

BILAG I
PRODUKTRESUME

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Taxespira 20 mg/1 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Taxespira 80 mg/4 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Taxespira 120 mg/6 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml koncentrat indeholder 20 mg docetaxel (som trihydrat).

20 mg/1 ml

Et hætteglas med 1 ml koncentrat indeholder 20 mg docetaxel.

80 mg/4 ml

Et hætteglas med 4 ml koncentrat indeholder 80 mg docetaxel.

120 mg/6 ml

Et hætteglas med 6 ml koncentrat indeholder 120 mg docetaxel.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

20 mg/1 ml

Hvert hætteglas med 1 ml koncentrat indeholder 0,5 ml vandfri ethanol (395 mg).

80 mg/4 ml

Hvert hætteglas med 4 ml koncentrat indeholder 2 ml vandfri ethanol (1580 mg).

120 mg/6 ml

Hvert hætteglas med 6 ml koncentrat indeholder 3 ml vandfri ethanol (2370 mg).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Koncentratet er en svagt gul til brun-gul opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Brystkræft

Taxespira i kombination med doxorubicin og cyclophosphamid er indiceret til adjuverende behandling af patienter med:

- operabel, lymfeknude-positiv brystkræft
- operabel, lymfeknude-negativ brystkræft

For patienter med operabel lymfeknude-negativ brystkræft bør adjuverende behandling begrænses til patienter egnet til at få kemoterapi ifølge etablerede nationale kriterier for primær behandling af tidlig brystkræft (se pkt. 5.1).

Taxespira i kombination med doxorubicin er indiceret til behandling af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft, som ikke tidligere har fået kemoterapi mod denne tilstand.

Taxespira monoterapi er indiceret til behandling af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft efter behandlingssvigt af kemoterapi. I tidligere kemoterapi skal anthracyclin eller et alkylende stof have været anvendt.

Taxespira i kombination med trastuzumab er indiceret til behandling af patienter med metastatisk brystkræft, som har HER2-positive tumorer, og som ikke tidligere har fået kemoterapi mod metastatisk sygdom.

Taxespira i kombination med capecitabin er indiceret til behandling af patienter med lokal fremskreden eller metastatisk brystkræft efter svigt af cytotoxisk kemoterapi. Tidligere behandling skal have omfattet et anthracyclin.

Ikke-småcellet lungekræft

Taxespira er indiceret til behandling af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft efter behandlingssvigt af kemoterapi.

Taxespira i kombination med cisplatin er indiceret til behandling af patienter med inoperabel lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft hos patienter, der ikke tidligere har fået kemoterapi mod denne tilstand.

Prostatakræft

Taxespira i kombination med prednison eller prednisolon er indiceret til behandling af patienter med hormonrefraktær metastatisk prostatakræft.

Gastrisk adenokarcinom

Taxespira i kombination med cisplatin og 5-fluoruracil er indiceret til behandling af patienter med metastatisk gastrisk adenokarcinom, inklusive adenokarcinom i den gastroøsofageale forbindelse, som ikke tidligere har fået kemoterapi mod metastatisk sygdom.

Hoved- og halskræft

Taxespira i kombination med cisplatin og 5-fluoruracil er indiceret til indledende behandling af patienter med inoperable, lokale, fremskredne skællede celle-carcinoma i hoved og hals.

4.2 Dosering og administration

Anvendelse af docetaxel bør begrænses til afdelinger, der er specialiserede i administration af cytostatika og docetaxel bør kun gives under supervision af en speciallæge i onkologi (se pkt. 6.6).

Anbefalet dosis

Medmindre det er kontraindiceret, kan der til brystkræft, ikke-småcellet lungekræft, gastrisk samt hoved- og halskræft gives et peroralt kortikosteroid som præmedicinering, eksempelvis dexamethason 16 mg pr. dag (f.eks. 8 mg 2 gange daglig). Præmedicineringsregimen gives i 3 dage startende 1 dag før docetaxel-administration (se pkt. 4.4). G-CSF (granulocytkoloni-stimulerende faktor) kan anvendes profylaktisk for at formindske risikoen for hæmatologisk toksicitet.

Ved prostatakræft er det anbefalede præmedicineringsregimen, på grund af den samtidige behandling med prednison eller prednisolon, oral dexamethason 8 mg 12 timer, 3 timer og 1 time før docetaxel-infusion (se pkt. 4.4).

Docetaxel indgives som en 1-times infusion hver 3. uge.

Brystkræft

Den anbefalede docetaxel-dosis til adjuverende behandling af operabel lymfeknude-positiv og lymfeknude-negativ brystkræft er 75 mg/m² hver 3. uge i 6 perioder, administreret 1 time efter

doxorubicin 50 mg/m² og cyclophosphamid 500 mg/m² (TAC-regimen) (se også: Dosisjustering under behandling).

Til behandling af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft er den anbefalede dosis docetaxel i monoterapi 100 mg/m². Som førstebehandling indgives 75 mg/m² docetaxel i kombinationsbehandling med doxorubicin (50 mg/m²).

I kombination med trastuzumab er den anbefalede dosis af docetaxel 100 mg/m² hver 3. uge med en ugentlig administration af trastuzumab. I pivotalstudiet blev den initiale docetaxel-infusion givet dagen efter den første dosis trastuzumab. Den efterfølgende docetaxel-dosis blev givet umiddelbart efter ophør af trastuzumab-infusionen, hvis trastuzumab-infusionen var veltolereret. Vedrørende trastuzumab-dosis og -administration, se produktresumé for trastuzumab.

I kombination med capecitabin er den anbefalede docetaxel-dosis 75 mg/m² hver 3. uge kombineret med capecitabin 1250 mg/m² to gange dagligt (inden for 30 minutter efter et måltid) i 2 uger efterfulgt af en uges pause. For beregning af capecitabin-dosis i overensstemmelse med legemsoverflade se capecitabin-produktresuméet.

