

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.
Docetaxel Accord 80 mg/4 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.
Docetaxel Accord 160 mg/8 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml av koncentratet innehåller 20 mg docetaxel.

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
En injektionsflaska med 1 ml koncentrat innehåller 20 mg docetaxel.

Docetaxel Accord 80 mg/4 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
En injektionsflaska med 4 ml koncentrat innehåller 80 mg docetaxel.

Docetaxel Accord 160 mg/8 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
En injektionsflaska med 8 ml koncentrat innehåller 160 mg docetaxel.

Hjälpämnen med känd effekt

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
Varje injektionsflaska av koncentratet innehåller 0,5 ml vattenfri etanol (395 mg).

Docetaxel Accord 80 mg/4 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
Varje injektionsflaska av koncentratet innehåller 2 ml vattenfri etanol (1,58 g).

Docetaxel Accord 160 mg/8 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
Varje injektionsflaska av koncentratet innehåller 4 ml vattenfri etanol (3,16 g).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Koncentratet är en klar blekt gul till gulbrun lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Bröstcancer

Docetaxel Accord i kombination med doxorubicin och cyklofosamid är indicerat för adjuvant behandling av patienter med:

- operabel nodpositiv bröstcancer.
- operabel nodnegativ bröstcancer

För patienter med operabel nodnegativ bröstcancer, ska adjuvant behandling begränsas till de patienter som enl. internationellt etablerade kriterier bedöms som lämpliga att erhålla kemoterapi för primär behandling av tidig bröstcancer (se avsnitt 5.1).

Docetaxel Accord i kombination med doxorubicin är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer som tidigare inte behandlats med cytostatika för denna sjukdom.

Docetaxel Accord monoterapi är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer efter svikt på tidigare cytostatikabehandling. Cytostatikabehandlingen bör ha inkluderat ett antracyklin eller ett alkyliserande medel.

Docetaxel Accord i kombination med trastuzumab är indicerat för behandling av patienter med metastaserad bröstcancer vilkas tumörer överuttrycker HER2 och som inte tidigare fått kemoterapi mot metastaserad sjukdom.

Docetaxel Accord i kombination med capecitabin är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer efter svikt på cytostatikabehandling. Tidigare terapi bör ha inkluderat ett antracyklinpreparat.

Icke-småcellig lungcancer

Docetaxel Accord är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer, efter behandlingssvikt på tidigare kemoterapi.

Docetaxel Accord i kombination med cisplatin är indicerat för behandling av patienter med icke resektabel, lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer som tidigare ej behandlats med cytostatika för denna sjukdom.

Prostatacancer

Docetaxel Accord i kombination med prednison eller prednisolon är indicerat för behandling av patienter med hormonrefraktär metastaserande prostatacancer.

Magsäckscancer av adenocarcinomtyp

Docetaxel Accord i kombination med cisplatin och 5-flourouracil är indicerat för behandling av patienter med metastaserande adenocarcinom i ventrikeln, inklusive adenocarcinom i den gastroesofagala övergången, vilken inte behandlats med cytostatika för metastaserande sjukdom tidigare.

Huvud- och halscancer

Docetaxel Accord i kombination med cisplatin och 5-flourouracil är indicerat för induktionsbehandling av patienter med lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud- halsregionen.

4.2 Dosering och administreringsätt

Användningen av docetaxel bör begränsas till enheter specialiserade på behandling med cytostatika och bör endast administreras under överinseende av legitimerad läkare med särskild erfarenhet av kemoterapi hos cancerpatienter (se avsnitt 6.6).

Rekommenderad dos

För bröstcancer, icke-småcellig lung-, magsäcks-, och huvud- halscancer, kan premedicinering i form av en peroral kortikosteroid, såsom dexametason 16 mg per dag (t ex 8 mg två gånger dagligen) i 3 dagar med början en dag före administrering av docetaxel användas om ej kontraindicerat (se avsnitt 4.4). G-CSF kan ges profylaktiskt för att minska risken för hematologiska toxiciteter.

För prostatacancer, är den rekommenderade premedicineringen, vid samtidig administrering av prednison eller prednisolon, 8 mg peroralt dexametason 12 timmar, 3 timmar och 1 timme före infusionen av docetaxel (se avsnitt 4.4).

Docetaxel ges som infusion under en timme var tredje vecka.

Bröstcancer

För adjuvant behandling av operabel nodpositiv och nodnegativ bröstcancer är den rekommenderade dosen av docetaxel 75 mg/m² administrerat 1 timme efter doxorubicin 50 mg/m² och cyklofosamid 500 mg/m² var tredje vecka i 6 cykler (TAC regim) (se Dosjustering under behandling).

För behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer är den rekommenderade dosen av docetaxel monoterapi 100 mg/m². I första linjens behandling ges 75 mg/m² docetaxel i kombination med doxorubicin (50 mg/m²).

I kombination med trastuzumab är den rekommenderade dosen av docetaxel 100 mg/m² var tredje vecka, med trastuzumab som administreras varje vecka. I den pivotala studien gavs den första infusionen av docetaxel dagen efter den första dosen av trastuzumab. De följande doserna av docetaxel gavs omedelbart efter slutförd infusion av trastuzumab, om den förgående dosen av trastuzumab tolererades väl. För dosering och administrering av trastuzumab, se produktresumén.

I kombination med capecitabin är den rekommenderade dosen av docetaxel 75 mg/m² var tredje vecka, kombinerat med capecitabin i dosen 1250 mg/m² två gånger dagligen (inom 30 minuter efter måltid) i två veckor följt av en veckas viloperiod. För beräkning av capecitabin dos baserad på kroppsytta, se produktresumé för capecitabin.

Icke-småcellig lungcancer

För patienter som tidigare ej fått kemoterapi och behandlas mot icke-småcellig lungcancer är den rekommenderade doseringen 75 mg/m² docetaxel omedelbart följt av 75 mg/m² cisplatin under 30-60 minuter. Vid behandling efter svikt på tidigare platinabaserad kemoterapi är den rekommenderade dosen 75 mg/m² som monoterapi.

Prostatacancer

Den rekommenderade dosen är 75 mg/m² docetaxel. Administrering av 5 mg prednison eller prednisolon peroralt två gånger dagligen sker fortlöpande (se avsnitt 5.1).

Magsäckscancer av adenocarcinomtyp

Den rekommenderade dosen är 75 mg/m² docetaxel givet som en en-timmes infusion, följt av cisplatin 75 mg/m², som en 1-3 timmars infusion (båda endast dag 1) följt av 5-fluorouracil 750 mg/m² dagligen givet som en 24-timmars kontinuerlig infusion under 5 dagar som startar efter cisplatin infusionen. Behandlingen upprepas var tredje vecka. Patienter måste premedicineras med antiemetika och lämplig hydrering före cisplatin infusion. G-CSF bör ges profylaktiskt för att minska risken för hematologisk toxicitet (se även Dosjustering under behandling).

Huvud- och halscancer

Patienter måste premedicineras med antiemetika och lämplig hydrering (före och efter administrering av cisplatin). G-CSF bör ges profylaktiskt för att minska risken för hematologisk toxicitet. Antibiotika gavs profylaktiskt till alla patienter i docetaxel-armen i TAX 323 och TAX 324 studierna.

- Induktionsbehandling med cytostatika följt av radioterapi (TAX 323)
Vid induktionsbehandling av inoperabel lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud- och halsregionen, rekommenderas dosen 75 mg/m² docetaxel givet som en en-timmes infusion, följt av cisplatin 75 mg/m², som en en-timmes infusion dag ett, följt av 5-fluorouracil 750 mg/m² givet som en kontinuerlig infusion under 5 dagar. Denna behandlingsregim administreras var 3:e vecka i 4 cykler. Efter behandling med cytostatika bör patienterna behandlas med radioterapi.
- Induktionsbehandling med cytostatika följt av kemoradioterapi (TAX 324)
Vid induktionsbehandling av lokalt avancerad (icke resektabel, låg sannolikhet för kirurgisk bot, organsparande syfte) skivepitelcancer i huvud- och halsregionen, rekommenderas dosen 75 mg/m² docetaxel givet som en en-timmes infusion, följt av cisplatin 100 mg/m², som en 30-minuters till 3-timmars infusion dag ett, följt av 5-fluorouracil 1000 mg/m² givet som en

kontinuerlig infusion från dag 1 till dag 4. Denna behandlingsregim administreras var 3:e vecka i 3 cykler. Efter behandling med cytostatika bör patienterna behandlas med kemoradioterapi.

För dosjusteringar av cisplatin och 5-fluorouracil, se motsvarande produktresuméer.

Dosjustering under behandling:

Allmänt

Docetaxel ska ges när antalet neutrofila granulocyter är $\geq 1,5 \times 10^9/l$. Reducerad dos ska ges till patienter som får febril neutropeni, neutrofila granulocyter $< 0,5 \times 10^9/l$ i mer än en vecka, svåra eller kumulativa hudreaktioner eller svår perifer neutropati under docetaxel-behandling. Dosen ska då reduceras från 100 mg/m^2 till 75 mg/m^2 och/eller från 75 till 60 mg/m^2 . Om patienten fortsätter att visa dessa reaktioner vid 60 mg/m^2 ska behandlingen avbrytas.

Adjuvant behandling för bröstcancer

Primär G-CSF profylax bör övervägas till patienter som får adjuvant behandling med docetaxel, doxorubicin och cyklofosamid (TAC) för bröstcancer. För patienter med febril neutropeni och/eller neutropena infektioner, bör en dosreduktion av docetaxel göras till 60 mg/m^2 för alla påföljande cykler (se avsnitten 4.4 och 4.8). För patienter med stomatit grad 3 eller 4, bör en dosreduktion av docetaxel göras till 60 mg/m^2 .

I kombination med cisplatin

För patienter som initialt får dosen 75 mg/m^2 docetaxel i kombination med cisplatin och som efter föregående behandling uppvisat trombocyt-nadir $< 25 \times 10^9/l$ eller hos patienter som får febril neutropeni eller hos patienter med allvarliga icke hematologiska biverkningar ska docetaxeldosen i påföljande cykler reduceras till 65 mg/m^2 . För dosjustering för cisplatin se produktresumé för cisplatin.

I kombination med capecitabin

- För dosjustering av capecitabin, se produktresumé för capecitabin.
- När patienten första gången utvecklar grad 2 toxicitet som består när det är dags för nästa docetaxel/capecitabin behandling, skjut upp behandlingen tills biverkningarna har avtagit till grad 0-1, fortsatt sedan med 100% av den ursprungliga dosen.
- När patienten andra gången utvecklar grad 2 toxicitet eller första gången utvecklar grad 3 toxicitet vid något tillfälle under behandlingscykeln, skjut upp behandlingen tills biverkningarna har avtagit till grad 0-1, återuppta sedan behandlingen med docetaxel i dosen 55 mg/m^2 .
- Vid påföljande utveckling av toxicitet eller utveckling av grad 4 toxicitet, avbryt docetaxel doseringen.

För dosändringar av trastuzumab, se produktresumé för trastuzumab.

I kombination med cisplatin och 5-fluorouracil

Om en episod av febril neutropeni, långdragen neutropeni eller neutropen infektion inträffar trots G-CSF behandling, bör docetaxeldosen reduceras från 75 till 60 mg/m^2 . Vid upprepade episoder av komplicerad neutropeni, bör docetaxeldosen reduceras från 60 till 45 mg/m^2 . Vid trombocytopeni av grad 4 bör docetaxeldosen reduceras från 75 till 60 mg/m^2 . Patienter bör inte behandlas igen med upprepade cykler av docetaxel förrän neutrofiler återhämtat sig till en nivå $> 1.500 \text{ celler/mm}^3$ och trombocyter återhämtat sig till en nivå $> 100.000 \text{ celler/mm}^3$. Avsluta behandlingen om dessa toxiciteter blir långvariga. (Se avsnitt 4.4).

Rekommenderad dosjustering för toxicitet hos patienter som behandlas med docetaxel i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil (5-FU):

Toxicitet	Dosjustering
Diarré grad 3	Första episoden: reducera 5-FU med 20%. Andra episoden: reducera docetaxel dosen med 20%.
Diarré grad 4	Första episoden: reducera docetaxel och 5-FU med 20%.

	Andra episoden: avbryt behandlingen.
Stomatit/mukositis grad 3	Första episoden: reducera 5-FU med 20%. Andra episoden: avsluta endast 5-FU, vid alla upprepade cykler. Tredje episoden: reducera docetaxel dosen med 20%.
Stomatit/mukositis grad 4	Första episoden: avsluta endast 5-FU, vid alla upprepade cykler. Andra episoden: reducera docetaxel dosen med 20%.

För dosändringar av cisplatin och 5-fluorouracil, se motsvarande produktresuméer.

I de huvudsakliga kliniska prövningarna på patienter med lokalt avancerad skivepitelcancer i huvudhalsregionen och som fick komplicerad neutropeni (inklusive förlängd neutropeni, febril neutropeni eller infektion), rekommenderades G-CSF som profylaktisk behandling (t ex dag 6-15) i alla påföljande cykler.

Särskilda patientgrupper:

Patienter med nedsatt leverfunktion

Baserat på farmakokinetiska data med docetaxel 100 mg/m² som monoterapi, är den rekommenderade dosen av docetaxel 75 mg/m² till patienter med både förhöjda transaminaser (ALAT och/eller ASAT) mer än 1,5 gånger den övre normalvärdesgränsen (ULN) och alkaliska fosfataser (ALP) högre än 2,5 gånger övre normalvärdesgränsen (se avsnitt 4.4 och 5.2). Till patienter med serumbilirubin högre än övre normalvärdesgränsen och/eller ALAT och ASAT-värden på mer än 3,5 gånger den övre normalvärdesgränsen samtidigt med alkaliska fosfataser högre än 6 gånger den övre normalvärdesgränsen, kan ingen rekommendation angående dosreduktion ges och docetaxel bör ej användas om inte strikt indikation föreligger.

I kombination med cisplatin och 5-fluorouracil vid behandling av adenocarcinom i ventrikeln exkluderade den kliniska prövningen patienter med ALAT och/eller ASAT > 1,5 x ULN i association med alkaliska fosfataser > 2,5 x ULN, och bilirubin > 1 x ULN; För dessa patienter rekommenderas ingen dosreduktion och docetaxel ska endast användas på strikt indikation. Inga data finns tillgängliga för patienter med nedsatt leverfunktion som behandlats med docetaxel i kombination, vid de övriga indikationerna.

Pediatrik population

Säkerheten och effekten av docetaxel vid nasofaryngeal cancer hos barn i åldrarna 1 månad upp till 18 år har ännu inte fastställts. Det är inte relevant att använda docetaxel till barn för indikationerna bröstcancer, icke-småcellig lungcancer, prostatacancer, magsäckscancer och huvud-halscancer som inte inkluderar typ II och III lågt differentierad nasofaryngeal cancer.

Äldre

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys föreligger inga särskilda rekommendationer för behandling av äldre.

I kombination med capecitabin rekommenderas en reduktion av startdosen av capecitabin till 75% av beräknad fulldos hos patienter som är 60 år eller äldre (se produktresumé för capecitabin).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som finns i avsnitt 6.1.

Patienter med antal neutrofila granulocyter < 1,5 x 10⁹/l.

Patienter med grav leverinsufficiens (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Kontraindikationer för andra läkemedel ska beaktas då dessa läkemedel kombineras med docetaxel.

4.4 Varningar och försiktighet

För bröstcancer och icke-småcellig lungcancer kan premedicinering i form av en peroral kortikosteroid såsom dexametason 16 mg per dag (t.ex. 8 mg två gånger dagligen) i 3 dagar med början en dag före administrering av docetaxel, om ej kontraindicerat, minska incidensen och svårighetsgraden av vätskeretention liksom svårighetsgraden av överkänslighetsreaktioner. För prostatacancer är premedicineringen dexametason 8 mg peroralt 12 timmar, 3 timmar och 1 timme före infusion med docetaxel (se avsnitt 4.2).

Hematologi

Neutropeni är den vanligast förekommande biverkan av docetaxel. Nadir för neutrofiler inträffar efter en mediantid på 7 dagar, men detta intervall kan vara kortare hos patienter som tidigare erhållit tung behandling. Täta kontroller av fullständigt blodstatus bör göras på alla patienter som behandlas med docetaxel. Ny behandlingskur ska ges när antalet neutrofila granulocyter återgått till en nivå $\geq 1,5 \times 10^9/l$. (Se avsnitt 4.2).

