fra 100 mg/m^2 til 75 mg/m^2 eller fra 75 til 60 mg/m^2. Hvis pasienten fortsetter å vise disse reaksjoner ved 60 mg/m^2, bør behandlingen avbrytes.

Adjuvant behandling ved brystkreft
Primærprofylakse med G-CSF skal vurderes hos pasienter som får adjuvant behandling mot brystkreft med docetaksel, doksorubicin og cyklofosfamid (TAC). Pasienter som får febril nøytropeni og/eller nøytropen infeksjon skal få redusert docetakseldosen til 60 mg/m^2 i alle påfølgende sykluser (se pkt. 4.4 og 4.8). Pasienter som opplever grad 3 eller 4 stomatitt, skal få redusert dosen til 60 mg/m^2.

I kombinasjon med cisplatin
For pasienter som initialt har fått docetaksel 75 mg/m^2 i kombinasjon med cisplatin og hvor nadir for trombocytter under tidligere kurer var < 25 × 10^9/l, eller hos pasienter som fikk febrile nøytropenier eller alvorlige toksiske reaksjoner av ikke-hematologisk årsak, skal dosen av docetaksel i påfølgende behandlingssykluser reduseres til 65 mg/m^2. For dosejustering av cisplatin, se korresponderende preparatomtale.

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

For dosejustering av trastuzumab, se egen preparatomtale.

I kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil
Hvis en episode med febril nøytropeni, langvarig nøytropeni eller infeksjoner som følge av nøytropeni oppstår til tross for at G-CSF gis, skal docetakseldosen reduseres fra 75 til 60 mg/m^2. Hvis påfølgende episoder med komplisert nøytropeni oppstår, skal docetakseldosen reduseres fra 60 til 45 mg/m^2. Ved trombocytopeni Grad 4 skal docetakseldosen reduseres fra 75 til 60 mg/m^2. Nye sykluser med docetaksel bør ikke gis før antall nøytrofile er økt til > 1500 celler/mm^3 og antall blodplater er økt til > 100 000 celler/mm^3. Behandlingen skal avsluttes hvis de toksiske effektene vedvarer (se pkt. 4.4).

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

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

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

Se de respektive produsenters preparatomtale for dosejusteringer av cisplatin og 5-fluorouracil.

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

Spesielle pasientgrupper

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

Pediatrisk populasjon
Sikkerhet og effekt av TAXOTERE ved nasofaryngealt karsinom hos barn fra 1 måned til 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det er ikke klinisk relevant med pediatrisk bruk av TAXOTERE for indikasjonene brystkreft, ikke-småcellet lungekreft, prostatakreft, magekarsinom og hode og halskreft, ikke inkludert type II og III lavt differensiert nasofaryngealt karsinom.

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

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

4.3 Kontraindikasjoner

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

Pasienter med nøytrofile granulocytter lavere enn 1,5 × 10^9/l.

Pasienter med alvorlignedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ved brystkreft og ikke-småcellet lungekreft kan premedisinering bestående av perorale kortikosteroider (dersom ikke kontraindisert), for eksempel deksametason 16 mg daglig (f.eks. 8 mg 2 ganger daglig) i 3 dager med start én dag før docetaksel, 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 docetaksel (se pkt. 4.2).

Hematologi

Nøytropeni er den hyppigst forekommende bivirkningen av docetaksel. Nadir for antall nøytrofile inntreffer etter en mediantid på 7 dager, men dette intervallet kan være kortere hos pasienter som tidligere har fått tung behandling. Hyppige kontroller av hematologisk blodstatus (blodceller) anbefales under docetakselbehandling. Ny behandlingskur kan gis når antall nøytrofile igjen er $\geq 1{,}5 \times 10^9$/l (se pkt. 4.2).

Ved uttalt nøytropeni under docetakselbehandling ($< 0{,}5 \times 10^9$/l med varighet på syv dager eller mer), anbefales dosereduksjon i kommende behandlingssykler eller adekvat symptomatisk behandling (se pkt. 4.2).

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

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

Gastrointestinale reaksjoner

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

Hypersensitivitetsreaksjoner

Pasientene bør overvåkes nøye, spesielt under første og andre infusjon av docetaksel, på grunn av risiko for hypersensitivitetsreaksjoner som kan 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 docetakselbehandlingen, samt igangsetting av adekvate behandlingstiltak. Pasienter som har utviklet alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner, må ikke gis nye behandlingssykler med docetaksel. Pasienter som tidligere har fått alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner etter paklitaksel kan stå i fare for å utvikle hypersensitivitetsreaksjoner mot docetaksel, også mer alvorlig hypersensitivitesreaksjon. Disse pasientene må følges opp nøye ved start av docetakselbehandling.

Hudreaksjoner

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

Alvorlige kutane bivirkninger (Severe Cutaneous Adverse Reactions (SCARs)) som Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) har blitt rapportert ved docetakselbehandling. Pasienter bør informeres om tegn og symptomer på alvorlige hudreaksjoner og følges nøye opp. Dersom tegn og symptomer som tyder på

disse reaksjonene oppstår, bør det vurderes å avslutte behandlingen med docetaksel.

Væskeretensjon

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

Respiratoriske lidelser

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

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Pasienter behandlet med docetaksel 100 mg/m^2 som monoterapi, og som har serum transaminaser (ALAT og/eller ASAT) > 1,5 ganger øvre normalverdi og samtidig serum alkalisk fosfatase > 2,5 ganger øvre normalverdi, har økt risiko for å utvikle alvorlige bivirkninger. Dette innbefatter behandlingsrelatert død, herunder sepsis og potensielt fatale gastrointestinale blødninger, videre febril nøytropeni, infeksjoner, trombocytopeni, stomatitt og asteni. Anbefalt dose docetaksel er derfor 75 mg/m^2 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 docetaksel 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 docetaksel skal ikke gis med mindre det er strengt indisert.
Det foreligger ingen data for pasienter med nedsatt leverfunksjon ved docetaksel gitt i kombinasjonsregimer for de andre indikasjonene.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

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

Nervesystemet

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

Hjertetoksisitet

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

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

Ventrikulær arytmi inkludert ventrikulær takykardi (noen ganger fatalt) er observert hos pasienter

behandlet med docetaksel i kombinasjoner inkludert doksorubicin, 5-fluorouracil og/eller cyklofosfamid (se pkt. 4.8).
Det anbefales å utrede hjertefunksjonen før behandlingsstart.

Øyesykdommer

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

Nye primære maligniteter

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

Tumorlysesyndrom

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

Annet

Kvinner i fertil alder må bruke antikonsepsjon under behandling og i 2 måneder etter avsluttet behandling med docetaksel. Menn må bruke antikonsepsjon under behandling i minst 4 måneder etter avsluttet behandling med docetaksel (se pkt. 4.6).

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

Ytterligere forsiktighetsregler ved adjuvant behandling av brystkreft

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

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

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

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

Eldre

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

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

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

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

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder 50 % (v/v) vannfri etanol (alkohol), dvs. opp til 1,58 g vannfri etanol per hetteglass, tilsvarende 40 ml øl eller 17 ml vin.

Skadelig for personer som har alkoholproblemer.
Alkoholinnhold bør tas hensyn til hos gravide og ammende kvinner, barn og høyrisikogrupper som pasienter med leversykdom eller epilepsi.

Mulig påvirkning på sentralnervesystemet bør tas i betraktning.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Mengden av alkohol i dette legemidlet kan endre effekten av andre legemidler.
In vitro studier har vist at metabolismen av docetaksel kan modifiseres ved samtidig administrasjon av legemidler som induserer, hemmer eller metaboliseres via cytokrom P450-3A, som for eksempel cyklosporin, ketokonazol og erytromycin. Forsiktighet skal derfor utvises ved samtidig behandling med docetaksel og slike legemidler på grunn av risiko for betydelig interaksjon.

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

ketokonazol til en signifikant reduksjon i clearance av docetaksel på 49 %.

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder / Prevensjon hos menn og kvinner

Kvinner i fertil alder og menn som får docetaksel skal rådes til å unngå å bli gravide, og ikke gjøre en kvinne gravid, samt informere behandlende lege umiddelbart om dette skjer.

På grunn av risiko for gentoksisitet ved bruk av docetaksel (se pkt. 5.3), skal kvinner i fertil alder bruke sikker prevensjon under behandling og i minst 2 måneder etter avsluttet behandling med docetaksel. Menn må bruke sikker prevensjon under behandling og i minst 4 måneder etter avsluttet behandling med docetaksel.

Graviditet

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

Amming

Docetaksel 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 docetaksel pågår.

Fertilitet

Dyrestudier har vist at docetaksel kan påvirke mannlig fertilitet (se pkt. 5.3). Menn som behandles med docetaksel må oppsøke informasjon om lagring av sæd før behandling.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Mengden alkohol i dette legemidlet og bivirkningene av legemidlet kan påvirke pasientens evne til å kjøre bil eller bruke maskiner (se pkt. 4.4 og 4.8). Pasienter bør derfor advares om den mulige betydningen mengden alkohol og bivirkningene av dette legemidlet kan ha på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner, og frarådes å kjøre bil eller bruke maskiner dersom de opplever disse bivirkningene under behandling.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen gjeldende for alle indikasjoner

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

- 1312 hhv. 121 pasienter som fikk 100 mg/m^2 hhv. 75 mg/m^2 docetaksel som monoterapi.
- 258 pasienter som fikk docetaksel i kombinasjon med doksorubicin.
- 406 pasienter som fikk docetaksel i kombinasjon med cisplatin.
- 92 pasienter som fikk docetaksel i kombinasjon med trastuzumab.
- 255 pasienter som fikk docetaksel i kombinasjon med kapecitabin.
- 332 pasienter (TAX327) som fikk docetaksel i kombinasjon med prednison eller prednisolon (klinisk viktige behandlingsrelaterte bivirkninger er oppført).
- 1276 pasienter (744 og 532 i hhv. TAX 316 og GEICAM 9805) som fikk docetaksel i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosfamid (klinisk viktige behandlingsrelaterte bivirkninger er oppført).
- 300 pasienter med adenokarsinom i ventrikkelen (221 pasienter i fase III og 79 pasienter i fase II) som ble behandlet med docetaksel i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil (klinisk viktige bivirkninger som er relatert til behandlingen er beskrevet).
- 174 og 251 hode-halskreftpasienter som ble behandlet med docetaksel i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil (klinisk viktige bivirkninger som er relatert til behandlingen er beskrevet).
- 545 pasienter (STAMPEDE-studien) som fikk docetaksel i kombinasjon med prednison eller prednisolon og ADT.

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

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

De vanligst rapporterte bivirkningene av TAXOTERE gitt alene er: nøytropeni (reversibel og ikke kumulativ; nadir inntraff etter en mediantid på 7 dager, mens median varighet av alvorlig nøytropeni (< 500 celler/mm^3) var 7 dager), anemi, alopesi, kvalme, brekninger, stomatitt, diaré og asteni. Alvorligheten av bivirkningene av TAXOTERE vil muligens øke når TAXOTERE 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 TAXOTERE monoterapi.

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

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

Følgende bivirkninger observeres ofte ved bruk av docetaksel:

Forstyrrelser i immunsystemet

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

Nevrologiske sykdommer

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

Hud- og underhudssykdommer

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

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

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

Bivirkningstabell for TAXOTERE 100 mg/m^2 som monoterapi ved brystkreft

MedDRA Organklassesystem	**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		

MedDRA Organklassesystem	**Svært vanlige bivirkninger**	**Vanlige bivirkninger**	**Mindre vanlige bivirkninger**
Nevrologiske sykdommer	Perifer sensorisk nevropati (G3: 4,1 %); perifer motorisk nevropati (G3/4: 4 %); smaksforstyrrelser (alvorlig 0,07 %)		
Hjertesykdommer		Arytmier (G3/4: 0,7 %)	Hjertesvikt
Karsykdommer		Hypotensjon; hypertensjon; blødninger	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné (alvorlig 2,7 %)		
Gastrointestinale sykdommer	Stomatitt (G3/4: 5,3 %); diaré (G3/4: 4 %); kvalme (G3/4: 4 %); oppkast (G3/4: 3 %)	Obstipasjon (alvorlig 0,2 %); abdominale smerter (alvorlig 1 %); gastrointestinal blødning (alvorlig 0,3 %)	Øsofagitt (alvorlig: 0,4 %)
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi; hudreaksjoner (G3/4: 5,9 %); neglforandringer (alvorlig 2,6 %)		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi (alvorlig 1,4 %)	Artralgi	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Væskeretensjon (alvorlig: 6,5 %); asteni (alvorlig 11,2 %); smerter	Reaksjoner på infusjonsstedet; brystsmerter uten relasjon til hjerte (alvorlig 0,4 %)	
Undersøkelser		G3/4 Økt bilirubin i blod (< 5 %); G3/4 økt alkalisk fosfatase i blod (< 4 %); G3/4 økt ASAT (< 3 %); G3/4 økt ALAT (< 2 %)	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger for TAXOTERE 100 mg/m^2 som monoterapi ved brystkreft

Sykdommer i blod eller lymfatiske organer
Sjeldne: blødninger assosiert med G3/4 trombocytopeni.

Nevrologiske sykdommer
Data fra pasienter behandlet med docetaksel 100 mg/m^2 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/m^2 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/m^2) sammenlignet med pasienter som ikke fikk premedikasjon (median kumulativ dose: 489,7 mg/m^2). Tidlig inntreden av væskeretensjon er imidlertid rapportert hos enkelte pasienter.

Bivirkningstabell for TAXOTERE 75 mg/m^2 som monoterapi ved ikke-småcellet lungekreft

MedDRAOrganklassesystem	**Svært vanlige bivirkninger**	**Vanlige bivirkninger**
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjoner (G3/4: 5 %)	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni (G4: 54,2 %); anemi (G3/4: 10,8 %); trombocytopeni (G4: 1,7 %)	Febril nøytropeni
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet (ingen alvorlig)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi	
Nevrologiske sykdommer	Perifer sensorisk nevropati (G3/4: 0,8 %)	Perifer motorisk nevropati (G3/4: 2,5 %)
Hjertesykdommer		Arytmier (ingen alvorlig)
Karsykdommer		Hypotensjon
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme (G3/4: 3,3 %); stomatitt (G3/4: 1,7 %); oppkast (G3/4: 0,8 %); diaré (G3/4: 1,7 %)	Obstipasjon
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi; Hudreaksjoner (G3/4: 0,8 %)	Neglforandringer (alvorlig 0,8 %)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Myalgi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni (alvorlig 12,4 %); væskeretensjon (alvorlig 0,8 %); Smerter	
Undersøkelser		G3/4 Økt bilirubin i blod (< 2 %)

Bivirkningstabell for TAXOTERE 75 mg/m^2 i kombinasjon med doksorubicin ved brystkreft

MedDRA Organklassesystem	**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 %)		

MedDRA Organklassesystem	**Svært vanlige bivirkninger**	**Vanlige bivirkninger**	**Mindre vanlige bivirkninger**
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet (G3/4: 1,2 %)	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Anoreksi	
Nevrologiske sykdommer	Perifer sensorisk nevropati (G3: 0,4 %)	Perifer motorisk nevropati (G3/4: 0,4 %)	
Hjertesykdommer		Hjertesvikt; arytmi (ingen alvorlig)	
Karsykdommer			Hypotensjon
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme (G3/4: 5 %); stomatitt (G3/4: 7,8 %); diaré (G3/4: 6,2 %); oppkast (G3/4: 5 %); obstipasjon		
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi; neglforandringer (alvorlig 0,4 %); Hudreaksjoner (ingen alvorlig)		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Myalgi	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni (alvorlig 8,1 %); væskeretensjon (alvorlig 1,2 %); smerter	Reaksjoner på infusjonsstedet	
Undersøkelser		G3/4 Økt bilirubin i blod (< 2,5 %); G3/4 økt alkalisk fosfatase i blod (< 2,5 %)	G3/4 Økt ASAT (< 1 %); G3/4 økt ALAT (< 1 %)

Bivirkningstabell for TAXOTERE 75 mg/m^2 i kombinasjon med cisplatin ved ikke-småcellet lungekreft

MedDRA Organklassesystem	**Svært vanlige bivirkninger**	**Vanlige bivirkninger**	**Mindre vanlige bivirkninger**
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjoner (G3/4: 5,7 %)		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni (G4: 51,5 %); anemi (G3/4: 6,9 %); trombocytopeni (G4: 0,5 %)	Febril nøytropeni	
Forstyrrelser i immunsystemet	Hypersensitivitet (G3/4: 2,5 %)		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi		

MedDRA Organklassesystem	**Svært vanlige bivirkninger**	**Vanlige bivirkninger**	**Mindre vanlige bivirkninger**
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 ALAT (1,3 %)	G3/4 Økt ASAT (0,5 %); G3/4 økt alkalisk fosfatase i blod (0,3 %)

Bivirkningstabell for TAXOTERE 100 mg/m^2 i kombinasjon med trastuzumab ved brystkreft

MedDRA Organklassesystem	**Svært vanlige bivirkninger**	**Vanlige bivirkninger**
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni (G3/4: 32 %); febril nøytropeni (inkluderer nøytropeni assosiert med feber og bruk av antibiotika) eller nøytropen sepsis	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi	
Psykiatriske lidelser	Insomni	
Nevrologiske sykdommer	Parestesier; hodepine; smaksforstyrrelser; hypoestesier	
Øyesykdommer	Økt tårevæskeutskillelse; konjunktivitt	
Hjertesykdommer		Hjertesvikt
Karsykdommer	Lymfødem	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Neseblødning; smerter i svelg og strupe; nasofaryngitt; dyspné; Hoste; rennende nese	

MedDRA Organklassesystem	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger
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 TAXOTERE 100 mg/m^2 i kombinasjon med trastuzumab ved brystkreft

Sykdommer i blod og lymfatiske organer
Svært vanlige: Pasienter som fikk både trastuzumab og docetaksel hadde økt hematologisk toksisitet sammenlignet med pasienter som kun fikk docetaksel (grad 3/4 nøytropeni 32 % henholdsvis 22 % ifølge NCI-CTC kriteriene). Dette er trolig et underestimat siden 100 mg/m^2 docetaksel som monoterapi er kjent å gi nøytropeni hos 97 % av pasientene, 76 % grad 4, basert på blodverdier etter nadir. Insidensen av febril nøytropeni/nøytropen sepsis var også økt hos pasienter med trastuzumab pluss docetaksel (23 % vs. 17 % hos pasienter behandlet med docetaksel alene).

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

Bivirkningstabell for TAXOTERE 75 mg/m^2 i kombinasjon med kapecitabin ved brystkreft

MedDRA Organklassesystem	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 %)

MedDRA Organklassesystem	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger
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; munntørrhet
Hud- og underhudssykdommer	Hånd-fot syndrom (G3/4: 24 %) alopesi (G3/4: 6 %); neglforandringer (G3/4: 2 %)	Dermatitt; erytematøst utslett (G3/4: < 1 %); misfarging av negl; løsning av negler (G3/4: 1 %)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi (G3/4: 2 %); artralgi (G3/4: 1 %)	Smerter i ekstremitetene (G3/4: < 1 %); ryggsmerter (G3/4: 1 %);
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni (G3/4: 3 %); feber (G3/4: 1 %); tretthet/svakhet (G3/4: 5 %); perifert ødem (G3/4: 1 %);	Letargi; smerter
Undersøkelser		Vektreduksjon; G3/4 økt bilirubin i blod (9 %)

Bivirkningstabell for TAXOTERE 75 mg/m^2 i kombinasjon med prednison eller prednisolon ved metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft

MedDRA Organklassesystem	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger
Infeksiøse eller parasittære sykdommer	Infeksjon (G3/4: 3,3 %)	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni (G3/4: 32 %); anemi (G3/4: 4,9 %)	Trombocytopeni; (G3/4: 0,6 %); febril nøytropeni
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet (G3/4: 0,6 %)
Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi (G3/4: 0,6 %)	
Nevrologiske sykdommer	Perifer sensorisk nevropati (G3/4: 1,2 %); smaksforstyrrelser (G3/4: 0 %)	Perifer motorisk nevropati (G3/4: 0 %)
Øyesykdommer		Økt tårevæskeutskillelse (G3/4: 0,6 %)
Hjertesykdommer		Nedsatt venstre ventrikkelfunksjon (G3/4: 0,3 %)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Neseblødning (G3/4: 0 %); dyspné (G3/4: 0,6 %); hoste (G3/4: 0 %)
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme (G3/4: 2,4 %); diaré (G3/4: 1,2 %); stomatitt/faryngitt (G3/4: 0,9 %); oppkast (G3/4: 1,2 %)	

MedDRA Organklassesystem	**Svært vanlige bivirkninger**	**Vanlige bivirkninger**
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 %)	

Bivirkningstabell for TAXOTERE 75 mg/m^2 i kombinasjon med prednison eller prednisolon og ADT (STAMPEDE-studien) ved høyrisiko lokalavansert eller metastatisk hormonsensitiv prostatakreft

MedDRA Organklassesystem	**Svært vanlige bivirkninger**	**Vanlige bivirkninger**
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni (G3-4: 12 %) Anemi Febril nøytropeni (G3-4: 15 %)	
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet (G3-4: 1 %)
Endokrine sykdommer		Diabetes (G3-4: 1 %)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Anoreksi
Psykiatriske lidelser	Insomni (G3: 1 %)	
Nevrologiske sykdommer	Perifer sensorisk nevropati (≥ G3: 2 %)[a] Hodepine	Svimmelhet
Øyesykdommer		Uklart syn
Hjertesykdommer		Hypotensjon (G3: 0 %)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné (G3: 1 %) Hoste (G3: 0 %) Øvre luftveisinfeksjon (G3: 1 %)	Faryngitt (G3: 0 %)
Gastrointestinale sykdommer	Diaré (G3: 3 %) Stomatitt (G3: 0 %) Forstoppelse (G3: 0 %) Kvalme (G3: 1 %) Dyspepsi Abdominale smerter (G3: 0 %) Flatulens	Oppkast (G3: 1 %)
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi (G3: 3 %)[a] Neglforandringer (G3: 1 %)	Utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Letargi (G3-4: 2 %) Influensalignende symptomer (G3: 0 %) Asteni (G3: 0 %) Væskeretensjon	Feber (G3: 1 %) Oral candidose Hypokalsemi (G3: 0 %) Hypofosfatemi (G3-4: 1 %) Hypokalemi (G3: 0 %)

[a]Fra GETUG AFU15-studien

Bivirkningstabell ved brystkreft for adjuvant behandling med TAXOTERE 75 mg/m^2 i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosfamid hos pasienter med lymfeknutepositiv (TAX 316) og lymfeknutenegativ (GEICAM 9805) brystkreft – samlede data

MedDRA Organklassesystem	**Svært vanlige bivirkninger**	**Vanlige bivirkninger**	**Mindre vanlige bivirkninger**
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjon (G3/4: 2,4 %); nøytropen infeksjon (G3/4: 2,7 %)		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Anemi (G3/4: 3 %); nøytropeni (G3/4: 59,2 %); trombocytopeni (G3/4: 1,6 %); febril nøytropeni (G3/4: na)		
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet (G3/4: 0,6 %)	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi (G3/4: 1,5 %)		
Nevrologiske sykdommer	Smaksforstyrrelser (G3/4: 0,6 %); perifer sensorisk nevropati (G3/4: < 0,1 %)	Perifer motorisk nevropati (G3/4: 0 %)	Synkope (G3/4: 0 %) Nevrotoksisitet (G3/4: 0 %); Somnolens (G3/4: 0 %)
Øyesykdommer	Konjunktivitt (G3/4: < 0,1 %)	Økt tårevæskeutskillelse (G3/4: < 0,1 %)	
Hjertesykdommer		Arytmi (G3/4: 0,2 %)	
Karsykdommer	Hetetokter (G3/4: 0,5 %)	Hypotensjon (G3/4: 0 %); flebitt (G3/4: 0 %);	Lymfødem (G3/4: 0 %)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Hoste (G3/4: 0 %)	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme (G3/4: 5,0 %); stomatitt (G3/4: 6,0 %); oppkast (G3/4:4,2 %); diaré (G3/4: 3,4 %); obstipasjon (G3/4: 0,5 %)	Abdominale smerter (G3/4: 0,4 %)	
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi (vedvarende: < 3 %); hudreaksjoner (G3/4: 0,6 %); neglforandringer (G3/4: 0,4 %)		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi (G3/4: 0,7 %); artralgi (G3/4: 0,2 %)		
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Amenoré (G3/4: ikke relevant)		

MedDRA Organklassesystem	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger	Mindre vanlige bivirkninger
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni (G3/4: 10,0 %); feber (G3/4: ikke relevant); perifert ødem (G3/4: 0,2 %)		
Undersøkelser		Vektøkning (G3/4; 0 %); Vekttap (G3/4: 0,2 %)	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger ved brystkreft for adjuvant behandling med TAXOTERE 75 mg/m^2 i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosfamid hos pasienter med lymfeknutepositiv (TAX 316) og lymfeknutenegativ (GEICAM 9805) brystkreft

Nevrologiske sykdommer
I TAX316-studien oppsto perifer sensorisk nevropati under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden hos 84 pasienter (11,3 %) i TAC-armen og 15 pasienter (2 %) i FAC-armen. I slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølging i 8 år) vedvarte perifer sensorisk nevropati hos 10 pasienter (1,3 %) i TAC-armen og 2 pasienter (0,3 %) i FAC-armen.
I GEICAM 9805-studien oppsto perifer sensorisk nevropati under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden hos 10 pasienter (1,9 %) i TAC-armen og 4 pasienter (0,8 %) i FAC-armen. Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølging i 10 år og 5 måneder) vedvarte perifer sensorisk nevropati hos 3 pasienter (0,6 %) i TAC-armen og 1 pasient (0,2 %) i FAC-armen.

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

Hud- og underhudssykdommer
I TAX316-studien ble alopesi som vedvarte inn i oppfølgingsperioden etter avsluttet kjemoterapi rapportert hos 687 av 744 TAC-pasienter (92,3 %) og 645 av 736 FAC-pasienter (87,6 %).
Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 8 år) ble alopesi fremdeles observert hos 29 TAC-pasienter (3,9 %) og 16 FAC-pasienter (2,2 %).
I GEICAM 9805-studien ble alopesi som oppsto under behandlingsperioden og vedvarte inn i oppfølgingsperioden observert som pågående hos 49 pasienter (9,2 %) i TAC-armen og 35 pasienter (6,7 %) i FAC-armen. Alopesi relatert til studielegemiddel startet eller ble forverret i løpet av oppfølgingsperioden hos 42 pasienter (7,9 %) i TAC-armen og 30 pasienter (5,8 %) i FAC-armen. Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 10 år og 5 måneder) vedvarte alopesi hos 3 pasienter (0,6 %) i TAC-armen og 1 pasient (0,2 %) i FAC-armen.

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer
I TAX316 ble amenoré som oppsto under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden etter avsluttet kjemoterapi observert hos 202 av 744 pasienter (27,2 %) i TAC-armen og 125 av 736 pasienter (17,0 %) i FAC-armen. Vedvarende amenoré ble observert i slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 8 år) hos 121 av 744 pasienter (16,3 %) i TAC-armen og 86 pasienter (11,7 %) i FAC-armen.I GEICAM 9805-studien ble amenoré som oppsto under behandlingsperioden og vedvarte inn i oppfølgingsperioden observert som pågående hos 18 pasienter (3,4 %) i TAC-armen og 5 pasienter (1,0 %) i FAC-armen. Ved slutten av oppfølgingsperioden

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

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet
I TAX316-studien ble perifert ødem som oppsto under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden etter avsluttet kjemoterapi observert hos 119 av 744 TAC-pasienter (16,0 %) og 23 av 736 FAC-pasienter (3,1 %). Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 8 år) var perifert ødem fortsatt vedvarende hos 19 TAC-pasienter (2,6 %) og 4 FAC-pasienter (0,5 %).
I TAX316-studien, ble lymfødem som oppsto under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden etter avsluttet kjemoterapi observert hos 11 av 744 TAC-pasienter (1,5 %) og 1 av 736 FAC-pasienter (0,1 %). I slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 8 år) ble vedvarende lymfødem observert hos 6 TAC-pasienter (0,8 %) og 1 FAC-pasient (0,1 %).
I TAX316-studien ble asteni som oppsto under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden etter avsluttet kjemoterapi observert hos 236 av 744 TAC-pasienter (31,7 %) og 180 av 736 FAC-pasienter (24,5 %). Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 8 år) ble vedvarende asteni observert hos 29 TAC-pasienter (3,9 %) og 16 FAC-pasienter (2,2 %).