Ikke-småcellet lungekræft

For patienter der ikke tidligere er behandlet med kemoterapi, der behandles for ikke-småcellet lungekræft, er den anbefalede dosis af docetaxel 75 mg/m², straks efterfulgt af cisplatin 75 mg/m² givet over 30-60 minutter. For behandling efter forudgående svigt af platinbaseret kemoterapi, er den anbefalede dosis 75 mg/m² givet som enkeltstof.

Prostatakræft

Den anbefalede dosis af docetaxel er 75 mg/m². Prednison eller prednisolon 5 mg 2 gange dagligt gives kontinuerligt (se pkt.5.1).

Gastrisk adenokarcinom

Den anbefalede dosis af docetaxel er 75 mg/m² som en 1-times infusion, efterfulgt af cisplatin 75 mg/m², som en 1-3-timers infusion (begge kun på dag 1), efterfulgt af 5-fluoruracil 750 mg/m² pr. dag, givet som en 24-timers kontinuerlig infusion i 5 dage, med start efter endt cisplatin-infusion. Behandlingen gentages hver 3. uge. Patienterne præmedicineres med antiemetika og passende hydrering til administration af cisplatin. Man bør anvende profylaktisk G-CSF for at nedsætte risikoen for hæmatologisk toksicitet (se også "Dosisjustering under behandling").

Hoved- og halskræft

Patienter skal præmedicineres med antiemetika og hydreres passende (før og efter cisplatin administration). Profylaktisk G-CSF kan anvendes til at nedsættes risikoen for hæmatologiske toksiciteter. Alle patienter på den docetaxel-indeholdende arm af TAX 323 og TAX 324 studierne modtog profylaktisk antibiotika.

- Induktionskemoterapi efterfulgt af strålebehandling (TAX 323)
Til den indledende behandling af inoperabel, lokalt fremskredne pladecellecarcinom i hoved og hals (SCCHN) er den anbefalede dosis docetaxel 75 mg/m² som en 1-times infusion efterfulgt af 1 times infusion med cisplatin 75 mg/m² på dag 1, efterfulgt af 5-fluoruracil som en kontinuerlig infusion på 750 mg/m² pr. dag i fem dage. Dette regimen administreres hver 3. uge i 4 cyklusser. Efter kemoterapi bør patienterne have strålebehandling.
- Induktionskemoterapi efterfulgt af kemo-strålebehandling (TAX 324)
Til den indledende behandling af patienter med lokalt fremskreden pladecellecarcinom i hoved og hals (SCCHN) (ikke muligt at resektare, lav sandsynlighed for kirurgisk helbredelse samt med bevarelse af organer som mål) er den anbefalede dosis docetaxel 75 mg/m² som en 1-times intravenøs infusion på dag 1, efterfulgt af cisplatin 100 mg/m² administreret som en 30 minutter til 3 timers infusion, efterfulgt af 5-fluoruracil 1000 mg/m² som en kontinuerlig infusion fra dag

1 til dag 4. Dette regimen administreres hver 3. uge i 3 cyklusser. Efter kemoterapi bør patienterne have kemo-strålebehandling.

Ved dosismodifikation af cisplatin og 5-fluoruracil henvises der til de tilsvarende produktresuméer.

Dosisjustering under behandling

Generelt

Docetaxel bør gives, hvis neutrofiltallet er ≥ 1.500 celler/mm³.

I de følgende tilfælde bør dosis af docetaxel reduceres fra 100 mg/m² til 75 mg/m² og/eller fra 75 mg/m² til 60 mg/m²: Hos patienter, som under docetaxel-behandling har haft enten febril neutropeni, neutrofiltal < 500 celler/mm³ i mere end en uge, alvorlige eller kumulative reaktioner eller alvorlig perifer neuropati. Hvis patienten fortsætter med at få disse reaktioner ved 60 mg/m², bør behandlingen stoppes.

Adjuverende behandling til brystkræft

Primær G-CSF-profylakse bør overvejes til patienter, som får docetaxel-, doxorubicin- og cyclophosphamid- (TAC)-adjuverende behandling for brystkræft. Patienter, som får febril neutropeni og/eller neutropenisk infektion, bør have deres docetaxel-dosis reduceret til 60 mg/m² i alle efterfølgende cykler (se pkt. 4.4 og 4.8). Patienter, som får grad 3- eller 4-stomatitis, bør have deres dosis reduceret til 60 mg/m².

I kombination med cisplatin

I de følgende tilfælde bør docetaxel-dosis reduceres til 65 mg/m² i de følgende behandlingsrunder: 1) hos patienter med en initialdosis på 75 mg/m² docetaxel i kombination med cisplatin, som har en minimumsblodpladeværdi under den tidligere behandlingsrunde på < 25000 celler/mm³, 2) hos patienter, der får febril neutropeni, 3) hos patienter, med alvorlig, ikke-hæmatologisk toksicitet. Se det relevante produktresumé vedrørende justering af cisplatin-dosis.

I kombination med capecitabin

- Se det relevante produktresumé vedrørende justering af capecitabin-dosis.
- Hos patienter, der første gang udvikler grad 2-toksicitet, der vedvarer til tidspunktet for den næste behandling med docetaxel/capecitabin, skal behandlingen udsættes, indtil toksiciteten er grad 0-1, og derefter genoptages som 100 % af den oprindelige dosis.
- For patienter, der for anden gang udvikler grad 2-toksicitet eller første gang grad 3-toksicitet, skal behandlingen udsættes, indtil grad 0-1 nås. Derefter genoptages behandlingen med docetaxel 55 mg/m². Denne fremgangsmåde gælder, uanset hvor patienten befinder sig.
- Ved ethvert efterfølgende tegn på toksicitet eller grad 4-toksiciteter seponeres docetaxel-behandlingen.