Hos patienter med uttalad neutropeni ($< 0,5 \times 10^9/l$ under 7 dagar eller mer) under docetaxel-behandling rekommenderas att dosen reduceras under påföljande cykler eller att lämpliga symptomatiska åtgärder vidtas (se avsnitt 4.2).

Hos patienter som behandlats med docetaxel i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil (TCF), har febril neutropeni och neutropen infektion inträffat mer sällan då patienterna erhållit profylaktisk G-CSF. Patienter som behandlas med TCF bör erhålla profylaktisk G-CSF för att minska risken för komplicerad neutropeni (febril neutropeni, förlängd neutropeni eller neutropen infektion). Patienter som erhåller TCF bör övervakas noga, (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Hos patienter som behandlades med docetaxel i kombination med doxorubicin och cyklofosfamid (TAC), inträffade febril neutropeni och neutropena infektioner i lägre grad, om patienterna erhöll primär G-CSF profylax. Primär G-CSF profylax bör övervägas till patienter som får adjuvant behandling med TAC för bröstcancer, för att på så sätt minska risken för komplicerad neutropeni (febril neutropeni, förlängd neutropeni eller neutropen infektion). Patienter som erhåller TAC bör övervakas noga (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Överkänslighet

Patienter bör övervakas noga avseende överkänslighetsreaktioner, särskilt under den första och andra infusionen. Överkänslighetsreaktioner kan inträffa inom några minuter efter att infusionen av docetaxel påbörjats. Därför bör utrustning för att behandla hypotoni och bronkospasm finnas tillgänglig. Milda överkänslighetsreaktioner såsom rodnad eller lokala hudreaktioner, kräver ej att behandlingen avbryts. Om däremot svåra reaktioner uppträder, såsom svår hypotoni, bronkospasm eller generaliserat utslag/erytem, måste behandlingen med docetaxel avbrytas omedelbart och adekvat terapi inledas. Patienter som har utvecklat svåra överkänslighetsreaktioner bör ej på nytt få docetaxel.

Hud

Lokal hudrodnad på extremiteterna (handflata och fotsula) med ödem följt av avfjällning av huden har observerats. Svåra symptom, såsom hudutslag följt av avfjällning av huden, vilka lett till uppehåll eller avbrott av docetaxelbehandlingen har rapporterats (se avsnitt 4.2).

Vätskeretention

Patienter med svår vätskeretention såsom pleurautgjutning, perikardiell utgjutning och ascites bör övervakas noga.

Andningspåverkan

Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), interstitiell pneumoni/pneumonit, interstitiell lungsjukdom, lungfibros och andningssvikt har rapporterats och kan associeras med dödlig utgång. Fall med strålningpneumonit har rapporterats hos patienter som fått samtidig radioterapi.

Om nya eller förvärrade pulmonella symtom utvecklas, bör patienter övervakas noga, utredas snabbt och behandlas på lämpligt sätt. Docetaxelterapin rekommenderas att avbrytas tills diagnos ställts. Tidig användning av stödjande vårdåtgärder kan bidra till att förbättra tillståndet. Nyttan med att återuppta behandling med docetaxel måste noggrant utvärderas.

Patienter med leverinsufficiens

Patienter som behandlas med docetaxel vid en dos av 100 mg/m² som monoterapi och som har transaminaser (ALAT och/eller ASAT) högre än 1,5 gånger den övre normalvärdesgränsen samtidigt med alkaliska fosfataser på mer än 2,5 gånger den övre normalvärdesgränsen, löper högre risk att utveckla svåra biverkningar såsom »toxic deaths» inkluderande sepsis och gastrointestinal blödning vilken kan vara livshotande, febril neutropeni, infektioner, trombocytopeni, stomatit och asteni. Därför är den rekommenderade dosen av docetaxel till patienter med förhöjda levervärden 75 mg/m² och leverfunktionstester bör göras innan behandlingen påbörjas och före varje cykel (se avsnitt 4.2). Till patienter med serumbilirubin högre än normalvärdesgränsen och/eller ASAT/ALAT-värden på mer än 3,5 gånger den övre normalvärdesgränsen som samtidigt har alkaliska fosfataser högre än 6 gånger övre normalvärdesgränsen, kan ingen rekommendation angående dosreduktion ges och docetaxel bör ej användas om inte strikt indikation föreligger.

I den pivotala kliniska prövningen där man kombineradecisplatin och 5-fluorouracil för behandling av patienter med adenocarcinom i magsäcken, exkluderades patienter med ALAT och/eller ASAT > 1,5 x ULN i kombination med alkaliska fosfataser > 2,5 x ULN, och bilirubin > 1 x ULN; För dessa patienter, kan ingen dosreduktion rekommenderas och docetaxel bör endast användas om strikt indikation föreligger.

Inga data finns tillgängliga för patienter med nedsatt leverfunktion som behandlats med docetaxel i kombination vid de övriga indikationerna.

Patienter med njurinsufficiens

Inga data finns tillgängliga för patienter med gravt nedsatt njurfunktion som behandlats med docetaxel.

Centrala nervsystemet

Utveckling av svår perifer neurotoxicitet kräver dosreduktion (se avsnitt 4.2).

Hjärttoxicitet

Hjärtsvikt har observerats hos patienter som behandlats med docetaxel i kombination med trastuzumab, speciellt efter antracyklinnehållande (doxorubicin eller epirubicin) kemoterapi. Den kan vara måttlig till allvarlig och har varit förenad med dödsfall (se avsnitt 4.8).

Alla patienter som bedöms lämpliga för behandling med docetaxel i kombination med trastuzumab ska genomgå initial hjärtundersökning. Hjärtfunktionen bör kontrolleras ytterligare under behandling (t ex var tredje månad) för att underlätta identifieringen av patienter som utvecklar hjärtsvikt. För mer detaljer, se produktresumé för trastuzumab.

Ögonpåverkan

Cystiskt makulaödem (CMO) har rapporterats hos patienter som behandlats med docetaxel. Patienter med nedsatt syn ska snarast genomgå en noggrann oftamologisk undersökning. I fall där CMO diagnosticeras ska behandlingen med docetaxel avslutas och lämplig behandling sättas in (se avsnitt 4.8).

Övrigt

Preventivmedel ska användas av både män och kvinnor under behandling och för män minst 6 månader efter behandlingens upphörande (se avsnitt 4.6).

Undvik samtidig behandling med potenta CYP3A4-hämmare (t ex ketokonazol, itraconazol, klaritromycin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telitromycin och voriconazol) (se avsnitt 4.5).

Ytterligare försiktighetsåtgärder vid adjuvant behandling av bröstcancer

Svåra neutropenier

För patienter som får svåra neutropenier (långvarig neutropeni, febril neutropeni eller infektion) bör profylaktisk G-CSF och dosreduktion övervägas (se avsnitt 4.2).

Gastrointestinala reaktioner

Symtom såsom tidig buksmärta och ömhet, feber, diarré med eller utan neutropeni kan vara tidiga tecken på allvarlig gastrointestinal toxicitet och bör utvärderas och behandlas snarast.

Kronisk hjärtinsufficiens (CHF)

Patienter bör undersökas för symtom av kronisk hjärtinsufficiens under behandling och uppföljningsperiod. Hos patienter behandlade med TAC-regim för lymfkörtelpositiv bröstcancer har risken för kronisk hjärtinsufficiens (CHF) varit högre under det första året efter behandling (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Leukemi

Hos de patienter som behandlas med docetaxel, doxorubicin och cyklofosfamid (TAC) krävs hematologisk uppföljning pga risk för förskjuten myelodysplasi eller myeloisk leukemi.

Patienter med 4+ noder

Eftersom fördelen som observerades hos patienter med 4+ noder inte var statistiskt signifikant vad gäller sjukdomsfri överlevnad (DFS) och total överlevnad (OS) är det positiva förhållandet mellan nytta och risk för TAC hos patienter med 4+ noder inte fullt definierat vid den finala analysen (se avsnitt 5.1).

Äldre

Tillgänglig data är begränsad avseende patienter äldre än 70 år och behandling med docetaxel i kombination med doxorubicin och cyklofosfamid.

Av de 333 patienter som behandlades med docetaxel var tredje vecka i en prostatacancerstudie, var 209 patienter 65 år eller äldre och 68 patienter äldre än 75 år. Incidensen av relaterade nagelförändringar var $\geq 10\%$ högre hos patienter ≥ 65 år jämfört med yngre patienter som behandlades med docetaxel var tredje vecka. Incidensen av relaterad feber, diarré, anorexi och perifert ödem var $\geq 10\%$ högre hos patienter som var 75 år eller äldre jämfört med patienter yngre än 65 år.

Av de 300 (221 patienter i fas III delen och 79 patienter i fas II delen av studien) patienter som behandlades med docetaxel i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil i magsäckscancer studien, var 74 patienter 65 år eller äldre och 4 patienter var 75 år eller äldre. Incidensen av allvarliga biverkningar var högre hos de äldre jämfört med yngre patienter. Incidensen av följande biverkningar (alla grader): letargi, stomatit, neutropena infektioner förekom med en frekvens $\geq 10\%$ högre hos patienter som var 65 år eller äldre jämfört med yngre patienter. Äldre som behandlas med TCF bör övervakas noga.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 50 vol% vattenfri etanol (alkohol), d.v.s. upp till 395 mg vattenfri etanol per injektionsflaska, motsvarande 10 ml öl eller 4 ml vin per injektionsflaska.

Skadligt för personer som lider av alkoholism.

Ska uppmärksammas av gravida eller ammande kvinnor, barn och högriskgrupper såsom patienter med leversjukdom eller epilepsi.

Eventuella effekter på det centrala nervsystemet bör beaktas.

Mängden alkohol i detta läkemedel kan påverka effekten av andra läkemedel.

Mängden alkohol i detta läkemedel kan försämra patienternas förmåga att köra bil eller använda maskiner (se avsnitt 4.7).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

In vitro studier har visat att metabolismen av docetaxel kan modifieras vid samtidig administrering av medel som inducerar, hämmar eller metaboliseras via (och sålunda kan hämma enzymet kompetitivt) cytokrom P450-3A, såsom ciklosporin, ketokonazol och erytromycin. Försiktighet ska därför iakttas vid samtidig behandling med docetaxel och dessa läkemedel, då det finns en potentiell risk för interaktion av betydelse.

Vid kombination med CYP3A4-hämmare, kan förekomsten av docetaxelrelaterade biverkningar öka, som en följd av minskad metabolism. Om samtidig användning av en potent CYP3A4-hämmare (t ex ketokonazol, itraconazol, klaritromycin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telitromycin och vorikonazol) inte kan undvikas, är noggrann klinisk övervakning motiverad och en dosjustering av docetaxel kan vara lämpligt vid samtidig behandling med den potenta CYP3A4-hämmaren (se avsnitt 4.4). I en farmakokinetisk studie med 7 patienter ledde samtidig administrering av docetaxel och den kraftiga CYP3A4-hämmaren ketokonazol till en signifikant minskning av docetaxels clearance med 49%.

Farmakokinetiken av docetaxel i närvaro av prednison har studerats hos patienter med metastaserande prostatacancer. Docetaxel metaboliseras av CYP3A4 och det är känt att prednison inducerar CYP3A4. Någon statistiskt signifikant effekt av prednison på docetaxels farmakokinetik har ej observerats.

Docetaxel är höggradigt proteinbundet (> 95%). Eventuella *in vivo*-interaktioner mellan docetaxel och andra samtidigt administrerade läkemedel har inte undersökts. Emellertid har *in vitro*-interaktioner med starkt proteinbundna substanser, såsom erytromycin, difenhydramin, propranolol, propafenon, fenytoin, salicylat, sulfametoxazol och natriumvalproat, inte visat sig påverka proteinbindningen av docetaxel. Detta gäller även dexametason. Docetaxel påverkar inte bindningen av digitoxin.

Farmakokinetiken för docetaxel, doxorubicin och cyklofosfamid påverkades inte vid samtidig administrering. Begränsade data från en okontrollerad studie tydde på en interaktion mellan docetaxel och karboplatin. När karboplatin kombinerades med docetaxel ökade clearance av karboplatin till värden ca 50% högre än vad som tidigare rapporterats vid karboplatin monoterapi

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/kontraception hos män och kvinnor

Fertila kvinnor som erhåller docetaxel ska avrådas från att bli gravida samt rådas att omedelbart informera behandlande läkare om detta skulle inträffa.

En effektiv preventivmedelsmetod ska användas under behandlingen.

Graviditet

Ingen information finns beträffande användningen av docetaxel till gravida kvinnor. Docetaxel har visats vara både embryotoxiskt och fetotoxiskt hos kanin och råtta, samt reducerar fertiliteten hos råtta. Liksom andra cytotoxiska läkemedel kan docetaxel orsaka fosterskada när det ges till gravida kvinnor. Docetaxel ska användas under graviditet endast då det är absolut indicerat.

Amning

Docetaxel är en lipofil substans men det är inte känt om docetaxel utsöndras i modersmjölk. På grund av den potentiella risken för biverkningar hos det diande barnet ska amning avbrytas så länge behandling med docetaxel pågår.

Fertilitet

Icke-kliniska studier har visat att docetaxel har genotoxiska effekter vilket kan påverka den manliga fertiliteten (se avsnitt 5.3). Män som behandlas med docetaxel råds till att inte skaffa barn under och upp till 6 månader efter behandling samt att söka rådgivning om bevarande av sperma innan behandling.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts på förmågan att köra bil eller framföra fordon. Mängden etanol i Docetaxel kan försämra förmågan att köra bil eller använda maskiner (se avsnitt 4.4).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen för alla indikationer

Rapporter om biverkningar som bedömts vara troligen eller möjligen relaterade till behandling med docetaxel har inhämtats hos:

- 1,312 respektive 121 patienter som behandlats med 100 mg/m² respektive 75 mg/m² Docetaxel Accord som monoterapi
- 258 patienter som erhöll docetaxel i kombination med doxorubicin
- 406 patienter som erhöll docetaxel i kombination med cisplatin
- 92 patienter som erhöll docetaxel E i kombination med trastuzumab
- 255 patienter som erhöll docetaxel i kombination med capecitabin
- 332 patienter som erhöll docetaxel i kombination med prednison eller prednisolon (kliniskt viktiga behandlingsrelaterade biverkningar redovisas)
- 1,276 patienter (744 och 532 i TAX 316 respektive GEICAM 9 805) som erhöll docetaxel i kombination med doxorubicin och cyklofosamid (kliniskt viktiga behandlingsrelaterade oönskade händelser är presenterade).
- 300 magsäckscancerpatienter (221 patienter i fas III delen och 79 patienter i fas II delen av studien) som erhöll docetaxel i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil (kliniskt viktiga behandlingsrelaterade oönskade händelser är presenterade)
- 174 och 251 huvud- och halscancerpatienter som erhöll docetaxel i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil (kliniskt viktiga behandlingsrelaterade oönskade händelser är presenterade)

Reaktionerna har beskrivits genom användande av NCI Common Toxicity Criteria (grad 3 = G3; grad 3-4 = G3/4; grad 4 = G4), COSTART och MedDRA termerna.

Frekvenserna definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

De vanligaste rapporterade biverkningarna av docetaxel i singelterapi är: neutropeni (som var reversibel och icke kumulativ: mediantiden till nadirvärde var 7 dagar och mediandurationen av allvarlig neutropeni (< 500 celler/mm³) var 7 dagar), anemi, alopeci, illamående, kräkning, stomatit, diarré och asteni. Svårighetsgraden av biverkningar av docetaxel kan öka när docetaxel ges i kombination med andra cytostatiska medel.

Vid kombination med trastuzumab redovisas oönskade händelser (alla grader) som rapporterats i $\geq 10\%$. En ökad incidens av allvarliga oönskade händelser (40% jämfört med 31%) och oönskade händelser grad 4 (34% jämfört med 23%) vid kombination med trastuzumab jämfört med docetaxel i monoterapi.

Vid kombination med capecitabin redovisas de vanligaste behandlingsrelaterade biverkningar ($\geq 5\%$) som rapporterats i en fas III-studie på bröstcancer hos patienter som sviktat på antracyclinbehandling (se produktresumé för capecitabin).