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

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

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

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

	Uten primær G-CSF-profylakse (n = 111) n (%)	**Med primær G-CSF-profylakse (n = 421) n (%)**
Nøytropeni (grad 4)	104 (93,7)	135 (32,1)
Febril nøytropeni	28 (25,2)	23 (5,5)

	Uten primær G-CSF-profylakse (n = 111) n (%)	**Med primær G-CSF-profylakse (n = 421) n (%)**
Nøytropen infeksjon	14 (12,6)	21 (5,0)
Nøytropen infeksjon (grad 3-4)	2 (1,8)	5 (1,2)

Bivirkningstabell for TAXOTERE 75 mg/m^2 i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil ved adenokarsinom i ventrikkelen

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

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

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

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

pasientene (10,7 % av syklusene). Febril nøytropeni og nøytropene infeksjoner oppstod i respektivt 12,1 % og 3,4 % av pasientene når G-CSF ble gitt profylaktisk, og hos 15,6 % og 12,9 % av pasientene uten profylaktisk behandling med G-CSF (se pkt. 4.2).

Bivirkningstabell for TAXOTERE 75 mg/m^2 i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil ved hode- og halskreft

- Induksjonskjemoterapi etterfulgt av radioterapi (TAX 323)

MedDRA Organklassesystem	**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 %)	

MedDRA Organklassesystem	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger	Mindre vanlige bivirkninger
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Letargi (G3/4: 3,4 %) Feber (G3/4: 0,6 %); Væskeretensjon; Ødem		
Undersøkelser		Vektøkning	

- Induksjonskjemoterapi etterfulgt av kjemoradioterapi (TAX 324)

MedDRA Organklassesystem	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	

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

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

Forstyrrelser i immunsystemet
Noen tilfeller av anafylaktiske sjokk, av og til fatale, har blitt rapportert. Hypersensitivitetsreaksjoner (frekvens ikke kjent) har blitt rapportert med docetaksel hos pasienter som tidligere har fått hypersensitivitetsreaksjoner mot paklitaksel.

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

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

Sykdommer i øre og labyrint
Sjeldne tilfeller av ototoksisitet, hørselssykdommer og/eller svekket hørsel er blitt rapportert.

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

Karsykdommer
Venøs tromboemboli er rapportert i sjeldne tilfeller.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum
Akutt 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 enterokolitt, inkludert kolitt, iskemisk kolitt og nøytropen enterokolitt, er rapportert med potensielt fatalt utfall (frekvens er ikke kjent).
Sjeldne tilfeller av dehydrering er rapportert som følge av gastrointestinale bivirkninger, inkludert enterokolitt og gastrointestinal perforasjon.
Sjeldne tilfeller av ileus og intestinal obstruksjon har vært rapportert.

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

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

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

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

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

Sykdommer i muskler og skjelett
Myositt har blitt rapportert med docetaksel (frekvens ikke kjent).

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Taksaner, ATC Kode: L01C D02

Virkningsmekanisme

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

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

Farmakodynamiske effekter

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

Klinisk effekt og sikkerhet

Brystkreft

TAXOTERE i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosfamid: adjuvant behandling

Pasienter med operabel lymfeknutepositiv brystkreft (TAX 316)

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

Avsluttende analyse ble utført med en faktisk gjennomsnittlig oppfølgingstid på 96 måneder. Signifikant forlenget sykdomsfri overlevelse ble påvist i TAC-armen sammenlignet med FAC-armen. Insidensen av tilbakefall ved 10 år var redusert hos pasienter som fikk TAC sammenlignet med

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

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

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

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

*en hasard ratio < 1 indikerer at TAC er forbundet med forlenget sykdomsfri overlevelse og total overlevelse sammenlignet med FAC

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

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

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

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

men viste en positiv trend i favør av TAC.

Ved median oppfølgingstid på 77 måneder var total overlevelse lenger i TAC-armen, hvor TAC-behandlede pasienter hadde en 24 % reduksjon i risiko for død sammenlignet med FAC (hasard ratio = 0,76, 95 % KI (0,46-1,26, p = 0,29). Fordelingen av total overlevelse var imidlertid ikke signifikant forskjellig mellom de 2 gruppene.
Ved median oppfølgingstid på 10 år og 5 måneder hadde TAC-behandlede pasienter 9 % redusert risiko for død sammenlignet med de som ble behandlet med FAC (hasard ratio = 0,91, 95 % KI (0,63-1,32)). Overlevelsesraten var 93,7 % i TAC-armen og 91,4 % i FAC-armen etter 8-års oppfølging, og 91,3 % i TAC-armen og 89 % i FAC-armen etter 10-års oppfølging.

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

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

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

Undergruppering av pasienter	**Antall pasienter i TAC-gruppen**	**Sykdomsfri overlevelse**	
		Hasard ratio*	**95 % KI**
Total	539	0,68	0,49-0,93
Alderskategori 1			
< 50 år	260	0,67	0,43-1,05
≥ 50 år	279	0,67	0,43-1,05
Alderskategori 2			
< 35 år	42	0,31	0,11-0,89
≥ 35 år	497	0,73	0,52-1,01
Hormonreseptor status			
Negativ	195	0,7	0,45-1,1
Positiv	344	0,62	0,4-0,97
Tumorstørrelse			
≤ 2 cm	285	0,69	0,43-1,1
> 2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Histologisk grad			
Grad 1 (inkluderer ikke-vurderte grader)	64	0,79	0,24-2,6
Grad 2	216	0,77	0,46-1,3
Grad 3	259	0,59	0,39-0,9
Menopausestatus			
Pre-menopausal	285	0,64	0,40-1
Post-menopausal	254	0,72	0,47-1,12

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

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

	TAC	**FAC**	**Hasard ratio (TAC/FAC)**	
Undergrupper	(n = 539)	(n = 521)	(95 % KI)	**p-verdi**
Oppfyller krav for kjemoterapi[a]				
Nei	18/214	26/227	0,796 (0,434-1,459)	0,4593

	(8,4 %)	(11,5 %)		
Ja	48/325 (14,8 %)	69/294 (23,5 %)	0,606 (0,42-0,877)	0,0072

TAC = docetaksel, doksorubicin og cyklofosfamid
FAC = 5-fluorouracil, doksorubicin og cyklofosfamid
KI = konfidensintervall; ER = østrogenreseptor
PR = progesteronreseptor
[a] ER/PR-negativ eller grad 3 eller tumorstørrelse >5 cm

Den estimerte hazardratio brukte Cox-proporsjonal-hasardmodell med behandlingsgruppe som faktor.

TAXOTERE som monoterapi

To randomiserte, sammenlignende fase III-studier ved metastatisk brystkreft er utført på totalt 326 pasienter som hadde sviktet på behandling med alkyleringsmidler samt 392 pasienter som hadde sviktet på antracyklinbehandling. Docetaksel ble gitt i en dose av 100 mg/m^2 hver tredje uke.

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

Hos pasienter som hadde sviktet på antracykliner, ble docetaksel sammenlignet med en kombinasjon av mitomycin C (12 mg/m^2 hver 6. uke) og vinblastin (6 mg/m^2 hver 3. uke). Docetaksel økte responsraten (33 % mot 12 %, p < 0,0001), forlenget tid til progresjon (19 uker mot 11 uker, p = 0,0004) og forlenget total overlevelse (11 måneder mot 9 måneder, p = 0,01).

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

En åpen, multisenter, randomisert fase III-studie ble utført for å sammenligne docetaksel monoterapi mot paklitaksel i behandling av avansert brystkreft hos pasienter hvis tidligere behandling inkluderte et antracyklin. Totalt 449 pasienter ble randomisert for enten å motta docetaksel 100 mg/m^2 monoterapi som 1-times infusjon eller paklitaksel 175 mg/m^2 som 3-timers infusjon. Begge regimer ble administrert hver 3. uke. Uten å innvirke på primært endepunkt som var total responsrate (32 % mot 25 %, p = 0,10), forlenget docetaksel median tid til progresjon (24,6 uker mot 15,6 uker, p < 0,01) og median overlevelsestid (15,3 måneder mot 12,7 måneder, p = 0,03). Flere grad 3-4 bivirkninger ble observert for docetaksel monoterapi (55,4 %) enn paklitaksel (23,0 %).

TAXOTERE i kombinasjon med doksorubicin

I en stor randomisert fase III-studie utført på 429 tidligere ubehandlede pasienter med metastatisk sykdom, ble doksorubicin 50 mg/m^2 i kombinasjon med docetaksel 75 mg/m^2 (AT) sammenlignet med doksorubicin 60 mg/m^2 i kombinasjon med cyklofosfamid 600 mg/m^2 (AC-armen). Begge regimer ble administrert dag 1 hver 3. uke.

- Tid til progresjon (TTP) var signifikant lenger i AT-armen sammenlignet med AC-armen, p = 0,0138. Median TTP var 37,3 uker (95 % KI: 33,4-42,1) i AT-armen og 31,9 uker (95 % KI: 27,4-36,0) i AC-armen.

- Total responsrate (ORR) var signifikant høyere i AT-armen sammenlignet med AC-armen, p = 0,009. ORR var 59,3 % (95 % KI: 52,8-65,9) i AT-armen mot 46,5 % (95 % KI: 39,8-53,2) i AC-armen.

I foreliggende studie hadde AT-armen høyere forekomst av alvorlig nøytropeni (90 % mot 68,6 %), febril nøytropeni (33,3 % mot 10 %), infeksjon (8 % mot 2,4 %), diaré (7,5 % mot 1,4 %), asteni (8,5 % mot 2,4 %), og smerte (2,8 % mot 0 %) sammenlignet med AC-armen. På den annen side hadde AC-armen høyere forekomst av alvorlig anemi (15,8 % mot 8,5 %) enn AT-armen, og dessuten høyere forekomst av alvorlig hjertetoksisitet: hjertesvikt (3,8 % mot 2,8 %), absolutt reduksjon i LVEF ≥ 20 % (13,1 % mot 6,1 %), samt absolutt reduksjon i LVEF ≥ 30 % (6,2 % mot 1,1 %). Behandlingsrelatert død forekom hos én pasient i AT-armen (hjertesvikt) og hos 4 pasienter i AC-armen (1 septisk sjokk og 3 hjertesvikt).
Livskvaliteten, målt via EORTC's spørreskjema, var på sammenlignbart nivå i begge armer, og var stabil gjennom behandlings- og oppfølgingsperioden.

TAXOTERE i kombinasjon med trastuzumab

Docetaksel i kombinasjon med trastuzumab ble studert hos pasienter med metastatisk brystkreft der tumorcellene viste økt forekomst av HER2. Pasientene hadde ikke tidligere mottatt kjemoterapi for metastatisk sykdom. 186 pasienter ble randomisert til behandling med docetaksel (100 mg/m^2) med eller uten trastuzumab; 60 % av disse hadde tidligere mottatt antracyklinholdig adjuvant kjemoterapi. Docetaksel i kombinasjon med trastuzumab var effektivt uavhengig av om tidligere adjuvant behandling med antracykliner var gitt. Hovedtestmetoden for påvisning av positiv HER2-status i denne pivotale studien var immunhistokjemi (IHC). Et mindretall av pasientene ble testet ved hjelp av "fluorescence *in-situ* hybridisering" (FISH). I studien hadde 87 % av pasientene sykdom klassifisert som IHC 3+, og 95 % hadde sykdom klassifisert som IHC 3+ og/eller FISH-positiv. Effektresultatene er sammenfattet i følgende tabell:

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

TTP = tid til progresjon; "ne" angir at verdien ikke kunne beregnes eller ennå ikke var nådd.
[1]Fullstendig analyse ("intent-to-treat")
[2] Estimert median overlevelse

TAXOTERE i kombinasjon med kapecitabin

Data fra en multisenter, randomisert, kontrollert fase III klinisk studie underbygger bruk av kapecitabin i kombinasjon med docetaksel ved behandling av pasienter med lokalavansert eller metastatisk brystkreft etter svikt av annen cytotoksisk kjemoterapi, inkludert et antracyklin. I denne studien ble 255 pasienter randomisert til behandling med docetaksel (75 mg/m^2 gitt som 1-times intravenøs infusjon hver 3. uke) og kapecitabin (1250 mg/m^2 to ganger daglig i to uker) fulgt av 1 uke hvileperiode. 256 pasienter ble randomisert til behandling med docetaksel monoterapi (100 mg/m^2 gitt som 1 time intravenøs infusjon hver 3. uke). Overlevelse var høyere i docetaksel + kapecitabin gruppen (p = 0,0126). Median overlevelse var 442 dager (docetaksel + kapecitabin) vs. 352 dager (docetaksel alene). Total objektiv responsrate for alle randomiserte pasienter (utprøvers vurdering) var 41,6 % (docetaksel + kapecitabin) vs. 29,7 % (docetaksel monoterapi); p = 0,0058. Tid til progresjon var lenger i docetaksel + kapecitabin kombinasjon gruppen (p < 0,0001). Median tid til progresjon var 186 dager (docetaksel + kapecitabin) vs. 128 dager (docetaksel monoterapi).

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 docetaksel ved 75 mg/m^2 sammenlignet med beste palliative behandling (TTP 12,3 uker vs. 7 uker). Ett års overlevelse var også signifikant lengre i docetakselgruppen 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/m^2 docetaksel 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.

TAXOTERE 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 docetaksel (T) 75 mg/m^2 gitt som 1-times infusjon umiddelbart fulgt av cisplatin (Cis) 75 mg/m^2 gitt i løpet av 30-60 minutter hver 3. uke (TCis), docetaksel 75 mg/m^2 som en 1-times infusjon i kombinasjon med karboplatin (AUC 6 mg/ml × min) gitt i løpet av 30-60 minutter hver 3. uke, eller vinorelbin (V) 25 mg/m^2 gitt i løpet av 6-10 minutter på dagene 1, 8, 15, 22 fulgt av cisplatin 100 mg/m^2 gitt på dag 1 av sykluser gjentatt hver 4. uke (VCis).

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

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

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

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

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

Prostatakreft

Metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft

Sikkerhet og effekt av docetaksel i kombinasjon med prednison eller prednisolon hos pasienter med

metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft ble undersøkt i en randomisert multisenter fase III-studie (TAX 327). Totalt 1006 pasienter med Karnofsky funksjonstilstand ≥ 60 ble randomisert til ett av følgende behandlingsregimer:

- docetaksel 75 mg/m^2 gitt hver tredje uke over 10 kurer.
- docetaksel 30 mg/m^2 gitt ukentlig de første 5 uker i en 6-ukers syklus, gjentatt i 5 behandlingssykluser.
- Mitoxantron 12 mg/m^2 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 docetaksel hver tredje uke viste signifikant lengre total overlevelse enn pasienter behandlet med mitoxantron. Levetidsforlengelsen som ble sett i gruppen behandlet med ukentlig docetaksel var ikke statistisk signifikant sammenlignet med mitoxantrongruppen. Effekt-endepunkter for docetakselgruppen sammenlignet med kontrollgruppen er oppsummert i tabellen nedenfor:

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

†Stratifisert log-rank test
*Terskel for statistisk signifikans = 0,0175
**PSA: Prostataspesifikt antigen

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

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

Metastatisk hormonsensitiv prostatakreft

STAMPEDE-studien

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

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

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

Av de 1776 randomiserte pasientene hadde 1086 (61 %) metastatisk sykdom, 362 ble randomisert til docetaksel kombinert med standardbehandling, og 724 fikk standardbehandling alene.
Hos disse pasientene med metastatisk prostatakreft var median total overlevelse signifikant lengre i docetakselbehandlingsgruppene enn i gruppen med standardbehandling alene, med 19 måneders lengre median total overlevelse med tillegg av docetaksel til standardbehandling (HR = 0,76, 95 % KI = 0,62-0,92, p = 0,005).

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

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

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

[a] p-verdi beregnet ut fra sannsynlighetsratiotest og justert for alle stratifiseringsfaktorer (bortsett fra senter og planlagt hormonterapi) og stratifisert for studieperiode
[b] Forverringsfri overlevelse: tid fra randomisering til første bevis på minst en av: biokjemisk forverring (definert som økning i PSA på 50 % over de siste 24-ukers nadir og over 4 ng/ml og bekreftet ved retest eller behandling); progresjon enten lokalt, i lymfekjertler, eller i fjerne metastaser; skjelettrelatert hendelse; eller død av prostatakreft.

CHAARTED-studien

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

- ADT + docetaksel 75 mg/m^2 gitt ved starten av ADT, administrert hver 3. uke i 6 sykluser
- ADT alene

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

Effektresultater for docetakselarm versus kontrollarm er oppsummert i følgende tabell:

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

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

[a] Tid til hendelsevariabler: Stratifisert log-rank test.
Responsratevariabler: Fisher's Exact test
* p-verdi med beskrivende formål.
** PSA respons: Prostataspesifikk antigenrespons: PSA-nivå < 0,2 ng/ml målt i to påfølgende målinger med minst 4 ukers mellomrom.
[b] Tid til kastrasjonsresistent prostatakreft = tid fra randomisering til det som inntreffer først av PSA-progresjon eller klinisk progresjon (dvs. økning i symptomatiske beinmetastaser, progresjon i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) kriterier, eller klinisk forverring pga. kreft etter utprøvers mening).
[c] Tid til klinisk progresjon = tid fra randomisering til klinisk progresjon (dvs. økning i symptomatiske beinmetastaser, progresjon i henhold til RECIST, eller klinisk forverring pga. kreft etter utprøvers mening).

Adenokarsinom i ventrikkel

En åpen, randomisert multisenterstudie ble utført for å vurdere sikkerhet og effekt av docetaksel i behandling av metastatisk adenokarsinom i ventrikkel, inklusiv adenokarsinom i den gastroøsofagale overgang. Pasientene hadde ikke tidligere fått kjemoterapi for metastatisk sykdom. Totalt 445 pasienter med Karnofsky funksjonsnivå (KPS) > 70 ble behandlet med enten docetaksel (T) (75 mg/m^2 dag 1) i kombinasjon men cisplatin (C) (75 mg/m^2 dag 1) og 5-fluorouracil (F) (750 mg/m^2 daglig i 5 dager) eller cisplatin (100 mg/m^2 dag 1) og 5-fluorouracil (1000 mg/m^2 daglig i 5 dager). En

behandlingssyklus varte 3 uker for TCF-armen og 4 uker for CF-armen. Median antall sykluser per pasient var 6 (med et spenn på 1-16) for TCF-armen og 4 (med et spenn på 1-12) for CF-armen. Tid til progresjon (TTP) var det primære endepunkt. I TCF-armen var risiko for progresjon redusert med 32,1 % og TTP signifikant lenger (p = 0,0004). Total overlevelse var også lenger (p = 0,0201) i TCF-armen, med en risikoreduksjon for død på 22,7 %. Resultatene på effekt er oppsummert i tabellen:

Effekt av docetaksel i behandling av pasienter med adenokarsinom i ventrikkel

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

*Ikke-stratifisert log-rank test

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

En oppfølgende analyse av overlevelse etter en median tid på 41,6 måneder viste ikke lenger signifikant forskjell, selv om TCF-regimet alltid gav bedre resultater. Fordelen av TCF-regimet kontra CF-regimet var helt tydelig mellom 18 og 30 måneders oppfølgning.

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

Kreft i hode og hals

- Induksjonskjemoterapi etterfulgt av radioterapi (TAX323)

Sikkerheten og effekten til docetaksel for induksjonsbehandling av pasienter med plateepitelkarsinom i hode og hals (SCCHN) ble evaluert i en fase III, multisenter, åpen, randomisert studie (TAX323). I denne studien ble 358 pasienter med inoperabel lokalt avansert SCCHN, og WHO funksjonsstatus 0 eller 1, randomisert til en av to behandlingsarmer. Pasientene i docetakselarmen fikk docetaksel 75 mg/m^2 etterfulgt av cisplatin (P) 75 mg/m^2 etterfulgt av 5-fluorouracil (F) 750 mg/m^2 daglig som en kontinuerlig infusjon i 5 dager. Dette regime ble gitt hver tredje uke i 4 sykluser hos pasienter hvor det ble sett mild respons eller bedre (25 % reduksjon i bidimensjonalt målt tumorstørrelse) etter 2 sykluser. Ved slutten av kjemoterapi, med et minimumsintervall på 4 uker og et maksimumsintervall på 7 uker, fikk pasienter med sykdom som ikke progredierte radioterapi (RT) i henhold til institusjonelle retningslinjer i 7 uker (TPF/RT). Pasientene i armen med sammenligningsarmen fikk cisplatin (P) 100 mg/m^2 etterfulgt av 5-fluorouracil (F)1000 mg/m^2 daglig i 5 dager. Dette regime ble administrert hver tredje uke i fire sykluser, hos pasienter hvor det etter 2 sykluser ble observert en mild respons eller bedre (≥ 25 % reduksjon i bidimensjonalt målt tumorstørrelse). Ved slutten av kjemoterapi, med et minimumsintervall på 4 uker og et maksimumsintervall på 7 uker, fikk pasienter

med sykdom som ikke progredierte radioterapi i henhold til institusjonelle retningslinjer i 7 uker (PF/RT). Lokal regional terapi med stråling ble gitt enten med en konvensjonell fraksjon (1,8 Gy-2,0 Gy en gang daglig, 5 dager i uken for en total dose på 66 til 70 Gy) eller akselererte/hyperfraksjonerte stråleterapiregimer (to ganger daglig, med minimum interfraksjonsintervall på 6 timer, 5 dager i uken). Totalt Gy ble anbefalt for akselererte regimer og 74 Gy for hyperfraksjonerte skjema. Kirurgisk reseksjon var tillatt etter kjemoterapi, før eller etter radioterapi. Pasienter i TPF-armen fikk antibiotikaprofylakse med ciprofloksacin 500 mg oralt to ganger daglig i 10 dager, med start på dag 5 i hver syklus, eller ekvivalent. Det primære endepunktet i denne studien, progresjonsfri overlevelse (PFS), var signifikant lenger i TPF-armen sammenlignet med PF-armen, p = 0,0042 (median PFS: 11,4 vs. 8,3 måneder respektivt) med en samlet median oppfølgingstid på 33,7 måneder. Median samlet overlevelse var også signifikant lenger i favør av TPF-armen sammenlignet med PF-armen (median samlet overlevelse: 18,6 vs. 14,5 måneder respektivt) med 28 % risiko reduksjon for død, p = 0,0128. Resultater for effekt er presentert i tabellen under:

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

ENDEPUNKT	**Docetaksel+ Cis+5-FU n = 177**	**Cis+5-FU n = 181**
Median progresjonsfri overlevelse (måneder) (95 % KI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Justert hasard ratio (95 % KI) *p-verdi	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Median overlevelse (måneder) (95 % KI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Hasard ratio (95 % KI) **p-verdi	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
Best samlet respons på kjemoterapi (%) (95 % KI)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
***p-verdi	0,006	
Best samlet respons på studiebehandling [kjemoterapi +/- radioterapi] (%) (95 % KI)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
***p-verdi	0,006	
Median varighet av respons på kjemoterapi ± radioterapi (måneder) (95 % KI)	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
Hasard ratio (95 % KI) **p-verdi	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

En hasard ratio på < 1 indikerer fordel av docetaksel + Cisplatin + 5-FU
*Cox-modell (justert for primær tumorlokalisering, T- og N-status samt WHOs funksjonstilstand)
**Log-rank test
*** Chi-kvadrat test

Livskvalitetsparametere

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

Klinisk fordel parametere

Underskalaene til funksjonsstatusskalaen for hode og hals (PSS-HN), som er laget for å måle språkforståelse, evne til å spise offentlig og normalitet av diett, var signifikant i favør av TPF når sammenlignet med PF.
Mediantid til første forverring av WHO funksjonsstatus var signifikant lenger i TPF-armen sammenlignet med PF. Smerteintensitet skår forbedret seg under behandling i begge grupper, noe som indikerer tilstrekkelig smertekontroll.

- Induksjonskjemoterapi etterfulgt av kjemoradioterapi (TAX324)

Sikkerheten og effekten til docetaksel for induksjonsbehandling av pasienter med lokalavansert plateepitelkarsinom i hode og hals (SCCHN) ble evaluert i en randomisert, multisenter, åpen, fase III-studie (TAX324). I denne studien ble 501 pasienter med lokalt avansert SCCHN, WHO funksjonsstatus 0 eller 1, randomisert til en av to behandlingsarmer. Studiepopulasjonen besto av pasienter med teknisk inoperabel sykdom, pasienter med liten sannsynlighet for kirurgisk helbredelse og pasienter med målsetting om organbevaring. Evaluering av sikkerhet og effekt ble utelukkende målt som overlevelse, endepunktet om organbevaring ble ikke vurdert.
Pasientene i docetakselarmen fikk docetaksel (T) 75 mg/m^2 som 1-times intravenøs infusjon første dag, etterfulgt av cisplatin (P) 100 mg/m^2 gitt som intravenøs infusjon i løpet av 30 minutter til 3 timer, etterfulgt av 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m^2 daglig som en kontinuerlig intravenøs infusjon fra dag 1 til dag 4. Dette regimet ble administrert hver tredje uke i 3 sykluser. Pasienter med ikke-progredierende sykdom fikk kjemoradioterapi (CRT) i henhold til protokoll (TPF/CRT). Pasientene i sammenligningsarmen fikk cisplatin (P) 100 mg/m^2 som en 30 minutter til 3-timers intravenøs infusjon på dag 1 etterfulgt av en kontinuerlig intravenøs infusjon med 5-fluorouracil (F)1000 mg/m^2 fra dag 1 til dag 5. Dette regime ble administrert hver tredje uke i tre sykluser. Alle pasienter med ikke-progredierende sykdom fikk CRT i henhold til protokoll (PF/CRT).
Pasienter i begge behandlingsarmene skulle få 7 uker med CRT etter kjemoterapien med et minimumsintervall på 3 uker, men ikke senere enn 8 uker etter start av siste syklus (dag 22 til dag 56 av siste syklus). Under radioterapien, ble karboplatin (AUC 1,5) gitt ukentlig som en 1-times intravenøs infusjon med et maksimum på 7 doser. Stråling ble gitt med høyspenningsutstyr ved å bruke en daglig fraksjon (2 Gy per dag, 5 dager per uke i 7 uker, med en totaldose på 70-72 Gy). Kirurgi av primærsvulsten og/eller i nakken kunne vurderes på alle tidspunkter etter fullført CRT. Alle pasientene i docetakselarmen fikk antibiotikaprofylakse. Endepunktet for effekt i denne studien; total overlevelse (OS) var signifikant lengre (log-rank test, p = 0.0058) i docetakselgruppen sammenlignet med PF (median OS henholdsvis 70,6 versus 30,1 måneder), med en 30 % risiko reduksjon i mortalitet sammenlignet med PF (hasard ratio (HR) = 0,70, 95 % konfidensintervall (KI) = 0,54-0,90) med en total median oppfølgingstid på 41,9 måneder. Sekundært endepunkt, PFS, viste en 29 % risikoreduksjon for progresjon eller død og 22 måneders bedring i median PFS (35,5 måneder for TPF og 13,1 for PF). Det var også statistisk signifikant med HR lik 0,71; 95 % KI 0,56-0,90; log-rank test p = 0,004. Effektresultater er presentert i tabellen under:

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

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

En hasard ratio på < 1 indikerer fordel av docetaksel + Cisplatin + 5-FU
* Ikke justert log-rank test
** Ikke justert log-rank test, ikke justert for multiple sammenligninger
*** Chi-kvadrat test, ikke justert for multiple sammenligninger
NA Ikke relevant

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Farmakokinetiske egenskaper av docetaksel er undersøkt i fase I-studier hos kreftpasienter i doseområdet 20-115 mg/m^2. Den farmakokinetiske profilen er doseuavhengig og forenlig med en tre-kammermodell, med halveringstider for α, β og γ (terminal)-fasen på henholdsvis 4 minutter, 36 minutter og mellom 11,1 time og 17,5 time, ved oppsamling inntil 24 timer. En tilleggsstudie som undersøkte farmakokinetikken til docetaksel hos pasienter ved tilsvarende doser (75-100 mg/m^2), men over et lenger tidsintervall (over 22 dager), viste en lengre gjennomsnittlig terminal halveringstid mellom 91 og 120 timer. Den lange halveringstiden i γ-fasen er delvis relatert til en relativt langsom redistribusjon av docetaksel fra perifere kammer.