Se trastuzumabs produktresumé vedrørende justering af trastuzumab-dosis.

I kombination med cisplatin og 5-fluorouracil

Docetaxel-dosis bør reduceres fra 75 til 60 mg/m², hvis der trods anvendelse af G-CSF opstår: 1) febril neutropeni, 2) prolongeret neutropeni eller 3) neutropenisk infektion. I tilfælde af efterfølgende episoder med kompliceret neutropeni bør dosis af docetaxel reduceres fra 60 mg/m² til 45 mg/m². I tilfælde af grad 4-trombocytopeni bør dosis af docetaxel reduceres fra 75 mg/m² til 60 mg/m². Patienterne bør ikke genbehandles med efterfølgende cyklusser af docetaxel, før neutrofil-tallet gendannes til et niveau på > 1.500 celler/mm³, og blodplader gendannes til et niveau på > 100.000 celler/mm³. Behandlingen skal afbrydes, hvis disse toksiciteter varer ved (se pkt. 4.4).

De anbefalede dosismodifikationer ved toksiciteter hos patienter, der er behandlet med docetaxel i kombination med cisplatin og 5-fluoruracil (5-FU):

Toksicitet	Dosisjustering
------------	----------------

Diarré grad 3	Første episode: Reducer 5-FU-dosis med 20 %. Anden episode: Reducer så docetaxel-dosis med 20 %.
Diarré grad 4	Første episode: Reducer docetaxel- og 5-FU-dosis med 20 %. Anden episode: Afbryd behandlingen.
Stomatitis/mucositis grad 3	Første episode: Reducer 5-FU-dosis med 20 %. Anden episode: Stop kun 5-FU i alle efterfølgende cyklusser. Tredje episode: Reducer docetaxel-dosis med 20 %.
Stomatitis/mucositis grad 4	Første episode: Stop kun 5-FU i alle efterfølgende cyklusser. Anden episode: Reducer docetaxel-dosis med 20 %.

Se de relevante produktresuméer vedrørende ændring af dosis af cisplatin og 5-fluoruracil.

Til patienter, som i SCCHN pivotalstudiet udviklede kompliceret neutropeni (inklusive prolongeret neutropeni, febril neutropeni eller infektion), blev G-CSF anbefalet som profylakse (f.eks. dag 6-15) i alle efterfølgende cyklusser.

Specielle patientgrupper

Patienter med nedsat leverfunktion

På basis af farmakokinetiske data med docetaxel givet som enkeltstof ved en dosis på 100 mg/m² er den anbefalede dosis docetaxel 75 mg/m² til patienter, som både har forhøjelse af transaminase (ALAT og/eller ASAT) på mere end 1,5 gange den øvre normalværdi og af basisk fosfatase på mere end 2,5 gange den øvre normalværdi (se pkt. 4.4 og pkt. 5.2). For patienter med serum-bilirubin > øvre normalværdi og/eller ALAT og ASAT > 3,5 gange øvre normalværdi og basiske fosfataser > 6 gange øvre normalværdi kan det ikke anbefales at reducere dosis. I sådanne tilfælde bør docetaxel kun anvendes på tvingende indikation.

I kombinationsbehandling med cisplatin og 5-fluoruracil til behandling af patienter med gastrisk adenokarcinom ekskluderede pivotalstudiet patienter med ALAT og/eller ASAT > 1,5 gange ULN associeret med alkalisk fosfatase > 2,5 x ULN og bilirubin > 1 x ULN. Hos disse patienter kan det ikke anbefales at reducere dosis. I sådanne tilfælde bør docetaxel kun anvendes på tvingende indikation. Der foreligger ingen data for patienter med nedsat leverfunktion, der får kombinationsbehandling med docetaxel i de andre indikationer.

Pædiatrisk population

Taxespira's sikkerhed og virkning ved nasofaryngealt karcinom hos børn i alderen 1 måned til under 18 år er endnu ikke klarlagt.

Der er ingen relevant anvendelse af Taxespira i den pædiatriske population til indikationerne brystkræft, ikke-småcellet lungekræft, prostatakræft, gastrisk karcinom samt hoved- og halskræft med undtagelse af type II og III lavt differentieret nasofaryngealt karcinom.

Ældre personer

Baseret på de farmakokinetiske studier findes der ingen særlige retningslinjer for ældre personer.

I kombination med capecitabin anbefales det at reducere startdosis af capecitabin til 75 % hos patienter på 60 år eller ældre (Se produktresuméet for capecitabin).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Patienter med et neutrofil tal ved baseline på < 1.500 celler/mm³.

Patienter med svær leverinsufficiens (se pkt. 4.2 og 4.4).

Kontraindikationer for andre lægemidler gælder også, når disse lægemidler kombineres med docetaxel.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Medmindre det er kontraindiceret, kan der til brystkræft og ikke-småcellet lungekræft gives et peroralt kortikosteroid som præmedicinering, eksempelvis dexamethason 16 mg pr. dag i 3 dage (f.eks. 8 mg 2 gange daglig). Præmedicineringen påbegyndes dagen inden infusion med docetaxel. Dette kan nedsætte forekomsten og sværhedsgraden af væskeretention og sværhedsgraden af overfølsomhedsreaktioner. Til prostatakræft er præmedicineringen oral dexamethason 8 mg 12 timer, 3 timer og 1 time før docetaxel-infusionen (se pkt. 4.2).