Följande biverkningar observeras vanligen för docetaxel:

Immunsystemet

Överkänslighetsreaktioner har vanligen uppträtt inom några minuter efter start av infusion med docetaxel. Reaktionerna var oftast milda till måttliga. De vanligast rapporterade symtomen var blodvallningar, utslag med eller utan klåda, tryck över bröstet, ryggsmärta, dyspné, feber eller frossa. Svåra reaktioner utgjordes av hypotoni och/eller bronkospasm eller generaliserat utslag/erytem (se avsnitt 4.4).

Centrala och perifera nervsystemet

Utveckling av svår perifer neurotoxicitet kräver dosreduktion (se avsnitt 4.2 och 4.4). Milda till måttliga neurosensoriska symptom karaktäriseras av parestesi, dysestesi eller smärta inklusive brännande känsla. Neuromotoriska symptom är i huvudsak karaktäriserade av svaghetskänsla.

Hud och subkutan vävnad

Reversibla hudbiverkningar har observerats och bedömdes vanligen som milda till måttliga. Reaktionerna karaktäriseras av utslag med lokala utslag främst på händer och fötter (inklusive allvarliga hand- och fotsyndrom), men också på armar, ansikte, bröstkorg och ofta associerat med klåda. Utslagen kom oftast inom en vecka efter docetaxelinfusionen. Mindre vanligt förekommande var svåra symptom såsom utslag följt av avfällning, vilket i sällsynta fall har lett till uppehåll eller avbrott i docetaxel-behandlingen (se avsnitt 4.2 och 4.4). Kraftiga nagelförändringar karaktäriserade av hypo- eller hyperpigmentering och ibland smärta och onykolys.

Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället

Reaktioner på infusionsstället var i allmänhet milda och utgjordes av hyperpigmentering, inflammation, rodnad eller torrhet i huden, flebit eller extravasering samt svullnad av venen. Vätskeretention i form av perifera ödem, samt mer sällsynt pleurautgjutning, perikardiell utgjutning, ascites och viktökning har rapporterats. Det perifera ödemet startar vanligen i de nedre extremiteterna och kan bli generaliserat med en viktökning på 3 kg eller mer. Vätskeretentionen är kumulativ med avseende på incidens och svårighetsgrad (se avsnitt 4.4).

Tabell över biverkningar vid bröstcancerför docetaxel 100 mg/m² monoterapi

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektioner (G3/4: 5,7%; inklusive sepsis och pneumoni, dödlig utgång hos 1,7%)	Infektion associerad med G4 neutropeni (G3/4: 4,6%)	

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G4: 76,4%); Anemi (G3/4: 8,9%); Febril neutropeni	Trombocytopeni (G4: 0,2%)	
Immunsystemet	Hypersensitivitet (G3/4: 5,3%)		
Metabolism och nutrition	Anorexi		
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati(G3: 4,1%); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 4%); Smakförändring (svår 0,07%)		
Hjärtat		Arytmi (G3/4: 0,7%)	Hjärtsvikt
Blodkär		Hypotoni; Hypertension; Blödning	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné (svår 2,7%)		
Magtarmkanalen	Stomatit (G3/4: 5,3%); Diarré (G3/4: 4%); Illamående (G3/4: 4%); Kräkning (G3/4: 3%)	Förstoppning (svår 0,2%); Buksmärta (svår 1%); Gastrointestinal blödning (svår 0,3%)	Esofagit (svår 0,4%)
Hud och subkutan vävnad	Alopeci; Hudreaktioner (G3/4: 5,9%); Nagelförändringar (svåra 2,6%)		
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi (svår 1,4%)	Artralgi	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vätskeretention (svår 6,5%); Asteni (svår 11,2%); Smärta	Reaktion på infusionsstället; bröstsmärta utan hjärtpåverkan (svår 0,4%)	
Undersökningar		G3/4 bilirubin stegring (< 5%); G3/4 stegring av alkaliska fosfataser (< 4%); G3/4 ASAT stegring (< 3%); G3/4 ALAT stegring (< 2%)	

Beskrivning av utvalda biverkningar vid bröstcancer för docetaxel 100 mg/m² monoterapi

Blodet och lymfsystemet

Sällsynta: Blödningar associerade med G3/4 trombocytopeni.

Centrala och perifera nervsystemet

Dokumentation avseende reversibilitet finns tillgänglig för 35,3% av patienterna som utvecklat neurotoxicitet efter behandling med docetaxel monoterapi 100 mg/m². Biverkningarna var spontant reversibla inom 3 månader.

Hud och subkutan vävnad

Mycket sällsynta: ett fall av icke-reversibel alopeci i slutet av studien. 73% av hudreaktionerna var reversibla inom 21 dagar.

Allmänna symtom och/eller symptom vid administrationsstället

Kumulativ mediandos till avbrott i behandlingen var mer än 1000 mg/m² och tiden till dess att vätskeretentionen gick tillbaka var i median 16,4 veckor (spridning 0 - 42 veckor). Debuten av måttlig till svår vätskeretention är fördröjd hos patienter med premedicinering (kumulativ mediandos 818,9 mg/m²) jämfört med patienter utan premedicinering (kumulativ mediandos 489,7 mg/m²). Vätskeretention har dock rapporterats under tidiga behandlingscykler hos några patienter.

Tabell över biverkningar vid småcellig lungcancer för docetaxel 75 mg/m² monoterapi

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektioner (G3/4: 5%)	
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G4: 54,2%); Anemi (G3/4: 10,8%); Trombocytopeni (G4: 1,7%)	Febril neutropeni
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktioner (inga svåra)
Metabolism och nutrition	Anorexi	
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 0,8%)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 2,5%)
Hjärtat		Arytmi (inga svåra)
Blodkärl		Hypotoni
Magtarmkanalen	Illamående(G3/4: 3,3%); Stomatit (G3/4: 1,7%); Kräkning (G3/4: 0,8%); Diarré (G3/4: 1,7%)	Förstoppning
Hud och subkutan vävnad	Alopeci; Hudreaktioner (G3/4: 0,8%)	Nagelförändringar (svåra 0,8%)
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi
Allmänna symtom och/eller symptom vid administrationsstället	Asteni (svår 12,4%); Vätskeretention (svår 0,8%); Smärta	
Undersökningar		G3/4 bilirubin stegring (< 2%)

Tabell över biverkningar vid bröstcancer för docetaxel 75 mg/m² i kombination med doxorubicin

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektioner (G3/4: 7,8%)		
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G4: 91,7%); Anemi (G3/4: 9,4%); Febril neutropeni; Trombocytopeni (G4: 0,8%)		
Immunsystemet		Överkänslighets-	

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
		reaktioner (G3/4: 1,2%)	
Metabolism och nutrition		Anorexi	
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3: 0,4%)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0,4%)	
Hjärtat		Hjärtsvikt; Arytmi (inga svåra)	
Blodkärl			Hypotoni
Magtarmkanalen	Illamående (G3/4: 5%); Stomatit (G3/4: 7,8%); Diarré (G3/4: 6,2%); Kräkning (G3/4: 5%); Förstoppning		
Hud och subkutan vävnad	Alopeci; Nagelförändringar (svåra 0,4%); Hudreaktioner (inga svåra)		
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni (svår 8,1%); Vätskeretention (svår 1,2%); Smärta	Reaktion på infusionsstället	
Undersökningar		G3/4 bilirubin stegring (< 2,5%); G3/4 stegring av alkaliska fosfater (< 2,5%)	G3/4 ASAT stegring (< 1%); G3/4 ALAT stegring (< 1%)

Tabell över biverkningar vid småcellig lungcancer för docetaxel 75 mg/m² i kombination med cisplatin

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektioner (G3/4: 5,7%)		
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G4: 51,5%); Anemi (G3/4: 6,9%); Trombocytopeni (G4:0,5%)	Febril neutropeni	
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner (G3/4: 2,5%)		
Metabolism och nutrition	Anorexi		
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3: 3,7%); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 2%)		
Hjärtat		Arytmi (G3/4: 0,7%)	Hjärtsvikt
Blodkärl		Hypotoni (G3/4: 0,7%)	

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Magtarmkanalen	Illamående (G3/4: 9,6%); Kräkning (G3/4: 7,6%); Diarré (G3/4: 6,4%); Stomatit (G3/4: 2%)	Förstoppning	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci; Nagelförändringar (svåra 0,7%); Hudreaktioner (G3/4: 0,2%)		
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi (svår 0,5%)		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni (svår 9,9%); Vätskeretention (svår 0,7%); Feber (G3/4: 1,2%)	Reaktion på infusionsstället; Smärta	
Undersökningar		G3/4 bilirubin stegring (2,1%); G3/4 ALAT stegring (1,3%)	G3/4 ASAT stegring (0,5%); G3/4 stegring av alkaliska fosfataser (0,3%)

Tabell över biverkningar vid bröstcancer för docetaxel 100 mg/m² i kombination med trastuzumab

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G3/4: 32%); Febril neutropeni (omfattande neutropeni associerad med feber och behandling med antibiotika) eller neutropen sepsis	
Metabolism och nutrition	Anorexi	
Psykiska störningar	Sömlöshet	
Centrala och perifera nervsystemet	Parestesi; huvudvärk; förändring av smakkänsla; hypestesi	
Ögon	Ökat tårflöde; konjunktivit	
Hjärtat		Hjärtsvikt
Blodkärl	Lymfödem	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Epistaxis; faryngolaryngeal smärta; nasofaryngit; dyspné; hosta; rinorré	
Magtarmkanalen	Illamående; diarré; kräkning; förstoppning; stomatit; dyspepsi; buksmärta	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci; erytem; hudutslag; nagelförändringar	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi; artralgi; smärta i extremiteterna; skelettsmärta; ryggsmärta	

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni; perifert ödem; pyrexia; trötthet; slemhinneinflammation; smärta; influensaliknande symtom; bröstsmärta; frossa	Letargi
Undersökningar	Viktökning	

Beskrivning av utvalda biverkningar vid bröstcancer för docetaxel 100mg/m² i kombination med trastuzumab.

Blodet och lymfsystemet

Mycket vanliga: Hematologisk toxicitet var ökad hos patienter som behandlades med trastuzumab och docetaxel jämfört med docetaxel i monoterapi (32% neutropeni grad 3/4 mot 22%, vid användning av NCI-CTC kriterier). Notera att detta troligen är en underskattning då docetaxel i monoterapi vid en dos på 100 mg/m² resulterar i neutropeni hos 97% av patienterna, 76% av grad 4, baserat nadir. Incidensen av febril neutropeni/neutropen sepsis var också ökad hos patienter behandlade med trastuzumab plus docetaxel (23% mot 17% för patienter behandlade med docetaxel i monoterapi).

Hjärtat

Symtomatisk hjärtsvikt rapporterades hos 2,2% av de patienter som behandlades med docetaxel plus trastuzumab jämfört med 0% av de patienter som behandlades med docetaxel som monoterapi. I docetaxel plus trastuzumab armen hade 64% tidigare behandlats med antracyclin som adjuvant terapi jämfört med 55% i armen med docetaxel som monoterapi.

Tabell över biverkningar vid bröstcancer för docetaxel 75 mg/m² i kombination med capecitabin

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer		Oral candidiasis (G3/4: < 1%)
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G3/4: 63%); Anemi (G3/4: 10%)	Trombocytopeni (G3/4: 3%)
Metabolism och nutrition	Anorexi (G3/4: 1%); Minskad aptit	Dehydrering (G3/4: 2%);
Centrala och perifera nervsystemet	Smakförändringar (G3/4: < 1%); Parestesi (G3/4: < 1%)	Yrsel; Huvudvärk (G3/4: < 1%); Perifer neuropati
Ögon	Ökat tårflöde	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Halsont (G3/4: 2%)	Dyspné (G3/4: 1%); Hosta (G3/4: < 1%); Epistaxis (G3/4: < 1%)
Magtarmkanalen	Stomatit (G3/4: 18%); Diarré (G3/4: 14%); Illamående (G3/4: 6%); Kräkning (G3/4: 4%); Förstoppning (G3/4: 1%); Buksmärta (G3/4: 2%); Dyspepsi	Smärta i övre buken; Muntorrhet
Hud och subkutan vävnad	Hand-fotsyndrom (G3/4: 24%); Alopeci (G3/4: 6%); Nagelförändringar (G3/4: 2%).	Dermatit; Erytematösa utslag (G3/4: < 1%); Nagelfärgförändring; Onykolys (G3/4: 1%)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi (G3/4: 2%); Artralgi (G3/4: 1%)	Smärta i extremiteterna (G3/4: < 1%); Ryggsmärta (G3/4: 1%)

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni (G3/4: 3%); Pyrexia (G3/4: 1%); Trötthet/svaghet (G3/4: 5%), Perifert ödem (G3/4: 1%)	Letargi; Smärta
Undersökningar		Viktnedgång; G3/4 bilirubinökning (9%)

Tabell över biverkningar vid prostatacancer för docetaxel 75 mg/m² i kombination med prednison eller prednisolon

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektion (G3/4: 3,3%)	
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G3/4: 32%); Anemi (G3/4: 4,9%)	Trombocytopenia; (G3/4: 0,6%); Febril neutropeni
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktioner (G3/4: 0,6%)
Metabolism och nutrition	Anorexi (G3/4: 0,6%)	
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 1,2%); Smakförändringar (G3/4: 0%)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0%)
Ögon		Ökat tårflöde (G3/4: 0,6%)
Hjärtat		Minskning av vänster hjärtkammarfunktion (G3/4: 0,3%)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Epistaxis (G3/4: 0%); Dyspné (G3/4: 0,6%); Hosta (G3/4: 0%)
Magtarmkanalen	Illamående (G3/4: 2,4%); Diarré (G3/4: 1,2%); Stomatit/faryngit (G3/4: 0,9%); Kräkning (G3/4: 1,2%)	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci; Nagelförändringar (inga svåra)	Exfoliativt utslag (G3/4: 0,3%)
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Artralgi (G3/4: 0,3%); Myalgi (G3/4: 0,3%)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet (G3/4: 3,9%); Vätskeretention (svår 0,6%)	

Adjuvant behandling med docetaxel 75 mg/m² i kombination med doxorubicin och cyklofosamid hos patienter med nodpositiv (TAX 316) och nodnegativ (GEICAM 9805) bröstcancer – poolade data

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektion (G3/4: 2,4%); Neutropen infektion. (G3/4: 2,6%)		

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Blodet och lymfsystemet	Anemi (G3/4: 3%); Neutropeni (G3/4: 59,2%); Trombocytopeni (G3/4: 1,6%); Febril neutropeni (G3/4: NA)		
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktioner (G3/4: 0,6%)	
Metabolism och nutrition	Anorexi (G3/4: 1,5%)		
Centrala och perifera nervsystemet	Smakförändring (G3/4: 0,6%); Perifer sensorisk neuropati (G3/4: <0,1%)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0%)	Synkope (G3/4: 0%) ; Neurotoxicitet (G3/4: 0%) ; Somnolens (G3/4 : 0%)
Ögon	Konjunktivit (G3/4: <0,1%)	Ökat tårflödet (G3/4: <0,1%)	
Hjärtat		Arytmi (G3/4: 0,2%)	
Blodkärl	Värmevallningar (G3/4: 0,5%)	Hypotoni (G3/4: 0%); Flebit (G3/4: 0%)	Lymfödem (G3/4: 0%)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Hosta (G3/4: 0%)	
Magtarmkanalen	Illamående (G3/4: 5,0%); Stomatit (G3/4: 6,0%); Kräkning (G3/4: 4,2%); Diarré (G3/4: 3,4%); Förstoppning (G3/4: 0,5%)	Buksmärta (G3/4: 0,4%).	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci kvarstående: <3% ; Hudåkommor (G3/4: 0,6%); Nagelförändringar (G3/4: 0,4%).		
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi (G3/4: 0,7%); Artralgi (G3/4: 0,2%)		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Amenorré (G3/4: NA)		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni (G3/4: 10,0%); Feber (G3/4: NA); Perifert ödem (G3/4: 0,2%)		
Undersökningar		Viktökning (G3/4: 0%); Viktninskning (G3/4: 0,2%)	

Beskrivning av utvalda biverkningar för adjuvant behandling med docetaxel 75 mg/m² i kombination med doxorubicin och cyklofosfamid hos patienter med nodpositiv (TAX 316) och nodnegativ (GEICAM 9805) bröstcancer

Centrala och perifera nervsystemet

Perifera neurosensoriska biverkningar observerades vara pågående vid uppföljning hos 10 av de 84 patienterna som hade perifera neurosensoriska biverkningar efter slutförd kemoterapi i bröstcancerstudien (TAX316) för nodpositiva patienter.