Distribusjon

Etter administrasjon av 100 mg/m^2 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/m^2, og distribusjonsvolumet ved steady state er ca. 113 l. Interindividuell variasjon i totalclearance var ca. 50 %. Proteinbindingsgrad > 95 %.

Eliminasjon

En studie med ^{14}C-merket docetaksel er utført hos tre kreftpasienter. Docetaksel ble eliminert via urin og feces etter cytokrom P450-mediert oksidativ metabolisering av tert-butyl-ester-gruppen. I løpet av de første 7 dagene 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 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 docetaksel. De farmakokinetiske parameterne estimert ved hjelp av denne modellen ligger meget nær de verdier som er beregnet ut i fra fase I-studiene. Farmakokinetikken til docetaksel 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
Clearance av docetaksel var ikke endret hos pasienter med mild til moderat væskeretensjon. Data for pasienter med alvorlig væskeretensjon er ikke tilgjengelig.

Kombinasjonsbehandling

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

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

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

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

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

Prednison
Ingen effekt av prednison på farmakokinetikken til docetaksel ble observert.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Karsinogentesting av docetaksel er ikke utført.

Docetaksel har vist seg å være gentoksisk ved en aneugen mekanisme i *in vitro* mikronukleus og kromosomaberrasjonstest i CHO-K_1 celler 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 docetaksel.

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Polysorbat 80
Vannfri etanol
Sitronsyre

6.2 Uforlikeligheter

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

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass
3 år

Etter anbrudd av hetteglasset
Hvert hetteglass er beregnet for engangsbruk og bør brukes umiddelbart etter anbrudd. Hvis ikke brukt straks etter anbrudd, er lagringstid og -forhold brukers ansvar.

Etter tilsetning til infusjonspose
Av mikrobiologiske årsaker må utblanding/fortynning gjøres under kontrollerte, aseptiske forhold og legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart etter tilberedning er oppbevaringstider/-betingelser brukerens ansvar.

Etter tilsetting som anbefalt i infusjonsposen er Taxotere infusjonsvæske stabil i 6 timer forutsatt oppbevaring under 25 °C. Den skal brukes innen 6 timer (inkludert én times intravenøs infusjon).

Fysisk og kjemisk stabilitet av infusjonsvæsken, tilberedt som anbefalt, er i tillegg vist i inntil 48 timer ved 2 til 8 °C i poser som ikke er av PVC.

Taxotere infusjonsvæske er overmettet og kan derfor utkrystallisere over tid. Hvis krystaller ses skal ikke oppløsningen lenger brukes, men kasseres.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.
For oppbevaringsbetingelser for fortynnet legemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

7 ml klart hetteglass (type I-glass) inneholdende 4 ml konsentrat med magentarød aluminiums-forsegling og magentarød plastikk ”flip-off”-hette.

Hver eske inneholder ett hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

TAXOTERE er et cytostatikum og skal som andre potensielt toksiske substanser behandles etter gjeldende forskrifter. Bruk av hansker anbefales.

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

Hvis TAXOTERE konsentrat eller infusjonsløsning kommer i kontakt med øyne eller slimhinner, skyll da umiddelbart med rikelige mengder vann.

Forberedelser til den intravenøse administrasjonen

Tilbereding av infusjonsvæske
BRUK IKKE andre legemidler med docetaksel som består av 2 hetteglass (konsentrat og oppløsningsmiddel) sammen med dette legemidlet (TAXOTERE 80 mg/4 ml konsentrat til infusjonsoppløsning som kun inneholder 1 hetteglass).

TAXOTERE 80 mg/4 ml konsentrat til infusjonsoppløsning skal IKKE fortynnes med oppløsningsmiddel og er bruksferdig for tilsetning til infusjonsvæsken.

Hvert hetteglass er beregnet for engangsbruk og bør brukes umiddelbart.

Hvis hetteglassene har blitt oppbevart i kjøleskap, må det nødvendige antall hetteglass av TAXOTERE få stå i romtemperatur (under 25 °C) i 5 minutter før bruk.
Det kan være behov for mer enn ett hetteglass av TAXOTERE konsentrat til infusjonsoppløsning for å oppnå nødvendig dose til pasienten. Med aseptisk teknikk trekkes nødvendig volum TAXOTERE konsentrat til infusjonsoppløsning med en gradert sprøyte påsatt en 21G kanyle.

I TAXOTERE 80 mg/4 ml hetteglass er konsentrasjonen av docetaksel 20 mg/ml
Nødvendig volum TAXOTERE konsentrat til infusjonsoppløsning injiseres ved én enkelt injeksjon (ett kanylestikk) inn i en 250 ml infusjonspose eller -flaske som inneholder enten 5 % glukoseoppløsning eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning.

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

Infusjonsoppløsningen blandes godt ved at infusjonsposen vendes for hånd.

Infusjonsoppløsning i posen bør brukes innen 6 timer under 25 °C inkludert en times infusjon til pasienten.

Som for alle parenterale produkter, skal TAXOTERE infusjonsoppløsning inspiseres visuelt før bruk. Ved utfelling skal oppløsningen kastes.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/95/002/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse : 27. november 1995
Dato for siste fornyelse: 24. januar 2006

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

TAXOTERE 160 mg/8 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml med konsentrat inneholder 20 mg docetaksel (som trihydrat).

Ett hetteglass med 8 ml konsentrat inneholder 160 mg docetaksel.

Hjelpestoff med kjent effekt:
Hvert hetteglass konsentrat inneholder 4 ml vannfri etanol (3,16 g).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).

Konsentratet er en lys gul til gulbrun oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Brystkreft

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

- operabel lymfeknutepositiv brystkreft
- operabel lymfeknutenegativ brystkreft

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

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

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

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

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

Ikke-småcellet lungekreft

TAXOTERE er indisert for behandling av pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet

lungekreft når behandling med tidligere kjemoterapi har sviktet.

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

Prostatakreft

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

Adenokarsinom i ventrikkel

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

Kreft i hode og hals

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Bruk av docetaksel 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).

Dosering

Ved brystkreft, ikke-småcellet lungekreft, ventrikkelkreft og kreft i hode og hals kan premedisinering i form av peroralt kortikosteroid brukes, som f.eks. deksametason 16 mg daglig (f.eks. 8 mg 2 ganger daglig) i 3 dager med start én dag før administrering av docetaksel, med mindre kortikosteroider er kontraindisert (se pkt. 4.4).
Ved metastatisk kastrasjonsresistent 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 docetaksel (se pkt. 4.4).
Ved metastatisk hormonsensitiv prostatakreft er anbefalt premedisinering deksametason 8 mg peroralt gitt 12 timer, 3 timer og 1 time før infusjon av docetaksel (se pkt. 4.4), uavhengig av samtidig bruk av prednison eller prednisolon.

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

Docetaksel gis som 1-times infusjon hver tredje uke.

Brystkreft
Ved adjuvant behandling av operabel lymfeknutepositiv og lymfeknutenegativ brystkreft, er anbefalt dose docetaksel 75 mg/m^2 gitt én time etter doksorubicin 50 mg/m^2 og cyklofosfamid 500 mg/m^2 hver tredje uke i 6 sykluser (TAC-regimet) (se også Dosejustering under behandling).
Ved behandling av pasienter med lokalavansert eller metastatisk brystkreft, er anbefalt dose docetaksel 100 mg/m^2 gitt som monoterapi. Ved førstelinjes behandling gis docetaksel 75 mg/m^2 i kombinasjon med doksorubicin (50 mg/m^2).

I kombinasjon med trastuzumab er anbefalt dose docetaksel 100 mg/m^2 gitt hver tredje uke, mens trastuzumab gis ukentlig. I en pivotal studie ble den første infusjonen av docetaksel gitt dagen etter

første dose av trastuzumab. Påfølgende doser av docetaksel ble gitt umiddelbart etter fullført infusjon av trastuzumab, såfremt den foregående dosen av trastuzumab ble godt tolerert. For dose og administrering av trastuzumab, se trastuzumab preparatomtale.

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

Ikke-småcellet lungekreft
Hos pasienter som ikke tidligere har fått kjemoterapi for ikke-småcellet lungekreft er anbefalt doseregime docetaksel 75 mg/m^2 umiddelbart fulgt av cisplatin 75 mg/m^2 gitt i løpet av 30-60 minutter. Når tidligere platina-basert kjemoterapi har sviktet er anbefalt dose 75 mg/m^2 gitt som monoterapi.

Prostatakreft
Metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft
Anbefalt dose docetaksel er 75 mg/m^2. Prednison eller prednisolon 5 mg peroralt gis kontinuerlig 2 ganger daglig (se pkt. 5.1).

Metastatisk hormonsensitiv prostatakreft
Anbefalt dose docetaksel er 75 mg/m^2 hver 3. uke i 6 sykluser. Prednison eller prednisolon 5 mg peroralt kan gis kontinuerlig 2 ganger daglig.

Adenokarsinom i ventrikkel
Anbefalt dose docetaksel er 75 mg/m^2 gitt som 1-times infusjon, etterfulgt av cisplatin 75 mg/m^2 gitt som 1- til 3-timers infusjon (begge gis kun ved dag 1), etterfulgt av 5-fluorouracil 750 mg/m^2 gitt som en 24-timers kontinuerlig infusjon hver dag i 5 påfølgende dager med oppstart etter avsluttet cisplatininfusjon. Behandlingen gjentas hver tredje uke. Pasientene må premedisineres med antiemetika og tilstrekkelig hydrering ved administrering av cisplatin. Profylaktisk G-CSF bør gis for å redusere risikoen for hematologisk toksisitet (se også Dosejustering under behandling).

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

- Induksjonsbehandling med kjemoterapi etterfulgt av radioterapi (TAX 323)
  For induksjonsbehandling av inoperabel lokalt avansert plateepitelkarsinom i hode og hals (SCCHN), er anbefalt dose docetaksel 75 mg/m^2 gitt som 1-times infusjon, etterfulgt av cisplatin 75 mg/m^2 gitt i løpet av 1 time, på dag 1, etterfulgt av 5-fluorouracil som en kontinuerlig infusjon med 750 mg/m^2 daglig i fem dager. Dette regimet administreres hver tredje uke i fire sykluser. Etter kjemoterapi bør pasientene få radioterapi.

- Induksjonsbehandling med kjemoterapi etterfulgt av kjemoradioterapi (TAX 324)
  For induksjonsbehandling av pasienter med lokalavansert (teknisk inoperabel, lav sannsynlighet for kirurgisk helbredelse, og med målsetting om organbevaring) plateepitelkarsinom i hode og hals (SCCHN), er anbefalt dose docetaksel 75 mg/m^2 gitt som 1-times intravenøs infusjon første dag, etterfulgt av cisplatin 100 mg/m^2 infusjon gitt i løpet av 30 minutter til 3 timer, etterfulgt av 5-fluorouracil som en kontinuerlig infusjon med 1000 mg/m^2/dag fra dag 1 til dag 4. Dette regimet administreres hver tredje uke i 3 sykluser. Etter kjemoterapi bør pasientene få kjemoradioterapi.

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

Dosejustering under behandling

Generelt
Docetaksel bør gis ved antall nøytrofile granulocytter ≥ 1,5 × 10^9/l. Hos pasienter med enten febril nøytropeni, antall nøytrofile granulocytter < 0,5 × 10^9/l i mer enn en uke, alvorlige eller kumulative hudreaksjoner eller alvorlig perifer nevropati under docetakselbehandling, reduseres dosen fra 100 mg/m^2 til 75 mg/m^2 eller fra 75 til 60 mg/m^2. Hvis pasienten fortsetter å vise disse reaksjoner ved 60 mg/m^2, bør behandlingen avbrytes.

Adjuvant behandling ved brystkreft
Primærprofylakse med G-CSF skal vurderes hos pasienter som får adjuvant behandling mot brystkreft med docetaksel, doksorubicin og cyklofosfamid (TAC). Pasienter som får febril nøytropeni og/eller nøytropen infeksjon skal få redusert docetakseldosen til 60 mg/m^2 i alle påfølgende sykluser (se pkt. 4.4 og 4.8). Pasienter som opplever grad 3 eller 4 stomatitt, skal få redusert dosen til 60 mg/m^2.

I kombinasjon med cisplatin
For pasienter som initialt har fått docetaksel 75 mg/m^2 i kombinasjon med cisplatin og hvor nadir for trombocytter under tidligere kurer var < 25 × 10^9/l, eller hos pasienter som fikk febrile nøytropenier eller alvorlige toksiske reaksjoner av ikke-hematologisk årsak, skal dosen av docetaksel i påfølgende behandlingssykluser reduseres til 65 mg/m^2. For dosejustering av cisplatin, se korresponderende preparatomtale.

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

For dosejustering av trastuzumab, se egen preparatomtale.

I kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil
Hvis en episode med febril nøytropeni, langvarig nøytropeni eller infeksjoner som følge av nøytropeni oppstår til tross for at G-CSF gis, skal docetakseldosen reduseres fra 75 til 60 mg/m^2. Hvis påfølgende episoder med komplisert nøytropeni oppstår, skal docetakseldosen reduseres fra 60 til 45 mg/m^2. Ved trombocytopeni Grad 4 skal docetakseldosen reduseres fra 75 til 60 mg/m^2. Nye sykluser med docetaksel bør ikke gis før antall nøytrofile er økt til > 1500 celler/mm^3 og antall blodplater er økt til > 100 000 celler/mm^3. Behandlingen skal avsluttes hvis de toksiske effektene vedvarer (se pkt. 4.4).

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

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

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

Se de respektive produsenters preparatomtale for dosejusteringer av cisplatin og 5-fluorouracil.

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

Spesielle pasientgrupper:

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

Pediatrisk populasjon
Sikkerhet og effekt av TAXOTERE ved nasofaryngealt karsinom hos barn fra 1 måned til 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det er ikke klinisk relevant med pediatrisk bruk av TAXOTERE for indikasjonene brystkreft, ikke-småcellet lungekreft, prostatakreft, magekarsinom og hode og halskreft, ikke inkludert type II og III lavt differensiert nasofaryngealt karsinom.

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

4.3 Kontraindikasjoner

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

Pasienter med nøytrofile granulocytter lavere enn 1,5 × 10^9/l.

Pasienter med alvorlignedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

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

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

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 én dag før docetaksel, 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 docetaksel (se pkt. 4.2).

Hematologi

Nøytropeni er den hyppigst forekommende bivirkningen av docetaksel. Nadir for antall nøytrofile inntreffer etter en mediantid på 7 dager, men dette intervallet kan være kortere hos pasienter som tidligere har fått tung behandling. Hyppige kontroller av hematologisk blodstatus (blodceller) anbefales under docetakselbehandling. Ny behandlingskur kan gis når antall nøytrofile igjen er $\geq 1,5 \times 10^9$/l (se pkt. 4.2).

Ved uttalt nøytropeni under docetakselbehandling ($< 0,5 \times 10^9$/l med varighet på syv dager eller mer), anbefales dosereduksjon i kommende behandlingssykler eller adekvat symptomatisk behandling (se pkt. 4.2).

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

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

Gastrointestinale reaksjoner

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

Hypersensitivitetsreaksjoner

Pasientene bør overvåkes nøye, spesielt under første og andre infusjon av docetaksel, på grunn av risiko for hypersensitivitetsreaksjoner som kan 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 docetakselbehandlingen, samt igangsetting av adekvate behandlingstiltak. Pasienter som har utviklet alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner, må ikke gis nye behandlingssykler med docetaksel. Pasienter som tidligere har fått alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner etter paklitaksel kan stå i fare for å utvikle hypersensitivitetsreaksjoner mot docetaksel, også mer alvorlig hypersensitivitesreaksjon. Disse pasientene må følges opp nøye ved start av docetakselbehandling.

Hudreaksjoner

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

Alvorlige kutane bivirkninger (Severe Cutaneous Adverse Reactions (SCARs)) som Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) har blitt rapportert ved docetakselbehandling. Pasienter bør informeres om tegn og symptomer på alvorlige hudreaksjoner og følges nøye opp. Dersom tegn og symptomer som tyder på

disse reaksjonene oppstår, bør det vurderes å avslutte behandlingen med docetaksel.

Væskeretensjon

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

Respiratoriske lidelser

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

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Pasienter behandlet med docetaksel 100 mg/m^2 som monoterapi, og som har serum transaminaser (ALAT og/eller ASAT) > 1,5 ganger øvre normalverdi og samtidig serum alkalisk fosfatase > 2,5 ganger øvre normalverdi, har økt risiko for å utvikle alvorlige bivirkninger. Dette innbefatter behandlingsrelatert død, herunder sepsis og potensielt fatale gastrointestinale blødninger, videre febril nøytropeni, infeksjoner, trombocytopeni, stomatitt og asteni. Anbefalt dose docetaksel er derfor 75 mg/m^2 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 docetaksel 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 docetaksel skal ikke gis med mindre det er strengt indisert.
Det foreligger ingen data for pasienter med nedsatt leverfunksjon ved docetaksel gitt i kombinasjonsregimer for de andre indikasjonene.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

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

Nervesystemet

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

Hjertetoksisitet

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

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

Ventrikulær arytmi inkludert ventrikulær takykardi (noen ganger fatalt) er observert hos pasienter

behandlet med docetaksel i kombinasjoner inkludert doksorubicin, 5-fluorouracil og/eller cyklofosfamid (se pkt. 4.8).
Det anbefales å utrede hjertefunksjonen før behandlingsstart.

Øyesykdommer

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

Nye primære maligniteter

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

Tumorlysesyndrom

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

Annet

Kvinner i fertil alder må bruke antikonsepsjon under behandling og i 2 måneder etter avsluttet behandling med docetaksel. Menn må bruke sikker prevensjon under behandling og i minst 4 måneder etter avsluttet behandling med docetaksel (se pkt. 4.6).

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

Ytterligere forsiktighetsregler ved adjuvant behandling av brystkreft

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

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

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

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

Eldre

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

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

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

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

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder 50 % (v/v) vannfri etanol (alkohol), dvs. opp til 3,16 g vannfri etanol per hetteglass, tilsvarende 80 ml øl eller 33 ml vin.

Skadelig for personer som har alkoholproblemer.
Alkoholinnhold bør tas hensyn til hos gravide og ammende kvinner, barn og høyrisikogrupper som pasienter med leversykdom eller epilepsi.

Mulig påvirkning på sentralnervesystemet bør tas i betraktning.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Mengden av alkohol i dette legemidlet kan endre effekten av andre legemidler.
In vitro studier har vist at metabolismen av docetaksel kan modifiseres ved samtidig administrasjon av legemidler som induserer, hemmer eller metaboliseres via cytokrom P450-3A, som for eksempel ciklosporin, ketokonazol og erytromycin. Forsiktighet skal derfor utvises ved samtidig behandling med docetaksel og slike legemidler på grunn av risiko for betydelig interaksjon.

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

ketokonazol til en signifikant reduksjon i clearance av docetaksel på 49 %.

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder / Prevensjon hos menn og kvinner

Kvinner i fertil alder og menn som får docetaksel skal rådes til å unngå å bli gravide, og ikke gjøre en kvinne gravid, samt informere behandlende lege umiddelbart om dette skjer.

På grunn av risiko for gentoksisitet ved bruk av docetaksel (se pkt. 5.3), skal kvinner i fertil alder bruke sikker prevensjon skal benyttes under behandling og i minst 2 måneder etter avsluttet behandling med docetaksel. Menn må bruke sikker prevensjon under behandling og i minst 4 måneder etter avsluttet behandling med docetaksel.

Graviditet

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

Amming

Docetaksel 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 docetaksel pågår.

Fertilitet

Dyrestudier har vist at docetaksel kan påvirke mannlig fertilitet (se pkt. 5.3). Menn som behandles med docetaksel må oppsøke informasjon om lagring av sæd før behandling.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Mengden alkohol i dette legemidlet og bivirkningene av legemidlet kan påvirke pasientens evne til å kjøre bil eller bruke maskiner (se pkt. 4.4 og 4.8). Pasienter bør derfor advares om den mulige betydningen mengden alkohol og bivirkningene av dette legemidlet kan ha på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner, og frarådes å kjøre bil eller bruke maskiner dersom de opplever disse bivirkningene under behandling.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen gjeldende for alle indikasjoner

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

- 1312 hhv. 121 pasienter som fikk 100 mg/m^2 hhv. 75 mg/m^2 docetaksel som monoterapi.
- 258 pasienter som fikk docetaksel i kombinasjon med doksorubicin.
- 406 pasienter som fikk docetaksel i kombinasjon med cisplatin.
- 92 pasienter som fikk docetaksel i kombinasjon med trastuzumab.
- 255 pasienter som fikk docetaksel i kombinasjon med kapecitabin.
- 332 pasienter (TAX327) som fikk docetaksel i kombinasjon med prednison eller prednisolon (klinisk viktige behandlingsrelaterte bivirkninger er oppført).
- 1276 pasienter (744 og 532 i hhv. TAX 316 og GEICAM 9805) som fikk docetaksel i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosfamid (klinisk viktige behandlingsrelaterte bivirkninger er oppført).
- 300 pasienter med adenokarsinom i ventrikkelen (221 pasienter i fase III og 79 pasienter i fase II) som ble behandlet med docetaksel i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil (klinisk viktige bivirkninger som er relatert til behandlingen er beskrevet).
- 174 og 251 hode-halskreftpasienter som ble behandlet med docetaksel i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil (klinisk viktige bivirkninger som er relatert til behandlingen er beskrevet).
- 545 pasienter (STAMPEDE-studien) som fikk docetaksel i kombinasjon med prednison eller prednisolon og ADT.

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

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

De vanligst rapporterte bivirkningene av TAXOTERE gitt alene er: nøytropeni (reversibel og ikke kumulativ; nadir inntraff etter en mediantid på 7 dager, mens median varighet av alvorlig nøytropeni (< 500 celler/mm^3) var 7 dager), anemi, alopesi, kvalme, brekninger, stomatitt, diaré og asteni. Alvorligheten av bivirkningene av TAXOTERE vil muligens øke når TAXOTERE 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 TAXOTERE monoterapi.

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

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

Følgende bivirkninger observeres ofte ved bruk av docetaksel:

Forstyrrelser i immunsystemet

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

Nevrologiske sykdommer

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

Hud- og underhudssykdommer

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

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

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

Bivirkningstabell for TAXOTERE 100 mg/m^2 som monoterapi ved brystkreft

MedDRA Organklassesystem	**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		

MedDRA Organklassesystem	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger	Mindre vanlige bivirkninger
Nevrologiske sykdommer	Perifer sensorisk nevropati (G3: 4,1 %); perifer motorisk nevropati (G3/4: 4 %); smaksforstyrrelser (alvorlig 0,07 %)		
Hjertesykdommer		Arytmier (G3/4: 0,7 %)	Hjertesvikt
Karsykdommer		Hypotensjon; hypertensjon; blødninger	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné (alvorlig 2,7 %)		
Gastrointestinale sykdommer	Stomatitt (G3/4: 5,3 %); diaré (G3/4: 4 %); kvalme (G3/4: 4 %); oppkast (G3/4: 3 %)	Obstipasjon (alvorlig 0,2 %); abdominale smerter (alvorlig 1 %); gastrointestinal blødning (alvorlig 0,3 %)	Øsofagitt (alvorlig: 0,4 %)
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi; hudreaksjoner (G3/4: 5,9 %); neglforandringer (alvorlig 2,6 %)		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi (alvorlig 1,4 %)	Artralgi	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Væskeretensjon (alvorlig: 6,5 %); asteni (alvorlig 11,2 %); smerter	Reaksjoner på infusjonsstedet; brystsmerter uten relasjon til hjerte (alvorlig 0,4 %)	
Undersøkelser		G3/4 Økt bilirubin i blod (< 5 %); G3/4 økt alkalisk fosfatase i blod (< 4 %); G3/4 økt ASAT (< 3 %); G3/4 økt ALAT (< 2 %)	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger for TAXOTERE 100 mg/m^2 som monoterapi ved brystkreft

Sykdommer i blod eller lymfatiske organer
Sjeldne: blødninger assosiert med G3/4 trombocytopeni.

Nevrologiske sykdommer
Data fra pasienter behandlet med docetaksel 100 mg/m^2 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/m^2 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/m^2) sammenlignet med pasienter som ikke fikk premedikasjon (median kumulativ dose: 489,7 mg/m^2). Tidlig inntreden av væskeretensjon er imidlertid rapportert hos enkelte pasienter.