Hæmatologi

Neutropeni er den hyppigst forekommende bivirkning ved docetaxel. Neutrofil-lavpunkt sås efter gennemsnitligt 7 dage, men intervallet kan være kortere hos patienter, der tidligere har fået en kraftigt virkende behandling. Blodbilledet skal følges løbende hos alle patienter, som behandles med docetaxel. Behandling med docetaxel bør gentages, når neutrofiltallet igen er ≥ 1.500 celler/mm³ (se pkt. 4.2).

Hvis der opstår alvorlig neutropeni (< 500 celler/mm³) i mere end 7 dage i løbet af en docetaxel-behandling, anbefales det at reducere dosis i de efterfølgende cyklusser eller at tage passende symptomatiske forholdsregler (se pkt. 4.2).

Hos de patienter, der blev behandlet med docetaxel i kombination med cisplatin og 5-fluoruracil (TCF), opstod der febril neutropeni og neutropenisk infektion i mindre grad, når patienterne fik profylaktisk G-CSF. Patienter i behandling med TCF bør have profylaktisk G-CSF for at nedsætte risikoen for kompliceret neutropeni (febril neutropeni, prolongeret neutropeni eller neutropenisk infektion). Patienter, der får TCF, bør monitoreres nøje (se pkt. 4.2 og 4.8).

Hos patienter, der blev behandlet med docetaxel i kombination med doxorubicin og cyclophosphamid (TAC), opstod febril neutropeni og/eller neutropenisk infektion sjældnere, når patienterne fik primær G-CSF-profylakse. Primær G-CSF-profylakse bør overvejes til patienter, som får adjuverende behandling med TAC for brystkræft, for at nedsætte risikoen for kompliceret neutropeni (febril neutropeni, forlænget neutropeni eller neutropenisk infektion). Patienter, som får TAC, bør monitoreres omhyggeligt (se pkt. 4.2 og 4.8).

Overfølsomhedsreaktioner

Patienter bør observeres nøje med henblik på overfølsomhedsreaktioner specielt under første og anden infusion. Der kan opstå overfølsomhedsreaktioner kan opstå inden for få minutter efter infusion af docetaxel er påbegyndt. Der bør derfor være adgang til behandling af hypotension og bronkospasmer. Ved lette symptomer på overfølsomhed såsom lokal rødme eller lokaliserede kutane reaktioner, er det ikke nødvendigt at afbryde behandlingen. Derimod kræver svære overfølsomhedsreaktioner såsom svær hypotension, bronkospasme eller generaliseret udslæt/erythem, øjeblikkelig afbrydelse af docetaxel-infusion og passende terapi. Patienter, som har udviklet svære overfølsomhedsreaktioner, bør ikke genbehandles med docetaxel.

Kutane reaktioner

Der er observeret lokaliseret erythem på ekstremiteterne (håndflader og fodsåler) med ødem efterfulgt af afskalning. Der er rapporteret om alvorlige symptomer såsom udslæt efterfulgt af afskalning, som har ført til afbrydelse eller ophør med docetaxel-behandlingen (se pkt. 4.2).

Væskeretention

Patienter med svær væskeretention i form af pleuraekssudat og perikardieekssudat samt ascites skal observeres nøje.

Respirationssygdomme

Akut respiratorisk distress syndrom, interstitiel pneumoni/pneumonitis, interstitiel lungesygdom, lungefibrose og respirationssvigt er blevet rapporteret og kan være associeret med dødelig udgang. Strålepneumonitis er blevet rapporteret hos patienter i samtidig strålebehandling.

Hvis pulmonale symptomer udvikles eller forværres, skal patienterne overvåges nøje, undersøges omgående og sættes i passende behandling. Det anbefales at afbryde behandlingen med docetaxel, indtil der foreligger en diagnose. Tidlig brug af understøttende behandling kan hjælpe til at bedre tilstanden. Fordelene ved at genoptage behandlingen med docetaxel skal overvejes nøje.

Patienter med nedsat leverfunktion

Hos patienter, der behandles med docetaxel som enkeltstof i dosis på 100 mg/m^2 , som har en serumtransaminase-værdi (ALAT og/eller ASAT) på mere end 1,5 gange den øvre normalværdi samtidig med, at de serum-basiske fosfatase-værdier overstiger den øvre normalværdi 2,5 gange, er der en større risiko for udvikling af alvorlige bivirkninger. Bivirkningerne kan omfatte toksisk dødsfald inklusive sepsis og gastrointestinal blødning, som kan blive fatal, febril neutropeni, infektioner, trombocytopeni, stomatitis og asteni. Derfor er den anbefalede dosis docetaxel 75 mg/m^2 til de patienter, der har forhøjet leverfunktionstest (LFT), og LFT skal måles ved start og før hver behandlingscyklus (se pkt. 4.2).

Hos patienter med serumbilirubin $>$ øvre normalværdi og/eller forhøjelse af ASAT/ALAT på $> 3,5$ gange øvre normalværdi og samtidig forhøjelse af basisk fosfatase på > 6 gange øvre normalværdi kan det ikke anbefales at reducere dosis. I sådanne tilfælde bør docetaxel kun anvendes på tvingende indikation.

I kombinationsbehandling med cisplatin og 5-fluoruracil til behandling af patienter med gastrisk adenokarcinom ekskluderede pivotalstudiet patienter med ALAT og/eller ASAT $> 1,5$ gange ULN associeret med alkalisk fosfatase $> 2,5 \times \text{ULN}$ og bilirubin $> 1 \times \text{ULN}$. Hos disse patienter kan det ikke anbefales at reducere dosis. I sådanne tilfælde bør docetaxel kun anvendes på tvingende indikation. Der foreligger ingen data for patienter med nedsat leverfunktion, der får kombinationsbehandling med docetaxel i de andre indikationer.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Der er ingen tilgængelige data vedrørende behandling med docetaxel af patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion.