Hjärtat

I studie TAX316 hade 26 patienter (3,5%) i TAC-armen och 17 patienter (2,3%) i FAC-armen utvecklat kronisk hjärtinsufficiens. Alla utom en patient i varje arm diagnostiserades med CHF mer än 30 dagar efter behandlingsperioden. Två patienter i TAC-armen och 4 patienter i FAC-armen avled på grund av hjärtsvikt.

I GEICAM 9805 studien, utvecklade 3 patienter (0,6%) i TAC-armen och 3 patienter (0,6%) i FAC-armen kronisk hjärtinsufficiens under uppföljningstiden. En patient i TAC-armen avled på grund av dilaterad kardiomyopati.

Hud och subkutan vävnad

I studie TAX316 observerades alopeci vid uppföljning efter avslutad kemoterapi hos 687 av 744 TAC-patienter och hos 645 av 736 FAC-patienter.

I slutet av uppföljningsperioden (faktisk median uppföljningstid på 96 månader), observerades pågående alopeci hos 29 TAC-patienter (3,9%) och 16 FAC patienter (2,2%).

I studie GEICAM 9805, rapporterades kvarstående alopeci i uppföljningsperioden (median uppföljningstid på 10 år och 5 månader) och observerades vara pågående för 49 patienter (9,2%) i TAC-armen och 35 patienter (6,7%) i FAC-armen. Alopecia relaterat till studieläkemedlet startade eller förvärrades under uppföljningsperioden på 42 patienter (7,9%) i TAC-armen och 30 patienter (5,8%) i FAC-armen.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Amenorré observerades vara pågående vid uppföljning hos 121 av de 202 patienterna som hade amenorré efter slutförd kemoterapi i studie TAX316.

I studie GEICAM 9805, rapporterades kvarstående amenorré under uppföljningstiden (median uppföljningstid på 10 år och 5 månader) och observerades vara pågående för 18 patienter (3,4%) i TAC-armen och 5 patienter (1,0%) i FAC-armen.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället

I studie TAX 316 observerades kvarstående perifera ödem hos 19 av de 119 patienterna som hade perifert ödem i TAC-armen och hos 4 patienter av 23 patienter med perifert ödem i FAC-armen.

I studie GEICAM 9805 observerades lymfödem vara kvarstående vid uppföljning hos 4 av de 5 patienterna i TAC-armen och hos 1 av 2 patienter i FAC-armen efter avslutad kemoterapibehandling, och var bestående efter uppföljningstiden (median uppföljningstid på 10 år och 5 månader) slut. Asteni observerades vara kvarstående vid inledning av uppföljningsperioden (median uppföljningstid på 10 år och 5 månader) och observerades vara pågående på 12 patienter (2,3%) i TAC-armen och 4 patienter (0,8%) i FAC-armen.

Akut leukemi / Myelodysplastiskt syndrom

Efter 10 års uppföljning i studie TAX316 hade akut leukemi rapporterats hos 4 av 744 TAC-patienter och hos 1 av 736 FAC-patienter. Myelodysplastiskt syndrom rapporterades hos 2 av 744 TAC-patienter och hos 1 av 736 FAC-patienter.

10 års uppföljning i studie GEICAM 9805 utvecklades akut leukemi hos 1 av 532 (0,2%) patienter i TAC-armen. Inga fall rapporterades hos patienter i FAC-armen. Inga patienter diagnosticerades med myelodysplastiskt syndrom i någon av behandlingsgrupperna.

Neutropena komplikationer

Nedanstående tabell visar att incidensen av Grad 4 neutropeni, febril neutropeni och neutropen infektion minskade hos patienter som erhöll primär G-CSF profylax efter att detta blev obligatoriskt i TAC-armen – GEICAM studien.

Neutropena komplikationer hos patienter som får TAC med eller utan primär G-CSF profylax (GEICAM 9805)

	Utan primär G-CSF profylax (n = 111) n (%)	Med primär G-CSF profylax (n = 421) n (%)
Neutropeni (Grad 4)	104 (93,7)	135 (32,1)
Febril neutropeni	28 (25,2)	23 (5,5)
Neutropen infektion	14 (12,6)	21 (5,0)
Neutropen infektion (Grad 3-4)	2 (1,8)	5 (1,2)

Tabell över biverkningar vid adenocarcinom i magsäcken för docetaxel 75 mg/m²-i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Neutropen infektion. Infektion (G3/4: 11,7%)	
Blodet och lymfsystemet	Anemi (G3/4: 20,9%); Neutropeni (G3/4: 83,2%); Trombocytopeni (G3/4: 8,8%); Febril neutropeni	
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner (G3/4: 1,7)	
Metabolism och nutrition	Anorexi (G3/4: 11,7%)	

Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 8,7%)	Yrsel (G3/4: 2,3%); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 1,3%)
Ögon		Ökat tårflöde (G3/4: 0%)
Öron och balansorgan		Nedsatt hörsel (G3/4: 0%)
Hjärtat		Arytmi (G3/4: 1,0%)
Magtarmkanalen	Diarré (G3/4: 19,7%); Illamående (G3/4: 16%); Stomatit (G3/4: 23,7%); Kräkning (G3/4: 14,3%)	Förstoppning (G3/4: 1,0 %); Gastrointestinal smärta (G3/4: 1,0%) Esofagit/dysfagi/odynofagi (G3/4: 0,7%)
Hud och subkutan vävnad	Alopeci (G3/4: 4,0%)	Utslag/klåda (G3/4: 0,7%); Nagelförändringar (G3/4: 0,7%); Hudexfoliering (G3/4: 0%)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Letargi (G3/4: 19,0%); Feber (G3/4: 2,3%); Vätskeretention (svår/livshotande: 1%)	

Beskrivning av utvalda biverkningar vid adenocarcinom i magsäcken för docetaxel 75 mg/m² i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil

Blodet och lymfsystemet

Febril neutropeni och neutropena infektioner förekom hos 17,2 respektive 13,5 % av patienterna oberoende av G-CSF användning. G-CSF användes som sekundär profylax för 19,3% av patienterna (10,7% av cyklerna). Febril neutropeni och neutropena infektioner förekom hos 12,1 respektive 3,4% av patienterna när de erhöll profylaktisk G-CSF, hos 15,6 respektive 12,9% av patienterna som inte erhöll profylaktisk G-CSF (se avsnitt 4.2).

Tabell över biverkningar vid huvud- halscancer för docetaxel 75 mg/m² i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil

- Induktionsbehandling med cytostatika följt av radioterapi (TAX 323)

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektion (G3/4: 6,3%); Neutropen infektion		
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)		Cancersmärta (G3/4:0,6%)	

Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G3/4: 76,3%); Anemi (G3/4: 9,2%); Trombocytopeni (G3/4: 5,2%)	Febril neutropeni	
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktioner (inga allvarliga)	
Metabolism och nutrition	Anorexi (G3/4: 0,6%)		
Centrala och perifera nervsystemet	Dysgeusi/Parosmi; Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 0,6%)	Yrsel	
Ögon		Ökat tårflöde; Konjunktivit	
Öron och balansorgan		Nedsatt hörsel	
Hjärtat:		Hjärtmuskelischemi (G3/4: 1,7%)	Arytmi (G3/4: 0,6%)
Blodkärl		Venösa sjukdomar (G3/4: 0,6%)	
Magtarmkanalen	Illamående (G3/4: 0,6%); Stomatit (G3/4: 4,4%); Diarré (G3/4: 2,9%); Kräkning (G3/4: 0,6%)	Förstoppning; Esofagit/dysfagit/odynofagi (G3/4: 0,6 %); Gastrointestinal smärta; Dyspepsi; Gastrointestinal blödning (G3/4: 0,6%)	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci (G3/4: 10,9%)	Utslag/klåda; Torr hud; Hudexfoliering (G3/4: 0,6%)	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi (G3/4: 0,6%)	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Letargi (G3/4: 3,4%); Pyrexia (G3/4: 0,6%); Vätskeretention; Ödem		
Undersökningar		Viktökning	

- Induktionsbehandling med cytostatika följt av kemoradioterapi (TAX 324)

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektion (G3/4: 3,6%);	Neutropen infektion	
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)		Cancersmärta (G3/4: 1,2%)	

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G3/4: 83,5%); Anemi (G3/4: 12,4%); Trombocytopeni (G3/4: 4,0%) Febril neutropeni		
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktioner
Metabolism och nutrition	Anorexi (G3/4: 12,0%)		
Centrala och perifera nervsystemet	Dysgeusi/Parosmi (G3/4: 0,4%); Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 1,2%);	Yrsel (G3/4: 2,0%); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0,4%)	
Ögon		Ökat tårflöde	Konjunktivit
Öron och balansorgan	Nedsatt hörsel (G3/4: 1,2%)		
Hjärtat:		Arytmi (G3/4: 2,0%)	Hjärtmuskelischemi
Blodkärl			Venösa sjukdomar
Magtarmkanalen	Illamående (G3/4: 13,9%); Stomatit (G3/4: 20,7%); Kräkning (G3/4: 8,4%) Diarré (G3/4: 6,8%); Esofagit/dysfagit/odynofagi (G3/4: 12,0%); Förstoppning (G3/4: 0,4%);	Dyspepsi (G3/4: 0,8%); Gastrointestinal smärta (G3/4: 1,2%); Gastrointestinal blödning (G3/4: 0,4%)	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci (G3/4: 4,0%); Utslag/klåda	Torr hud; Deskvamation	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi (G3/4: 0,4%)	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Letargi (G3/4: 4,0%); Pyrexia (G3/4: 3,6%); Vätskeretention (G3/4: 1,2%); Ödem (G3/4: 1,2%)		
Undersökningar	Viktnedgång		Viktökning

Erfarenheter efter marknadsföring:

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)

Fall av akut myeloid leukemi och myelodysplastiskt syndrom har rapporterats i samband med användning av docetaxel i kombination med andra kemoterapeutiska läkemedel och/eller strålningsbehandling.

Blodet och lymfsystemet

Benmärgssuppression och andra hematologiska biverkningar har rapporterats. Disseminerad intravaskulär koagulation (DIC), ofta i samband med sepsis eller multiorgansvikt har rapporterats.

Immunsystemet

Fall av anafylaktisk chock, i vissa fall dödlig har rapporterats.

Centrala och perifera nervsystemet

Sällsynta fall av krampanfall eller övergående medvetandeförlust har observerats vid administrering av docetaxel. Dessa reaktioner uppträder ibland under infusion av läkemedlet.

Ögon

Mycket sällsynta fall av övergående synrubbningar (blix, blinkljus, skotom) har rapporterats, vanligtvis uppträdande under infusion av läkemedlet och i samband med överkänslighetsreaktioner.

Dessa synrubbningar var reversibla vid avbrytande av infusionen.

Sällsynta fall av ökat tårflöde med eller utan konjunktivit har rapporterats, liksom fall av tårkanalstenos, vilket lett till besvär med alltför stora tår mängder. Fall av cystiskt makulaödem (CMO) har rapporterats hos patienter som behandlats med docetaxel.

Öron och balansorgan

Sällsynta fall av ototoxicitet, hörselsjukdomar och/eller hörselnedsättning har rapporterats.

Hjärtat

Sällsynta fall av myokardinfarkt har rapporterats.

Blodkärl

Venösa tromboemboliska händelser har rapporterats i sällsynta fall.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

ARDS («Acute Respiratory Distress Syndrome») och fall av interstitiell pneumoni/pneumonit, interstitiell lungsjukdom, lungfibros och andningssvikt, ibland dödlig har rapporterats i sällsynta fall.

Sällsynta fall av strålningsorsakad pneumonit har rapporterats hos patienter som erhållit samtidig strålbehandling.

Magtarmkanalen

Sällsynta fall av dehydrering orsakad av gastrointestinala besvär, gastrointestinal perforation, ischemisk kolit, kolit samt neutropen enterokolit har rapporterats. Sällsynta fall av tarmvred och intestinal obstruktion har rapporterats.

Lever och gallvägar

Mycket sällsynta fall av hepatit, ibland med dödlig utgång främst hos patienter som redan har störningar i leverfunktionen, har rapporterats.

Hud och subkutan vävnad

Mycket sällsynta fall av kutan lupus erythematosus och bullösa utslag som erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys har rapporterats vid behandling med docetaxel.

I vissa fall kan andra bidragande faktorer ha medverkat till utvecklingen av detta. Sklerodermiliknande förändringar som ofta föregås av perifera lymfödem har rapporterats vid behandling med docetaxel.

Fall av bestående alopeci (ingen känd frekvens) har rapporterats.

Njurar och urinvägar

Nedsatt njurfunktion och njursvikt har rapporterats. I cirka 20% av dessa fall fanns inga riskfaktorer för akut njursvikt såsom samtidigt nefrotoxiska läkemedel och gastrointestinala tillstånd.

Allmänna symtom och/eller symptom vid administrationsstället

Återuppträdande av lokal reaktion s k «radiation recall phenomenon» har rapporterats i sällsynta fall.

Vätskeretentionen har inte åtföljts av akuta episoder av oliguri eller hypotoni. Dehydrering och lungödem har rapporterats i sällsynta fall.

Metabolism och nutrition

Fall av elektrolytobalans har rapporterats. Fall av hyponatremi har rapporterats, främst i samband med dehydrering, kräkningar och pneumoni. Hypokalemi, hypomagnesemi och hypokalcemi observerades vanligtvis i samband med gastrointestinal påverkan och i synnerhet vid diarré.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V***.

4.9 Överdoser

Ett fåtal fall av överdosering har rapporterats. Det finns ingen känd antidot mot överdosering av docetaxel. I händelse av överdosering ska patienten övervakas vid specialistklinik och vitalfunktionerna noggrant monitoreras. I händelse av överdosering kan en ökning av biverkningar förväntas. De huvudsakliga förväntade komplikationerna vid överdosering utgörs av benmärgssuppression, perifer neurotoxicitet och mukositet. Vid fall av överdos bör patienten behandlas med G-CSF. Övriga lämpliga symptomatiska åtgärder vidtas vid behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Neoplastiska medel, växtalkaloider och andra naturprodukter, Taxaner, ATC-kod: L01CD02

Verkningsmekanism

Docetaxel är ett anticancer-medel som verkar genom att underlätta sammansättningen av tubulin till stabila mikrotubuli samt genom att hämma depolymerisationen, vilket leder till en uttalad minskning av fritt tubulin. Bindningen av docetaxel till mikrotubuli ändrar inte antalet protofilament i mikrotubuli.

Docetaxel har *in vitro* visats förstöra det mikrotubulära nätverk som är grundläggande för viktiga cellulära processer vid såväl mitos som i interfasa.

Farmakodynamiska effekter

Docetaxel befanns vara cytotoxiskt *in vitro* mot olika murina och humana tumörcellinjer samt mot ny-exciderade humana tumörceller i klonogena assays. Docetaxel uppnår höga intracellulära koncentrationer och finns kvar i cellerna under lång tid. Dessutom har docetaxel befunnits vara aktivt i flera, men inte alla, cellinjer som överuttrycker det s k p-glykoproteinet vilket kodas av den s k multidrogresistensgenen. *In vivo* är docetaxel oberoende av dosschema och har ett brett spektrum av antitumöraktivitet mot avancerade murina och humana tumörtransplantat.