Bivirkningstabell for TAXOTERE 75 mg/m^2 som monoterapi ved ikke-småcellet lungekreft

MedDRA Organklassesystem	**Svært vanlige bivirkninger**	**Vanlige bivirkninger**
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjoner (G3/4: 5 %)	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni (G4: 54,2 %); anemi (G3/4: 10,8 %); trombocytopeni (G4: 1,7 %)	Febril nøytropeni
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet (ingen alvorlig)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi	
Nevrologiske sykdommer	Perifer sensorisk nevropati (G3/4: 0,8 %)	Perifer motorisk nevropati (G3/4: 2,5 %)
Hjertesykdommer		Arytmier (ingen alvorlig)
Karsykdommer		Hypotensjon
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme (G3/4: 3,3 %); stomatitt (G3/4: 1,7 %); oppkast (G3/4: 0,8 %); diaré (G3/4: 1,7 %)	Obstipasjon
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi; Hudreaksjoner (G3/4: 0,8 %)	Neglforandringer (alvorlig 0,8 %)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Myalgi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni (alvorlig 12,4 %); væskeretensjon (alvorlig 0,8 %); Smerter	
Undersøkelser		G3/4 Økt bilirubin i blod (< 2 %)

Bivirkningstabell for TAXOTERE 75 mg/m^2 i kombinasjon med doksorubicin ved brystkreft

MedDRA Organklassesystem	**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 %)		

MedDRA Organklassesystem	**Svært vanlige bivirkninger**	**Vanlige bivirkninger**	**Mindre vanlige bivirkninger**
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet (G3/4: 1,2 %)	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Anoreksi	
Nevrologiske sykdommer	Perifer sensorisk nevropati (G3: 0,4 %)	Perifer motorisk nevropati (G3/4: 0,4 %)	
Hjertesykdommer		Hjertesvikt; arytmi (ingen alvorlig)	
Karsykdommer			Hypotensjon
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme (G3/4: 5 %); stomatitt (G3/4: 7,8 %); diaré (G3/4: 6,2 %); oppkast (G3/4: 5 %); obstipasjon		
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi; neglforandringer (alvorlig 0,4 %); Hudreaksjoner (ingen alvorlig)		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Myalgi	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni (alvorlig 8,1 %); væskeretensjon (alvorlig 1,2 %); smerter	Reaksjoner på infusjonsstedet	
Undersøkelser		G3/4 Økt bilirubin i blod (< 2,5 %); G3/4 økt alkalisk fosfatase i blod (< 2,5 %)	G3/4 Økt ASAT (< 1 %); G3/4 økt ALAT (< 1 %)

Bivirkningstabell for TAXOTERE 75 mg/m^2 i kombinasjon med cisplatin ved ikke-småcellet lungekreft

MedDRA Organklassesystem	**Svært vanlige bivirkninger**	**Vanlige bivirkninger**	**Mindre vanlige bivirkninger**
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjoner (G3/4: 5,7 %)		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni (G4: 51,5 %); anemi (G3/4: 6,9 %); trombocytopeni (G4: 0,5 %)	Febril nøytropeni	
Forstyrrelser i immunsystemet	Hypersensitivitet (G3/4: 2,5 %)		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi		

MedDRA Organklassesystem	**Svært vanlige bivirkninger**	**Vanlige bivirkninger**	**Mindre vanlige bivirkninger**
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 ALAT (1,3 %)	G3/4 Økt ASAT (0,5 %); G3/4 økt alkalisk fosfatase i blod (0,3 %)

Bivirkningstabell for TAXOTERE 100 mg/m^2 i kombinasjon med trastuzumab ved brystkreft

MedDRA Organklassesystem	**Svært vanlige bivirkninger**	**Vanlige bivirkninger**
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni (G3/4: 32 %); febril nøytropeni (inkluderer nøytropeni assosiert med feber og bruk av antibiotika) eller nøytropen sepsis	
Stoffskifte –og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi	
Psykiatriske lidelser	Insomni	
Nevrologiske sykdommer	Parestesier; hodepine; smaksforstyrrelser; hypoestesier	
Øyesykdommer	Økt tårevæskeutskillelse; konjunktivitt	
Hjertesykdommer		Hjertesvikt
Karsykdommer	Lymfødem	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Neseblødning; smerter i svelg og strupe; nasofaryngitt; dyspné; Hoste; rennende nese	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme; diaré; oppkast; obstipasjon; stomatitt; dyspepsi; abdominale smerter	

MedDRA Organklassesystem	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger
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 TAXOTERE 100 mg/m² i kombinasjon med trastuzumab ved brystkreft

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

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

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

MedDRA Organklassesystem	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; munntørrhet

MedDRA Organklassesystem	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger
Hud- og underhudssykdommer	Hånd-fot syndrom (G3/4: 24 %) alopesi (G3/4: 6 %); neglforandringer (G3/4: 2 %)	Dermatitt; erytematøst utslett (G3/4: < 1 %); misfarging av negl; løsning av negler (G3/4: 1 %)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi (G3/4: 2 %); artralgi (G3/4: 1 %)	Smerter i ekstremitetene (G3/4: < 1 %); ryggsmerter (G3/4: 1 %);
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni (G3/4: 3 %); feber (G3/4: 1 %); tretthet/svakhet (G3/4: 5 %); perifert ødem (G3/4: 1 %);	Letargi; smerter
Undersøkelser		Vektreduksjon; G3/4 økt bilirubin i blod (9 %)

Bivirkningstabell for TAXOTERE 75 mg/m^2 i kombinasjon med prednison eller prednisolon ved metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft

MedDRA Organklassesystem	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger
Infeksiøse eller parasittære sykdommer	Infeksjon (G3/4: 3,3 %)	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni (G3/4: 32 %); anemi (G3/4: 4,9 %)	Trombocytopeni; (G3/4: 0,6 %); febril nøytropeni
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet (G3/4: 0,6 %)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi (G3/4: 0,6 %)	
Nevrologiske sykdommer	Perifer sensorisk nevropati (G3/4: 1,2 %); smaksforstyrrelser (G3/4: 0 %)	Perifer motorisk nevropati (G3/4: 0 %)
Øyesykdommer		Økt tårevæskeutskillelse (G3/4: 0,6 %)
Hjertesykdommer		Nedsatt venstre ventrikkelfunksjon (G3/4: 0,3 %)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Neseblødning (G3/4: 0 %); dyspné (G3/4: 0,6 %); hoste (G3/4: 0 %)
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme (G3/4: 2,4 %); diaré (G3/4: 1,2 %); stomatitt/faryngitt (G3/4: 0,9 %); oppkast (G3/4: 1,2 %)	
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi; neglforandringer (ingen alvorlig)	Utslett med hudavflassing (G3/4: 0,3 %)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Artralgi (G3/4: 0,3 %); myalgi (G3/4: 0,3 %)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Tretthet (G3/4: 3,9 %); væskeretensjon (alvorlig 0,6 %)	

Bivirkningstabell for TAXOTERE 75 mg/m^2 i kombinasjon med prednison eller prednisolon og ADT (STAMPEDE-studien) ved høyrisiko lokalavansert eller metastatisk hormonsensitiv prostatakreft

MedDRA Organklassesystem	**Svært vanlige bivirkninger**	**Vanlige bivirkninger**
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni (G3-4: 12 %) Anemi Febril nøytropeni (G3-4: 15 %)	
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet (G3-4: 1 %)
Endokrine sykdommer		Diabetes (G3-4: 1 %)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Anoreksi
Psykiatriske lidelser	Insomni (G3: 1 %)	
Nevrologiske sykdommer	Perifer sensorisk nevropati (> G3: 2 %)* Hodepine	Svimmelhet
Øyesykdommer		Uklart syn
Hjertesykdommer		Hypotensjon (G3: 0 %)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné (G3: 1 %) Hoste (G3: 0 %) Øvre luftveisinfeksjon (G3: 1 %)	Faryngitt (G3: 0 %)
Gastrointestinale sykdommer	Diaré (G3: 3 %) Stomatitt (G3: 0 %) Forstoppelse (G3: 0 %) Kvalme (G3: 1 %) Dyspepsi Abdominale smerter (G3: 0 %) Flatulens	Oppkast (G3: 1 %)
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi (G3: 3 %)[a] Neglforandringer (G3: 1 %)	Utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Letargi (G3-4: 2 %) Influensalignende symptomer (G3: 0 %) Asteni (G3: 0 %) Væskeretensjon	Feber (G3: 1 %) Oral candidose Hypokalsemi (G3: 0 %) Hypofosfatemi (G3-4: 1 %) Hypokalemi (G3: 0 %)

[a]Fra GETUG AFU15-studien

Bivirkningstabell ved brystkreft for adjuvant behandling med TAXOTERE 75 mg/m^2 i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosfamid hos pasienter med lymfeknutepositiv (TAX 316) og lymfeknutenegativ (GEICAM 9805) brystkreft – samlede data

MedDRA Organklassesystem	**Svært vanlige bivirkninger**	**Vanlige bivirkninger**	**Mindre vanlige bivirkninger**
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjon (G3/4: 2,4 %); nøytropen infeksjon (G3/4: 2,6 %)		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Anemi (G3/4: 3 %); nøytropeni (G3/4: 59,2 %); trombocytopeni (G3/4: 1,6 %); febril nøytropeni (G3/4: ikke relevant)		
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet (G3/4: 0,6 %)	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi (G3/4: 1,5 %)		
Nevrologiske sykdommer	Smaksforstyrrelser (G3/4: 0,6 %); perifer sensorisk nevropati (G3/4: < 0,1 %)	Perifer motorisk nevropati (G3/4: 0 %)	Synkope (G3/4: 0 %) Nevrotoksisitet (G3/4: 0 %); Somnolens (G3/4: 0 %)
Øyesykdommer	Konjunktivitt (G3/4: < 0,1 %)	Økt tårevæskeutskillelse (G3/4: < 0,1 %)	
Hjertesykdommer		Arytmi (G3/4: 0,2 %)	
Karsykdommer	Hetetokter (G3/4: 0,5 %)	Hypotensjon (G3/4: 0 %); flebitt (G3/4: 0 %);	lymfødem (G3/4: 0 %)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Hoste (G3/4: 0 %)	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme (G3/4: 5,0 %); stomatitt (G3/4: 6,0 %); oppkast (G3/4: 4,2 %); diaré (G3/4: 3,4 %); obstipasjon (G3/4: 0,5 %)	Abdominale smerter (G3/4: 0,4 %)	
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi (vedvarende: < 3 %); hudreaksjoner (G3/4: 0,6 %); neglforandringer (G3/4: 0,4 %)		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi (G3/4: 0,7 %); artralgi (G3/4: 0,2 %)		
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Amenoré (G3/4: ikke relevant)		

MedDRA Organklassesystem	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger	Mindre vanlige bivirkninger
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni (G3/4: 10,0 %); feber (G3/4: ikke relevant); perifert ødem (G3/4: 0,2 %)		
Undersøkelser		Vektøkning (G3/4; 0 %); Vekttap (G3/4: 0,2 %)	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger ved brystkreft for adjuvant behandling med TAXOTERE 75 mg/m^2 i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosfamid hos pasienter med lymfeknutepositiv (TAX 316) og lymfeknutenegativ (GEICAM 9805) brystkreft

Nevrologiske sykdommer
I TAX316-studien oppsto perifer sensorisk nevropati under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden hos 84 pasienter (11,3 %) i TAC-armen og 15 pasienter (2 %) i FAC-armen. Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølging i 8 år) vedvarte perifer sensorisk nevropati hos 10 pasienter (1,3 %) i TAC-armen og 2 pasienter (0,3 %) i FAC-armen.
I GEICAM 9805-studien oppsto perifer sensorisk nevropati under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden hos 10 pasienter (1,9 %) i TAC-armen og 4 pasienter (0,8 %) i FAC-armen. Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølging i 10 år og 5 måneder) vedvarte perifer sensorisk nevropati hos 3 pasienter (0,6 %) i TAC-armen og 1 pasient (0,2 %) i FAC-armen.

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

Hud- og underhudssykdommer
I TAX316-studien ble alopesi som vedvarte inn i oppfølgingsperioden etter avsluttet kjemoterapi rapportert hos 687 av 744 TAC-pasienter (92,3 %) og 645 av 736 FAC-pasienter (87,6 %).
Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 8 år) ble alopesi fremdeles observert hos 29 TAC-pasienter (3,9 %) og 16 FAC-pasienter (2,2 %).
I GEICAM 9805-studien ble alopesi som oppsto under behandlingsperioden og vedvarte inn i oppfølgingsperioden observert som pågående hos 49 pasienter (9,2 %) i TAC-armen og 35 pasienter (6,7 %) i FAC-armen. Alopesi relatert til studielegemiddel startet eller ble forverret i løpet av oppfølgingsperioden hos 42 pasienter (7,9 %) i TAC-armen og 30 pasienter (5,8 %) i FAC-armen.
Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 10 år og 5 måneder) vedvarte alopesi hos 3 pasienter (0,6 %) i TAC-armen og 1 pasient (0,2 %) i FAC-armen.

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer
I TAX316 ble amenoré som oppsto under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden etter avsluttet kjemoterapi observert hos 202 av 744 pasienter (27,2 %) i TAC-armen og 125 av 736 pasienter (17,0 %) i FAC-armen. Vedvarende amenoré ble observert i slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 8 år) hos 121 av 744 pasienter (16,3 %) i TAC-armen og 86 pasienter (11,7 %) i FAC-armen.I GEICAM 9805-studien ble amenoré som oppsto under behandlingsperioden og vedvarte inn i oppfølgingsperioden observert som pågående hos 18 pasienter (3,4 %) i TAC-armen og 5 pasienter (1,0 %) i FAC-armen. På slutten av oppfølgingsperioden (median

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

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet
I TAX316-studien ble perifert ødem som oppsto under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden etter avsluttet kjemoterapi observert hos 119 av 744 TAC-pasienter (16,0 %) og 23 av 736 FAC-pasienter (3,1 %). Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 8 år) var perifert ødem fortsatt vedvarende hos 19 TAC-pasienter (2,6 %) og 4 FAC-pasienter (0,5 %).
I TAX316-studien ble lymfødem som oppsto under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden etter avsluttet kjemoterapi observert hos 11 av 744 TAC-pasienter (1,5 %) og 1 av 736 FAC-pasienter (0,1 %). Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 8 år) ble vedvarende lymfødem observert hos 6 TAC-pasienter (0,8 %) og 1 FAC-pasient (0,1 %).
I TAX316-studien ble asteni som oppsto under behandlingen og vedvarte i oppfølgingsperioden etter avsluttet kjemoterapi observert hos 236 av 744 TAC-pasienter (31,7 %) og 180 av 736 FAC-pasienter (24,5 %). Ved slutten av oppfølgingsperioden (median oppfølgingstid på 8 år) ble vedvarende asteni observert hos 29 TAC-pasienter (3,9 %) og 16 FAC-pasienter (2,2 %).

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

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

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

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

	Uten primær G-CSF-profylakse (n = 111) n (%)	**Med primær G-CSF-profylakse (n = 421) n (%)**
Nøytropeni (grad 4)	104 (93,7)	135 (32,1)
Febril nøytropeni	28 (25,2)	23 (5,5)

	Uten primær G-CSF-profylakse (n = 111) n (%)	**Med primær G-CSF-profylakse (n = 421) n (%)**
Nøytropen infeksjon	14 (12,6)	21 (5,0)
Nøytropen infeksjon (grad 3-4)	2 (1,8)	5 (1,2)

Bivirkningstabell for TAXOTERE 75 mg/m^2 i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil ved adenokarsinom i ventrikkelen

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

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger for TAXOTERE 75 mg/m^2 i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil ved adenokarsinom i ventrikkelen

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

12,1 % og 3,4 % av pasientene når G-CSF ble gitt profylaktisk, og hos 15,6 % og 12,9 % av pasientene uten profylaktisk behandling med G-CSF (se pkt. 4.2).

Bivirkningstabell for TAXOTERE 75 mg/m^2 i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil ved hode- og halskreft

- Induksjonskjemoterapi etterfulgt av radioterapi (TAX 323)

MedDRA Organklassesystem	**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 %)	

MedDRA Organklassesystem	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger	Mindre vanlige bivirkninger
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Letargi (G3/4: 3,4 %) Feber (G3/4: 0,6 %); Væskeretensjon; Ødem		
Undersøkelser		Vektøkning	

- Induksjonskjemoterapi etterfulgt av kjemoradioterapi (TAX 324)

MedDRA Organklassesystem	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	

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

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

Forstyrrelser i immunsystemet
Noen tilfeller av anafylaktiske sjokk, av og til fatale, har blitt rapportert.
Hypersensitivitetsreaksjoner (frekvens ikke kjent) har blitt rapportert med docetaksel hos pasienter som tidligere har fått hypersensitivitetsreaksjoner mot paklitaksel.

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

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

Sykdommer i øre og labyrint
Sjeldne tilfeller av ototoksisitet, hørselssykdommer og/eller svekket hørsel er blitt rapportert.

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

Karsykdommer
Venøs tromboemboli er rapportert i sjeldne tilfeller.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum
Akutt 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 enterokolitt, inkludert kolitt, iskemisk kolitt og nøytropen enterokolitt, er rapportert med potensielt fatalt utfall (frekvens er ikke kjent).
Sjeldne tilfeller av dehydrering er rapportert som følge av gastrointestinale bivirkninger, inkludert enterokolitt og gastrointestinal perforasjon.
Sjeldne tilfeller av ileus og intestinal obstruksjon har vært rapportert.

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

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

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

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

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

Sykdommer i muskler og skjelett
Myositt har blitt rapportert med docetaksel (frekvens ikke kjent).

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Taksaner, ATC Kode: L01C D02

Virkningsmekanisme

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

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

Farmakodynamiske effekter

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

Klinisk effekt og sikkerhet

Brystkreft

TAXOTERE i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosfamid: adjuvant behandling

Pasienter med operabel lymfeknutepositiv brystkreft (TAX 316)

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

Avsluttende analyse ble utført med en faktisk gjennomsnittlig oppfølgingstid på 96 måneder. Signifikant forlenget sykdomsfri overlevelse ble påvist i TAC-armen sammenlignet med FAC-armen. Insidensen av tilbakefall ved 10 år var redusert hos pasienter som fikk TAC sammenlignet med

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

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

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

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

*en hasard ratio < 1 indikerer at TAC er forbundet med forlenget sykdomsfri overlevelse og total overlevelse sammenlignet med FAC

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

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

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

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

men viste en positiv trend i favør av TAC.

Ved median oppfølgingstid på 77 måneder var total overlevelse lenger i TAC-armen, hvor TAC-behandlede pasienter hadde en 24 % reduksjon i risiko for død sammenlignet med FAC (hasard ratio = 0,76, 95 % KI (0,46-1,26), p = 0,29). Fordelingen av total overlevelse var imidlertid ikke signifikant forskjellig mellom de 2 gruppene.
Ved median oppfølgingstid på 10 år og 5 måneder hadde TAC-behandlede pasienter 9 % redusert risiko for død sammenlignet med de som ble behandlet med FAC (hasard ratio = 0,91, 95 % KI (0,63-1,32)). Overlevelsesraten var 93,7 % i TAC-armen og 91,4 % i FAC-armen etter 8-års oppfølging, og 91,3 % i TAC-armen og 89 % i FAC-armen etter 10-års oppfølging.

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

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

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

Undergruppering av pasienter	**Antall pasienter i TAC-gruppen**	**Sykdomsfri overlevelse**	
		Hasard ratio*	**95 % KI**
Total	539	0,68	0,49-0,93
Alderskategori 1			
< 50 år	260	0,67	0,43-1,05
≥ 50 år	279	0,67	0,43-1,05
Alderskategori 2			
< 35 år	42	0,31	0,11-0,89
≥ 35 år	497	0,73	0,52-1,01
Hormonreseptor status			
Negativ	195	0,7	0,45-1,1
Positiv	344	0,62	0,4-0,97
Tumorstørrelse			
≤ 2 cm	285	0,69	0,43-1,1
> 2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Histologisk grad			
Grad 1 (inkluderer ikke-vurderte grader)	64	0,79	0,24-2,6
Grad 2	216	0,77	0,46-1,3
Grad 3	259	0,59	0,39-0,9
Menopausestatus			
Pre-menopausal	285	0,64	0,40-1
Post-menopausal	254	0,72	0,47-1,12

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

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

	TAC	**FAC**	**Hasard ratio (TAC/FAC)**	
Undergrupper	(n = 539)	(n = 521)	(95 % KI)	**p-verdi**

Oppfyller krav for kjemoterapi				
Nei	18/214 (8,4 %)	26/227 (11,5 %)	0,796 (0,434-1,459)	0,4593
Ja	48/325 (14,8 %)	69/294 (23,5 %)	0,606 (0,42-0,877)	0,0072

TAC = docetaksel, doksorubicin og cyklofosfamid
FAC = 5-fluorouracil, doksorubicin og cyklofosfamid
KI = konfidensintervall; ER = østrogenreseptor
PR = progesteronreseptor
[a] ER/PR-negativ eller grad 3 eller tumorstørrelse > 5 cm

Den estimerte hazardratio brukte Cox-proporsjonal-hasardmodell med behandlingsgruppe som faktor.

TAXOTERE som monoterapi

To randomiserte, sammenlignende fase III-studier ved metastatisk brystkreft er utført på totalt 326 pasienter som hadde sviktet på behandling med alkyleringsmidler samt 392 pasienter som hadde sviktet på antracyklinbehandling. Docetaksel ble gitt i en dose av 100 mg/m^2 hver tredje uke.

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

Hos pasienter som hadde sviktet på antracykliner, ble docetaksel sammenlignet med en kombinasjon av mitomycin C (12 mg/m^2 hver 6. uke) og vinblastin (6 mg/m^2 hver 3. uke). Docetaksel økte responsraten (33 % mot 12 %, p < 0,0001), forlenget tid til progresjon (19 uker mot 11 uker, p = 0,0004) og forlenget total overlevelse (11 måneder mot 9 måneder, p = 0,01).

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

En åpen, multisenter, randomisert fase III-studie ble utført for å sammenligne docetaksel monoterapi mot paklitaksel i behandling av avansert brystkreft hos pasienter hvis tidligere behandling inkluderte et antracyklin. Totalt 449 pasienter ble randomisert for enten å motta docetaksel 100 mg/m^2 monoterapi som 1-times infusjon eller paklitaksel 175 mg/m^2 som 3-timers infusjon. Begge regimer ble administrert hver 3. uke. Uten å innvirke på primært endepunkt som var total responsrate (32 % mot 25 %, p = 0,10), forlenget docetaksel median tid til progresjon (24,6 uker mot 15,6 uker, p < 0,01) og median overlevelsestid (15,3 måneder mot 12,7 måneder, p = 0,03). Flere grad 3-4 bivirkninger ble observert for docetaksel monoterapi (55,4 %) enn paklitaksel (23,0 %).

TAXOTERE i kombinasjon med doksorubicin

I en stor randomisert fase III-studie utført på 429 tidligere ubehandlede pasienter med metastatisk sykdom, ble doksorubicin 50 mg/m^2 i kombinasjon med docetaksel 75 mg/m^2 (AT) sammenlignet med doksorubicin 60 mg/m^2 i kombinasjon med cyklofosfamid 600 mg/m^2 (AC-armen). Begge regimer ble administrert dag 1 hver 3. uke.

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

I foreliggende studie hadde AT-armen høyere forekomst av alvorlig nøytropeni (90 % mot 68,6 %), febril nøytropeni (33,3 % mot 10 %), infeksjon (8 % mot 2,4 %), diaré (7,5 % mot 1,4 %), asteni (8,5 % mot 2,4 %), og smerte (2,8 % mot 0 %) sammenlignet med AC-armen. På den annen side hadde AC-armen høyere forekomst av alvorlig anemi (15,8 % mot 8,5 %) enn AT-armen, og dessuten høyere forekomst av alvorlig hjertetoksisitet: hjertesvikt (3,8 % mot 2,8 %), absolutt reduksjon i LVEF ≥ 20 % (13,1 % mot 6,1 %), samt absolutt reduksjon i LVEF ≥ 30 % (6,2 % mot 1,1 %). Behandlingsrelatert død forekom hos én pasient i AT-armen (hjertesvikt) og hos 4 pasienter i AC-armen (1 septisk sjokk og 3 hjertesvikt).
Livskvaliteten, målt via EORTC's spørreskjema, var på sammenlignbart nivå i begge armer, og var stabil gjennom behandlings- og oppfølgingsperioden.

TAXOTERE i kombinasjon med trastuzumab

Docetaksel i kombinasjon med trastuzumab ble studert hos pasienter med metastatisk brystkreft der tumorcellene viste økt forekomst av HER2. Pasientene hadde ikke tidligere mottatt kjemoterapi for metastatisk sykdom. 186 pasienter ble randomisert til behandling med docetaksel (100 mg/m^2) med eller uten trastuzumab; 60 % av disse hadde tidligere mottatt antracyklinholdig adjuvant kjemoterapi. Docetaksel i kombinasjon med trastuzumab var effektivt uavhengig av om tidligere adjuvant behandling med antracykliner var gitt. Hovedtestmetoden for påvisning av positiv HER2-status i denne pivotale studien var immunhistokjemi (IHC). Et mindretall av pasientene ble testet ved hjelp av "fluorescence *in-situ* hybridisering" (FISH). I studien hadde 87 % av pasientene sykdom klassifisert som IHC 3+, og 95 % hadde sykdom klassifisert som IHC 3+ og/eller FISH-positiv. Effektresultatene er sammenfattet i følgende tabell:

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

TTP = tid til progresjon; "ne" angir at verdien ikke kunne beregnes eller ennå ikke var nådd.
[1]Fullstendig analyse ("intent-to-treat")
[2] Estimert median overlevelse

TAXOTERE i kombinasjon med kapecitabin

Data fra en multisenter, randomisert, kontrollert fase III klinisk studie underbygger bruk av kapecitabin i kombinasjon med docetaksel ved behandling av pasienter med lokalavansert eller metastatisk brystkreft etter svikt av annen cytotoksisk kjemoterapi, inkludert et antracyklin. I denne studien ble 255 pasienter randomisert til behandling med docetaksel (75 mg/m^2 gitt som 1-times intravenøs infusjon hver 3. uke) og kapecitabin (1250 mg/m^2 to ganger daglig i to uker) fulgt av 1 uke hvileperiode. 256 pasienter ble randomisert til behandling med docetaksel monoterapi (100 mg/m^2 gitt som 1 time intravenøs infusjon hver 3. uke). Overlevelse var høyere i docetaksel + kapecitabin gruppen (p = 0,0126). Median overlevelse var 442 dager (docetaksel + kapecitabin) vs. 352 dager (docetaksel alene). Total objektiv responsrate for alle randomiserte pasienter (utprøvers vurdering) var

41,6 % (docetaksel + kapecitabin) vs. 29,7 % (docetaksel monoterapi); p = 0,0058. Tid til progresjon var lenger i docetaksel + kapecitabin kombinasjon gruppen (p < 0,0001). Median tid til progresjon var 186 dager (docetaksel + kapecitabin) vs. 128 dager (docetaksel monoterapi).

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 docetaksel ved 75 mg/m^2 sammenlignet med beste palliative behandling (TTP 12,3 uker vs. 7 uker). Ett års overlevelse var også signifikant lengre i docetakselgruppen 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/m^2 docetaksel 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.

TAXOTERE 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 docetaksel (T) 75 mg/m^2 gitt som 1-times infusjon umiddelbart fulgt av cisplatin (Cis) 75 mg/m^2 gitt i løpet av 30-60 minutter hver 3. uke (TCis), docetaksel 75 mg/m^2 som en 1-times infusjon i kombinasjon med karboplatin (AUC 6 mg/ml × min) gitt i løpet av 30-60 minutter hver 3. uke, eller vinorelbin (V) 25 mg/m^2 gitt i løpet av 6-10 minutter på dagene 1, 8, 15, 22 fulgt av cisplatin 100 mg/m^2 gitt på dag 1 av sykluser gjentatt hver 4. uke (VCis).

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

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

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

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

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

Prostatakreft

Metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft

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

- docetaksel 75 mg/m^2 gitt hver tredje uke over 10 kurer.
- docetaksel 30 mg/m^2 gitt ukentlig de første 5 uker i en 6-ukers syklus, gjentatt i 5 behandlingssykluser.
- Mitoxantron 12 mg/m^2 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 docetaksel hver tredje uke viste signifikant lengre total overlevelse enn pasienter behandlet med mitoxantron. Levetidsforlengelsen som ble sett i gruppen behandlet med ukentlig docetaksel var ikke statistisk signifikant sammenlignet med mitoxantrongruppen. Effekt-endepunkter for docetakselgruppen sammenlignet med kontrollgruppen er oppsummert i tabellen nedenfor:

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

†Stratifisert log-rank test
*Terskel for statistisk signifikans = 0,0175
**PSA: Prostataspesifikt antigen

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

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

Metastatisk hormonsensitiv prostatakreft
STAMPEDE-studien

Sikkerhet og effekt av docetaksel gitt samtidig med standardbehandling (ADT) hos pasienter med høyrisiko lokalavansert eller metastatisk hormonsensitiv prostatakreft ble evaluert i en randomisert

multisenter multiarm multistadium (MAMS) studie med et sømløst fase II/III-design (STAMPEDE – MRC PR08). Tilsammen 1776 mannlige pasienter ble allokert til de aktuelle behandlingsarmene:

- Standardbehandling + 75 mg/m^2 docetaksel gitt hver 3. uke i 6 sykluser
- Standardbehandling alene

Docetakselregimet ble gitt i kombinasjon med kontinuerlig prednison eller prednisolon 5 mg to ganger daglig.
Av de 1776 randomiserte pasientene hadde 1086 (61 %) metastatisk sykdom, 362 ble randomisert til docetaksel kombinert med standardbehandling, og 724 fikk standardbehandling alene.

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

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

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

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

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

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

CHAARTED-studien

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

- ADT + docetaksel 75 mg/m^2 gitt ved starten av ADT, administrert hver 3. uke i 6 sykluser
- ADT alene

Median total overlevelse var signifikant lengre i docetakselbehandlingsgruppene enn i gruppen med ADT alene, med 13,6 måneders lengre median total overlevelse med tillegg av docetaksel til ADT

(hasard ratio (HR) = 0,61, 95 % konfidensintervall (KI) = 0,47-0,80, p = 0,0003).

Effektresultater for docetakselarm versus kontrollarm er oppsummert i følgende tabell:
Effekt av docetaksel og ADT i behandlingen av pasienter med metastatisk hormonsensitiv prostatakreft (CHAARTED)

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

[a] Tid til hendelsevariabler: Stratifisert log-rank test.
Responsratevariabler: Fisher's Exact test
* p-verdi med beskrivende formål.
** PSA respons: Prostataspesifikk antigenrespons: PSA-nivå <0,2 ng/ml målt i to påfølgende målinger med minst 4-ukers mellomrom.
[b] Tid til kastrasjonsresistent prostatakreft = tid fra randomisering til det som inntreffer først av PSA-progresjon eller klinisk progresjon (dvs. økning i symptomatiske beinmetastaser, progresjon i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) kriterier, eller klinisk forverring pga. kreft etter utprøvers mening).
[c] Tid til klinisk progresjon = tid fra randomisering til klinisk progresjon (dvs. økning i symptomatiske beinmetastaser, progresjon i henhold til RECIST, eller klinisk forverring pga. kreft etter utprøvers mening).