Nervesystemet

Udvikling af alvorlig perifer neurotoksicitet kræver en dosisreduktion (se pkt. 4.2).

Kardiotoksicitet

Hjertesvigt er observeret hos patienter, som fik docetaxel i kombination med trastuzumab, specielt efter kemoterapi med anthracyklin (doxorubicin eller epirubicin). Hjertesvigtet kan være moderat til alvorligt og har været associeret med dødsfald (se 4.8).

Patienter, der er kandidater til behandling med docetaxel i kombination med trastuzumab, bør få foretaget rutinemæssige hjerteundersøgelser. Hjertefunktionen bør yderligere monitoreres under behandlingen (f.eks. hver 3. måned) med henblik på at identificere patienter, som udvikler hjertedysfunktion. Se produktresuméet for trastuzumab for yderligere oplysninger.

Øjne

Cystoidt makulaødem (CMO) er blevet rapporteret hos patienter behandlet med docetaxel. Patienter med påvirket syn bør omgående gennemgå en fuldstændig oftalmologisk undersøgelse. I tilfælde af CMO-diagnose skal docetaxel seponeres, og passende behandling initieres (se pkt. 4.8).

Andet

Svangerskabsforebyggende midler skal anvendes af både mænd og kvinder under behandlingen og for mænd i mindst 6 måneder efter seponering (se pkt. 4.6).

Samtidig anvendelse af docetaxel og potente CYP3A4-hæmmere (f.eks. ketoconazol, itraconazol, clarithromycin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin og voriconazol) bør undgås (se pkt. 4.5).

Yderligere forsigtighedsregler for anvendelse ved adjuverende behandling af brystkræft

Kompliceret neutropeni

Hos patienter, som får kompliceret neutropeni (forlænget neutropeni, febril neutropeni eller infektion), bør G-CSF og dosisreduktion overvejes (se pkt.4.2).

Gastrointestinale reaktioner

Symptomer såsom tidlig abdominal smerte og ømhed, feber, diarré, med eller uden neutropeni, kan være tidlige manifestationer på alvorlig gastrointestinal toksicitet og bør evalueres og behandles med det samme.

Kongestivt hjertesviqt (CHF)

Patienter bør monitoreres for symptomer på kongestivt hjertesviqt under behandlingen og i opfølgningsperioden. Hos patienter i behandling med TAC-regimenet for lymfeknude-positiv brystkræft har risikoen for CHF vist sig at være højere i det første år efter behandling (se pkt. 4.8 og 5.1).

Leukæmi

For patienter, behandlet med docetaxel, doxorubicin og cyclophosphamid (TAC), kræver risikoen for forsinket myelodysplasi eller myeloid leukæmi hæmatologisk opfølgning.

Patienter med 4+ lymfeknuder

Da fordelene hos patienter med 4+ lymfeknuder ikke var statistisk signifikante for sygdomsfri overlevelse (DFS) og total overlevelse (OS), blev det positive fordels-/risikoforhold for TAC-patienter med 4+ lymfeknuder ikke fuldt demonstreret i den endelige analyse (se pkt. 5.1).

Ældre personer

Der er begrænsede tilgængelige data vedrørende anvendelse af docetaxel i kombination med doxorubicin og cyclophosphamid til patienter over 70 år.

Ud af 333 patienter behandlet med docetaxel hver tredje uge i et prostatakræftstudie var 209 patienter 65 år eller derover, og 68 patienter var ældre end 75 år. Blandt de patienter, der fik docetaxel hver tredje uge, var hyppigheden af relaterede negleforandringer $\geq 10\%$ højere i patientgruppen på 65 år og derover end i gruppen af yngre patienter. Hyppigheden af relateret feber, diarré, anoreksi og perifere ødemer var $\geq 10\%$ højere hos patienter som var 75 år eller ældre end hos patienter under 65 år.

Blandt 300 patienter (221 patienter i fase III-delen af studiet og 79 patienter i fase II-delen af studiet), som fik behandling med docetaxel i kombination med cisplatin og 5-fluoruracil i studiet af gastrisk kræft, var 74 patienter 65 år eller ældre, og 4 patienter var 75 år eller ældre. Forekomsten af alvorlige bivirkninger var højere i gruppen med de ældre patienter i forhold til gruppen med de yngre patienter. Forekomsten af følgende bivirkninger (alle grader): letargi, stomatitis, neutropenisk infektion var $\geq 10\%$ højere end hos de patienter, som var 65 år eller derover, end hos de yngre patienter. Ældre patienter, som behandles med TCF, bør monitoreres nøje.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder 50 % vol. ethanol (alkohol), dvs. op til 0,395 g (0,5 ml) pr. ml.

20 mg/ 1 ml:

Dette svarer til 10 ml øl eller 4 ml vin pr. 1 ml hætteglas.

80 mg/ 4 ml:

Dette svarer til 40 ml øl eller 17 ml vin pr. 4 ml hætteglas.

120 mg/ 6 ml:

Dette svarer til 60 ml øl eller 25 ml vin pr. 6 ml hætteglas.

Kan være skadeligt for alkoholikere.

Det skal der tages højde for hos gravide og ammende kvinder, børn og patienter i højriskogrupper såsom patienter med leversygdom eller epilepsi.

Mængden af alkohol i dette lægemiddel kan påvirke effekten af andre lægemidler.

Mængden af alkohol i dette lægemiddel kan nedsætte patientens evne til at køre bil og betjene maskiner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

In vitro-studier har vist, at docetaxels metabolisme kan ændres ved samtidig medicinering med stoffer, som inducerer, hæmmer eller metaboliseres (og således hæmmer enzymet kompetitivt) af CYP3A, f.eks. ciclosporin, ketoconazol og erythromycin. Man bør derfor udvise forsigtighed ved samtidig medicinering med disse lægemidler på grund af risikoen for en betydelig interaktion.