Klinisk effekt och säkerhet

Bröstcancer

Docetaxel i kombination med doxorubicin och cyklofosamid: adjuvant behandling

Patienter med operabel nodpositiv bröstcancer (TAX 316)

Data från en öppen randomiserad multicenterstudie stödjer användning av docetaxel för adjuvant behandling av patienter med operabel nodpositiv bröstcancer och KPS \geq 80%, mellan 18 och 70 år. Efter stratifiering i enlighet med antalet positiva lymfnoder (1-3, 4+), randomiserades 1491 patienter att behandlas med antingen docetaxel 75 mg/m² administrerat 1 timme efter doxorubicin 50 mg/m² och

cyklofosfamid 500 mg/m² (TAC-armen) eller doxorubicin 50 mg/m² följt av fluorouracil 500 mg/m² och cyklofosfamid 500 mg/m² (FAC-armen). Båda behandlingarna administrerades var tredje vecka i 6 cykler. docetaxel administrerades som en 1-timmes infusion, övriga läkemedel gavs som intravenös bolusdos dag ett. G-CSF administrerades som en sekundär profylax till patienter som fick svår neutropeni (febril neutropeni, förlängd neutropeni eller infektion). Patienter i TAC-armen behandlades med antibiotika profylaktiskt, 500 mg ciprofloxacin peroralt två gånger dagligen i 10 dagar med start dag 5 i varje cykel eller motsvarande. I båda armarna, efter den sista cykeln i kemoterapi, behandlades patienter som hade positiva östrogen- och/eller progesteronreceptorer med 20 mg tamoxifen dagligen i upp till 5 år. Adjuvant strålningsterapi förskrevs i enlighet med de gällande riktlinjer hos deltagande institutioner. Strålningsterapi förskrevs till 69% av patienterna som behandlades med TAC och till 72% av patienterna som behandlades med FAC. Två interimanalyser och en final analys gjordes. Den första interimanalysen var planerad 3 år efter det datum då halva studiepopulationen var rekryterad. Den andra interimanalysen gjordes efter att totalt 400 fall av sjukdomsfri överlevnad (DFS) hade registrerats vilket gav en median uppföljningstid på 55 månader. Den finala analysen gjordes när alla patienter nått sitt 10-årsuppföljningsbesök (såvida de inte haft någon DFS-händelse eller hade följts upp tidigare). Sjukdomsfri överlevnad (DFS) var den primära effektendepunkten och total överlevnad (OS) var den sekundära effektendepunkten.

En final analys genomfördes med en aktuell medianuppföljning på 96 månader.

En signifikant längre sjukdomsfri överlevnad demonstrerades för TAC-armen jämfört med FAC-armen. Incidensen av återfall vid 10 år var reducerad hos patienter som behandlades med TAC jämfört med de patienter som behandlades med FAC (39% mot 45%) d v s en absolut riskreduktion med 6% (p = 0,0043). Total överlevnad vid 10 år var också signifikant ökad med TAC jämfört med FAC (76% mot 69%) d v s en absolut reduktion för risk att dö med 7% (p = 0,002). Eftersom fördelen som observerats hos patienter med 4+ noder inte var statistiskt signifikant vad gäller sjukdomsfri överlevnad (DFS) och total överlevnad (OS) är det positiva nytta/risk-förhållandet för TAC-behandlade patienter med 4+ noder inte fullt påvisat vid den finala analysen.

Som helhet visade studieresultatet på ett positivt nytta/risk förhållande för TAC jämfört med FAC.

Undergrupper av TAC-behandlade patienter analyserades med avseende på prospektivt definierat viktiga prognostiska faktorer:

Patientundergrupp	Antalet Patienter	Sjukdomsfri överlevnad			Total överlevnad		
		Hazard ratio*	95%CI	p =	Hazard ratio*	95%CI	p =
Antalet positiva noder							
Total	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

* ett hazard ratio på mindre än 1 antyder att TAC är associerat med en längre sjukdomsfri överlevnad och total överlevnad jämfört med FAC

Patienter med operabel nodnegativ bröstcancer som bedöms lämpliga att erhålla kemoterapi (GEICAM 9805)

Data från en öppen randomiserad multicenterstudie stöder användningen av docetaxel vid adjuvant behandling hos patienter med operabel nodnegativ bröstcancer och som är kandidater för kemoterapi. 1060 patienter randomiserades till att erhålla antingen docetaxel 75 mg/m² administrerat 1 timme efter doxorubicin 50 mg/m² och cyklofosfamid 500 mg/m² (539 patienter i TAC-armen) eller doxorubicin 50 mg/m² följt av fluorouracil 500 mg/m² och cyklofosfamid 500 mg/m² (521 patienter i FAC-armen) som adjuvant behandling vid operabel nodnegativ bröstcancer hos patienter med hög återfallsrisk enl. 1998 St. Gallen-kriterier (tumörstorlek >2 cm och/eller negativ ER och PR och/eller hög histologisk/nukleär grad (grad 2 till 3) och/eller ålder <35 år). Båda regimerna administrerades var tredje vecka i 6 cykler. Docetaxel administrerades som en 1-timmes infusion, alla övriga läkemedel gavs intravenöst på dag 1 var tredje vecka. Primär profylaktisk G-CSF blev obligatorisk i TAC-armen efter att 230 patienter randomiserats. Förekomsten av grad 4 neutropeni, febril neutropeni och neutropena infektioner minskade hos patienter som erhöll primär G-CSF profylax (se avsnitt 4.8). I båda armarna, efter den sista kemoterapicykeln, erhöll patienter med ER och/eller PgR + tumörer, tamoxifen 20 mg en gång dagligen i upp till 5 år.

Adjuvant strålbehandling administrerades enligt lokala riktlinjer vid de deltagande institutionerna och gavs till 57,3% av patienterna som fick TAC och 51,2% av patienterna som fick FAC.

En primär analys och en uppdaterad analys utfördes. Den primära analysen gjordes när alla patienter hade en uppföljning på mer än 5 år (median uppföljningstid på 77 månader). Den uppdaterade analysen utfördes då alla patienter nått sitt 10-års uppföljningsbesök (median uppföljningstid på 10 år och 5 månader) om de inte hade en sjukdomsfri överlevnad eller om kontakten förlorades med patienten före uppföljningsbesöket. Sjukdomsfri överlevnad (DFS) var det primära effektmåttet och total överlevnad (OS) var det sekundära effektmåttet.

Efter en medianuppföljningstid på 77 månader visades signifikant längre sjukdomsfri överlevnad för TAC-armen jämfört med FAC-armen. TAC-behandlade patienter hade en 32%-ig minskning av återfallsrisken jämfört med de som behandlades med FAC (hazard ratio = 0,68; 95% CI (0,49-0,93); p = 0,01). Vid median uppföljningstid på 10 år och 5 månader visade patienter behandlade i TAC-armen en 16,5%-ig minskning av återfallsrisken jämfört med de som behandlades med FAC (riskkvot = 0,84, 95% CI (0,65-1,08), p = 0,1646). Data från sjukdomsfri överlevnad var inte statistiskt signifikant men var fortfarande förknippad med en positiv utveckling till förmån för TAC.

Mediantiden för uppföljning var 77 månader, total överlevnad var längre i TAC-armen, i vilken TAC-behandlade patienter hade en 24%-ig minskning av risken att dö jämfört med FAC (hazard ratio = 0,76; 95% CI(0,46-1,26); p = 0,29). Fördelningen av total överlevnad skiljde sig dock inte signifikant åt mellan de två grupperna.

Vid median uppföljningstid på 10 år och 5 månader, visade TAC-behandlade patienter en 9%-ig minskning i risken för dödsfall jämfört med FAC-behandlade patienter (hazard ratio = 0,91, 95% CI (0,63-1,32). Vid tidpunkten för 8-års uppföljning var överlevnaden 93,7% i TAC-armen och 91,4% i FAC-armen och vid tidpunkten för 10-års uppföljning var överlevnaden 91,3% i TAC-armen och 89% i FAC-armen.

Det positiva nytta-risk-förhållandet för TAC jämfört med FAC var oförändrad.

Vid den primära analysen (median uppföljningstid på 77 månader) analyserades undergrupper av TAC-behandlade patienter med avseende på prospektivt definierade viktiga prognostiska faktorer: (se nedanstående tabell):

Analys av undergrupper - Adjuvant behandling hos patienter med nodnegativ bröstcancer (studie) ("Intent-to-treat"-analys)

Patientundergrupp	Antal patienter i TAC-gruppen	Sjukdomsfri överlevnad	
		Hazard ratio*	95% CI
Totalt	539	0,68	0,49-0,93
Ålderskategori 1			
<50 år	260	0,67	0,43-1,05
≥50 år	279	0,67	0,43-1,05
Ålderskategori 2			
<35 år	42	0,31	0,11-0,89
≥35 år	497	0,73	0,52-1,01
Hormonreceptor-status			
Negativ	195	0,7	0,45-1,1
Positiv	344	0,62	0,4-0,97
Tumörstorlek			
≤2 cm	285	0,69	0,43-1,1
>2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Histologisk grad			
Grad 1 (inkluderar icke-bedömd grad)	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
Menopausal status			
Premenopausal	285	0,64	0,40-1
Postmenopausal	254	0,72	0,47-1,12

*en hazard ratio (TAC/FAC) på mindre än 1 tyder på att TAC kan associeras med en längre sjukdomsfri överlevnad jämfört med FAC.

Undersökande analyser av undergrupper avseende sjukdomsfri överlevnad hos patienter som uppfyller 2009 St. Gallen kemoterapikriterier – (ITT population) utfördes och presenteras här nedan

	TAC	FAC	Hazard ratio (TAC/FAC)	
Undergrupper	(n=539)	(n=521)	(95% CI)	p-värde
Uppfyller relativ indikation för kemoterapi ^a				
Nej	18/214 (8,4%)	26/227 (11,5%)	0,796 (0,434 – 1,459)	0,4593
Ja	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0,606 (0,42 – 0,877)	0,0072

TAC = docetaxel, doxorubicin och cyklofosfamid

FAC = 5-fluorouracil, doxorubicin och cyklofosfamid

CI = konfidensintervall; ER = östrogenreceptor

ER = östrogenreceptor

PR = progesteronreceptor

^a ER/PR-negativ eller Grad 3 eller tumörstorlek >5 cm

Vid beräkning av hazard ratio användes "Cox proportional hazard model" med behandlingsgrupper som faktor.

Docetaxel Accord som monoterapi

Två randomiserade jämförande fas III studier har genomförts på patienter med metastaserad bröstcancer med terapivikt på behandling baserad på alkylerande medel (326 patienter) eller antracyclin (392 patienter). Rekommenderad dos och behandlingsregim (100 mg/m² docetaxel var tredje vecka) användes.

Hos patienter med terapivikt på efter behandling baserad på alkylerande medel jämfördes docetaxel med doxorubicin (75 mg/m² var tredje vecka). Utan att påverka överlevnadstid (15 månader för docetaxel jämfört med 14 månader för doxorubicin, p = 0,38) eller tid till progression (27 veckor för docetaxel jämfört med 23 veckor för doxorubicin, p = 0,54), var responsfrekvens högre (52% jämfört med 37%, p = 0,01) och tid till respons kortare (12 veckor jämfört med 23 veckor, p = 0,007) för docetaxel. Tre docetaxel-patienter (2%) avbröt behandlingen på grund av vätskeretention, medan 15 doxorubicin-patienter (9%) avbröt behandlingen på grund av hjärttoxicitet (tre fall av dödlig kronisk hjärtinsufficiens).

Hos patienter med terapivikt på efter behandling baserad på antracyclin jämfördes docetaxel med kombinationen mitomycin C och vinblastin (12 mg/m² var sjätte vecka respektive 6 mg/m² var tredje vecka). Behandling med docetaxel gav en högre responsfrekvens (33% jämfört med 12%, p < 0,0001), en förlängd tid till progression (19 veckor jämfört med 11 veckor, p = 0,0004) och en förlängd överlevnadstid (11 månader jämfört med 9 månader, p = 0,01).

Under dessa två fas III studier var docetaxels säkerhetsprofil i överensstämmelse med den som sågs i fas II studierna (se avsnitt 4.8).

En öppen randomiserad multicenterstudie fas III har genomförts med docetaxel som monoterapi jämfört mot paklitaxel för behandling av avancerad bröstcancer hos patienter vars tidigare cytostatikabehandling bör ha inkluderat ett antracyklinpreparat. Totalt 449 patienter randomiserades till att få antingen docetaxel som monoterapi 100 mg/m² som en 1-timmars infusion eller paklitaxel 175 mg/m² som en 3-timmars infusion. Båda behandlingsregimerna administrerades var tredje vecka. Utan att påverka primär ”endpoint” eller ”overall response rate” (32% jämfört med 25%, p = 0,10), förlängde docetaxel mediantiden till progression (24,6 veckor jämfört med 15,6 veckor, p < 0,01) och median överlevnad (15,3 månader jämfört med 12,7 månader, p = 0,03). Fler grad 3/4 biverkningar observerades för docetaxel som monoterapi (55,4%) jämfört med paklitaxel (23,0%).

Docetaxel i kombination med doxorubicin

En stor randomiserad fas III-studie, inkluderande 429 tidigare obehandlade patienter med metastaserande sjukdom, har genomförts med doxorubicin (50 mg/m²) i kombination med docetaxel (75 mg/m²) (AT-arm) jämfört med doxorubicin (60 mg/m²) i kombination med cyklofosfamid (600 mg/m²) (AC-arm). Båda behandlingarna gavs dag 1 var tredje vecka.

- Tiden till progression (TTP) var signifikant längre för AT-armen jämfört med AC-armen, p = 0,0138. Median TTP var 37,3 veckor (95% CI: 33,4 - 42,1) för AT-armen och 31,9 veckor (95% CI: 27,4 - 36,0) för AC-armen.
- Overall response rate (ORR) var signifikant högre för AT-armen jämfört med AC-armen, p = 0,009. ORR var 59,3% (95% CI: 52,8 - 65,9) för AT-armen jämfört med 46,5% (95% CI: 39,8 - 53,2) för AC-armen.

I denna studie visade AT-armen en högre incidens av uttalad neutropeni (90% mot 68,6%), febril neutropeni (33,3% mot 10%), infektion (8% mot 2,4%) diarré (7,5% mot 1,4%), asteni (8,5% mot 2,4%) och smärta (2,8% mot 0%) jämfört med AC-armen. Å andra sidan visade AC-armen en högre incidens av uttalad anemi (15,8% mot 8,5%) än AT-armen samt en högre incidens av allvarlig hjärttoxicitet: hjärtsvikt (3,8% mot 2,8%), absolut LVEF sänkning ≥ 20% (13,1% mot 6,1%), absolut LVEF sänkning ≥ 30% (6,2% mot 1,1%). Behandlingsrelaterad död inträffade i AT-armen för 1 patient (hjärtsvikt) och i AC-armen dog 4 patienter (1 patient till följd av septisk chock och 3 till följd av hjärtsvikt).

Livskvalitet utvärderat med hjälp av EORTC frågeformulär var jämförbart och stabilt i både armarna under behandling samt uppföljning.

Docetaxel i kombination med trastuzumab

Docetaxel i kombination med trastuzumab har studerats för behandling av patienter med metastaserad bröstcancer vilkas tumörer överuttrycker HER2 och som tidigare inte fått kemoterapi mot metastaserad sjukdom. 186 patienter randomiserades för behandling med docetaxel (100 mg/m²) med eller utan trastuzumab; 60% av patienterna behandlades innan med antracyklinbaserad adjuvant kemoterapi. Docetaxel plus trastuzumab var effektivt hos patienterna oavsett om de hade erhållit adjuvant antracyklinbehandling eller ej. Den huvudsakliga testmetoden för att bestämma HER2-positivitet i den pivotala studien var immunohistokemi (IHC). En minoritet av patienterna testades med fluorescence *in-situ* hybridisering (FISH). I den här studien hade 87% av patienterna en sjukdom som var IHC3+ och 95% av de inkluderade patienterna som var IHC3+ och/eller FISH-positiva. Resultat på effekt sammanfattas i följande tabell:

Parameter	Docetaxel plus trastuzumab ¹	Docetaxel ¹
	n = 92	n = 94
Svarsfrekvens (95% CI)	61% (50-71)	34% (24-25)

Median varaktighet av respons (månader) (95% CI)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
Median TTP (månader) 95% CI	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Median överlevnad (månader) (95% CI)	30,5 ² (26,8-ne)	22,1 ² (17,6-28,9)

TTP=tid till progression, ”ne” indikerar att ett värde ej kunnat beräknas eller uppnås.