Adenokarsinom i ventrikkel

En åpen, randomisert multisenterstudie ble utført for å vurdere sikkerhet og effekt av docetaksel i behandling av metastatisk adenokarsinom i ventrikkel, inklusiv adenokarsinom i den gastroøsofagale overgang. Pasientene hadde ikke tidligere fått kjemoterapi for metastatisk sykdom. Totalt

445 pasienter med Karnofsky funksjonsnivå (KPS) > 70 ble behandlet med enten docetaksel (T) (75 mg/m^2 dag 1) i kombinasjon men cisplatin (C) (75 mg/m^2 dag 1) og 5-fluorouracil (F) (750 mg/m^2 daglig i 5 dager) eller cisplatin (100 mg/m^2 dag 1) og 5-fluorouracil (1000 mg/m^2 daglig i 5 dager). En behandlingssyklus varte 3 uker for TCF-armen og 4 uker for CF-armen. Median antall sykluser per pasient var 6 (med et spenn på 1-16) for TCF-armen og 4 (med et spenn på 1-12) for CF-armen. Tid til progresjon (TTP) var det primære endepunkt. I TCF-armen var risiko for progresjon redusert med 32,1 % og TTP signifikant lenger (p = 0,0004). Total overlevelse var også lenger (p = 0,0201) i TCF-armen, med en risikoreduksjon for død på 22,7 %. Resultatene på effekt er oppsummert i tabellen:

Effekt av docetaksel i behandling av pasienter med adenokarsinom i ventrikkel

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

*Ikke-stratifisert log-rank test

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

En oppfølgende analyse av overlevelse etter en median tid på 41,6 måneder viste ikke lenger signifikant forskjell, selv om TCF-regimet alltid gav bedre resultater. Fordelen av TCF-regimet kontra CF-regimet var helt tydelig mellom 18 og 30 måneders oppfølgning.

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

Kreft i hode og hals

- Induksjonskjemoterapi etterfulgt av radioterapi (TAX323)

Sikkerheten og effekten til docetaksel for induksjonsbehandling av pasienter med plateepitelkarsinom i hode og hals (SCCHN) ble evaluert i en fase III, multisenter, åpen, randomisert studie (TAX323). I denne studien ble 358 pasienter med inoperabel lokalt avansert SCCHN, og WHO funksjonsstatus 0 eller 1, randomisert til en av to behandlingsarmer. Pasientene i docetakselarmen fikk docetaksel 75 mg/m^2 etterfulgt av cisplatin (P) 75 mg/m^2 etterfulgt av 5-fluorouracil (F) 750 mg/m^2 daglig som en kontinuerlig infusjon i 5 dager. Dette regime ble gitt hver tredje uke i 4 sykluser hos pasienter hvor det ble sett mild respons eller bedre (25 % reduksjon i bidimensjonalt målt tumorstørrelse) etter 2 sykluser. Ved slutten av kjemoterapi, med et minimumsintervall på 4 uker og et maksimumsintervall på 7 uker, fikk pasienter med sykdom som ikke progredierte radioterapi (RT) i henhold til institusjonelle retningslinjer i 7 uker (TPF/RT). Pasientene i armen med sammenligningsarmen fikk cisplatin (P) 100 mg/m^2 etterfulgt av 5-fluorouracil (F)1000 mg/m^2 daglig i 5 dager. Dette regime ble

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

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

ENDEPUNKT	**Docetaksel+ Cis+5-FU n = 177**	**Cis+5-FU n = 181**
Median progresjonsfri overlevelse (måneder) (95 % KI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Justert hasard ratio (95 % KI) *p-verdi	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Median overlevelse (måneder) (95 % KI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Hasard ratio (95 % KI) **p-verdi	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
Best samlet respons på kjemoterapi (%) (95 % KI)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
***p-verdi	0,006	
Best samlet respons på studiebehandling [kjemoterapi +/- radioterapi] (%) (95 % KI)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
***p-verdi	0,006	
Median varighet av respons på kjemoterapi ± radioterapi (måneder) (95 % KI)	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
Hasard ratio (95 % KI) **p-verdi	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

En hasard ratio på < 1 indikerer fordel av docetaksel + Cisplatin + 5-FU
*Cox-modell (justert for primær tumorlokalisering, T- og N-status samt WHO's funksjonstilstand)
**Log-rank test
*** Chi-kvadrat test

Livskvalitetsparametere

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

Klinisk fordel parametere

Underskalaene til funksjonsstatusskalaen for hode og hals (PSS-HN), som er laget for å måle språkforståelse, evne til å spise offentlig og normalitet av diett, var signifikant i favør av TPF når sammenlignet med PF.
Mediantid til første forverring av WHO funksjonsstatus var signifikant lenger i TPF-armen sammenlignet med PF. Smerteintensitet skår forbedret seg under behandling i begge grupper, noe som indikerer tilstrekkelig smertekontroll.

- Induksjonskjemoterapi etterfulgt av kjemoradioterapi (TAX324)

Sikkerheten og effekten til docetaksel for induksjonsbehandling av pasienter med lokalavansert plateepitelkarsinom i hode og hals (SCCHN) ble evaluert i en randomisert, multisenter, åpen, fase III-studie (TAX324). I denne studien ble 501 pasienter med lokalt avansert SCCHN, WHO funksjonsstatus 0 eller 1, randomisert til en av to behandlingsarmer. Studiepopulasjonen besto av pasienter med teknisk inoperabel sykdom, pasienter med liten sannsynlighet for kirurgisk helbredelse og pasienter med målsetting om organbevaring. Evaluering av sikkerhet og effekt ble utelukkende målt som overlevelse, endepunktet om organbevaring ble ikke vurdert.
Pasientene i docetakselarmen fikk docetaksel (T) 75 mg/m^2 som 1-times intravenøs infusjon første dag, etterfulgt av cisplatin (P) 100 mg/m^2 gitt som intravenøs infusjon i løpet av 30 minutter til 3 timer, etterfulgt av 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m^2 daglig som en kontinuerlig intravenøs infusjon fra dag 1 til dag 4. Dette regimet ble administrert hver tredje uke i 3 sykluser. Pasienter med ikke-progredierende sykdom fikk kjemoradioterapi (CRT) i henhold til protokoll (TPF/CRT). Pasientene i sammenligningsarmen fikk cisplatin (P) 100 mg/m^2 som en 30 minutter til 3-timers intravenøs infusjon på dag 1 etterfulgt av en kontinuerlig intravenøs infusjon med 5-fluorouracil (F)1000 mg/m^2 fra dag 1 til dag 5. Dette regime ble administrert hver tredje uke i tre sykluser. Alle pasienter med ikke-progredierende sykdom fikk CRT i henhold til protokoll (PF/CRT).
Pasienter i begge behandlingsarmene skulle få 7 uker med CRT etter kjemoterapien med et minimumsintervall på 3 uker, men ikke senere enn 8 uker etter start av siste syklus (dag 22 til dag 56 av siste syklus). Under radioterapien, ble karboplatin (AUC 1,5) gitt ukentlig som en 1-times intravenøs infusjon med et maksimum på 7 doser. Stråling ble gitt med høyspenningsutstyr ved å bruke en daglig fraksjon (2 Gy per dag, 5 dager per uke i 7 uker, med en totaldose på 70-72 Gy). Kirurgi av primærsvulsten og/eller i nakken kunne vurderes på alle tidspunkter etter fullført CRT. Alle pasientene i docetakselarmen fikk antibiotikaprofylakse. Endepunktet for effekt i denne studien; total overlevelse (OS) var signifikant lengre (log-rank test, p = 0,0058) i docetakselgruppen sammenlignet med PF (median OS henholdsvis 70,6 versus 30,1 måneder), med en 30 % risiko reduksjon i mortalitet sammenlignet med PF (hasard ratio (HR) = 0,70, 95 % konfidensintervall (KI) = 0,54-0,90) med en total median oppfølgingstid på 41,9 måneder. Sekundært endepunkt, PFS, viste en 29 % risikoreduksjon for progresjon eller død og 22 måneders bedring i median PFS (35,5 måneder for TPF og 13,1 for PF). Det var også statistisk signifikant med HR lik 0,71; 95 % KI 0,56-0,90; log-rank test p = 0,004. Effektresultater er presentert i tabellen under:

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

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

En hasard ratio på < 1 indikerer fordel av docetaksel + Cisplatin + 5-FU
* Ikke justert log-rank test
** Ikke justert log-rank test, ikke justert for multiple sammenligninger
*** Chi-kvadrat test, ikke justert for multiple sammenligninger
NA Ikke relevant

Pediatrisk populasjon

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Farmakokinetiske egenskaper av docetaksel er undersøkt i fase I-studier hos kreftpasienter i doseområdet 20-115 mg/m^2. Den farmakokinetiske profilen er doseuavhengig og forenlig med en tre-kammermodell, med halveringstider for α, β og γ (terminal)-fasen på henholdsvis 4 minutter, 36 minutter og mellom 11,1 time og 17,5 time, ved oppsamling inntil 24 timer. En tilleggsstudie som undersøkte farmakokinetikken til docetaksel hos pasienter ved tilsvarende doser (75-100 mg/m^2), men over et lenger tidsintervall (over 22 dager), viste en lengre gjennomsnittlig terminal halveringstid mellom 91 og 120 timer. Den lange halveringstiden i γ-fasen er delvis relatert til en relativt langsom redistribusjon av docetaksel fra perifere kammer.

Distribusjon

Etter administrasjon av 100 mg/m^2 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/m^2, og distribusjonsvolumet ved steady state er ca. 113 l. Interindividuell variasjon i totalclearance var ca. 50 %. Proteinbindingsgrad > 95 %.

Eliminasjon

En studie med ^{14}C-merket docetaksel er utført hos tre kreftpasienter. Docetaksel ble eliminert via urin og feces etter cytokrom P450-mediert oksidativ metabolisering av tert-butyl-ester-gruppen. I løpet av de første 7 dagene 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 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 docetaksel. De farmakokinetiske parameterne estimert ved hjelp av denne modellen ligger meget nær de verdier som er beregnet ut i fra fase I-studiene. Farmakokinetikken til docetaksel 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
Clearance av docetaksel var ikke endret hos pasienter med mild til moderat væskeretensjon. Data for pasienter med alvorlig væskeretensjon er ikke tilgjengelig.

Kombinasjonsbehandling

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

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

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

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

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

Prednison
Ingen effekt av prednison på farmakokinetikken til docetaksel ble observert.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Karsinogentesting av docetaksel er ikke utført.

Docetaksel har vist seg å være gentoksisk ved en aneugen mekanisme i *in vitro* mikronukleus og kromosomaberrasjonstest i CHO-K_1 celler 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 docetaksel.

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Polysorbat 80
Vannfri etanol
Sitronsyre

6.2 Uforlikeligheter

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

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass
3 år

Etter anbrudd av hetteglasset
Hvert hetteglass er beregnet for engangsbruk og bør brukes umiddelbart etter anbrudd. Hvis ikke brukt straks etter anbrudd, er lagringstid og -forhold brukers ansvar.

Etter tilsetning til infusjonspose
Av mikrobiologiske årsaker må utblanding/fortynning gjøres under kontrollerte, aseptiske forhold og legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart etter tilberedning er oppbevaringstider/-betingelser brukerens ansvar.

Etter tilsetting som anbefalt i infusjonsposen er Taxotere infusjonsvæske stabil i 6 timer forutsatt oppbevaring under 25 °C. Den skal brukes innen 6 timer (inkludert én times intravenøs infusjon).

Fysisk og kjemisk stabilitet av infusjonsvæsken, tilberedt som anbefalt, er i tillegg vist i inntil 48 timer ved 2 til 8 °C i poser som ikke er av PVC.

Taxotere infusjonsvæske er overmettet og kan derfor utkrystallisere over tid. Hvis krystaller ses skal ikke oppløsningen lenger brukes, men kasseres.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.
For oppbevaringsbetingelser for fortynnet legemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

15 ml klart hetteglass (type I-glass) inneholdende 8 ml konsentrat med blå aluminiumsforsegling og blå plastikk ”flip-off”-hette.

Hver eske inneholder ett hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

TAXOTERE er et cytostatikum og skal som andre potensielt toksiske substanser behandles etter gjeldende forskrifter. Bruk av hansker anbefales.

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

Hvis TAXOTERE konsentrat eller infusjonsløsning kommer i kontakt med øyne eller slimhinner, skyll da umiddelbart med rikelige mengder vann.

Forberedelser til den intravenøse administrasjonen

Tilbereding av infusjonsvæske
BRUK IKKE andre legemidler med docetaksel som består av 2 hetteglass (konsentrat og oppløsningsmiddel) sammen med dette legemidlet (TAXOTERE 160 mg/8 ml konsentrat til infusjonsoppløsning som kun inneholder 1 hetteglass).

TAXOTERE 160 mg/8 ml konsentrat til infusjonsoppløsning skal IKKE fortynnes med oppløsningsmiddel og er bruksferdig for tilsetning til infusjonsvæsken.

Hvert hetteglass er beregnet for engangsbruk og bør brukes umiddelbart.

Hvis hetteglassene har blitt oppbevart i kjøleskap, må det nødvendige antall hetteglass av TAXOTERE få stå i romtemperatur (under 25 °C) i 5 minutter før bruk.
Det kan være behov for mer enn ett hetteglass av TAXOTERE konsentrat til infusjonsoppløsning for å oppnå nødvendig dose til pasienten. Med aseptisk teknikk trekkes nødvendig volum TAXOTERE konsentrat til infusjonsoppløsning med en gradert sprøyte påsatt en 21G kanyle.

I TAXOTERE 160 mg/8 ml hetteglass er konsentrasjonen av docetaksel 20 mg/ml
Nødvendig volum TAXOTERE konsentrat til infusjonsoppløsning injiseres ved én enkelt injeksjon (ett kanylestikk) inn i en 250 ml infusjonspose eller -flaske som inneholder enten 5 % glukoseoppløsning eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning.

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

Infusjonsoppløsningen blandes godt ved at infusjonsposen vendes for hånd.

Infusjonsoppløsning i posen bør brukes innen 6 timer under 25 °C inkludert en times infusjon til pasienten.

Som for alle parenterale produkter, skal TAXOTERE infusjonsoppløsning inspiseres visuelt før bruk. Ved utfelling skal oppløsningen kastes.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/95/002/005

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27. november 1995
Dato for siste fornyelse: 24. januar 2006

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

Sanofi-Aventis Zrt.
(Harbor Park) 1, Campona utca
Budapest 1225
Ungarn

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

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

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

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

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

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

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

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

En oppdatert RMP skal sendes inn innen 31. oktober 2019.

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG/TAXOTERE 20 mg/0,5 ml

1. LEGEMIDLETS NAVN

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml konsentrat og væske til infusjonsvæske, oppløsning

docetaksel

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass TAXOTERE 20 mg/0,5 ml konsentrat til infusjonsvæske
20 mg docetaksel i 0,5 ml polysorbat 80 (40 mg/ml)
Innhold + overskudd: 24,4 mg / 0,61 ml
1 hetteglass fortynningsvæske til TAXOTERE
13 % (w/w) etanol 95 % i vann til injeksjonsvæsker
Innhold: 1,98 ml

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

TAXOTERE hetteglass: polysorbat 80, sitronsyre.
Hetteglass med fortynningsvæske: etanol 95 % (se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon), vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hver blisterpakning med TAXOTERE 20 mg/0,5 ml konsentrat og fortynningsvæske inneholder:
- Et endose hetteglass med konsentrat,
- Et endose hetteglass med fortynningsvæske

.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

NB! Konsentratet skal blandes med hele innholdet i hetteglass med fortynningsvæske. Se vedlagte bruksanvisning.

Intravenøs bruk

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

CYTOSTATIKUM
Administreres under tilsyn av lege med erfaring i bruk av cytostatika.

8. UTLØPSDATO

Exp:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares mellom 2 °C og 25 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

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

Til engangsbruk. Rester kasseres på forsvarlig måte.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/95/002/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Ikke relevant.

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

Ikke relevant

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

KONSENTRAT OG FORTYNNINGSVÆSKE/TAXOTERE 20 mg/0,5 ml

1. LEGEMIDLETS NAVN

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml konsentrat og væske til infusjonsvæske, oppløsning

docetaksel

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi Winthrop Industrie

3. UTLØPSDATO

Exp:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. ANNET

TAXOTERE konsentrat

FORTYNNINGSVÆSKE for TAXOTERE

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT FOR HETTEGLASS/TAXOTERE 20 mg/0,5 ml

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml konsentrat til infusjonsvæske

docetaksel
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk

3. UTLØPSDATO

Exp:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,5 ml (innhold + overskudd 0,61 ml)

6. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT FOR HETTEGLASS/FORTYNNINGSVÆSKE FOR TAXOTERE 20 mg/0,5 ml

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

FORTYNNINGSVÆSKE for TAXOTERE 20 mg/0,5 ml

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

Exp:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

13 % (w/w) etanol 95 % i vann til injeksjonsvæsker (se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon)
1,5 ml (innhold 1,98 ml)

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG/TAXOTERE 80 mg/2 ml

1. LEGEMIDLETS NAVN

TAXOTERE 80 mg/2 ml konsentrat og væske til infusjonsvæske, oppløsning

docetaksel

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass TAXOTERE 80 mg/2 ml konsentrat til infusjonsvæske
80 mg docetaksel i 2 ml polysorbat 80 (40 mg/ml)
Innhold + overskudd: 94,4 mg / 2,36 ml
1 hetteglass fortynningsvæske til TAXOTERE
13 % (w/w) etanol 95 % i vann til injeksjonsvæsker
Innhold: 7,33 ml

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

TAXOTERE hetteglass: polysorbat 80, sitronsyre.
Hetteglass med fortynningsvæske: etanol 95 % (se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon), vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hver blisterpakning med TAXOTERE 80 mg/2 ml konsentrat og fortynningsvæske inneholder:
- Et endose hetteglass med konsentrat,
- Et endose hetteglass med fortynningsvæske.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

NB! Konsentratet skal blandes med hele innholdet i hetteglass med fortynningsvæske. Se vedlagte bruksanvisning.

Intravenøs bruk

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

CYTOSTATIKUM
Administreres under tilsyn av lege med erfaring i bruk av cytostatika.

8. UTLØPSDATO

Exp:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares mellom 2 °C og 25 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

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

Til engangsbruk. Rester kasseres på forsvarlig måte.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/95/002/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Ikke relevant.

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

Ikke relevant.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER OG STRIP KONSENTRAT OG FORTYNNINGSVÆSKE/TAXOTERE 80 mg/2 ml,

1. LEGEMIDLETS NAVN

TAXOTERE 80 mg/2 ml konsentrat og væske til infusjonsvæske, oppløsning

docetaksel

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi Winthrop Industrie

3. UTLØPSDATO

Exp:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. ANNET

TAXOTERE konsentrat

FORTYNNINGSVÆSKE for TAXOTERE

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT FOR HETTEGLASS/TAXOTERE 80 mg/2 ml

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

TAXOTERE 80 mg/2 ml konsentrat til infusjonsvæske

docetaksel
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk

3. UTLØPSDATO

Exp:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

2 ml (innhold + overskudd 2,36 ml)

6. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT FOR HETTEGLASS/FORTYNNINGSVÆSKE FOR TAXOTERE 80 mg/2 ml

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

FORTYNNINGSVÆSKE for TAXOTERE 80 mg/2 ml

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

Exp:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

13 % (w/w) etanol 95 % i vann til injeksjonsvæsker (se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon)
6 ml (innhold 7,33 ml)

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG/TAXOTERE 20 mg/1 ml

1. LEGEMIDLETS NAVN

TAXOTERE 20 mg/1 ml konsentrat til infusjonsvæske

docetaksel

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml konsentrat inneholder 20 mg docetaksel som trihydrat.

Ett hetteglass med 1 ml konsentrat inneholder 20 mg docetaksel.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: polysorbat 80, vannfri etanol (se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon) og sitronsyre.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Klar for tilsetning til infusjonsvæsken.
OBS: Trekk opp den nødvendige mengden docetakselkonsentrat (**20 mg/ml**) fra hetteglasset og tilsett direkte til infusjonsvæsken. Se vedlagte anvisning for tilberedning.

Hetteglass til engangsbruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Intravenøs bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

CYTOSTATIKUM
Administreres under tilsyn av lege med erfaring i bruk av cytostatika.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato:

Holdbarhet i infusjonsposen: se pakningsvedlegg

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Skal ikke oppbevares over 25 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

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

Rester kasseres på forsvarlig måte i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/95/002/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Ikke relevant.

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

Ikke relevant.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT FOR HETTEGLASS/TAXOTERE 20 mg/1 ml

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

TAXOTERE 20 mg/1 ml sterilt konsentrat
docetaksel
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

Exp:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

Inneholder vannfri etanol (se pakningsvedlegg)

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG/TAXOTERE 80 mg/4 ml

1. LEGEMIDLETS NAVN

TAXOTERE 80 mg/4 ml konsentrat til infusjonsvæske
docetaksel

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml konsentrat inneholder 20 mg docetaksel som trihydrat.

Ett hetteglass med 4 ml konsentrat inneholder 80 mg docetaksel.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: polysorbat 80, vannfri etanol og sitronsyre (se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Klar for tilsetning til infusjonsvæsken.
OBS: Trekk opp den nødvendige mengden docetakselkonsentrat (**20 mg/ml**) fra hetteglasset og tilsett direkte til infusjonsvæsken. Se vedlagte anvisning for tilberedning.

Hetteglass til engangsbruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Intravenøs bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

CYTOSTATIKUM Administreres under tilsyn av lege med erfaring i bruk av cytostatika.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato:

Holdbarhet i infusjonsposen: se pakningsvedlegg

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Skal ikke oppbevares over 25 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

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

Rester kasseres på forsvarlig måte i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/95/002/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Ikke relevant.

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

Ikke relevant.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT FOR HETTEGLASS/TAXOTERE 80 mg/4 ml

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

TAXOTERE 80 mg/4 ml sterilt konsentrat
docetaksel
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

Exp:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

Inneholder vannfri etanol (se pakningsvedlegg)

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG/TAXOTERE 160 mg/8 ml

1. LEGEMIDLETS NAVN

TAXOTERE 160 mg/8 ml konsentrat til infusjonsvæske
docetaksel

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml konsentrat inneholder 20 mg docetaksel som trihydrat.

Ett hetteglass med 8 ml konsentrat inneholder 160 mg docetaksel.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: polysorbat 80, vannfri etanol (se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon) og sitronsyre.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Klar for tilsetning til infusjonsvæsken.
OBS: Trekk opp den nødvendige mengden docetakselkonsentrat (**20 mg/ml**) fra hetteglasset og tilsett direkte til infusjonsvæsken. Se vedlagte anvisning for tilberedning.

Hetteglass til engangsbruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Intravenøs bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

CYTOSTATIKUM Administreres under tilsyn av lege med erfaring i bruk av cytostatika.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato:

Holdbarhet i infusjonsposen: se pakningsvedlegg

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Skal ikke oppbevares over 25°C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

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

Rester kasseres på forsvarlig måte i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/95/002/005

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Ikke relevant.

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

Ikke relevant.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT FOR HETTEGLASS/TAXOTERE 160 mg/8 ml

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

TAXOTERE 160 mg/8 ml sterilt konsentrat
docetaksel
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

Exp:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

Inneholder vannfri etanol (se pakningsvedlegg)

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml konsentrat og væske til infusjonsvæske, oppløsning
docetaksel (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.
- Spør lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva TAXOTERE er og hva det brukes mot

Dette legemidlet heter TAXOTERE. Dette er et handelsnavn for docetaksel. Docetaksel er et virkestoff som utvinnes fra nålene til barlind.
Docetaksel tilhører gruppen av kreftmedisiner som kalles taksaner.

TAXOTERE er foreskrevet av lege til behandling av brystkreft, spesielle former for lungekreft (ikke-småcellet lungekreft), prostatakreft, magekreft eller kreft i hode og hals:
- For behandling av avansert brystkreft kan TAXOTERE gis enten alene eller i kombinasjon med doksorubicin, trastuzumab eller kapecitabin.
- For behandling av tidlig brystkreft med eller uten spredning til lymfeknuter, kan TAXOTERE gis i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosfamid.
- For behandling av lungekreft kan TAXOTERE gis enten alene eller i kombinasjon med cisplatin.
- For behandling av prostatakreft gis TAXOTERE i kombinasjon med prednison eller prednisolon.
- For behandling av magekreft med spredning gis TAXOTERE i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil.
- For behandling av kreft i hode og hals gis TAXOTERE i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil.

2. Hva du må vite før du bruker TAXOTERE

Bruk ikke TAXOTERE:

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

Advarsler og forsiktighetsregler

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

Informer umiddelbart lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier dersom du har magesmerter eller -ømhet, diaré, endetarmsblødning, blodig avføring eller feber. Disse symptomene kan være de første tegnene på en alvorlig mage-tarmforgiftning, som kan være dødelig. Legen bør iverksette tiltak umiddelbart.

Informer 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.

Informer lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier hvis du har hjerteproblemer.

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

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

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

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

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

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

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

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

TAXOTERE inneholder alkohol. Snakk med lege dersom du er avhengig av alkohol, har epilepsi eller leverskade. Se også avsnittet «TAXOTERE inneholder etanol (alkohol)» under.

Andre legemidler og TAXOTERE

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

Graviditet, amming og fertilitet

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

TAXOTERE må IKKE anvendes dersom du er gravid, med mindre legen mener det er helt nødvendig.

Du må ikke bli gravid mens du behandles med dette legemidlet og i 2 måneder etter at behandlingen er avsluttet. Du må bruke sikker prevensjon under behandlingen og i 2 måneder etter at behandlingen er avsluttet, da TAXOTERE kan skade det ufødte barnet. Hvis du blir gravid under behandlingen, må du straks informere legen.

Du må ikke amme mens du behandles med TAXOTERE.

Hvis du er mann og behandles med TAXOTERE må du ikke befrukte en kvinne og du må bruke sikker prevensjon under behandling og i 4 måneder etter behandlingen med dette legemidlet er avsluttet. Det er anbefalt å søke råd om lagring av sæd før behandlingen, fordi fruktbarheten kan påvirkes av docetaksel.

Kjøring og bruk av maskiner

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

TAXOTERE inneholder etanol (alkohol)

Dette legemidlet inneholder 13 % (w/w) 95 % v/v etanol (alkohol), dvs. opp til 252 mg 95 % v/v etanol per hetteglass med oppløsningsvæske, tilsvarende 6 ml øl eller 2,6 ml vin .

Skadelig for personer som har alkoholproblemer.
Tas hensyn til hos gravide og ammende kvinner, hos barn og i høyrisikogrupper som pasienter med leversykdommer eller epilepsi.

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

3. Hvordan du bruker TAXOTERE

Det er helsepersonell som vil gi deg TAXOTERE-infusjonen.

Vanlig dose

Doseringen avhenger av din vekt og allmenntilstand. Legen beregner kroppsoverflaten i kvadratmeter (m^2) og vil bestemme dosen du skal få.

Hvordan medisinen gis

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

Hvor ofte gis medisinen

Du vil normalt få en infusjon hver 3. uke.

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

4. Mulige bivirkninger

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

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

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

Når TAXOTERE gis i kombinasjon med andre legemidler mot kreft (cellegift), kan alvorlighetsgraden av bivirkningene av TAXOTERE 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
- ryggsmerter
- lavt blodtrykk

Mer alvorlige reaksjoner kan forekomme.