I tilfælde af kombination med CYP3A4-hæmmere kan forekomsten af docetaxelrelaterede bivirkninger stige som et resultat af reduceret metabolisme. Hvis samtidige anvendelse af en potent CYP3A4-hæmmer (f.eks. ketoconazol, itraconazol, clarithromycin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin og voriconazol) ikke kan undgås, er tæt klinisk overvågning nødvendig, og dosisjustering af docetaxel kan være hensigtsmæssig under behandling med potente CYP3A4-hæmmere (se pkt. 4.4). I et farmakokinetisk studie med 7 patienter resulterede samtidig administration af docetaxel og den potente CYP3A4-hæmmer ketoconazol i et signifikant fald i docetaxel-clearance på 49 %.

Docetaxels farmakokinetik under tilstedeværelse af prednison blev undersøgt hos patienter med metastatisk prostatakræft. Docetaxel metaboliseres via CYP3A4, og prednison er kendt for at inducere CYP3A4. Der blev ikke observeret nogen signifikant virkning af prednison på docetaxels farmakokinetik.

Docetaxel er i udstrakt grad proteinbundet (> 95 %). Skønt mulige *in vivo*-interaktioner mellem docetaxel og andre samtidigt administrerede lægemidler ikke er undersøgt formelt, har *in vitro*-interaktioner med kraftigt proteinbundne stoffer såsom erythromycin, diphenhydramin, propranolol, propafenon, phenytoin, salicylat, sulfamethoxazol og natriumvalproat ikke påvirket docetaxels proteinbinding. Ydermere påvirkede dexamethason ikke docetaxels proteinbinding. Docetaxel påvirkede ikke digoxins proteinbinding.

Samtidig administration af docetaxel, doxorubicin og cyclophosphamid påvirkede ikke deres farmakokinetik. Begrænsede data fra et enkelt, ukontrolleret studie antydede en interaktion mellem docetaxel og carboplatin. Ved kombination med docetaxel var carboplatins clearance ca. 50 % højere end de værdier, der tidligere er rapporteret for monoterapi med carboplatin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der findes ingen data vedrørende anvendelse af docetaxel til gravide kvinder. Det er påvist, at docetaxel er både embryo- og føtotoksisk hos kaniner og rotter, og at det nedsætter fertiliteten hos rotter. Som andre cytotoxiske lægemidler kan docetaxel være fosterskadeligt, hvis det gives til gravide. Docetaxel må derfor ikke anvendes til gravide, medmindre det er på tvingende indikation.

Kvinder i den fertile alder, som behandles med docetaxel, skal rådes til at undgå graviditet og til straks at informere den behandlende læge, hvis graviditet indtræder.

Amning

Docetaxel er et lipofilt stof, men det vides ikke, om det udskilles i human mælk. På grund af risikoen for skadelige påvirkninger af barnet skal amning derfor ophøre under behandling med docetaxel.

Kontraception til mænd og kvinder

Der skal anvendes effektiv kontraception under behandlingen.

Fertilitet

Docetaxel har vist genotoksiske virkninger i ikke-kliniske studier og kan ændre fertiliteten hos hanner (se pkt. 5.3). Mænd, som er i behandling med docetaxel, tilrådes derfor ikke at få børn under og op til 6 måneder efter behandling samt til at søge vejledning vedrørende opbevaring af sæd inden behandling.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke foretaget studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen for alle indikationer

De bivirkninger, som sandsynligvis er relateret til anvendelsen af docetaxel, er set hos:

- 1.312 og 121 patienter, som fik henholdsvis 100 mg/m² og 75 mg/m² docetaxel som enkeltstof.
- 258 patienter, som fik docetaxel i kombination med doxorubicin.
- 406 patienter, som fik docetaxel i kombination med cisplatin.
- 92 patienter, som fik docetaxel i kombination med trastuzumab.
- 255 patienter, som fik docetaxel i kombination med capecitabin.
- 332 patienter, som fik docetaxel i kombination med prednison eller prednisolon (klinisk relevante behandlingsrelaterede bivirkninger er medtaget).
- 1.276 patienter (744 og 532 i henholdsvis TAX 316 og GEICAM 9805), som fik docetaxel i kombination med doxorubicin og cyclophosphamid (klinisk relevante behandlingsrelaterede bivirkninger er medtaget).
- 300 patienter med gastrisk adenokarcinom (221 patienter i studiets fase III-del og 79 patienter i fase II-delen), som fik docetaxel i kombination med cisplatin og 5-fluorouracil (klinisk relevante behandlingsrelaterede bivirkninger er medtaget).
- 174 og 251 patienter med hoved- og halskræft, der fik docetaxel i kombination med cisplatin og 5-fluorouracil (klinisk relevante behandlingsrelaterede bivirkninger er medtaget).

Disse reaktioner blev beskrevet med anvendelse af NCI Common Toxicity Criteria (grad 3 = G3; grad 3-4 = G3/4; grad 4 = G4), COSTART- og MedDRA-terminerne.

Hyppigheden defineres således: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjældent ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

De mest almindeligt rapporterede bivirkninger med docetaxel alene var: Neutropeni (som var reversibel og ikke kumulativ, median-dage til nadir var 7 dage og median-varigheden af alvorlig neutropeni (< 500 celler/mm³) var 7 dage), anæmi, alopeci, kvalme, opkastning, stomatitis, diarré og asteni. Bivirkningerne af docetaxel kan blive mere alvorlige, når docetaxel gives i kombination med andre kemoterapeutiske midler.

For kombinationer med trastuzumab vises de bivirkninger (alle grader), som er rapporteret hos ≥ 10 %. Der var en øget forekomst af meget alvorlige bivirkninger (40 % mod 31 %) og grad 4 alvorlige bivirkninger (34 % mod 23 %) i kombinationsarmen trastuzumab sammenlignet med docetaxel som monoterapi.