¹Komplett analysset (intent-to-treat)

²Beräknad medianöverlevnad

Docetaxel i kombination med capecitabin

Data från en multicenter, randomiserad, kontrollerad fas III-studie stödjer användningen av docetaxel i kombination med capecitabin för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer som sviktat på cytostatikabehandling, inklusive ett antracyklinpreparat. I denna kliniska studie randomiserades 255 patienter till behandling med docetaxel (75 mg/m² som en intravenös infusion under en timme var tredje vecka) och capecitabin (1250 mg/m² 2 gånger dagligen i två veckor följt av en veckas viloperiod). 256 patienter randomiserades till behandling enbart med docetaxel (100 mg/m² som en intravenös infusion under en timme var tredje vecka). Överlevnaden var längre i den grupp som erhölet kombinationen docetaxel + capecitabin (p = 0,0126). Medianöverlevnaden var 442 dagar (docetaxel + capecitabin) jämfört med 352 dagar (docetaxel enbart). De totala objektiva respons-frekvenserna i den totala randomiserade populationen (bedömning av prövare) var 41,6% (docetaxel + capecitabin) jämfört med 29,7% (enbart docetaxel); p = 0,0058. Tiden till progression var längre i den grupp som erhölet kombinationen docetaxel + capecitabin (p < 0,0001). Mediantiden till progression var 186 dagar (docetaxel + capecitabin) jämfört med 128 dagar (docetaxel enbart).

Icke-småcellig lungcancer

Patienter som tidigare behandlats med cytostatika med eller utan strålbehandling

I en fas III-studie på tidigare behandlade patienter var tid till progress (12,3 veckor jämfört med 7 veckor) och totalöverlevnad signifikant längre för docetaxel 75 mg/ m² jämfört med bästa understödjande behandling. Överlevnadstid efter 1 år var också signifikant längre i docetaxelgruppen (40%) jämfört med bästa understödjande behandling (16%). Det förekom mindre användning av morfinanalgetika (p < 0,01), icke-morfinanalgetika (p < 0,01), annan sjukdomsrelaterad medicinering (p = 0,06) och strålbehandling (p < 0,01) hos patienter som behandlats med docetaxel 75 mg/m² jämfört med de som erhölet bästa understödjande behandling.

Overall response rate var 6,8% hos evaluerbara patienter och median för responsduration var 26,1 veckor.

Docetaxel i kombination med platinamedel hos patienter som tidigare inte behandlats med kemoterapi

I en fas III-studie randomiserades 1218 patienter med icke resektabel stadium IIIB eller IV icke-småcellig lungcancer, med KPS 70% eller högre och som ej behandlats med cytostatika för denna sjukdom, till antingen docetaxel (T) 75 mg/m² som en en-timmes infusion omedelbart följt av cisplatin (Cis) 75 mg/m² under 30-60 minuter var tredje vecka (TCis), docetaxel 75 mg/m² som en entimmes infusion i kombination med karboplatin (AUC 6 mg/ml.min) under 30-60 minuter var tredje vecka eller vinorelbin (V) 25 mg/m² administrerat under 6-10 minuter dag 1, 8, 15, 22 följt av cisplatin 100 mg/m² administrerat dag 1 utprepat var fjärde vecka (VCis).

Överlevnadsdata, mediantid till progression och responsfrekvens för två av studiens armar illustreras i följande tabell:

	TCis n = 408	VCis n = 404	Statistisk analys
Överlevnad (primär end-point): Medianöverlevnad (månader)	11,3	10,1	Hazard ratio: 1,222 [97,2% CI: 0,937; 1,342]* Skillnad i behandling: 5,4% [95% CI: -1,1; 12,0] Skillnad i behandling: 6,2% [95% CI: 0,2; 12,3]
1-års överlevnad (%)	46	41	
2-års överlevnad (%)	21	14	
Mediantid till progression (veckor):	22,0	23,0	Hazard ratio: 1,032 [95% CI: 0,876; 1,216]
Total responsfrekvens (%):	31,6	24,5	Skillnad i behandling: 7,1% [95% CI: 0,7; 13,5]

*: Korrigerad för multipeljämförelser och rättad för stratifieringsfaktorer (sjukdomsstadium och region för behandling) baserat på utvärderad patientpopulation.

Sekundära end-points inkluderade smärtförändring, global skattning av livskvalitet (QoL) genom EuroQoL-5D (EQ5D), Lung Cancer Symptom Scale (LCSS) och förändringar i Karnosky performance status. Resultat från dessa end-points stödde resultaten från analysen av den primära end-pointen.

För kombinationen docetaxel och karboplatin kunde varken jämförbar eller non-inferior effekt bevisas jämfört med referensbehandlingen kombination VCis.

Prostatacancer

Säkerheten och effekten av docetaxel i kombination med prednison eller prednisolon hos patienter med hormonrefraktär metastaserande prostatacancer utvärderades i en randomiserad multicenter fas III studie. Totalt 1006 patienter med KPS \geq 60 randomiserades till följande behandlingsgrupper:

- Docetaxel 75 mg/m² var tredje vecka i 10 cykler.
- Docetaxel 30 mg/m² varje vecka under de 5 första veckorna i en 6 veckors-cykel i 5 cykler.
- Mitoxantron 12 mg/m² var tredje vecka i 10 cykler.

Alla 3 kurer administrerades kontinuerligt i kombination med 5 mg prednison eller prednisolon två gånger dagligen.

Patienter som erhöll docetaxel var tredje vecka visade en signifikant längre total överlevnad jämfört med de som behandlades med mitoxantron. Ökningen i överlevnad som noterades i den veckovisa docetaxelarmen var inte statistiskt signifikant jämfört med mitoxantron-kontrollarmen. Endpoints för effekt för docetaxel-armarna jämfört med kontrollarmen sammanfattas i följande tabell:

<i>Endpoint</i>	<i>Docetaxel var tredje vecka</i>	<i>Docetaxel varje vecka</i>	<i>Mitoxantron var tredje vecka</i>
<i>Antalet patienter</i>	335	334	337
<i>Överlevnad i median (månader)</i>	18,9	17,4	16,5
<i>95% CI</i>	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
<i>Hazard ratio</i>	0,761	0,912	--
<i>95% CI</i>	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
<i>p-värde[†]*</i>	0,0094	0,3624	--
<i>Antalet patienter</i>	291	282	300
<i>PSA** svarsfrekvens (%)</i>	45,4	47,9	31,7
<i>95% CI</i>	(39,5-51,3)	(41,9-53,9)	(26,4-37,3)
<i>p-värde*</i>	0,0005	<0,0001	--
<i>Antalet patienter</i>	153	154	157
<i>Smärta svarsfrekvens (%)</i>	34,6	31,2	21,7
<i>95% CI</i>	(27,1-42,7)	(24,0-39,1)	(15,5-28,9)
<i>p-värde*</i>	0,0107	0,0798	--
<i>Antalet patienter</i>	141	134	137
<i>Tumör svarsfrekvens (%)</i>	12,1	8,2	6,6
<i>95% CI</i>	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
<i>p-värde*</i>	0,1112	0,5853	--

[†] Log rank test (stratifierad)

*Tröskel för statistisk signifikans = 0,0175

**PSA: prostataspecifikt antigen

Docetaxel varje vecka visade en något bättre säkerhetsprofil än docetaxel var 3:e vecka. Hos vissa patienter är det möjligen en fördel att dosera docetaxel varje vecka.

Inga statistiska skillnader observerades mellan behandlingsgrupperna med avseende på livskvalitet.

Magsäckscancer av adenocarcinomtyp

En multicenter, öppen, randomiserad studie genomfördes för att utvärdera säkerheten och effektiviteten av docetaxel för behandling av patienter med metastaserande adenocarcinom i ventrikeln, inklusive adenocarcinom i den gastroesofagala övergången, vilken inte behandlats med cytostatika för metastaserande sjukdom tidigare. Totalt behandlades 445 patienter med KPS > 70 med antingen docetaxel (T) (75 mg/m² dag 1) i kombination med cisplatin (C) (75 mg/m² dag 1) och 5-fluorouracil (F) (750 mg/m² per dag under 5 dagar) eller cisplatin (C) (100 mg/m² dag 1) och 5-fluorouracil (F) (1000 mg/m² per dag under 5 dagar). Behandlingscykelns längd var 3 veckor för TCF armen och 4 veckor för CF armen. Medianantalet cykler som administrerades per patient var 6 (med en spridning på 1-16) för TCF armen jämfört med 4 (med en spridning på 1-12) för CF armen. Tid till progression (TTP) var primär end-point. Risken för progression reducerades med 32,1% och associerades med en signifikant längre TTP (p = 0,0004) med fördel för TCF armen.

Totalöverlevnaden var också signifikant längre (p = 0,0201) med fördel för TCF armen med en minskning av mortalitetsrisken med 22,7%. Effekt resultaten summeras i tabellen nedan:

Effekt av docetaxel vid behandling av patienter med magsäckscancer av adenocarcinomtyp

Endpoint	TCF n = 221	CF n = 224
Median TTP (månader) (95% CI)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Hazard ratio (95% CI) *p-värde	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	
Median överlevnad (månader) (95% CI)	9,2 (8,38-10,58)	8,6 (7,16-9,46)
2-års uppskattning (%)	18,4	8,8
Hazard ratio (95% CI) *p-värde	1,293 (1,041-1,606) 0,0201	
Total responsfrekvens (Komplett remission + partiell remission) (CR+PR) (%)	36,7	25,4
p-värde	0,0106	
Sjukdomsprogress (%)	16,7	25,9

*Icke-stratifierat logrank test

Subgrupps analyser över ålder, kön och ras visade konsekvent fördel för TCF armen jämfört med CF armen.

En uppdaterad överlevnadsanalys som genomfördes med en median uppföljningstid på 41,6 månader visade inte längre någon statistisk signifikant skillnad, dock alltid med fördel för TCF regimen och visade att fördelen med TCF jämfört med CF tydligt kan observeras mellan 18-30 månaders uppföljning.

Resultatet av studier på livskvalitet och kliniska vinster indikerar generellt konsekvent förbättring i TCF armen. Patienter som behandlats med TCF behövde längre tid för att nå 5% definitiv försämring av global hälsostatus i QLQ-C30 frågeformuläret ($p = 0,0121$) och en längre tid till definitiv försämring av Karnofsky prestationsförmåga ($p = 0,0088$) jämfört med patienter som behandlats med CF.

Huvud- och halscancer

- Induktionsbehandling med cytostatika följt av radioterapi (TAX323)
Säkerheten och effekten av docetaxel vid induktionsbehandling av patienter med avancerad skivepitelcancer i huvud-halsregionen utvärderades i en fas III, multicenter, öppen, randomiserad studie (TAX323). I denna studie randomiserades 358 patienter med inoperabel lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud-halsregionen med WHO utförande status 0 eller 1 till en av de två behandlingsarmarna. Patienter i docetaxelarmen erhöll docetaxel (T) 75 mg/m² följt av cisplatin (P) 75 mg/m² följt av 5-fluorouracil (F) 750 mg/m² dagligen som en kontinuerlig infusion i 5 dagar. Denna regim administrerades var tredje vecka i 4 cykler varvid i alla fall minsta respons ($\geq 25\%$ reduktion i uppmätt tvådimensionell tumörstorlek) observerades efter 2 cykler. Vid slutet av cytostatikabehandling, med ett minsta intervall om 4 veckor och ett maximalt intervall om 7 veckor, erhöll patienter vars sjukdom inte var progredierande radioterapi (RT) enligt lokala behandlingsrekommendationer i 7 veckor. Patienter i den jämförande armen erhöll cisplatin (P) 100 mg/m² följt av 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m² dagligen i 5 dagar. Denna regim administrerades var tredje vecka i 4 cykler varvid i alla fall minsta respons ($\geq 25\%$ reduktion i uppmätt tvådimensionell tumörstorlek) observerades efter 2 cykler. Vid slutet av cytostatikabehandling, med ett minsta intervall om 4 veckor och ett maximalt intervall om 7 veckor, erhöll patienter vars sjukdom inte var progredierande radioterapi (RT) enligt lokala behandlingsrekommendationer i 7 veckor (PF/RT). Lokalregionala behandlingar med strålning gavs antingen med konventionellt fraktioneringsmönster (1,8-2,0 Gy en gång dagligen, 5 dagar i veckan i en total dos av 66 till 70 Gy), eller i en accelererad/hyperfraktionerad strålningsregim (två gånger dagligen,

med ett minimalt interfraktions intervall på 6 timmar, 5 dagar i veckan). Totalt 70 Gy rekommenderades i accelererade regimer och 74 Gy för hyperfraktionerade behandlingsscheman. Kirurgiskt avlägsnande var tillåtet efter cytostatika, före eller efter radioterapi. Patienter i TPF behandlingsarmen erhöll antibiotika som profylax med 500 mg ciprofloxacin givet peroralt två gånger dagligen i 10 dagar med början på dag 5 av varje cykel, eller motsvarande. Den primära endpointen, progressionsfri överlevnad (PFS), var signifikant längre i TPF behandlingsarmen jämfört med PF behandlingsarmen, $p = 0,0042$ (median PFS: 11,4 jämfört med 8,3 månader) med en total median uppföljningstid på 33,7 månader. Median total överlevnad var också signifikant längre i TPF behandlingsarmen jämfört med PF behandlingsarmen (median OS: 18,6 jämfört med 14,5 månader) med en 28% riskreduktion av mortalitet, $p = 0,0128$. Resultat på effekt presenteras i tabell nedan:

Effekt av docetaxel i induktionsbehandling av patienter med lokal inoperabel avancerad skivepitelcancer i huvud-halsregionen (intent-to-treat analys)

Endpoint	Docetaxel+ Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Median progressionsfri överlevnad (månader) (95% CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Justerad hazard ratio (95% CI) *p-värde	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Median överlevnad (månader) (95% CI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Hazard ratio (95% CI) **p- värde	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
Bästa totalt svar på kemoterapi (%) (95% CI) ***p- värde	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
	0,006	
Bästa totalt svar på studiebehandling [kemoterapi +/- radioterapi] (%) (95%CI) ***p- värde	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
	0,006	
Median varaktighet på respons av kemoterapi ± radioterapi (månader) (95% CI)	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
Hazard ratio (95% CI) **p- värde	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

Hazardratio mindre än 1 innebär fördel för docetaxel + cisplatin + 5-FU

*Cox-modell (justering för primärtumör, kliniskt stadium T och N samt PSWHO)

**Log-ranktest

***Chitvåtest

Livskvalitetsparametrar

Patienter som behandlades med TPF fick signifikant förbättrat globalt hälsoreultat jämfört med de som behandlats med PF ($p = 0,01$, enligt EORTC QLQ-C30 skalan).

Kliniska fördelsparametrar

Prestationsstatusskalan, för huvud och hals (PSS-HN) sub-skala designad att mäta språkförståelse, förmåga att äta offentligt, normalitet av diet, var signifikant till fördel för TPF jämfört med PF. Mediantid till första försämringen av WHO utförande status var signifikant längre i TPF behandlingsarmen jämfört med PF. Smärtintensitetsskalan förbättrades under behandling i båda grupperna vilket indikerar adekvat smärtbehandling.