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

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

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

Svært vanlige (kan påvirke flere enn 1 av 10 pasienter):
- infeksjoner, nedsatt antall røde (anemi) eller hvite blodlegemer (viktige for å bekjempe infeksjoner), samt blodplater
- feber: dersom du får feber skal du umiddelbart kontakte lege
- allergiske reaksjoner som beskrevet ovenfor
- tap av appetitt (anoreksi)
- søvnløshet
- følelse av nummenhet eller stikkende og prikkende fornemmelser, eller smerter i ledd eller muskler
- hodepine
- endring i smakssansen
- inflammasjon i øyet eller økt tårevæskeutskillelse
- hevelse som skyldes redusert venedrenasje
- kortpustethet
- tett nese; inflammasjon i hals og nese; hoste
- neseblødning
- sårdannelser i munnen
- magebesvær, inkludert kvalme, oppkast, diaré, forstoppelse
- smerter i buken

- fordøyelsesbesvær
- håravfall, i de fleste tilfeller kommer normal hårvekst tilbake. I noen tilfeller (ikke kjent hyppighet) er det sett permanent hårtap.
- rødme og hevelse i håndflatene eller fotsålene, noe som kan få huden til å skalle av (dette kan også forekomme på armer, i ansiktet eller på kroppen)
- endret farge på neglene, som også kan løsne
- smerter og verking i musklene; ryggsmerter eller skjelettsmerter
- forandring eller fravær av menstruasjonen
- hevelser i hender, ben og føtter
- tretthet; eller influensalignende symptomer
- vektøkning eller vekttap
- øvre luftveisinfeksjon

Vanlige (kan påvirke opptil 1 av 10 pasienter):
- soppinfeksjon i munnen (oral candida)
- dehydrering (uttørking)
- svimmelhet
- nedsatt hørsel
- redusert blodtrykk; uregelmessig eller rask hjerterytme
- hjertesvikt
- inflammasjon i spiserøret
- munntørrhet
- vansker eller smerter ved svelging
- blødninger
- økt nivå av leverenzymer i blodet (derav behovet for regelmessige blodprøver)
- forhøyet blodsukkernivå (diabetes)
- redusert nivå av kalium, kalsium og/eller fosfat i blodet

Mindre vanlige (kan påvirke opptil 1 av 100 pasienter):
- besvimelse
- reaksjoner på injeksjonsstedet, hudreaksjoner, betennelse i venen eller hevelse
- blodpropp
- akutt myeloid leukemi og myelodysplastisk syndrom (former av blodkreft) kan oppstå hos pasienter som behandles med docetaksel i kombinasjon med enkelte andre kreftbehandlinger

Sjeldne (kan påvirke opptil 1 av 1000 pasienter)
- betennelse i tykktarm, tynntarm, som kan være dødelig (hyppighet er ikke kjent), tarmperforasjon (hull i tarmen)

Ikke kjent hyppighet (kan påvirke et ukjent antall pasienter)**:**
- betennelse i lungene som medfører hoste og pusteproblemer (interstitiell lungesykdom. Betennelse i lungene kan også utvikles når docetaksel brukes sammen med strålebehandling).
- infeksjon i lungene (pneumoni)
- arrdannelse og fortykning i lungene med andpustenhet (lungefibrose)
- uklart syn pga. opphovning av netthinnen inne i øyet (cystoid makulaødem)
- redusert nivå av natrium og/eller magnesium i blodet (elektrolyttforstyrrelser)
- uregelmessig og/eller hurtig hjerterytme, alvorlig kortpustethet, svimmelhet og/eller besvimelse (ventrikkel arytmi, ventrikkel takykardi). Noen av symptomene kan være alvorlige. Hvis dette skjer må du kontakte lege umiddelbart.
- reaksjoner på injeksjonssteder hvor tidligere reaksjoner har oppstått
- non-Hodgkins lymfom (kreftform som påvirker immunsystemet) og andre kreftformer kan oppstå hos pasienter som behandles med docetaksel i kombinasjon med enkelte andre kreftbehandlinger
- Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) (blemmer, avskalling eller blødning hvor som helst på huden (inkludert lepper, øyne, munn, nese, kjønnsorganer,

hender eller føtter) med eller uten utslett. Du kan også få influensalignende symptomer samtidig, som feber, frysninger eller verkende muskler.)
- Akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) (rødt, avskallende, omfattende utslett med klumper under opphovnet hud (inkludert hudfolder, overkropp og armer) og blemmer sammen med feber.)
- Tumorlysesyndrom er en alvorlig tilstand som vises ved endringer i blodprøver som økt nivå av urinsyre, kalium og fosfor og redusert nivå av kalsium. Tumorlysesyndrom kan gi symptomer som anfall (kramper), nyresvikt (redusert mengde urin eller mørkfarget urin) og forstyrrelse i hjerterytmen. Dersom dette skjer, må du umiddelbart kontakte lege.
- Myositt (muskelbetennelse -varmt, rødt og hovent- som gir muskelsmerter og svakhet).

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

5. Hvordan du oppbevarer TAXOTERE

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Oppbevares mellom 2 °C og 25 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

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

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av TAXOTERE konsentrat
- Virkestoffet er docetaksel (som trihydrat). En milliliter docetaksel oppløsning inneholder 40 mg docetaksel (vannfri). Ett hetteglass inneholder 20 mg/0,5 ml docetaksel.
- Andre innholdsstoffer er polysorbat 80 og sitronsyre.

Sammensetning av fortynningsvæske
13 % (w/w) etanol 95 % (se avsnitt 2) i vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan TAXOTERE ser ut og innholdet i pakningen
TAXOTERE 20 mg/0,5 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning er en klar viskøs, gul til gulbrun oppløsning.

Hver blisterpakning inneholder:
- Et endose hetteglass med konsentrat og,
- Et endose hetteglass med fortynningsvæske

Innehaver av markedsføringstillatelsen
Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly

Frankrike

Tilvirker
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Tyskland

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

België/Belgique/Belgien
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Република България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ.: +30 210 900 16 00

España
sanofi-aventis, S.A. Tel: +34 93 485 94 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél : 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország
sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel: +36 1 505 0050

Malta
Sanofi S.r.l.
Tel: +39. 02 39394275

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
sanofi S.r.Al
Tel. +39.800.536389

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

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

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

VEILEDNING FOR TILBEREDNING AV TAXOTERE 20 mg/0,5 ml KONSENTRAT TIL INFUSJONSVÆSKE, OPPLØSNING OG FORTYNNINGSVÆSKE TIL TAXOTERE

Det er viktig å lese hele innholdet av denne veiledningen før tilberedning av enten TAXOTERE premiks-oppløsning (ferdig blandet konsentrat og fortynningsvæske) eller TAXOTERE infusjonsvæske.

1. SAMMENSETNING

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning er en klar viskøs, gul til gulbrun oppløsning som inneholder 40 mg/ml docetaksel (vannfri) i polysorbat 80. Fortynningsvæsken til TAXOTERE er en 13 % w/w oppløsning av etanol 95 % i vann til injeksjonsvæsker.

2. PAKNINGEN

TAXOTERE leveres som enkeltdose i hetteglass.

Hver eske inneholder en blisterpakning med TAXOTERE hetteglass (20 mg/0,5 ml) og et tilhørende hetteglass med fortynningsvæske til TAXOTERE.

TAXOTERE hetteglass skal oppbevares mellom 2 °C og 25 °C, beskyttet mot lys.
TAXOTERE må ikke brukes etter utløpsdatoen som er angitt på esken, blisterpakningen eller hetteglasset.

2.1 TAXOTERE 20 mg/0,5 ml hetteglass:

- TAXOTERE 20 mg/0,5 ml hetteglass er et 7 ml hetteglass med en grønn ”flip-off”-hette.
- TAXOTERE 20 mg/0,5 ml hetteglass inneholder en oppløsning av docetaksel i polysorbat 80 med en konsentrasjon på 40 mg/ml.
- Hvert TAXOTERE 20 mg/0,5 ml hetteglass inneholder 0,5 ml av en 40 mg/ml docetaksel - oppløsning i polysorbat 80 (inneholder 24,4 mg/0,61 ml). Dette volumet har blitt fastsatt i løpet av utviklingen av TAXOTERE, for å kompensere for væsketap ved tilberedningen av premiksløsning (se punkt 4). Dette tapet skyldes skumdannelse, væske som sitter igjen på sidene av hetteglasset, samt restvolumet som ikke kan tas ut. Dette overskuddet sikrer at det etter fortynning med hele innholdet av den medfølgende fortynningsvæsken til TAXOTERE, kan trekkes ut et volum av premiksløsningen på minst 2 ml som inneholder 10 mg/ml docetaksel . Dette tilsvarer den mengden som er angitt på pakningen på 20 mg/0,5 ml per hetteglass.

2.2 Hetteglass med fortynningsvæske for TAXOTERE 20 mg/0,5 ml

- Fortynningsvæsken for TAXOTERE 20 mg/0,5 ml er i et 7 ml klart hetteglass med en gjennomsiktig, fargeløs ”flip-off”-hette.
- Sammensetningen av fortynningsvæsken til TAXOTERE er en 13 % w/w oppløsning av etanol 95 % i vann til injeksjonsvæsker.
- Hvert hetteglass med fortynningsvæske til TAXOTERE 20 mg/0,5 ml inneholder 1,98 ml. Dette volumet er fastsatt på grunnlag av fyllingsvolumet i TAXOTERE 20 mg/0,5 ml hetteglass. Tilsetningen av hele innholdet fra hetteglasset med fortynningsvæske til innholdet av

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml hetteglass sikrer en konsentrasjon i premiksløsningen på 10 mg/ml docetaksel.

3. INSTRUKSJON VEDRØRENDE SIKKER HÅNDTERING

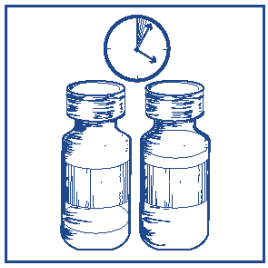
TAXOTERE er et antineoplastisk middel (cytostatikum), og som med andre potensielt toksiske legemidler skal det utvises forsiktighet ved bruk og tilberedning av TAXOTERE-oppløsninger. Det er anbefalt å bruke hansker.

Hvis TAXOTERE-konsentrat, premiksløsning eller infusjonsvæske skulle komme i kontakt med huden, vask øyeblikkelig grundig med såpe og vann. Hvis TAXOTERE-konsentrat, premiksløsning eller infusjonsvæske skulle komme i kontakt med slimhinner, vask øyeblikkelig grundig med vann.

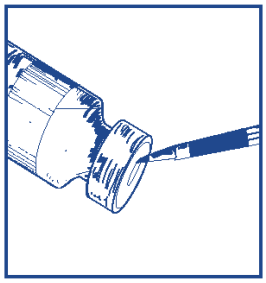
4. TILBEREDNING FOR INTRAVENØS ADMINISTRERING

4.1 Fremstilling av TAXOTERE premiksløsning (docetaksel 10 mg/ml)

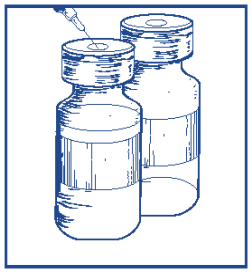
4.1.1 Hvis hetteglassene oppbevares i kjøleskap, skal det nødvendige antall esker med TAXOTERE stå i romtemperatur (under 25 °C) i 5 minutter før bruk.



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

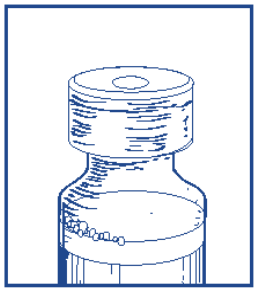


4.1.3 Injiser hele innholdet i sprøyten i det tilhørende hetteglasset med TAXOTERE.



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.

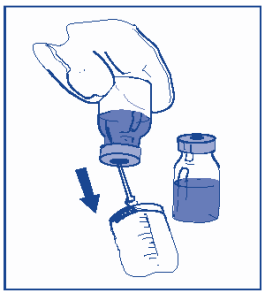
4.1.5 La premiksløsningen stå i 5 minutter ved romtemperatur (under 25 °C) og kontroller deretter at oppløsningen er homogen og klar. (Skumdannelse er vanlig, også etter 5 minutter, på grunn av tilstedeværelsen av polysorbat 80 i blandingen.)



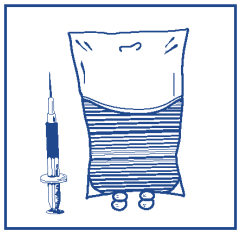
Premiksløsningen inneholder 10 mg/ml docetaksel, og bør brukes straks etter tilberedning. Premiksløsningen har likevel vist fysisk og kjemisk stabilitet i en periode på 8 timer ved oppbevaring enten ved 2 °C-8 °C eller ved romtemperatur (under 25 °C).

4.2 Tilberedning av infusjonsvæske

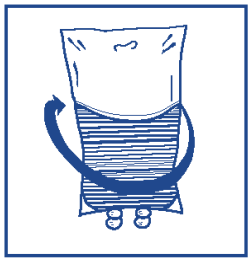
4.2.1 Det kan være nødvendig å bruke mer enn ett hetteglass med premiksløsning for å få den nødvendige dosen til en pasient. Ut i fra beregnet dose til pasienten, gitt i milligram, trekkes det tilsvarende volum premiks (10 mg/ml docetaksel) ut aseptisk ved hjelp av en gradert sprøyte med påsatt kanyle. F. eks.: Til en dose på 140 mg docetaksel vil det være nødvendig med 14 ml docetaksel premiksløsning.



4.2.2 Injiser det nødvendige volum av premiksløsning inn i en 250 ml infusjonspose eller -flaske som inneholder enten 5 % glukoseoppløsning eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning til infusjon. Dersom det er nødvendig med en dose større enn 200 mg docetaksel, skal et større volum av infusjonsvæsken anvendes, slik at konsentrasjonen på 0,74 mg/ml docetaksel ikke overskrides.



4.2.3 Bland infusjonsposen eller -flasken ved å vende den for hånd.



4.2.4 TAXOTERE infusjonsoppløsning skal brukes innen 4 timer og administreres under aseptiske forhold som en 1-times infusjon ved romtemperatur (under 25 °C) og under normale lysforhold.

4.2.5 Som for alle parenterale preparater skal TAXOTERE premiksløsning og infusjonsvæske inspiseres visuelt før bruk, og oppløsninger med utfelling skal kasseres.

5. AVFALLSHÅNDTERING

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.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

TAXOTERE 80 mg/2 ml konsentrat og væske til infusjonsvæske, oppløsning
docetaksel (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.
- Spør lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva TAXOTERE er og hva det brukes mot

Dette legemidlet heter TAXOTERE. Dette er et handelsnavn for docetaksel. Docetaksel er et virkestoff som utvinnes fra nålene til barlind.
Docetaksel tilhører gruppen av kreftmedisiner som kalles taksaner.

TAXOTERE er foreskrevet av lege til behandling av brystkreft, spesielle former for lungekreft (ikke-småcellet lungekreft), prostatakreft, magekreft eller kreft i hode og hals:
- For behandling av avansert brystkreft kan TAXOTERE gis enten alene eller i kombinasjon med doksorubicin, trastuzumab eller kapecitabin.
- For behandling av tidlig brystkreft med eller uten spredning til lymfeknuter, kan TAXOTERE gis i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosfamid.
- For behandling av lungekreft kan TAXOTERE gis enten alene eller i kombinasjon med cisplatin.
- For behandling av prostatakreft gis TAXOTERE i kombinasjon med prednison eller prednisolon.
- For behandling av magekreft med spredning gis TAXOTERE i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil.
- For behandling av kreft i hode og hals gis TAXOTERE i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil.

2. Hva du må vite før du bruker TAXOTERE

Bruk ikke TAXOTERE:

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

Advarsler og forsiktighetsregler

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

Informer umiddelbart lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier dersom du har magesmerter eller -ømhet, diaré, endetarmsblødning, blodig avføring eller feber. Disse symptomene kan være de første tegnene på en alvorlig mage-tarmforgiftning, som kan være dødelig. Legen bør iverksette tiltak umiddelbart.

Informer 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.

Informer lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier hvis du har hjerteproblemer.

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

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

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

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

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

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

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

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

TAXOTERE inneholder alkohol. Snakk med lege dersom du er avhengig av alkohol, har epilepsi eller leverskade. Se også avsnittet «TAXOTERE inneholder etanol (alkohol)» under.

Andre legemidler og TAXOTERE

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

Graviditet, amming og fertilitet

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

TAXOTERE må IKKE anvendes dersom du er gravid med mindre legen mener det er helt nødvendig.

Du må ikke bli gravid mens du behandles med dette legemidlet og i 2 måneder etter at behandlingen er avsluttet. Du må bruke sikker prevensjon under behandlingen og i 2 måneder etter at behandlingen er avsluttet, da TAXOTERE kan skade det ufødte barnet. Hvis du blir gravid under behandlingen, må du straks informere lege.

Du må ikke amme mens du behandles med TAXOTERE.

Hvis du er mann og behandles med TAXOTERE må du ikke befrukte en kvinne og du må bruke sikker prevensjon under behandling og i 4 måneder etter behandlingen med dette legemidlet er avsluttet. Det er anbefalt å søke råd om lagring av sæd før behandlingen, fordi fruktbarheten kan påvirkes av docetaksel.

Kjøring og bruk av maskiner

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

TAXOTERE inneholder etanol (alkohol)

Dette legemidlet inneholder 13 % (w/w) 95 % v/v etanol (alkohol), dvs. opp til 932 mg 95 % v/v etanol per hetteglass med oppløsningsvæske, tilsvarende 23 ml øl eller 9,5 ml vin.

Skadelig for personer som har alkoholproblemer.
Tas hensyn til hos gravide og ammende kvinner, hos barn og i høyrisikogrupper som pasienter med leversykdommer eller epilepsi.

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

3. Hvordan du bruker TAXOTERE

Det er helsepersonell som vil gi deg TAXOTERE-infusjonen.

Vanlig dose

Doseringen avhenger av din vekt og allmenntilstand. Legen beregner kroppsoverflaten i kvadratmeter (m^2) og vil bestemme dosen du skal få.

Hvordan medisinen gis

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

Hvor ofte gis medisinen

Du vil normalt få en infusjon hver 3. uke. Infusjonen tar ca. 1 time og gis mens du er på sykehuset.

Legen kan endre dosen og doseringshyppigheten avhengig av blodprøvene dine, allmenntilstanden din og din reaksjon på TAXOTERE. Vær særlig nøye med å informere lege hvis du får diaré, sår i munnhulen, en følelse av nummenhet, prikking eller feber. Gi legen resultatene av de blodprøvene du

har tatt. Slik informasjon vil gjøre at legen kan bestemme om det er nødvendig å redusere dosen. Hvis du har ytterligere spørsmål om bruken av dette legemidlet, spør lege eller sykehusfarmasøyt.

4. Mulige bivirkninger

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

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

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

Når TAXOTERE gis i kombinasjon med andre legemidler mot kreft (cellegift), kan alvorlighetsgraden av bivirkningene 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
- ryggsmerter
- lavt blodtrykk

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

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

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

Svært vanlige (kan påvirke flere enn 1 av 10 pasienter)**:**
- infeksjoner, nedsatt antall røde (anemi) eller hvite blodlegemer (viktige for å bekjempe infeksjoner), samt blodplater
- feber: dersom du får feber skal du umiddelbart kontakte lege
- allergiske reaksjoner som beskrevet ovenfor
- tap av appetitt (anoreksi)
- søvnløshet
- følelse av nummenhet eller stikkende og prikkende fornemmelser, eller smerter i ledd eller muskler
- hodepine
- endring i smakssansen
- inflammasjon i øyet eller økt tårevæskeutskillelse
- hevelse som skyldes redusert venedrenasje
- kortpustethet
- tett nese; inflammasjon i hals og nese; hoste
- neseblødning
- sårdannelser i munnen
- magebesvær, inkludert kvalme, oppkast, diaré, forstoppelse
- smerter i buken
- fordøyelsesbesvær
- håravfall, i de fleste tilfeller kommer normal hårvekst tilbake. I noen tilfeller (ikke kjent hyppighet) er det sett permanent hårtap.

- rødme og hevelse i håndflatene eller fotsålene, noe som kan få huden til å skalle av (dette kan også forekomme på armer, i ansiktet eller på kroppen),
- endret farge på neglene, som også kan løsne
- smerter og verking i musklene; ryggsmerter eller skjelettsmerter
- forandring eller fravær av menstruasjonen
- hevelser i hender, ben og føtter
- tretthet; eller influensalignende symptomer
- vektøkning eller vekttap
- øvre luftveisinfeksjon

Vanlige (kan påvirke opptil 1 av 10 pasienter)
- soppinfeksjon i munnen (oral candida)
- dehydrering (uttørking)
- svimmelhet
- nedsatt hørsel
- redusert blodtrykk; uregelmessig eller rask hjerterytme
- hjertesvikt
- inflammasjon i spiserøret
- munntørrhet
- vansker eller smerter ved svelging
- blødninger
- økt nivå av leverenzymer i blodet (derav behovet for regelmessige blodprøver)
- forhøyet blodsukkernivå (diabetes)
- redusert nivå av kalium, kalsium og/eller fosfat i blodet

Mindre vanlige (kan påvirke opptil 1 av 100 pasienter):
- besvimelse
- reaksjoner på injeksjonsstedet, hudreaksjoner, ibetennelse i venen eller hevelse
- blodpropp
- akutt myeloid leukemi og myelodysplastisk syndrom (former av blodkreft) kan oppstå hos pasienter som behandles med docetaksel i kombinasjon med enkelte andre kreftbehandlinger

Sjeldne (kan påvirke opptil 1 av 1000 pasienter):
- betennelse i tykktarm, tynntarm, som kan være dødelig (hyppighet er ikke kjent); tarmperforasjon (hull i tarmen)

Ikke kjent hyppighet (kan påvirke et ukjent antall pasienter):
- betennelse i lungene som medfører hoste og pusteproblemer (interstitiell lungesykdom. Betennelse i lungene kan også utvikles når docetaksel brukes sammen med strålebehandling).
- infeksjon i lungene (pneumoni).
- arrdannelse og fortykning i lungene med andpustenhet (lungefibrose).
- uklart syn pga. opphovning av netthinnen inne i øyet (cystoid makulaødem)
- redusert nivå av natriumog/eller magnesium i blodet (elektrolyttforstyrrelser)
- uregelmessig og/eller hurtig hjerterytme, alvorlig kortpustethet, svimmelhet og/eller besvimelse (ventrikkel arytmi, ventrikkel takykardi). Noen av symptomene kan være alvorlige. Hvis dette skjer må du kontakte lege umiddelbart.
- reaksjoner på injeksjonssteder hvor tidligere reaksjoner har oppstått
- non-Hodgkins lymfom (kreftform som påvirker immunsystemet) og andre kreftformer kan oppstå hos pasienter som behandles med docetaksel i kombinasjon med enkelte andre kreftbehandlinger
- Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) (blemmer, avskalling eller blødning hvor som helst på huden (inkludert lepper, øyne, munn, nese, kjønnsorganer, hender eller føtter) med eller uten utslett. Du kan også få influensalignende symptomer samtidig, som feber, frysninger eller verkende muskler.)

- Akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) (rødt, avskallende, omfattende utslett med klumper under opphovnet hud (inkludert hudfolder, overkropp og armer) og blemmer sammen med feber.)
- Tumorlysesyndrom er en alvorlig tilstand som vises ved endringer i blodprøver som økt nivå av urinsyre, kalium og fosfor og redusert nivå av kalsium. Tumorlysesyndrom kan gi symptomer som anfall (kramper), nyresvikt (redusert mengde urin eller mørkfarget urin) og forstyrrelse i hjerterytmen. Dersom dette skjer, må du umiddelbart kontakte lege.
- Myositt (muskelbetennelse -varmt, rødt og hovent- som gir muskelsmerter og svakhet)

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

5. Hvordan du oppbevarer TAXOTERE

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Oppbevares mellom 2 °C og 25 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

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

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av TAXOTERE konsentrat
- Virkestoffet er docetaksel (som trihydrat). En milliliter docetaksel oppløsning inneholder 40 mg docetaksel (vannfritt). Ett hetteglass inneholder 80 mg/2 ml docetaksel .
- Andre innholdsstoffer er polysorbat 80 og sitronsyre.

Sammensetning av fortynningsvæske
13 % (w/w) etanol 95 % (se avsnitt 2) i vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan TAXOTERE ser ut og innholdet i pakningen
TAXOTERE 80 mg/2 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning er en klar viskøs, gul til gulbrun oppløsning.
Hver blisterpakning inneholder:
- Et endose hetteglass med konsentrat og,
- Et endose hetteglass med fortynningsvæske

Innehaver av markedsføringstillatelsen
Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

Tilvirker
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Tyskland

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

België/Belgique/Belgien
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Република България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ.: +30 210 900 16 00

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél : 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország
sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel: +36 1 505 0050

Malta
sanofi S.r.l.
Tel: +39. 02 39394275

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
sanofi S.r.l.
Tel. +39.800.536389

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

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

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

VEILEDNING FOR TILBEREDNING AV TAXOTERE 80 mg/2 ml KONSENTRAT TIL INFUSJONSVÆSKE, OPPLØSNING OG FORTYNNINGSVÆSKE TIL TAXOTERE

Det er viktig å lese hele innholdet av denne veiledningen før tilberedning av enten TAXOTERE premiks-oppløsning (ferdig blandet konsentrat og fortynningsvæske) eller TAXOTERE infusjonsvæske.

1. SAMMENSETNING

TAXOTERE 80 mg/2 ml, konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning er en klar viskøs, gul til gulbrun oppløsning som inneholder 40 mg/ml docetaksel (vannfri) i polysorbat 80 og sitronsyre. Fortynningsvæsken til TAXOTERE er en 13 % w/w oppløsning av etanol 95 % i vann til injeksjonsvæsker.

2. PAKNINGEN

TAXOTERE leveres som enkeltdose i hetteglass.

Hver eske inneholder en blisterpakning med TAXOTERE hetteglass (80 mg/ 2 ml) og et tilhørende hetteglass med fortynningsvæske til TAXOTERE.

TAXOTERE hetteglass skal oppbevares mellom 2 °C og 25 °C, beskyttet mot lys.
TAXOTERE må ikke brukes etter utløpsdatoen som er angitt på esken, blisterpakningen eller hetteglasset.

2.1 TAXOTERE 80 mg/2 ml hetteglass:

- TAXOTERE 80 mg/2 ml hetteglass er et 15 ml hetteglass med en rød ”flip-off”-hette.
- TAXOTERE 80 mg/2 ml hetteglass inneholder en oppløsning av docetaksel i polysorbat 80 med en konsentrasjon på 40 mg/ml.
- Hvert TAXOTERE 80 mg/2 ml hetteglass inneholder 2,0 ml av en 40 mg/ml docetaksel - oppløsning i polysorbat 80 (inneholder 94,4 mg / 2,36 ml). Dette volumet har blitt fastsatt i løpet av utviklingen av TAXOTERE, for å kompensere for væsketap ved tilberedningen av premiksløsning (se punkt 4). Dette tapet skyldes skumdannelse, væske som sitter igjen på sidene av hetteglasset, samt restvolumet som ikke kan tas ut. Dette overskuddet sikrer at det etter fortynning med hele innholdet av den medfølgende fortynningsvæsken til TAXOTERE, kan trekkes ut et volum av premiksløsningen på minst 8 ml som inneholder 10 mg/ml docetaksel. Dette tilsvarer den mengden som er angitt på pakningen på 80 mg/2 ml per hetteglass.

2.2 Hetteglass med fortynningsvæske for TAXOTERE 80 mg/2 ml

- Fortynningsvæsken for TAXOTERE 80 mg/2 ml er i et 15 ml klart hetteglass med en gjennomsiktig, fargeløs ”flip-off”-hette.
- Sammensetningen av fortynningsvæsken til TAXOTERE er en 13 % w/w oppløsning av etanol 95 % i vann til injeksjonsvæsker.
- Hvert hetteglass med fortynningsvæske til TAXOTERE 80 mg/2 ml inneholder 7,33 ml. Dette volumet er fastsatt på grunnlag av fyllingsvolumet i TAXOTERE 80 mg/2 ml hetteglass. Tilsetningen av hele innholdet fra hetteglasset med fortynningsvæske til innholdet av

TAXOTERE 80 mg/2 ml hetteglass sikrer en konsentrasjon i premiksløsningen på 10 mg/ml docetaksel.

3. INSTRUKSJON VEDRØRENDE SIKKER HÅNDTERING

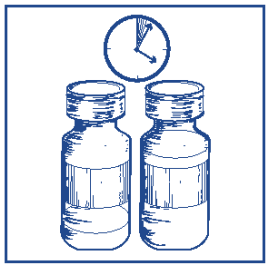
TAXOTERE er et antineoplastisk middel (cytostatikum), og som med andre potensielt toksiske legemidler skal det utvises forsiktighet ved bruk og tilberedning av TAXOTERE-oppløsninger. Det er anbefalt å bruke hansker.

Hvis TAXOTERE -konsentrat, premiksløsning eller infusjonsvæske skulle komme i kontakt med huden, vask øyeblikkelig grundig med såpe og vann. Hvis TAXOTERE-konsentrat, premiksløsning eller infusjonsvæske skulle komme i kontakt med slimhinner, vask øyeblikkelig grundig med vann.