For kombinationer med capecitabin vises de mest almindelige behandlingsrelaterede bivirkninger ($\geq 5\%$), som blev rapporteret i et fase III-studie med brystkræftpatienter, hvor anthracyclinbehandling ikke havde haft effekt (se produktresuméet for capecitabin).

Følgende bivirkninger er hyppigt observeret med docetaxel:

Immunsystemet

Overfølsomhedsreaktioner opstod generelt inden for få minutter efter starten af docetaxel-infusionen, og reaktionerne var ofte milde til moderate. De hyppigst rapporterede symptomer var rødme, udslæt med eller uden kløe, trykken for brystet, rygsmerter, dyspnø og feber eller kulderystelser. Alvorlige reaktioner var kendetegnet ved hypotension og/eller bronkospasmer eller generaliseret udslæt/erytem (se pkt. 4.4).

Nervesystemet

Udvikling af svær perifer neurotoksicitet kræver reduktion af dosis (se pkt. 4.2 og 4.4). Milde til moderate neurosensoriske symptomer er karakteriseret ved paræstesi, dysæstesi eller smerter inklusive brændende fornemmelser. Neuromotoriske hændelser er hovedsageligt kendetegnet ved svækkelse.

Hud og subkutane væv

Reversible kutane reaktioner blev observeret, og de var almindeligvis milde til moderate. Reaktionerne var karakteriseret ved udslæt inklusive lokale udbrud, hovedsagelig på fødder og hænder (inklusive alvorligt hånd-/fodsyndrom), men også på arme, ansigt og thorax. Reaktionerne var ofte forbundet med kløe. Udbruddene opstod ofte inden for en uge efter docetaxel-infusion. Der er rapporter om mindre hyppige, alvorlige reaktioner såsom udslæt efterfulgt af afskalning, der sjældent førte til afbrydelse eller ophør med docetaxel-behandlingen (se pkt. 4.2 og 4.4). Alvorlige negleforandringer er karakteriseret ved hypo- eller hyperpigmentering og sommetider smerter og onykolyse.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Reaktionerne ved infusionsstedet var almindeligvis milde og bestod af hyperpigmentering, inflammation, rødmen eller tørhed i huden, flebitis eller blodudtrækninger og hævelse af venen. Der er rapporter om tilfælde af væskeretention såsom perifert ødem og sjældnere pleura- og perikardieekssudat, ascites og vægtøgning. Det perifere ødem starter sædvanligvis i underekstremiteterne og kan blive generaliseret med en vægtstigning på 3 kg eller mere. Væskeretention er kumulativ i forekomst og sværhedsgrad (se pkt. 4.4).

Tabel over bivirkninger efter behandling af brystkræft med Taxespira 100 mg/m² som enkeltstof

MedDRA-systemorganklasse	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger	Ikke almindelige bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektioner (G3/4: 5,7 %; inklusive sepsis og pneumoni, fatalt hos 1,7 %)	Infektion forbundet med G4-neutropeni (G3/4: 4,6 %)	
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G4: 76,4 %); Anæmi (G3/4: 8,9 %); Febril neutropeni	Trombocytopeni (G4: 0,2 %)	
Immunsystemet	Overfølsomhed (G3/4: 5,3 %)		
Metabolisme og ernæring	Anoreksi		
Nervesystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3: 4,1 %); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 4 %); Dysgeusi (alvorlig:		

	0,07 %)		
Hjerte		Arytmi (G3/4: 0,7 %)	Hjertesvigt
Vaskulære sygdomme		Hypotension; Hypertension; Blødning	
Luftveje, thorax og mediastinum	Dyspnø (alvorlig: 2,7 %)		
Mave-tarm-kanalen	Stomatitis (G3/4: 5,3 %); Diarré (G3/4: 4 %); Kvalme (G3/4: 4 %); Opkastning (G3/4: 3 %)	Konstipation (alvorlig: 0,2 %); Mavesmerter (alvorlig: 1 %); Gastrointestinal blødning (alvorlig: 0,3 %)	Øsofagitis (alvorlig: 0,4 %)
Hud og subkutane væv	Alopeeci; Hudreaktion (G3/4: 5,9 %); Neglesygdomme (alvorlig: 2,6 %)		
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi (alvorlig: 1,4 %)	Artralgi	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Væskeretention (alvorlig: 6,5 %); Asteni (alvorlig: 11,2 %); Smerter	Reaktioner på infusionsstedet; Ikke-hjarterelaterede brystsmertter (alvorlig: 0,4 %)	
Undersøgelser		G3/4 Forhøjet bilirubin i blodet (< 5 %); G3/4 Forhøjet alkalisk fosfatase i blodet (< 4 %); G3/4 Forhøjet ASAT (< 3 %); G3/4 Forhøjet ALAT (< 2 %)	

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger efter behandling af brystkræft med Taxespira 100 mg/m² som enkeltstof

Blod og lymfesystem

Sjælden: Blødningsepisoder forbundet med trombocytopeni grad 3/4.

Nervesystemet

Reversibilitetsdata tilgængelige hos 35,3 % af de patienter, som udviklede neurotoksicitet efter docetaxel-behandling med 100 mg/m² som enkeltstof. Tilfældene var spontant reversible inden for 3 måneder.

Hud og subkutane væv

Meget sjælden: Et enkelt tilfælde af ikke-reversibel alopeci ved slutningen af studiet. 73 % af de kutane reaktioner var reversible inden for 21 dage.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Den mediane kumulative dosis indtil behandlingsophør var mere end 1.000 mg/m², og mediantiden indtil reversibilitet af væskeretention var 16,4 uger (interval 0 til 42 uger). Begyndelsen af moderat og alvorlig retention var forsinket hos patienter (kumulativ mediandosis: 818,9 mg/m²) med præmedicinering sammenlignet med patienter uden præmedicinering (kumulativ mediandosis: 489,7 mg/m²). Det er imidlertid rapporteret fra nogle patienter i behandlingens tidlige forløb.