- Induktionsbehandling med cytostatika följt av kemoradioterapi (TAX324)

Säkerheten och effekten av docetaxel vid induktionsbehandling av patienter med lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud-halsregionen utvärderades i en fas III, multicenter, öppen, randomiserad studie (TAX323). I denna studie randomiserades 501 patienter med lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud-halsregionen med WHO utförande status 0 eller 1 till en av de två behandlingsarmarna. Studiepopulationen bestod av patienter med kirurgiskt icke resektabel sjukdom, patienter med låg sannolikhet att botas med kirurgi och patienter med möjlighet till organpreservation. Effekt- och säkerhetsutvärderingen inriktades endast på överlevnads endpoints och framgången med organbevarande togs inte upp formellt. Patienter i docetaxelarmen erhöll docetaxel (T) 75 mg/m² som intravenös infusion dag 1 följt av cisplatin (P) 100 mg/m² administrerat som en 30-minuters till 3-timmars intravenös infusion, följt av kontinuerlig intravenös infusion med 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m²/dag från dag 1 till dag 4. Cyklerna upprepades var tredje vecka i 3 cykler. Alla patienter vars sjukdom inte progredierade erhöll kemoradioterapi enligt protokollet (TPF/CRT). Patienter i den jämförande armen erhöll cisplatin (P) 100 mg/m² som en 30-minuters till 3-timmars intravenös infusion dag 1 följt av den kontinuerliga intravenösa infusionen med 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m²/dag från dag 1 till dag 5. Cyklerna upprepades var tredje vecka i 3 cykler. Alla patienter som inte hade progressiv sjukdom erhöll kemoradioterapi enligt protokollet (TPF/CRT). Patienter i båda behandlingsarmarna erhöll kemoradioterapi i 7 veckor efter induktionscytostatikabehandling med minsta intervall på 3 veckor och inte senare än 8 veckor efter start av den senaste cykeln (dag 22 till dag 56 av senaste cykeln). Under radioterapi gavs carboplatin (AUC 1,5) varje vecka som en 1-timmars intravenös infusion, maximalt 7 doser. Strålning gavs med en fraktion dagligen (2 Gy en gång dagligen, 5 dagar i veckan i 7 veckor i en total dos av 70-72 Gy). Kirurgi i det primära sjukdomsområdet och/eller hals kan övervägas när som helst efter avslutad kemoradioterapi. Alla patienter i docetaxelarmen av studien erhöll antibiotika som profylax. Den primära effekt endpointen i denna studie, total överlevnad, var signifikant längre (log-rank test, p = 0,0058) med docetaxelregimen jämfört med PF (median OS: 70,6 jämfört med 30,1 månader), med en 30% riskreduktion av mortalitet jämfört med PF (hazard ratio (HR) = 0,70, 95% konfidensintervall (CI) = 0,54-0,90) med en total median follow up tid på 41,9 månader. Sekundär endpoint, PFS, visade en 29% riskreduktion av progression eller död och en 22 månaders förbättring i median PFS (35,5 månader för TPF och 13,1 för PF). Detta var också statistiskt signifikant med en HR på 0,71; 95% CI 0,56-0,90; log-rank test p = 0,004. Resultat av effekt presenteras i tabell nedan:

Effekt av docetaxel i induktionsbehandling av patienter med lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud-halsregionen (intent-to-treat analys)

Endpoint	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Median total överlevnad (månader) (95% CI)	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
Hazard ratio: (95% CI) *p-värde	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Median PFS (månader) (95% CI)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6 - 20,2)
Hazard ratio: (95% CI) **p-värde	0,71 (0,56 – 0,90) 0,004	
Bästa totalt svar (CR + PR) på kemoterapi (%) (95% CI) ***p-värde	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
	0,070	
Bästa totalt svar (CR + PR) på studiebehandling [kemoterapi +/- radioterapi] (%) (95%CI)	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)

***p-värde

0.209

Hazard ratio mindre än 1 innebär fördel docetaxel + cisplatin + fluorouracil

*ojusterat log-rank test

**ojusterat log-rank test, inte justerat för multipla jämförelser

***Chi square test, inte justerat för multipla jämförelser

NA-ej relevant

Pediatrik population

Den Europeiska läkemedelsmyndigheten har bortsett från kravet att insända resultat från studier med Docetaxel hos alla undergrupper av barn vid bröstcancer, icke-småcellig lungcancer, prostatacancer, magsäckscancer och huvud-halscancer som inte inkluderar typ II och III lågt differentierad nasofaryngeal cancer (se avsnitt 4.2 för information om användning hos barn).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Docetaxels farmakokinetik har utvärderats i fas-I-studier på cancerpatienter efter tillförsel av 20-115 mg/m². Den farmakokinetiska profilen för docetaxel är oberoende av dos och kan beskrivas med en farmakokinetisk tre-kompartiment modell med halveringstider för α , β och γ -fasen på 4 minuter, 36 minuter respektive 11,1 timmar. Den sena fasen beror delvis på en relativt långsam återdistribution av docetaxel från perifera kompartment.

Distribution

Efter administrering av en dos av 100 mg/m² under en en-timmes infusion erhöles en maximal plasmakoncentration av 3,7 μ g/ml med ett motsvarande AUC-värde på 4,6 h. μ g/ml. Medelvärden för totalkroppsclearance och för distributionsvolym vid steady state var 21 liter/timme/m² respektive 113 liter. Variabiliteten mellan patienter avseende totalkroppsclearance var ca 50%. Docetaxels proteinbindningsgrad är mer än 95%.

Elimination

En studie med ¹⁴C-märkt docetaxel har genomförts på tre cancerpatienter. Docetaxel eliminerades både i urin och faeces efter cytokrom P450-medierad oxidativ metabolism av tert-butyl-ester-gruppen. Inom sju dagar utsöndras via urin och via faeces ca 6% respektive ca 75% av den administrerade radioaktiviteten. Ca 80% av radioaktiviteten som återfinns i faeces utsöndras under de första 48 timmarna i form av en huvudmetabolit samt tre andra metaboliter och mycket små mängder av oförändrat läkemedel. Metaboliterna är inaktiva.

Särskilda patientgrupper

Ålder och kön

En populationsfarmakokinetisk analys har genomförts med docetaxel på 577 patienter. De farmakokinetiska parametrar som kunde beräknas med hjälp av modellen låg mycket nära de värden som erhållits från fas-I-studier. Docetaxels farmakokinetik ändras inte av patientens ålder eller kön.

Nedsatt leverfunktion

Hos ett litet antal patienter (n = 23) med klinisk-kemiska data som pekar på lätt till måttlig leverfunktionsnedsättning (ASAT, ALAT \geq 1,5 gånger övre normalvärdesgränsen associerat med alkaliska fosfataser \geq 2,5 gånger övre normalvärdesgränsen), var totalclearance sänkt med i medeltal 27% (se avsnitt 4.2).

Vätskeretention

Docetaxel clearance var inte förändrat hos patienter med mild till måttlig vätskeretention. Inga data finns tillgängliga för patienter med svår vätskeretention.

Kombinationsbehandling

Doxorubicin

Docetaxel påverkar inte clearance av doxorubicin och plasmanivåerna av doxorubicinol (en doxorubicinmetabolit) när preparaten ges i kombination. Farmakokinetiken för docetaxel, doxorubicin och cyklofosfamid påverkades inte vid samtidig administrering.

Capecitabin

Fas I studier för utvärdering av effekten av capecitabin på docetaxels farmakokinetik eller omvänt visade ingen effekt av capecitabin på docetaxels farmakokinetik (C_{max} och AUC) och ingen effekt av docetaxel på capecitabins huvudmetabolit 5-DFURs farmakokinetik.

Cisplatin

Clearance av docetaxel vid kombinationsbehandling med cisplatin liknade den clearance som observerats vid monoterapi. Den farmakokinetiska profilen för cisplatin vid administration strax efter docetaxel infusion liknade den profil som observerats med cisplatin i monoterapi.

Cisplatin och 5-fluorouracil

Den kombinerade administrationen av docetaxel, cisplatin och 5-fluorouracil hos 12 patienter med solida tumörer påverkade inte farmakokinetiken för varje enskilt läkemedel.

Prednison och dexametason

Effekten av prednison på docetaxels farmakokinetik vid samtidig standardpremedicinering med dexametason har studerats hos 42 patienter.

Prednison

Ingen effekt av prednison har observerats på docetaxels farmakokinetik.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Karcinogeniciteten hos docetaxel har inte studerats.

Docetaxel har visat sig vara mutagent *in vitro* i mikrokärntest och i kromosomaberrationstest i CHO-K1-celler och *in vivo* i mikrokärntest på mus men uppvisar inte mutagenicitet i Ames test eller i CHO/HGPRT genmutationsassay. Resultaten överensstämmer med den farmakologiska aktiviteten hos docetaxel.

Biverkningar på testis observerade vid toxicitetsstudier på gnagare antyder att docetaxel kan skada fertiliteten hos män.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Polysorbat 80
Etanol vattenfri
Citronsyra vattenfri

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

2 år

Efter öppnandet av injektionsflaskan

Varje injektionsflaska är för engångsbruk och ska användas omedelbart efter öppnandet. Om den inte används på en gång är förvaringstid och förvaringsförhållanden användarens ansvar.

När man tillsatt det i infusionspåsen

Ur en mikrobiologisk synvinkel måste spädning ske under kontrollerade och aseptiska förhållanden och läkemedlet ska användas omedelbart. Om det inte används på en gång är förvaringstid och förvaringsförhållandena användarens ansvar.

När det enligt rekommendationen är tillsatt i infusionspåsen är docetaxel infusionslösning stabil under 6 timmar om det förvaras vid högst 25 °C. Det bör användas inom 6 timmar (inklusive en timmes infusionstid). Infusionslösningen får inte kopplas till infusionssetet i mer än 8 timmar vid 25 °C.

Dessutom har fysikalisk och kemisk stabilitet under användning, för infusion beredd enligt rekommendation, visats i påsar (ej PVC) upp till 48 timmar vid förvaring mellan 2 °C-8 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst +25°C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

För förvaringsanvisningar för utspädd produkt, se avsnitt 6.3

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

Genomskinlig injektionsflaska av typ 1 glas med gummipropp av fluorplast (etylentetrafluoroetylen) och aluminiumförslutning och en orange lättöppnad kapsyl innehållande 1 ml av koncentratet.

Docetaxel Accord 80 mg/4 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

Genomskinlig injektionsflaska av typ 1 glas med gummipropp av fluorplast (etylentetrafluoroetylen) och aluminiumförslutning och en röd lättöppnad kapsyl innehållande 4 ml av koncentratet.

Docetaxel Accord 160 mg/8 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

Genomskinlig injektionsflaska av typ 1 glas med gummipropp av fluorplast (etylentetrafluoroetylen) och aluminiumförslutning och en röd lättöppnad kapsyl innehållande 8 ml av koncentratet.

Varje kartong innehåller en injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Docetaxel är ett cytotoxiskt läkemedel mot cancer och liksom för andra potentiellt toxiska föreningar ska försiktighet iakttagas när Docetaxel Accord-lösningar bereds och hanteras. Användning av handskar rekommenderas.

Om Docetaxel Accord infusionskoncentrat eller infusionslösning kommer i kontakt med huden, tvätta omedelbart noggrant med tvål och vatten. Om Docetaxel Accord infusionskoncentrat eller infusionslösning kommer i kontakt med slemhinnor, skölj omedelbart och noggrant med rikliga mängder vatten.

Förberedelse för intravenös administrering

Förberedelse av infusionslösningen

ANVÄND INTE andra läkemedel som innehåller docetaxel bestående av 2 injektionsflaskor (koncentrat och spädningsvätska) med detta läkemedel (vilket endast innehåller 1 injektionsflaska med koncentrat. Docetaxel Accord 20 mg/1 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning kräver INGEN föregående spädning med spädningsvätska och är klart att tillsätta till infusionslösningen.

Varje injektionsflaska är för engångsbruk och bör användas omgående.

Om injektionsflaskorna förvarats i kylskåp, tag ut det antal kartonger med Docetaxel Accord koncentrat till infusionsvätska som behövs ur kylskåpet och låt stå i en temperatur vid högst 25°C i 5 minuter.

Mer än en flaska med Docetaxel Accord koncentrat till infusionsvätska, lösning kan behövas för att få ut önskad dos för en patient. Drag aseptiskt upp den mängd som behövs från Docetaxel Accord koncentrat till infusionsvätska, lösning med en graderad.

I Docetaxel Accord 20 mg/1 ml injektionsflaska är koncentrationen av docetaxel 20 mg/ml.

Den volym Docetaxel Accord koncentrat till infusionsvätska som behövs injiceras som en engångsinjektion i en 250 ml infusionspåse innehållande antingen 5%-ig glukoslösning eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) infusionsvätska, lösning.

Om en större dos än 190 mg docetaxel krävs används en större volym infusionsvätska så att en koncentration av 0,74 mg/ml docetaxel inte överskrids.

Blanda infusionslösningen genom att rotera infusionspåsen för hand.

Infusionslösningen i infusionspåsen ska användas inom 6 timmar vid temperatur vid högst 25 °C inkluderat en timmes infusionstid hos patienten.

Liksom med alla parenterala produkter ska Docetaxel Accord infusionslösning inspekteras visuellt innan den används. Lösningar som innehåller fällning ska kasseras.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar

Docetaxel infusionslösning är övermättad och kan därför kristalliseras över tiden. Om kristaller uppträder ska lösningen inte längre användas och ska kasseras.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare Limited
Sage House
319, Pinner Road
North Harrow
Middlesex HA1 4HF
Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/769/001
EU/1/12/769/002
EU/1/12/769/003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22 Maj 2012
Datum för den senaste förnyelsen: 23 februari 2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida <http://www.ema.europa.eu/>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Accord Healthcare Ltd.
Ground Floor
Sage House
319 Pinner road
North Harrow, Middlesex HA1 4HF
Storbritannien

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (Se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- ***Riskhanteringsplan***

Ej relevant.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

docetaxel

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje ml koncentrat innehåller 20 mg docetaxel.

En injektionsflaska med 1 ml koncentrat innehåller 20 mg docetaxel.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: polysorbat 80, vattenfri etanol (se bipacksedeln för ytterligare information) och vattenfri citronsyra.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

OBSERVERA: Klar att tillsätta till infusionslösning.

Intravenös användning

Läs bipacksedeln före användning

Injektionsflaska för engångsbruk

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÅR NÖDVÄNDIGT

CYTOSTATIKUM

8. UTGÅNGSDATUM

EXP:

Utgångsdatum för infusionspåsen: se bipacksedeln.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst +25°C.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Accord Healthcare Limited
Sage house, 319 Pinner Road
North Harrow, Middlesex HA1 4HF
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/769/001

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

ETIKETT FÖR INJEKTIONSFLASKA /

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml sterilt koncentrat
docetaxel
Intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. MÄNGDANGIVELSE UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

CYTOSTATIKUM

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Docetaxel Accord 80 mg/ 4ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.
docetaxel

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje ml koncentrat innehåller 20 mg docetaxel.
En injektionsflaska med 4 ml koncentrat innehåller 80 mg docetaxel.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: polysorbat 80, vattenfri etanol (se bipacksedeln för ytterligare information) och vattenfri citronsyra.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

OBSERVERA: Klar att tillsätta till infusionslösning.

Intravenös användning
Läs bipacksedeln före användning
Injektionsflaska för engångsbruk

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

CYTOSTATIKUM

8. UTGÅNGSDATUM

EXP:
Utgångsdatum för infusionspåsen: se bipacksedeln.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst +25°C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Accord Healthcare Limited
Sage house, 319 Pinner Road
North Harrow, Middlesex HA1 4HF
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/769/002

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

ETIKETT FÖR INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Docetaxel Accord 80 mg/ 4 ml sterilt koncentrat

docetaxel

Intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. MÄNGDANGIVELSE UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

CYTOSTATIKUM

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Docetaxel Accord 160 mg/ 8ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.
docetaxel

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje ml koncentrat innehåller 20 mg docetaxel.
En injektionsflaska med 8 ml koncentrat innehåller 160 mg docetaxel.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: polysorbat 80, vattenfri etanol (se bipacksedeln för ytterligare information) och vattenfri citronsyra.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

OBSERVERA: Klar att tillsätta till infusionslösning.

Intravenös användning
Läs bipacksedeln före användning
Injektionsflaska för engångsbruk

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

CYTOSTATIKUM

8. UTGÅNGSDATUM

EXP:
Utgångsdatum för infusionspåsen: se bipacksedeln.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst +25°C.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Accord Healthcare Limited
Sage house, 319 Pinner Road
North Harrow, Middlesex HA1 4HF
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/769/003

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBECKNING - TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING - I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT FÖR INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Docetaxel Accord 160 mg/ 8 ml sterilt koncentrat
docetaxel
Intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. MÄNGDANGIVELSE UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

CYTOSTATIKUM

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: information till användaren
Docetaxel Accord 20 mg/ 1ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
Docetaxel Accord 80 mg/ 4 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
Docetaxel Accord 160 mg/ 8 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
docetaxel

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Docetaxel Accord är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Docetaxel Accord
3. Hur du använder Docetaxel Accord
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Docetaxel Accord ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Docetaxel Accord är och vad det används för

Namnet på detta läkemedel är Docetaxel Accord. Det generiska namnet är docetaxel. Docetaxel är en substans som har sitt ursprung i barren från idegranen. Docetaxel hör till gruppen anticancerläkemedel som kallas taxoider.