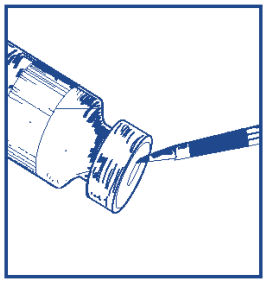
4. TILBEREDNING FOR INTRAVENØS ADMINISTRERING

4.1 Fremstilling av TAXOTERE premiksløsning (docetaksel 10 mg/ml)

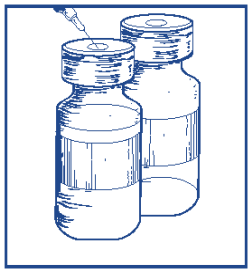
4.1.1 Hvis hetteglassene oppbevares i kjøleskap, skal det nødvendige antall esker med TAXOTERE stå i romtemperatur (under 25 °C) i 5 minutter før bruk.



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

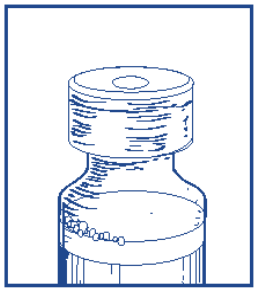


4.1.3 Injiser hele innholdet i sprøyten i det tilhørende hetteglasset med TAXOTERE.



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.

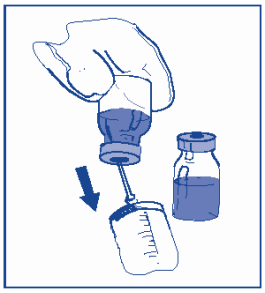
4.1.5 La premiksløsningen stå i 5 minutter ved romtemperatur (under 25 ºC) og kontroller deretter at oppløsningen er homogen og klar. (Skumdannelse er vanlig, også etter 5 minutter, på grunn av tilstedeværelsen av polysorbat 80 i blandingen.)



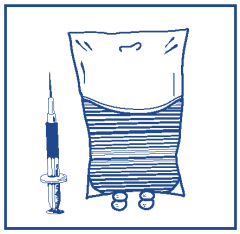
Premiksløsningen inneholder 10 mg/ml docetaksel, og bør brukes straks etter tilberedning. Premiksløsningen har likevel vist fysisk og kjemisk stabilitet i en periode på 8 timer ved oppbevaring enten ved 2 ºC-8 ºC eller ved romtemperatur (under 25 °C).

4.2 Tilberedning av infusjonsvæske

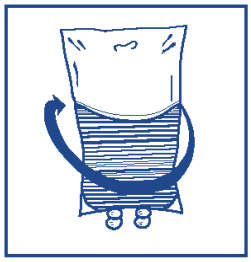
4.2.1 Det kan være nødvendig å bruke mer enn ett hetteglass med premiksløsning for å få den nødvendige dosen til en pasient. Ut i fra beregnet dose til pasienten, gitt i milligram, trekkes det tilsvarende volum premiks (10 mg/ml docetaksel) ut aseptisk ved hjelp av en gradert sprøyte med påsatt kanyle. F. eks.: Til en dose på 140 mg docetaksel vil det være nødvendig med 14 ml docetaksel premiksløsning.



4.2.2 Injiser det nødvendige volum av premiksløsning inn i en 250 ml infusjonspose eller -flaske som inneholder enten 5 % glukoseoppløsning eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning til infusjon. Dersom det er nødvendig med en dose større enn 200 mg docetaksel, skal et større volum av infusjonsvæsken anvendes, slik at konsentrasjonen på 0,74 mg/ml docetaksel ikke overskrides.



4.2.3 Bland infusjonsposen eller -flasken ved å vende den for hånd.



4.2.4 TAXOTERE infusjonsoppløsning skal brukes innen 4 timer og administreres under aseptiske forhold som en 1-times infusjon ved romtemperatur (under 25 °C) og under normale lysforhold.

4.2.5 Som for alle parenterale preparater skal TAXOTERE premiksløsning og infusjonsvæske inspiseres visuelt før bruk, og oppløsninger med utfelling skal kasseres.

5. AVFALLSHÅNDTERING

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.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

TAXOTERE 20 mg/1 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
docetaksel (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.
- Spør lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva TAXOTERE er og hva det brukes mot

Dette legemidlet heter TAXOTERE. Dette er et handelsnavn for docetaksel. Docetaksel er et virkestoff som utvinnes fra nålene til barlind.
Docetaksel tilhører gruppen av kreftmedisiner som kalles taksaner.

TAXOTERE er foreskrevet av lege til behandling av brystkreft, spesielle former for lungekreft (ikke-småcellet lungekreft), prostatakreft, magekreft eller kreft i hode og hals:
- For behandling av avansert brystkreft kan TAXOTERE gis enten alene eller i kombinasjon med doksorubicin, trastuzumab eller kapecitabin.
- For behandling av tidlig brystkreft med eller uten spredning til lymfeknuter, kan TAXOTERE gis i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosfamid.
- For behandling av lungekreft kan TAXOTERE gis enten alene eller i kombinasjon med cisplatin.
- For behandling av prostatakreft gis TAXOTERE i kombinasjon med prednison eller prednisolon.
- For behandling av magekreft med spredning gis TAXOTERE i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil.
- For behandling av kreft i hode og hals gis TAXOTERE i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil.

2. Hva du må vite før du bruker TAXOTERE

Bruk ikke TAXOTERE:

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

Advarsler og forsiktighetsregler

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

Informer umiddelbart lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier dersom du har magesmerter eller -ømhet, diaré, endetarmsblødning, blodig avføring eller feber. Disse symptomene kan være de første tegnene på en alvorlig mage-tarmforgiftning, som kan være dødelig. Legen bør iverksette tiltak umiddelbart.

Informer 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.

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

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

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

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

Alvorlige hudproblemer som Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) har blitt rapportert med TAXOTERE:
- Symptomer på SJS/TEN kan inkludere dannelse av blemmer, avskalling eller blødning hvor som helst på huden (inkludert lepper, øyne, munn, nese, kjønnsorganer, hender eller føtter) med eller uten utslett. Du kan også få influensalignende symptomer samtidig, som feber, frysninger eller verkende muskler.
- Symptomer på AGEP kan inkludere et rødt, avskallende, omfattende utslett med klumper under den opphovnede huden (inkludert hudfolder, overkropp og armer) og blemmer sammen med feber.

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

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

TAXOTERE inneholder alkohol. Snakk med legen hvis du er alkoholiker, har epilepsi eller leverskade. Se også ”TAXOTERE inneholder etanol (alkohol)” under.

Andre legemidler og TAXOTERE

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

Graviditet, amming og fertilitet

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

TAXOTERE må IKKE anvendes dersom du er gravid med mindre legen mener det er helt nødvendig.

Du må ikke bli gravid mens du behandles med dette legemidlet og i 2 måneder etter at behandlingen er avsluttet. Du må bruke sikker prevensjon under behandlingen og i 2 måneder etter at behandlingen er avsluttet, da TAXOTERE kan skade det ufødte barnet. Hvis du blir gravid under behandlingen, må du straks informere legen.

Du må ikke amme mens du behandles med TAXOTERE.

Hvis du er mann og behandles med TAXOTERE må du ikke befrukte en kvinne og du må bruke sikker prevensjon under behandling og i 4 måneder etter behandlingen med dette legemidlet er avsluttet. Det er anbefalt å søke råd om lagring av sæd før behandlingen, fordi fruktbarheten kan påvirkes av docetaksel.

Kjøring og bruk av maskiner

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

TAXOTERE inneholder etanol (alkohol)

Dette legemidlet inneholder 50 % vannfri etanol (alkohol), dvs. 395 mg vannfri etanol per hetteglass, tilsvarende 10 ml øl eller 4 ml vin. Dette skal tas i betraktning hvis du er gravid eller ammer, ved bruk hos barn og risikogrupper som pasienter med leversykdom eller epilepsi.

Skadelig for personer som har alkoholproblemer.
Tas hensyn til hos gravide og ammende kvinner, hos barn og i høyrisikogrupper som pasienter med leversykdommer eller epilepsi.

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

3. Hvordan du bruker TAXOTERE

Det er helsepersonell som vil gi deg TAXOTERE-infusjonen.

Vanlig dose
Doseringen avhenger av din vekt og allmenntilstand. Legen beregner kroppsoverflaten i kvadratmeter (m^2) og vil bestemme dosen du skal få.

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

Hvor ofte gis medisinen
Du vil normalt få en infusjon hver 3. uke. Infusjonen tar ca. 1 time og gis mens du er på sykehuset.

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

4. Mulige bivirkninger

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

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

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

Når TAXOTERE gis i kombinasjon med andre legemidler mot kreft (cellegift), kan alvorlighetsgraden av bivirkningene av TAXOTERE 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
- ryggsmerter
- lavt blodtrykk

Mer alvorlige reaksjoner kan forekomme.

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

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

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

Svært vanlige (kan påvirke flere enn 1 av 10 pasienter)**:**
- infeksjoner, nedsatt antall røde (anemi) eller hvite blodlegemer (viktige for å bekjempe infeksjoner), samt blodplater
- feber: dersom du får feber skal du umiddelbart kontakte lege
- allergiske reaksjoner som beskrevet ovenfor
- tap av appetitt (anoreksi)
- søvnløshet
- følelse av nummenhet eller stikkende og prikkende fornemmelser, eller smerter i ledd eller muskler
- hodepine
- endring i smakssansen
- inflammasjon i øyet eller økt tårevæskeutskillelse
- hevelse som skyldes redusert venedrenasje
- kortpustethet
- tett nese; inflammasjon i hals og nese; hoste
- neseblødning
- sårdannelser i munnen
- magebesvær, inkludert kvalme, oppkast, diaré, forstoppelse
- smerter i buken
- fordøyelsesbesvær
- håravfall, i de fleste tilfeller kommer normal hårvekst tilbake. I noen tilfeller (ikke kjent hyppighet) er det sett permanent hårtap.
- rødme og hevelse i håndflatene eller fotsålene, noe som kan få huden til å skalle av (dette kan også forekomme på armer, i ansiktet eller på kroppen)
- endret farge på neglene, som også kan løsne

- smerter og verking i musklene; ryggsmerter eller skjelettsmerter
- forandring eller fravær av menstruasjonen
- hevelser i hender, ben og føtter
- tretthet; eller influensalignende symptomer
- vektøkning eller vekttap
- øvre luftveisinfeksjon

Vanlige (kan påvirke opptil 1 av 10 pasienter)
- soppinfeksjon i munnen (oral candida)
- dehydrering (uttørking)
- svimmelhet
- nedsatt hørsel
- redusert blodtrykk; uregelmessig eller rask hjerterytme
- hjertesvikt
- inflammasjon i spiserøret
- munntørrhet
- vansker eller smerter ved svelging
- blødninger
- økt nivå av leverenzymer i blodet (derav behovet for regelmessige blodprøver)
- forhøyet blodsukkernivå (diabetes)
- redusert nivå av kalium, kalsium og/eller fosfat i blodet

Mindre vanlige (kan påvirke opptil 1 av 100 pasienter):
- besvimelse
- reaksjoner på injeksjonsstedet, hudreaksjoner, betennelse i venen eller hevelse
- blodpropp
- akutt myeloid leukemi og myelodysplastisk syndrom (former av blodkreft) kan oppstå hos pasienter som behandles med docetaksel i kombinasjon med enkelte andre kreftbehandlinger

Sjeldne (kan påvirke opptil 1 av 1000 pasienter)
- betennelse i tykktarm, tynntarm, som kan være dødelig (hyppighet er ikke kjent); tarmperforasjon (hull i tarmen)

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

- Tumorlysesyndrom er en alvorlig tilstand som vises ved endringer i blodprøver som økt nivå av urinsyre, kalium og fosfor og redusert nivå av kalsium. Tumorlysesyndrom kan gi symptomer som anfall (kramper), nyresvikt (redusert mengde urin eller mørkfarget urin) og forstyrrelse i hjerterytmen. Dersom dette skjer, må du umiddelbart kontakte lege.
- Myositt (muskelbetennelse -varmt, rødt og hovent- som gir muskelsmerter og svakhet)

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

5. Hvordan du oppbevarer TAXOTERE

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

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

Bruk hetteglasset straks etter åpning. Hvis ikke anvendt straks er lagringstid og -forhold brukers ansvar.

Av mikrobiologiske årsaker må utblanding/fortynning gjøres under kontrollerte, aseptiske forhold.

Medisinen brukes straks etter tilsetning til infusjonsposen. Hvis ikke anvendt straks er lagringstid og -forhold brukers ansvar og skal normalt være innen 6 timer under 25 °C inkludert en times infusjon.

Fysisk og kjemisk stabilitet av infusjonsvæsken tilberedt som anbefalt er vist i inntil 48 timer ved 2 °C til 8 °C i poser som ikke er av PVC.

Taxotere infusjonsvæske er overmettet og kan derfor utkrystallisere over tid. Hvis krystaller ses skal ikke oppløsningen lenger brukes, men kasseres.

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av TAXOTERE
- Virkestoffet er docetaksel (som trihydrat). En milliliter konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 20 mg docetaksel.
- Andre innholdsstoffer er polysorbat 80, vannfri etanol (se kapittel 2) og sitronsyre.

Hvordan TAXOTERE ser ut og innholdet i pakningen
TAXOTERE 20 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning er en klar viskøs, lysgul til gulbrun oppløsning.
Konsentratet leveres i et 7 ml hetteglass av klart glass med grønn aluminiumforsegling og en grønn "flip-off"-hette.

Hver eske inneholder ett hetteglass med 1 ml konsentrat (20 mg docetaksel).

Innehaver av markedsføringstillatelsen
Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

Tilvirkere
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Tyskland

eller
Sanofi-Aventis Zrt.
(Harbor Park) 1, Campona utca
Budapest 1225
Ungarn

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

België/Belgique/Belgien
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ.: +30 210 900 16 00

España
sanofi-aventis, S.A. Tel: +34 93 485 94 00

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország
sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel: +36 1 505 0050

Malta
sanofi S.r.l.
Tel: +39. 02 39394275

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tel: +48 22 280 00 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél : 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
sanofi S.r.l.
Tel. +39.800.536389

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Portugal
Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

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

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

VEILEDNING FOR TILBEREDNING AV TAXOTERE 20 mg/1 ml KONSENTRAT TIL INFUSJONSVÆSKE, OPPLØSNING

Det er viktig å lese hele innholdet av denne veiledningen før tilberedning av TAXOTERE infusjonsvæske.

Instruksjon vedrørende sikker håndtering
Docetaksel er et antineoplastisk middel (cytostatikum), og som med andre potensielt toksiske legemidler skal det utvises forsiktighet ved bruk og tilberedning av TAXOTERE-oppløsninger. Det er anbefalt å bruke hansker.

Hvis TAXOTERE-konsentrat, eller infusjonsvæske skulle komme i kontakt med huden, vask øyeblikkelig grundig med såpe og vann. Hvis TAXOTERE konsentrat eller infusjonsvæske skulle komme i kontakt med slimhinner, vask øyeblikkelig grundig med vann.

Tilberedning for intravenøs administrering

Tilberedning av infusjonsoppløsning
BRUK IKKE andre legemidler som inneholder docetaksel som består av 2 hetteglass (konsentrat med tilhørende oppløsningsmiddel) sammen med dette produktet (TAXOTERE 20 mg/1 ml konsentrat til infusjonsvæske, som kun inneholder 1 hetteglass).

TAXOTERE 20 mg/1 ml konsentrat til infusjonsvæske skal IKKE fortynnes med oppløsningsmiddel og er bruksferdig for tilsetning til infusjonsvæsken.

- Hvert hetteglass er beregnet for engangsbruk og bør brukes umiddelbart. Hvis ikke anvendt straks, er lagringstid og -forhold brukers ansvar. Det kan være nødvendig å bruke mer enn ett hetteglass konsentrat til infusjonsvæske for å få den nødvendige dosen til en pasient. F.eks.: Til en dose på 140 mg docetaksel vil det være nødvendig med 7 ml docetaksel konsentrat til infusjonsvæske.
- Trekk ut det beregnede volum konsentrat til infusjonsvæske aseptisk ved hjelp av en gradert sprøyte påsatt en 21G kanyle.

I TAXOTERE 20 mg/1 ml hetteglass er konsentrasjonen av docetaksel 20 mg/ml

- Injiser ved én enkelt injeksjon (ett kanylestikk) inn i en 250 ml infusjonspose eller -flaske som inneholder enten 5 % glukoseoppløsning eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning. Dersom det er nødvendig med en dose større enn 190 mg docetaksel, skal et større volum av infusjonsvæsken anvendes, slik at konsentrasjonen på 0,74 mg/ml docetaksel ikke overskrides.
- Bland infusjonsposen eller -flasken ved å vende den for hånd
- Av mikrobiologiske årsaker må utblanding/fortynning gjøres under kontrollerte, aseptiske forhold og infusjonsvæsken brukes straks. Hvis den ikke brukes umiddelbart er oppbevaringstider/-betingelser brukerens ansvar. Etter tilsetting som anbefalt i infusjonsposen er docetaksel infusjonsvæske stabil i 6 timer forutsatt oppbevaring under 25 °C. Den skal brukes innen 6 timer (inkludert én times intravenøs infusjon). I tillegg er fysisk og kjemisk stabilitet av infusjonsvæsken tilberedt som anbefalt vist i inntil 48 timer ved 2 til 8 °C i poser som ikke er av PVC. Taxotere infusjonsvæske er overmettet og kan derfor utkrystallisere over tid. Hvis krystaller ses skal ikke oppløsningen lenger brukes, men kasseres.
- Som for alle parenterale preparater skal infusjonsvæske inspiseres visuelt før bruk, og oppløsninger med utfelling skal kasseres

Avfall:
Alt materiale som har vært brukt i forbindelse med fortynning og infusjon skal kasseres 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.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

TAXOTERE 80 mg/4 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
docetaksel (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.
- Spør lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva TAXOTERE er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker TAXOTERE
3. Hvordan du bruker TAXOTERE
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer TAXOTERE
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva TAXOTERE er og hva det brukes mot

Dette legemidlet heter TAXOTERE. Dette er et handelsnavn for docetaksel. Docetaksel er et virkestoff som utvinnes fra nålene til barlind.
Docetaksel tilhører gruppen av kreftmedisiner som kalles taksaner.

TAXOTERE er foreskrevet av lege til behandling av brystkreft, spesielle former for lungekreft (ikke-småcellet lungekreft), prostatakreft, magekreft eller kreft i hode og hals:
- For behandling av avansert brystkreft kan TAXOTERE gis enten alene eller i kombinasjon med doksorubicin, trastuzumab eller kapecitabin.
- For behandling av tidlig brystkreft med eller uten spredning til lymfeknuter, kan TAXOTERE gis i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosfamid.
- For behandling av lungekreft kan TAXOTERE gis enten alene eller i kombinasjon med cisplatin.
- For behandling av prostatakreft gis TAXOTERE i kombinasjon med prednison eller prednisolon.
- For behandling av magekreft med spredning gis TAXOTERE i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil.
- For behandling av kreft i hode og hals gis TAXOTERE i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil.

2. Hva du må vite før du bruker TAXOTERE

Bruk ikke TAXOTERE:

- dersom du er allergisk overfor docetaksel eller noen av de andre innholdsstoffene i TAXOTERE (listet opp i avsnitt 6)
- dersom antall hvite blodceller er for lavt
- dersom du har en alvorlig leversykdom

Advarsler og forsiktighetsregler
Før hver behandling med TAXOTERE, vil det bli tatt blodprøver av deg for å kontrollere at du har nok blodceller og god nok leverfunksjon til å kunne behandles med TAXOTERE. Hvis du får forstyrrelser i de hvite blodlegemene, kan du få feber eller infeksjoner.

Informer umiddelbart lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier dersom du har magesmerter eller -ømhet, diaré, endetarmsblødning, blodig avføring eller feber. Disse symptomene kan være de første tegnene på en alvorlig mage-tarmforgiftning, som kan være dødelig. Legen bør iverksette tiltak umiddelbart.

Informer 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.

Informer lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier hvis du har hjerteproblemer.

Informer lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier hvis du har fått en allergisk reaksjon på tidligere behandling med paklitaksel.

Hvis du utvikler akutte eller forverrede lungeproblemer (feber, andpustenhet eller hoste), kontakt umiddelbart lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier. Legen kan stoppe behandlingen straks.

Du vil bli bedt om å ta en premedisinering som består av kortikosteroid-tabletter som f.eks. deksametason 1 dag før behandling med TAXOTERE. Du må fortsette med dette i 1-2 dager etterpå for å minske visse bivirkninger som kan oppstå etter infusjonen med TAXOTERE, spesielt allergiske reaksjoner og opphopning av væske (hevelse av hender, føtter, ben eller vektøkning).

Under behandlingen kan du bli gitt medisin som skal opprettholde antall blodceller i blodet ditt.

Alvorlige hudproblemer som Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) har blitt rapportert med TAXOTERE:
- Symptomer på SJS/TEN kan inkludere dannelse av blemmer, avskalling eller blødning hvor som helst på huden (inkludert lepper, øyne, munn, nese, kjønnsorganer, hender eller føtter) med eller uten utslett. Du kan også få influensalignende symptomer samtidig, som feber, frysninger eller verkende muskler.
- Symptomer på AGEP kan inkludere et rødt, avskallende, omfattende utslett med klumper under den opphovnede huden (inkludert hudfolder, overkropp og armer) og blemmer sammen med feber.

Dersom du får alvorlige hudreaksjoner eller noen av reaksjonene som er angitt over, må du kontakte lege straks.

Informer lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier dersom du har nyreproblemer eller høye nivåer av urinsyre i blodet før du begynner å bruke TAXOTERE.

TAXOTERE inneholder alkohol. Snakk med lege hvis du er alkoholiker, har epilepsi eller leverskade. Se også ”TAXOTERE inneholder etanol (alkohol)” under.

Andre legemidler og TAXOTERE

Snakk med lege eller sykehusfarmasøyt dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler. Dette er fordi effekten av TAXOTERE eller det andre legemidlet kan bli svakere enn forventet og du kan ha større risiko for å få en bivirkning.
Mengden alkohol i dette legemidlet kan endre effekten av andre legemidler.

Graviditet, amming og fertilitet

Snakk med lege eller apotek før du tar noen form for medisin.

TAXOTERE må IKKE anvendes dersom du er gravid med mindre legen mener det er helt nødvendig.

Du må ikke bli gravid mens du behandles med dette legemidlet og i 2 måneder etter at behandlingen er avsluttet. Du må bruke sikker prevensjon under behandlingen og i 2 måneder etter at behandlingen er

avsluttet, da TAXOTERE kan skade det ufødte barnet. Hvis du blir gravid under behandlingen, må du straks informere legen.

Du må ikke amme mens du behandles med TAXOTERE.

Hvis du er mann og behandles med TAXOTERE må du ikke befrukte en kvinne og du må bruke sikker prevensjon under behandling og i 4 måneder etter behandlingen med dette legemidlet er avsluttet. Det er anbefalt å søke råd om lagring av sæd før behandlingen, fordi fruktbarheten kan påvirkes av docetaksel.

Kjøring og bruk av maskiner

Mengden alkohol i dette legemidlet kan svekke evnen din til å kjøre bil eller bruke maskiner. Du kan oppleve bivirkninger av dette legemidlet som påvirker evnen din til å kjøre bil, bruke verktøy eller maskiner (se avsnitt 4 Mulige bivirkninger). Dersom dette skjer skal du ikke kjøre, bruke verktøy eller maskiner før du har snakket med lege, sykepleier eller sykehusfarmasøyt.

TAXOTERE inneholder etanol (alkohol)

Dette legemidlet inneholder 50 % vannfri etanol (alkohol), dvs. 1,58 g vannfri etanol per hetteglass, tilsvarende 40 ml øl eller 17 ml vin. Dette skal tas i betraktning hvis du er gravid eller ammer, ved bruk hos barn og risikogrupper som pasienter med leversykdom eller epilepsi.

Skadelig for personer som har alkoholproblemer.
Tas hensyn til hos gravide og ammende kvinner, hos barn og i høyrisikogrupper som pasienter med leversykdommer eller epilepsi.

Mengden alkohol i dette legemidlet kan påvirke sentralnervesystemet (dvs. den delen av nervesystemet som består av hjernen og ryggmargen).

3. Hvordan du bruker TAXOTERE

Det er helsepersonell som vil gi deg TAXOTERE-infusjonen.

Vanlig dose

Doseringen avhenger av din vekt og allmenntilstand. Legen beregner kroppsoverflaten i kvadratmeter (m^2) og vil bestemme dosen du skal få.

Hvordan medisinen gis

TAXOTERE gis som infusjon i en blodåre (intravenøst). Infusjonen tar ca. 1 time og gis mens du er på sykehuset.

Hvor ofte gis medisinen

Du vil normalt få en infusjon hver 3. uke.

Legen kan endre dosen og doseringshyppigheten avhengig av blodprøvene dine, allmenntilstanden din og din reaksjon på TAXOTERE. Vær særlig nøye med å informere lege hvis du får diaré, sår i munnhulen, en følelse av nummenhet, prikking eller feber. Gi legen resultatene av de blodprøvene du har tatt. Slik informasjon vil gjøre at legen kan bestemme om det er nødvendig å redusere dosen. Hvis du har ytterligere spørsmål om bruken av dette legemidlet, spør lege eller sykehusfarmasøyt.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler, kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Legen vil diskutere disse med deg og forklare mulige risikoer og fordeler ved behandlingen.

De vanligste bivirkningene når TAXOTERE gis alene er: redusert antall røde blodlegemer eller hvite blodlegemer, håravfall, kvalme, brekninger, sår i munnhulen, diaré og trøtthet (fatigue).

Når TAXOTERE gis i kombinasjon med andre legemidler mot kreft (cellegift), kan alvorlighetsgraden av bivirkningene av TAXOTERE 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
- ryggsmerter
- lavt blodtrykk

Mer alvorlige reaksjoner kan forekomme.

Hvis du hadde en allergisk reaksjon mot paklitaksel, kan du også oppleve en allergisk reaksjon mot docetaksel, som kan være mer alvorlig.

Tilstanden din vil bli nøye overvåket av helsepersonell under behandlingen. Informer dem straks dersom du får noen av disse reaksjonene.

Følgende kan skje mellom TAXOTERE-infusjonene, og hvor ofte hendelsene oppstår kan variere med kombinasjonen av legemidler som blir tatt:

Svært vanlige (kan påvirke flere enn 1 av 10 pasienter):
- infeksjoner, nedsatt antall røde (anemi) eller hvite blodlegemer (viktige for å bekjempe infeksjoner), samt blodplater
- feber: dersom du får feber skal du umiddelbart kontakte lege
- allergiske reaksjoner som beskrevet ovenfor
- tap av appetitt (anoreksi)
- søvnløshet
- følelse av nummenhet eller stikkende og prikkende fornemmelser, eller smerter i ledd eller muskler
- hodepine
- endring i smakssansen
- inflammasjon i øyet eller økt tårevæskeutskillelse
- hevelse som skyldes redusert venedrenasje
- kortpustethet
- tett nese; inflammasjon i hals og nese; hoste
- neseblødning
- sårdannelser i munnen
- magebesvær, inkludert kvalme, oppkast, diaré, forstoppelse
- smerter i buken
- fordøyelsesbesvær
- håravfall, i de fleste tilfeller kommer normal hårvekst tilbake. I noen tilfeller (ikke kjent hyppighet) er det sett permanent hårtap.
- rødme og hevelse i håndflatene eller fotsålene, noe som kan få huden til å skalle av (dette kan også forekomme på armer, i ansiktet eller på kroppen),
- endret farge på neglene, som også kan løsne

- smerter og verking i musklene; ryggsmerter eller skjelettsmerter
- forandring eller fravær av menstruasjonen
- hevelser i hender, ben og føtter
- tretthet; eller influensalignende symptomer
- vektøkning eller vekttap
- øvre luftveisinfeksjon

Vanlige (kan påvirke opptil 1 av 10 pasienter):
- soppinfeksjon i munnen (oral candida)
- dehydrering (uttørking)
- svimmelhet
- nedsatt hørsel
- redusert blodtrykk; uregelmessig eller rask hjerterytme
- hjertesvikt
- inflammasjon i spiserøret
- munntørrhet
- vansker eller smerter ved svelging
- blødninger
- økt nivå av leverenzymer i blodet (derav behovet for regelmessige blodprøver)
- forhøyet blodsukkernivå (diabetes)
- redusert nivå av kalium, kalsium og/eller fosfat i blodet

Mindre vanlige (kan påvirke opptil 1 av 100 pasienter):
- besvimelse
- på injeksjonsstedet, hudreaksjoner, inflammasjon i venen eller hevelse
- blodpropp
- akutt myeloid leukemi og myelodysplastisk syndrom (former av blodkreft) kan oppstå hos pasienter som behandles med docetaksel i kombinasjon med enkelte andre kreftbehandlinger

Sjeldne (kan påvirke opptil 1 av 1000 pasienter)
- betennelse i tykktarm, tynntarm, som kan være dødelig (hyppighet er ikke kjent); tarmperforasjon (hull i tarmen)

Ikke kjent hyppighet (kan påvirke et ukjent antall pasienter):
- betennelse i lungene som medfører hoste og pusteproblemer (interstitiell lungesykdom. Betennelse i lungene kan også utvikles når docetaksel brukes sammen med strålebehandling).
- infeksjon i lungene (pneumoni)
- arrdannelse og fortykning i lungene med andpustenhet (lungefibrose)
- uklart syn pga. opphovning av netthinnen inne i øyet (cystoid makulaødem)
- redusert nivå av natriumog/eller magnesium i blodet (elektrolyttforstyrrelser) uregelmessig og/eller hurtig hjerterytme, alvorlig kortpustethet, svimmelhet og/eller besvimelse (ventrikkel arytmi eller ventrikkel takykardi). Noen av symptomene kan være alvorlige. Hvis dette skjer må du kontakte lege umiddelbart.
- reaksjoner på injeksjonssteder hvor tidligere reaksjoner har oppstått
- non-Hodgkins lymfom (kreftform som påvirker immunsystemet) og andre kreftformer kan oppstå hos pasienter som behandles med docetaksel i kombinasjon med enkelte andre kreftbehandlinger
- Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) (blemmer, avskalling eller blødning hvor som helst på huden (inkludert lepper, øyne, munn, nese, kjønnsorganer, hender eller føtter) med eller uten utslett. Du kan også få influensalignende symptomer samtidig, som feber, frysninger eller verkende muskler.)
- Akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) (rødt, avskallende, omfattende utslett med klumper under opphovnet hud (inkludert hudfolder, overkropp og armer) og blemmer sammen med feber.)

- Tumorlysesyndrom er en alvorlig tilstand som vises ved endringer i blodprøver som økt nivå av urinsyre, kalium og fosfor og redusert nivå av kalsium. Tumorlysesyndrom kan gi symptomer som anfall (kramper), nyresvikt (redusert mengde urin eller mørkfarget urin) og forstyrrelse i hjerterytmen. Dersom dette skjer, må du umiddelbart kontakte lege.
- Myositt (muskelbetennelse -varmt, rødt og hovent- som gir muskelsmerter og svakhet)

Melding av bivirkninger
Kontakt lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer TAXOTERE

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten på hetteglasset etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Bruk hetteglasset straks etter åpning. Hvis ikke anvendt straks er lagringstid og -forhold brukers ansvar.

Av mikrobiologiske årsaker må utblanding/fortynning gjøres under kontrollerte, aseptiske forhold. Medisinen brukes straks etter tilsetning til infusjonsposen. Hvis ikke anvendt straks er lagringstid og -forhold brukers ansvar og skal normalt være innen 6 timer under 25 °C inkludert en times infusjon.

Fysisk og kjemisk stabilitet av infusjonsvæsken tilberedt som anbefalt er vist i inntil 48 timer ved 2 °C til 8 °C i poser som ikke er av PVC.

Taxotere infusjonsvæske er overmettet og kan derfor utkrystallisere over tid. Hvis krystaller ses skal ikke oppløsningen lenger brukes, men kasseres.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av TAXOTERE
- Virkestoffet er docetaksel (som trihydrat). En milliliter konsentrat til oppløsningsvæske, oppløsning inneholder 20 mg docetaksel.
- Andre innholdsstoffer er polysorbat 80, vannfri etanol og sitronsyre.

Hvordan TAXOTERE ser ut og innholdet i pakningen
TAXOTERE 20 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning er en klar viskøs, lysgul til gulbrun oppløsning.

Konsentratet leveres i et 7 ml hetteglass av klart glass med magentarød aluminiumforsegling og en magentarød "flip-off"-hette.

Hver eske inneholder ett hetteglass med 4 ml konsentrat (80 mg docetaksel).

Innehaver av markedsføringstillatelsen
Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

Tilvirkere
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Tyskland

eller
Sanofi-Aventis Zrt.
(Harbor Park) 1, Campona utca
Budapest 1225
Ungarn

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ.: +30 210 900 16 00

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország
sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel: +36 1 505 0050

Malta
sanofi S.r.l.
Tel: +39. 02 39394275

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tel: +48 22 280 00 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél : 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
sanofi S.r.l.
Tel. +39.800.536389

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Portugal
Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder
Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): http://www.ema.europa.eu, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

VEILEDNING FOR TILBEREDNING AV TAXOTERE 80 mg/4 ml KONSENTRAT TIL INFUSJONSVÆSKE, OPPLØSNING

Det er viktig å lese hele innholdet av denne veiledningen før tilberedning av TAXOTERE infusjonsvæske.

Instruksjon vedrørende sikker håndtering
Docetaksel er et antineoplastisk middel (cytostatikum), og som med andre potensielt toksiske legemidler skal det utvises forsiktighet ved bruk og tilberedning av TAXOTERE-oppløsninger. Det er anbefalt å bruke hansker.

Hvis TAXOTERE-konsentrat, eller infusjonsvæske skulle komme i kontakt med huden, vask øyeblikkelig grundig med såpe og vann. Hvis TAXOTERE konsentrat eller infusjonsvæske skulle komme i kontakt med slimhinner, vask øyeblikkelig grundig med vann.

Tilberedning for intravenøs administrering

Tilberedning av infusjonsoppløsning
BRUK IKKE andre legemidler som inneholder docetaksel som består av 2 hetteglass (konsentrat med tilhørende oppløsningsmiddel) sammen med dette produktet (TAXOTERE 80 mg/4 ml konsentrat til infusjonsvæske, som kun inneholder 1 hetteglass).

TAXOTERE 80 mg/4 ml konsentrat til infusjonsvæske skal IKKE fortynnes med oppløsningsmiddel og er bruksferdig for tilsetning til infusjonsvæsken.

- Hvert hetteglass er beregnet for engangsbruk og bør brukes umiddelbart. Hvis ikke anvendt straks, er lagringstid og -forhold brukers ansvar. Det kan være nødvendig å bruke mer enn ett hetteglass konsentrat til infusjonsvæske for å få den nødvendige dosen til en pasient. F.eks.: Til en dose på 140 mg docetaksel vil det være nødvendig med 7 ml docetaksel konsentrat til infusjonsvæske.
- Trekk ut det beregnede volum konsentrat til infusjonsvæske aseptisk ved hjelp av en gradert sprøyte påsatt en 21G kanyle.

I TAXOTERE 80 mg/4 ml hetteglass er konsentrasjonen av docetaksel 20 mg/ml

- Injiser ved én enkelt injeksjon (ett kanylestikk) inn i en 250 ml infusjonspose eller -flaske som inneholder enten 5 % glukoseoppløsning eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning. Dersom det er nødvendig med en dose større enn 190 mg docetaksel, skal et større volum av infusjonsvæsken anvendes, slik at konsentrasjonen på 0,74 mg/ml docetaksel ikke overskrides.
- Bland infusjonsposen eller -flasken ved å vende den for hånd
- Av mikrobiologiske årsaker må utblanding/fortynning gjøres under kontrollerte, aseptiske forhold og infusjonsvæsken brukes straks. Hvis den ikke brukes umiddelbart er oppbevaringstider/-betingelser brukerens ansvar. Etter tilsetting som anbefalt i infusjonsposen er docetaksel infusjonsvæske stabil i 6 timer forutsatt oppbevaring under 25 °C. Den skal brukes innen 6 timer (inkludert én times intravenøs infusjon). I tillegg er fysisk og kjemisk stabilitet av infusjonsvæsken tilberedt som anbefalt vist i inntil 48 timer ved 2 til 8 °C i poser som ikke er av PVC. Taxotere infusjonsvæske er overmettet og kan derfor utkrystallisere over tid. Hvis krystaller ses skal ikke oppløsningen lenger brukes, men kasseres.
- Som for alle parenterale preparater skal infusjonsvæske inspiseres visuelt før bruk, og oppløsninger med utfelling skal kasseres

Avfall:
Alt materiale som har vært brukt i forbindelse med fortynning og infusjon skal kasseres 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.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

TAXOTERE 160 mg/8 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
docetaksel (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.
- Spør lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva TAXOTERE er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker TAXOTERE
3. Hvordan du bruker TAXOTERE
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer TAXOTERE
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva TAXOTERE er og hva det brukes mot

Dette legemidlet heter TAXOTERE. Dette er et handelsnavn for docetaksel. Docetaksel er et virkestoff som utvinnes fra nålene til barlind.
Docetaksel tilhører gruppen av kreftmedisiner som kalles taksaner.

TAXOTERE er foreskrevet av lege til behandling av brystkreft, spesielle former for lungekreft (ikke-småcellet lungekreft), prostatakreft, magekreft eller kreft i hode og hals:
- For behandling av avansert brystkreft kan TAXOTERE gis enten alene eller i kombinasjon med doksorubicin, trastuzumab eller kapecitabin.
- For behandling av tidlig brystkreft med eller uten spredning til lymfeknuter, kan TAXOTERE gis i kombinasjon med doksorubicin og cyklofosfamid.
- For behandling av lungekreft kan TAXOTERE gis enten alene eller i kombinasjon med cisplatin.
- For behandling av prostatakreft gis TAXOTERE i kombinasjon med prednison eller prednisolon.
- For behandling av magekreft med spredning gis TAXOTERE i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil.
- For behandling av kreft i hode og hals gis TAXOTERE i kombinasjon med cisplatin og 5-fluorouracil.

2. Hva du må vite før du bruker TAXOTERE

Bruk ikke TAXOTERE:

- dersom du er allergisk overfor docetaksel eller noen av de andre innholdsstoffene i TAXOTERE (listet opp i avsnitt 6)
- dersom antall hvite blodceller er for lavt
- dersom du har en alvorlig leversykdom

Advarsler og forsiktighetsregler

Før hver behandling med TAXOTERE, vil det bli tatt blodprøver av deg for å kontrollere at du har nok blodceller og god nok leverfunksjon til å kunne behandles med TAXOTERE. Hvis du får forstyrrelser i de hvite blodlegemene, kan du få feber eller infeksjoner.

Informer umiddelbart lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier dersom du har magesmerter eller -ømhet, diaré, endetarmsblødning, blodig avføring eller feber. Disse symptomene kan være de første tegnene på en alvorlig mage-tarmforgiftning, som kan være dødelig. Legen bør iverksette tiltak umiddelbart.

Informer 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.

Informer lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier hvis du har hjerteproblemer.

Informer lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier hvis du har fått en allergisk reaksjon på tidligere behandling med paklitaksel.

Hvis du utvikler akutte eller forverrede lungeproblemer (feber, andpustenhet eller hoste), kontakt umiddelbart lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier. Legen kan stoppe behandlingen straks.

Du vil bli bedt om å ta en premedisinering som består av kortikosteroid-tabletter som f.eks. deksametason 1 dag før behandling med TAXOTERE. Du må fortsette med dette i 1-2 dager etterpå for å minske visse bivirkninger som kan oppstå etter infusjonen med TAXOTERE, spesielt allergiske reaksjoner og opphopning av væske (hevelse av hender, føtter, ben eller vektøkning).

Under behandlingen kan du bli gitt medisin som skal opprettholde antall blodceller i blodet ditt.

Alvorlige hudproblemer som Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) har blitt rapportert med TAXOTERE:

- Symptomer på SJS/TEN kan inkludere dannelse av blemmer, avskalling eller blødning hvor som helst på huden (inkludert lepper, øyne, munn, nese, kjønnsorganer, hender eller føtter) med eller uten utslett. Du kan også få influensalignende symptomer samtidig, som feber, frysninger eller verkende muskler.
- Symptomer på AGEP kan inkludere et rødt, avskallende, omfattende utslett med klumper under den opphovnede huden (inkludert hudfolder, overkropp og armer) og blemmer sammen med feber.

Dersom du får alvorlige hudreaksjoner eller noen av reaksjonene som er angitt over, må du kontakte lege straks.

Informer lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier dersom du har nyreproblemer eller høye nivåer av urinsyre i blodet før du begynner å bruke TAXOTERE.

TAXOTERE inneholder alkohol. Diskuter med legen hvis du er alkoholiker, har epilepsi eller leverskade. Se også ”TAXOTERE inneholder etanol (alkohol)” under.

Andre legemidler og TAXOTERE

Snakk med lege eller sykehusfarmasøyt dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler. Dette er fordi effekten av TAXOTERE eller det andre legemidlet kan bli svakere enn forventet og du kan ha større risiko for å få en bivirkning.
Mengden alkohol i dette legemidlet kan endre effekten av andre legemidler.

Graviditet, amming og fertilitet

Snakk med lege eller apotek før du tar noen form for medisin.

TAXOTERE må IKKE anvendes dersom du er gravid med mindre legen mener det er helt nødvendig.

Du må ikke bli gravid mens du behandles med dette legemidlet og i 2 måneder etter at behandlingen er avsluttet. Du må bruke sikker prevensjon under behandlingen og i 2 måneder etter at behandlingen er avsluttet, da TAXOTERE kan skade det ufødte barnet. Hvis du blir gravid under behandlingen, må du straks informere legen.

Du må ikke amme mens du behandles med TAXOTERE.

Hvis du er mann og behandles med TAXOTERE må du ikke befrukte en kvinne og du må bruke sikker prevensjon under behandling og i 4 måneder etter behandlingen med dette legemidlet er avsluttet. Det er anbefalt å søke råd om lagring av sæd før behandlingen, fordi fruktbarheten kan påvirkes av docetaksel.

Kjøring og bruk av maskiner

Mengden alkohol i dette legemidlet kan svekke evnen din til å kjøre bil eller bruke maskiner. Du kan oppleve bivirkninger av dette legemidlet som påvirker evnen din til å kjøre bil, bruke verktøy eller maskiner (se avsnitt 4 Mulige bivirkninger). Dersom dette skjer skal du ikke kjøre, bruke verktøy eller maskiner før du har snakket med lege, sykepleier eller sykehusfarmasøyt.

TAXOTERE inneholder etanol (alkohol)

Dette legemidlet inneholder 50 % vannfri etanol (alkohol), dvs. 3,16 g vannfri alkohol per hetteglass, tilsvarende 80 ml øl eller 33 ml vin. Dette skal tas i betraktning hvis du er gravid eller ammer, ved bruk hos barn og risikogrupper som pasienter med leversykdom eller epilepsi.

Skadelig for personer som har alkoholproblemer.
Tas hensyn til hos gravide og ammende kvinner, hos barn og i høyrisikogrupper som pasienter med leversykdommer eller epilepsi.

Mengden alkohol i dette legemidlet kan påvirke sentralnervesystemet (dvs. den delen av nervesystemet som består av hjernen og ryggmargen).

3. Hvordan du bruker TAXOTERE

Det er helsepersonell som vil gi deg TAXOTERE-infusjonen.

Vanlig dose

Doseringen avhenger av din vekt og allmenntilstand. Legen beregner kroppsoverflaten i kvadratmeter (m^2) og vil bestemme dosen du skal få.

Hvordan medisinen gis

TAXOTERE gis som infusjon i en blodåre (intravenøst). Infusjonen tar ca. 1 time og gis mens du er på sykehuset.

Hvor ofte gis medisinen

Du vil normalt få en infusjon hver 3. uke.

Legen kan endre dosen og doseringshyppigheten avhengig av blodprøvene dine, allmenntilstanden din og din reaksjon på TAXOTERE. Vær særlig nøye med å informere lege hvis du får diaré, sår i munnhulen, en følelse av nummenhet, prikking eller feber. Gi legen resultatene av de blodprøvene du

har tatt. Slik informasjon vil gjøre at legen kan bestemme om det er nødvendig å redusere dosen. Hvis du har ytterligere spørsmål om bruken av dette legemidlet, spør lege eller sykehusfarmasøyt.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Legen vil diskutere disse med deg og forklare mulige risikoer og fordeler ved behandlingen.

De vanligste bivirkningene når TAXOTERE gis alene er: redusert antall røde blodlegemer eller hvite blodlegemer, håravfall, kvalme, brekninger, sår i munnhulen, diaré og trøtthet (fatugie).

Når TAXOTERE gis i kombinasjon med andre legemidler mot kreft (cellegift), kan alvorlighetsgraden av bivirkningene av TAXOTERE 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
- ryggsmerter
- lavt blodtrykk

Mer alvorlige reaksjoner kan forekomme.

Hvis du hadde en allergisk reaksjon mot paklitaksel, kan du også oppleve en allergisk reaksjon mot docetaksel, som kan være mer alvorlig.

Tilstanden din vil bli nøye overvåket av helsepersonell under behandlingen. Informer dem straks dersom du får noen av disse reaksjonene.

Følgende kan skje mellom TAXOTERE-infusjonene, og hvor oftehendelsene oppstår kan variere med kombinasjonen av legemidler som blir tatt:

Svært vanlige (kan påvirke flere enn 1 av 10 pasienter):
- infeksjoner, nedsatt antall røde (anemi) eller hvite blodlegemer (viktige for å bekjempe infeksjoner), samt blodplater
- feber: dersom du får feber skal du umiddelbart kontakte lege
- allergiske reaksjoner som beskrevet ovenfor
- tap av appetitt (anoreksi)
- søvnløshet
- følelse av nummenhet eller stikkende og prikkende fornemmelser, eller smerter i ledd eller muskler
- hodepine
- endring i smakssansen
- inflammasjon i øyet eller økt tårevæskeutskillelse
- hevelse som skyldes redusert venedrenasje
- kortpustethet
- tett nese; inflammasjon i hals og nese; hoste
- neseblødning
- sårdannelser i munnen
- magebesvær, inkludert kvalme, oppkast, diaré, forstoppelse
- smerter i buken
- fordøyelsesbesvær
- håravfall, i de fleste tilfeller kommer normal hårvekst tilbake. I noen tilfeller (ikke kjent hyppighet) er det sett permanent hårtap.

- rødme og hevelse i håndflatene eller fotsålene, noe som kan få huden til å skalle av (dette kan også forekomme på armer, i ansiktet eller på kroppen)
- endret farge på neglene, som også kan løsne
- smerter og verking i musklene; ryggsmerter eller skjelettsmerter
- forandring eller fravær av menstruasjonen
- hevelser i hender, ben og føtter
- tretthet; eller influensalignende symptomer
- vektøkning eller vekttap
- øvre luftveisinfeksjon

Vanlige (kan påvirke opptil 1 av 10 pasienter):
- soppinfeksjon i munnen (oral candida)
- dehydrering (uttørking)
- svimmelhet
- nedsatt hørsel
- redusert blodtrykk; uregelmessig eller rask hjerterytme
- hjertesvikt
- inflammasjon i spiserøret
- munntørrhet
- vansker eller smerter ved svelging
- blødninger
- økt nivå av leverenzymer i blodet (derav behovet for regelmessige blodprøver)
- forhøyet blodsukkernivå (diabetes)
- redusert nivå av kalium, kalsium og/eller fosfat i blodet

Mindre vanlige (kan påvirke opptil 1 av 100 pasienter):
- besvimelse
- reaksjoner på injeksjonsstedet, hudreaksjoner, betennelse i venen eller hevelse
- blodpropp
- akutt myeloid leukemi og myelodysplastisk syndrom (former av blodkreft) kan oppstå hos pasienter som behandles med docetaksel i kombinasjon med enkelte andre kreftbehandlinger

Sjeldne (kan påvirke opptil 1 av 1000 pasienter):
- betennelse i tykktarm, tynntarm, som kan være dødelig (hyppighetfrekvens er ikke kjent); tarmperforasjon (hull i tarmen)

Ikke kjent hyppighet(kan påvirke et ukjent antall pasienter):
- betennelse i lungene som medfører hoste og pusteproblemer (interstitiell lungesykdom). (Betennelse i lungene kan også utvikles når docetaksel brukes sammen med strålebehandling.)
- infeksjon i lungene (pneumoni)
- arrdannelse og fortykning i lungene med andpustenhet (lungefibrose)
- uklart syn pga. opphovning av netthinnen inne i øyet (cystoid makulaødem)
- redusert nivå av natrium og/eller magnesium i blodet (elektrolyttforstyrrelser)
- uregelmessig og/eller hurtig hjerterytme, alvorlig kortpustethet, svimmelhet og/eller besvimelse (ventrikkel arytmi eller ventrikkel takykardi). Noen av symptomene kan være alvorlige. Hvis dette skjer må du kontakte lege umiddelbart.
- reaksjoner på injeksjonssteder hvor tidligere reaksjoner har oppstått
- non-Hodgkins lymfom (kreftform som påvirker immunsystemet) og andre kreftformer kan oppstå hos pasienter som behandles med docetaksel i kombinasjon med enkelte andre kreftbehandlinger
- Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) (blemmer, avskalling eller blødning hvor som helst på huden (inkludert lepper, øyne, munn, nese, kjønnsorganer, hender eller føtter) med eller uten utslett. Du kan også få influensalignende symptomer samtidig, som feber, frysninger eller verkende muskler.)

- Akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) (rødt, avskallende, omfattende utslett med klumper under opphovnet hud (inkludert hudfolder, overkropp og armer) og blemmer sammen med feber.)
- Tumorlysesyndrom er en alvorlig tilstand som vises ved endringer i blodprøver som økt nivå av urinsyre, kalium og fosfor og redusert nivå av kalsium. Tumorlysesyndrom kan gi symptomer som anfall (kramper), nyresvikt (redusert mengde urin eller mørkfarget urin) og forstyrrelse i hjerterytmen. Dersom dette skjer, må du umiddelbart kontakte lege.
- Myositt (muskelbetennelse -varmt, rødt og hovent- som gir muskelsmerter og svakhet)

Melding av bivirkninger
Kontakt lege, sykehusfarmasøyt eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer TAXOTERE

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten på hetteglasset etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Bruk hetteglasset straks etter åpning. Hvis ikke anvendt straks er lagringstid og -forhold brukers ansvar.

Av mikrobiologiske årsaker må utblanding/fortynning gjøres under kontrollerte, aseptiske forhold. Medisinen brukes straks etter tilsetning til infusjonsposen. Hvis ikke anvendt straks er lagringstid og -forhold brukers ansvar og skal normalt være innen 6 timer under 25 °C inkludert en times infusjon.

Fysisk og kjemisk stabilitet av infusjonsvæsken tilberedt som anbefalt er vist i inntil 48 timer ved 2 °C til 8 °C i poser som ikke er av PVC.

Taxotere infusjonsvæske er overmettet og kan derfor utkrystallisere over tid. Hvis krystaller ses skal ikke oppløsningen lenger brukes, men kasseres.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann**.** Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av TAXOTERE
- Virkestoffet er docetaksel (som trihydrat). En milliliter konsentrat til oppløsningsvæske, oppløsning inneholder 20 mg docetaksel.
- Andre innholdsstoffer er polysorbat 80, vannfri etanol og sitronsyre.

Hvordan TAXOTERE ser ut og innholdet i pakningen
TAXOTERE 20 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning er en klar viskøs, lysgul til gulbrun oppløsning.

Konsentratet leveres i et 15 ml hetteglass av klart glass med blå aluminiumforsegling og en blå ”flip-off”-hette.

Hver eske inneholder ett hetteglass med 8 ml konsentrat (160 mg docetaksel).

Innehaver av markedsføringstillatelsen
Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

Tilvirkere
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Tyskland

eller
Sanofi-Aventis Zrt.
(Harbor Park) 1, Campona utca
Budapest 1225
Ungarn

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország
sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel: +36 1 505 0050

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta
sanofi S.r.l.
Tel: +39. 02 39394275

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ.: +30 210 900 16 00

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tel: +48 22 280 00 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél : 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
sanofi S.r.l.
Tel. +39.800.536389

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Portugal
Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder
Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): http://www.ema.europa.eu, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

VEILEDNING FOR TILBEREDNING AV TAXOTERE 160 mg/8 ml KONSENTRAT TIL INFUSJONSVÆSKE, OPPLØSNING

Det er viktig å lese hele innholdet av denne veiledningen før tilberedning av TAXOTERE infusjonsvæske.

Instruksjon vedrørende sikker håndtering
Docetaksel er et antineoplastisk middel (cytostatikum), og som med andre potensielt toksiske legemidler skal det utvises forsiktighet ved bruk og tilberedning av TAXOTERE-oppløsninger. Det er anbefalt å bruke hansker.

Hvis TAXOTERE-konsentrat, eller infusjonsvæske skulle komme i kontakt med huden, vask øyeblikkelig grundig med såpe og vann. Hvis TAXOTERE konsentrat eller infusjonsvæske skulle komme i kontakt med slimhinner, vask øyeblikkelig grundig med vann.

Tilberedning for intravenøs administrering

Tilberedning av infusjonsoppløsning
BRUK IKKE andre legemidler som inneholder docetaksel som består av 2 hetteglass (konsentrat med tilhørende oppløsningsmiddel) sammen med dette produktet (TAXOTERE 160 mg/8 ml konsentrat til infusjonsvæske, som kun inneholder 1 hetteglass).

TAXOTERE 160 mg/8 ml konsentrat til infusjonsvæske skal IKKE fortynnes med oppløsningsmiddel og er bruksferdig for tilsetning til infusjonsvæsken.

- Hvert hetteglass er beregnet for engangsbruk og bør brukes umiddelbart. Hvis ikke anvendt straks, er lagringstid og -forhold brukers ansvar. Det kan være nødvendig å bruke mer enn ett hetteglass konsentrat til infusjonsvæske for å få den nødvendige dosen til en pasient. F. eks.: Til en dose på 140 mg docetaksel vil det være nødvendig med 7 ml docetaksel konsentrat til infusjonsvæske.
- Trekk ut det beregnede volum konsentrat til infusjonsvæske aseptisk ved hjelp av en gradert sprøyte påsatt en 21G kanyle.

I TAXOTERE 160 mg/8 ml hetteglass er konsentrasjonen av docetaksel 20 mg/ml

- Injiser ved én enkelt injeksjon (ett kanylestikk) inn i en 250 ml infusjonspose eller -flaske som inneholder enten 5 % glukoseoppløsning eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning. Dersom det er nødvendig med en dose større enn 190 mg docetaksel, skal et større volum av infusjonsvæsken anvendes, slik at konsentrasjonen på 0,74 mg/ml docetaksel ikke overskrides.
- Bland infusjonsposen eller -flasken ved å vende den for hånd
- Av mikrobiologiske årsaker må utblanding/fortynning gjøres under kontrollerte, aseptiske forhold og infusjonsvæsken brukes straks. Hvis den ikke brukes umiddelbart er oppbevaringstider/-betingelser brukerens ansvar. Etter tilsetting som anbefalt i infusjonsposen er docetaksel infusjonsvæske stabil i 6 timer forutsatt oppbevaring under 25 °C. Den skal brukes innen 6 timer (inkludert én times intravenøs infusjon). I tillegg er fysisk og kjemisk stabilitet av infusjonsvæsken tilberedt som anbefalt vist i inntil 48 timer ved 2 til 8 °C i poser som ikke er av PVC. Taxotere infusjonsvæske er overmettet og kan derfor utkrystallisere over tid. Hvis krystaller ses skal ikke oppløsningen lenger brukes, men kasseres.
- Som for alle parenterale preparater skal infusjonsvæske inspiseres visuelt før bruk, og oppløsninger med utfelling skal kasseres

Avfall:
Alt materiale som har vært brukt i forbindelse med fortynning og infusjon skal kasseres 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.