Din läkare har ordinerat Docetaxel Accord för behandling av bröstcancer, speciella former av lungcancer (icke-småcellig lungcancer), prostatacancer, magsäckscancer eller huvud- halscancer:

- Vid behandling av långt framskriden bröstcancer kan docetaxel ges antingen för sig själv eller i kombination med doxorubicin eller trastuzumab eller capecitabin.
- Vid behandling av bröstcancer i tidigt skede med eller utan lymfkörtelengagemang kan Docetaxel ges i kombination med doxorubicin och cyklofosamid.
- Vid behandling av lungcancer kan docetaxel ges antingen för sig själv eller i kombination med cisplatin.
- Vid behandling av prostatacancer ges docetaxel i kombination med prednison eller prednisolon.
- Vid behandling av magsäckscancer ges docetaxel i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil.
- Vid behandling av huvud- halscancer ges docetaxel i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil

2. Vad du behöver veta innan du använder DOCETAXEL ACCORD

Du ska inte ordineras Docetaxel Accord:

- om du är allergisk mot docetaxel eller något annat innehållsämne i detta läkemedel.
- om antalet vita blodkroppar är för lågt.
- om du har en allvarlig leversjukdom.

Varningar och försiktighet

Före varje behandling med Docetaxel Accord, kommer blodprover att tas på dig för att kontrollera om du har tillräckligt med blodkroppar och tillräcklig leverfunktion för att få Docetaxel Accord. Vid rubbning av antalet vita blodkroppar kan du få feber eller infektioner.

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du har synproblem. Vid fall av synproblem, speciellt dimsyn, ska du omedelbart låta undersöka dina ögon och din syn.

Om du utvecklar akuta eller får förvärrade problem med lungorna (feber, andnöd eller hosta), berätta omedelbart för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Läkaren kan välja att avsluta din behandling omedelbart.

Du kommer att förmedicineras med en oral kortikosteroid (intas via munnen) såsom dexametason dagen före Docetaxel Accord-behandlingen. Kortisontabletterna kommer du att ta ytterligare 1 eller 2 dagar efter behandlingsdagen med Docetaxel Accord för att minimera risken för vissa biverkningar som kan uppkomma efter Docetaxel Accord-infusionen, särskilt allergiska reaktioner och vätskeansamling (svullnad av händer, fötter, ben eller viktökning).

Under din behandling kan du eventuellt få andra läkemedel för att upprätthålla mängden av dina blodkroppar.

Docetaxel Accord innehåller alkohol. Tala med din läkare om du har alkoholmissbruk, epilepsi eller försämrad leverfunktion. Se också avsnitt Docetaxel Accord innehåller etanol (alkohol) nedan.

Andra läkemedel och Docetaxel Accord

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana för att Docetaxel Accord eller den andra medicinen kanske inte verkar så bra som förväntat och för att det är mer troligt att du får en biverkan.

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid eller ammar, tror du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Docetaxel Accord får INTE ges under graviditet såvida inte din läkare uttryckligen har ordinerat det.

Du får inte bli gravid under behandlingen med detta läkemedel och ska använda ett tillförlitligt preventivmedel under behandlingen eftersom docetaxel kan vara skadligt för det ofödda barnet. Om du skulle bli gravid under docetaxel-behandlingen måste du omedelbart informera din läkare.

Om du är man och behandlas med docetaxel, råds du till att inte skaffa barn under och upp till 6 månader efter behandlingen och att söka rådgivning angående bevarande av sperma innan behandling eftersom docetaxel kan påverka den manliga fertiliteten.

Du får inte amma under tiden du behandlas med docetaxel.

Körförmåga och användning av maskiner:

Inga studier på förmågan att köra eller hantera maskiner har utförts.

Docetaxel Accord innehåller etanol (alkohol)

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml innehåller:

50 vol% vattenfri etanol (alkohol), d.v.s. upp till 395 mg vattenfri etanol per injektionsflaska, motsvarande 10 ml öl eller 4 ml vin per injektionsflaska.

Docetaxel Accord 80 mg/4 ml innehåller:

50 vol% vattenfri etanol (alkohol), d.v.s. upp till 1,58 g vattenfri etanol per injektionsflaska, motsvarande 40 ml öl eller 17 ml vin per injektionsflaska.

Docetaxel Accord 160 mg/8 ml innehåller

50 vol% vattenfri etanol (alkohol), d.v.s. upp till 3,16 g vattenfri etanol per injektionsflaska, motsvarande 80 ml öl eller 33 ml vin per injektionsflaska.

Skadligt för personer som lider av alkoholism.

Ska tas med i beräkningen om du är gravid eller ammar, när det gäller barn och högriskgrupper såsom patienter med leversjukdom eller epilepsi.

Mängden alkohol i detta läkemedel kan påverka det centrala nervsystemet (den del av nervsystemet som består av hjärnan och ryggmärgen).

Mängden alkohol i detta läkemedel kan påverka effekten av andra läkemedel.

Mängden alkohol i detta läkemedel kan försämra din förmåga att köra bil eller använda maskiner.

3. Hur du använder Docetaxel Accord

Docetaxel Accord kommer att ges till dig av sjukvårdspersonal.

Rekommenderad dos

Dosen kommer att bero på din vikt och ditt allmäntillstånd. Din läkare kommer att räkna ut din kroppsytta i kvadratmeter (m²) och fastställer vilken dos du ska få.

Administreringsätt och administreringsväg

Docetaxel Accord kommer att ges som en infusion i en av dina vener (intravenös användning). Infusionen kommer att pågå i ungefär en timme, och ges på sjukhuset.

Administreringsintervall

Vanligtvis ges Docetaxel Accord-infusionen en gång var tredje vecka.

Din läkare kan ändra dos och doseringsintervall beroende på hur dina blodprover är, hur du mår och hur du reagerar på Docetaxel Accord-behandlingen. Informera din läkare speciellt om du får diarré, sår i munnen, känselbortfall eller stickningar, feber och ge dina blodprovresultat till läkaren. Sådan information hjälper läkaren att besluta om dosen behöver sänkas. Om du har några ytterligare frågor om användningen av detta läkemedel, fråga din behandlande läkare eller sjukhusapotekets personal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Din läkare kommer att diskutera dessa med dig och förklara de potentiella riskerna och nyttan med behandlingen för dig.

De vanligaste rapporterade biverkningarna av docetaxel när det används för sig själv är: minskning av antalet röda blodkroppar eller vita blodkroppar, håravfall, illamående, kräkning, sår i munnen, diarré och trötthet.

Om du får docetaxel i kombination med andra cytostatiska medel, kan svårighetsgraden av biverkningarna öka.

Under pågående behandling på sjukhuset kan följande allergiska reaktioner (kan drabba fler än 1 av 10 personer) inträffa:

- rodnad i ansiktet, hudreaktioner, klåda
- tyngdkänsla över bröstet, andningssvårigheter
- feber eller frossa
- ryggvärk
- lågt blodtryck.

Flera allvarliga reaktioner kan inträffa.

Ditt allmäntillstånd kommer att övervakas noggrant under behandlingen av sjukhusets personal. Meddela personalen omedelbart om du märker någon av dessa reaktioner.

Mellan infusionerna med docetaxel kan följande inträffa och frekvensen kan variera mellan givna kombinationer av läkemedel:

Mycket vanliga (kan drabba fler än 1 av 10 personer):

- Infektioner, minskning i antal röda blodkroppar (anemi) eller vita blodkroppar (vilka är viktiga för att bekämpa infektioner) och trombocyter
- feber: om detta sker måste du omedelbart kontakta din läkare
- allergiska reaktioner som beskrivs ovan
- aptitlöshet (anorexi)
- sömnlöshet
- domningskänsla eller myrkrypningar eller smärta i leder eller muskler
- huvudvärk
- smakförändring
- inflammation i ögat eller ökat tårflöde
- svullnad orsakad av bristfälligt lymfdränage
- andfåddhet
- nästäppa; inflammation av hals och näsa; hosta
- näsblod
- sår i munnen
- orolig mage inklusive illamående, kräkningar och diarré, förstoppning
- magsmärta
- matsmältningsbesvär
- håravfall: normal hårväxt bör i de flesta fall återkomma. I vissa fall (ingen känd frekvens) har bestående håravfall observerats
- rodnad och svullnad av handflator och fotsulor, vilket kan orsaka hudfjällning (detta kan även inträffa på armarna, i ansiktet eller på kroppen)
- förändring i färgen på dina naglar och eventuell påföljande nagelavlossning
- muskelsmärta eller värk; ryggvärk eller skelettsmärta
- menstruationsrubbnings
- svullnad av händer, fötter, ben
- trötthet; eller influensaliknande symtom
- viktökning eller viktminskning.

Vanliga (kan drabba upp till 1 av 10 personer):

- svampinfektion i munnen
- uttorkning
- yrsel
- nedsatt hörsel
- sänkt blodtryck; oregelbunden eller ökad hjärtrytm
- hjärtsvikt
- inflammation i matstrupen
- muntorrhet

- sväljsvårigheter eller sväljningssmärter
- ökad blödningsbenägenhet
- förhöjda leverenzymvärden (därför behovet av regelbundna blodprovskontroller).

Mindre vanliga (kan drabba upp till 1 av 100 personer):

- svimning
- hudreaktioner, kärlväggsinflammation och svullnad lokalt vid insticksstället
- inflammation i tjocktarmen; tunntarmen; perforering av tarmen
- blodpropp.

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):

- interstitiell lungsjukdom (inflammation i lungorna som orsakar hosta och andningssvårigheter. Inflammation i lungorna kan också utvecklas när docetaxelbehandling ges med radioterapi).
- pneumoni (lunginflammation)
- lungfibros (ärrbildning och förtjockning i lungorna med andnöd)
- dimsyn på grund av svullnad i ögats näthinna (cystiskt makulaödem)
- minskad halt av natrium, kalium, magnesium och /eller kalcium i blodet (störningar i elektrolytbalansen).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V***. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Docetaxel Accord ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på ytterkartongen och på injektionsflaskans etikett efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst +25 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Använd injektionsflaskan omedelbart efter öppnandet. Om den inte används på en gång, är förvaringstid och förvaringsförhållanden användarens ansvar.

Ur en mikrobiologisk synvinkel måste spädning ske under kontrollerade och aseptiska förhållanden.

Använd läkemedlet omedelbart efter att det tillsatts till infusionspåsen. Om det inte används på en gång, är förvaringstid och förvaringsförhållanden användarens ansvar, och bör inte vara längre än 6 timmar vid temperatur vid högst 25 °C inkluderat en timmes infusionstid.

Fysikalisk och kemisk stabilitet under användning, för infusion beredd enligt rekommendation, visats i påsar (ej PVC) upp till 48 timmar vid förvaring mellan 2 °C –8 °C.

Bered infusionslösningen enligt rekommendation. Infusionslösningen får inte kopplas till infusionssetet i mer än 8 timmar vid 25 °C.

Docetaxel infusionslösning är övermättad och kan därför kristalliseras över tiden. Om kristaller uppträder ska lösningen inte längre användas och ska kasseras.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Vad Docetaxel Accord innehåller:

- Den aktiva substansen är docetaxel (som trihydrat). En ml av koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 20 mg docetaxel.
- En injektionsflaska med 1 ml koncentrat innehållande 20 mg docetaxel.
- En injektionsflaska med 4 ml koncentrat innehållande 80 mg docetaxel.
- En injektionsflaska med 8 ml koncentrat innehållande 160 mg docetaxel.
-
- Övriga innehållsämnen är polysorbit 80, vattenfri etanol (se avsnitt 2) och vattenfri citronsyra.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlek:

Docetaxel Accord koncentrat för infusionsvätska, lösning är en klar blekt gul till gul-brun lösning.

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml tillhandahålls i en 5 ml glasflaska med en gummipropp av fluorplast och aluminiumförslutning och en orange lättöppnad kapsyl.

Docetaxel Accord 80 mg/4 ml tillhandahålls i en 5 ml glasflaska med en gummipropp av fluorplast och aluminiumförslutning och en röd lättöppnad kapsyl.

Docetaxel Accord 160 mg/4 ml tillhandahålls i en 10 ml glasflaska med en gummipropp av fluorplast och aluminiumförslutning och en röd lättöppnad kapsyl.

Varje kartong innehåller en injektionsflaska med 1 ml koncentrat.

Varje kartong innehåller en injektionsflaska med 4 ml koncentrat.

Varje kartong innehåller en injektionsflaska med 8 ml koncentrat.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare:

Accord Healthcare Limited
Sage House
319, Pinner Road
North Harrow, Middlesex HA1 4HF
Storbritannien

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida <http://www.ema.europa.eu/>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal

BEREDNINGSANVISNING FÖR DOCETAXEL ACCORD KONCENTRAT TILL INFUSIONSVÄTSKA, LÖSNING

Det är viktigt att du läser igenom hela denna text innan du påbörjar beredningen av Docetaxel Accord infusionslösning.

Rekommendationer för en säker hantering:

Docetaxel är ett cytotoxiskt läkemedel och liksom för andra potentiellt toxiska föreningar ska försiktighet iakttagas när lösningar bereds och hanteras. Användning av handskar rekommenderas.

Om Docetaxel Accord infusionskoncentrat eller infusionsvätska kommer i kontakt med huden, tvätta omedelbart noggrant med tvål och vatten. Om det kommer i kontakt med slemhinnor, skölj omedelbart och noggrant med rikliga mängder vatten.

Förberedelse för intravenös administrering

Förberedelse av infusionslösning

ANVÄND INTE andra läkemedel som innehåller docetaxel bestående av 2 injektionsflaskor (koncentrat och spädningsvätska) med detta läkemedel (Docetaxel Accord 20 mg/1 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning vilket endast innehåller 1 injektionsflaska).

ANVÄND INTE andra läkemedel som innehåller docetaxel bestående av 2 injektionsflaskor (koncentrat och spädningsvätska) med detta läkemedel (Docetaxel Accord 80 mg/4 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning vilket endast innehåller 1 injektionsflaska).

ANVÄND INTE andra läkemedel som innehåller docetaxel bestående av 2 injektionsflaskor (koncentrat och spädningsvätska) med detta läkemedel (Docetaxel Accord 160 mg/8 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning vilket endast innehåller 1 injektionsflaska).

Docetaxel Accord koncentrat till infusionsvätska, lösning kräver INGEN föregående spädning med spädningsvätska och är klart att tillsätta till infusionslösningen.

- Varje injektionsflaska är för engångsbruk och bör användas omgående efter öppnandet. Om det inte används på en gång, är förvaringstid och förvaringsförhållanden användarens ansvar. Mer än en injektionsflaska med koncentrat till infusionsvätska, lösning kan behövas för att få ut önskad dos för en patient. Till exempel, en dos på 140 mg docetaxel kräver 7 ml docetaxel koncentrat till infusionsvätska, lösning.
- Drag aseptiskt upp den mängd koncentrat till infusionsvätska, lösning som behövs med en graderad spruta.

I Docetaxel Accord injektionsflaska är koncentrationen av docetaxel 20 mg/ml.

- Injicera sedan som en engångsinjektion i en 250 ml infusionspåse innehållande antingen 5%-ig glukoslösning eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) infusionsvätska, lösning. Om en större dos än 190 mg docetaxel krävs används en större volym infusionsvätska så att en koncentration av 0,74 mg/ml docetaxel inte överskrider.
- Blanda infusionslösningen genom att rotera infusionspåsen för hand.
- Ur en mikrobiologisk synvinkel måste spädning ske under kontrollerade och aseptiska förhållanden och infusionslösningen måste användas omedelbart. Om den inte används på en gång är förvaringstid och förvaringsförhållanden användarens ansvar. När det enligt rekommendationen är tillsatt i infusionspåsen är docetaxel

infusionslösning stabil under 6 timmar om det förvaras vid högst 25 °C. Det bör användas inom 6 timmar (inklusive en timmes infusionstid). Dessutom har fysikalisk och kemisk stabilitet under användning, för infusion beredd enligt rekommendation, visats i påsar (ej PVC) upp till 48 timmar vid förvaring mellan 2–8 °C.

Docetaxel infusionslösning är övermättad och kan därför kristalliseras över tiden. Om kristaller uppträder ska lösningen inte längre användas och ska kasseras.

- Liksom med alla parenterala produkter ska infusionslösningen inspekteras visuellt innan de används. Lösningar som innehåller fällning ska kasseras.

Kassering:

Allt material som har använts för spädning och administrering ska behandlas som riskavfall och hanteras enligt gällande rutiner för dylikt. Läkemedel ska inte kastas i avloppet. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.