Tabel over bivirkninger efter behandling af ikke-småcellet lungekræft med Taxespira 75 mg/m² som enkeltstof

MedDRA-systemorganklasse	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektioner (G3/4: 5 %)	
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G4: 54,2 %); Anæmi (G3/4: 10,8 %); Trombocytopeni (G4: 1,7 %)	Febril neutropeni
Immunsystemet		Overfølsomhed (ikke alvorlig)
Metabolisme og ernæring	Anoreksi	
Nervesystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 0,8 %)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 2,5 %)
Hjerte		Arytmi (ikke alvorlig)
Vaskulære sygdomme		Hypotension
Mave-tarm-kanalen	Kvalme (G3/4: 3,3 %); Stomatitis (G3/4: 1,7 %); Opkastning (G3/4: 0,8 %); Diarré (G3/4: 1,7 %)	Konstipation
Hud og subkutane væv	Alopeci; Hudreaktion (G3/4: 0,8 %)	Neglesygdomme (alvorlig: 0,8 %)
Knogler, led, muskler og bindevæv		Myalgi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Asteni (alvorlig: 12,4 %); Væskeretention (alvorlig: 0,8 %); Smerter	
Undersøgelser		G3/4 Forhøjet bilirubin i blodet (< 2 %)

Tabel over bivirkninger efter behandling af brystkræft med Taxespira 75 mg/m² i kombination med doxorubicin

MedDRA-systemorganklasse	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger	Ikke almindelige bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektion (G3/4: 7,8 %)		
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G4: 91,7 %); Anæmi (G3/4: 9,4 %); Febril neutropeni; Trombocytopenia (G4: 0,8 %)		
Immunsystemet		Overfølsomhed (G3/4: 1,2 %)	
Metabolisme og ernæring		Anoreksi	
Nervesystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3: 0,4 %)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0,4 %)	
Hjerte		Hjertesvigt; Arytmi (ikke alvorlig)	
Vaskulære sygdomme			Hypotension
Mave-tarm-kanalen	Kvalme (G3/4: 5 %); Stomatitis (G3/4: 7,8 %); Diarré (G3/4: 6,2 %); Opkastning (G3/4: 5 %); Konstipation		

Hud og subkutane væv	Alopeci; Neglesygdomme (alvorlig: 0,4 %); Hudreaktion (ikke alvorlig)		
Knogler, led, muskler og bindevæv		Myalgi	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Asteni (alvorlig: 8,1 %); Væskeretention (alvorlig: 1,2 %); Smerter	Reaktioner på infusionsstedet	
Undersøgelser		G3/4 Forhøjet bilirubin i blodet (< 2,5 %); G3/4 Forhøjet alkalisk fosfatase i blodet (< 2,5 %)	G3/4 Forhøjet ASAT (< 1 %); G3/4 Forhøjet ALAT (< 1 %);

Tabel over bivirkninger efter behandling af ikke-småcellet lungekræft med Taxespina 75 mg/m² i kombination med cisplatin

MedDRA-systemorganklasse	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger	Ikke almindelige bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektion (G3/4: 5,7 %)		
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G4: 51,5 %); Anæmi (G3/4: 6,9 %); Trombocytopeni (G4: 0,5 %)	Febril neutropeni	
Immunsystemet	Overfølsomhed (G3/4: 2,5 %)		
Metabolisme og ernæring	Anoreksi		
Nervesystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3: 3,7 %); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 2 %)		
Hjerte		Arytmi (G3/4: 0,7 %)	Hjertesvigt
Vaskulære sygdomme		Hypotension (G3/4: 0,7 %)	
Mave-tarm-kanalen	Kvalme (G3/4: 9,6 %); Opkastning (G3/4: 7,6 %); Diarré (G3/4: 6,4 %); Stomatitis (G3/4: 2 %)	Konstipation	
Hud og subkutane væv	Alopeci; Neglesygdomme (alvorlig: 0,7 %); Hudreaktion (G3/4: 0,2 %)		
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi (alvorlig: 0,5 %)		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Asteni (alvorlig: 9,9 %); Væskeretention (alvorlig: 0,7 %);	Reaktioner på infusionsstedet; Smerter	

	Feber (G3/4: 1,2 %)		
Undersøgelser		G3/4 Forhøjet bilirubin i blodet (2,1 %); G3/4 Forhøjet ALAT (1,3 %)	G3/4 Forhøjet ASAT (0,5 %); G3/4 Forhøjet alkalisk fosfatase i blodet (0,3 %)

Tabel over bivirkninger efter behandling af brystkræft med Taxespira 100 mg/m² i kombination med trastuzumab

MedDRA-systemorganklasse	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G3/4: 32 %); Febril neutropeni (inkluderer neutropeni forbundet med feber og brug af antibiotika) eller neutropenisk sepsis	
Metabolisme og ernæring	Anoreksi	
Psyriske forstyrrelser	Søvnløshed	
Nervesystemet	Paræstesi; Hovedpine; Dysgeusi; Hypoæstesi	
Øjne	Øget tåreflåd; konjunktivitis	
Hjerte		Hjertesvigt
Vaskulære sygdomme	Lymfødem	
Luftveje, thorax og mediastinum	Epistaxis; faryngolaryngeal smerter; nasofaryngitis; dyspnø; hoste; næsteflåd	
Mave-tarm-kanalen	Kvalme; diarré; opkastning; konstipation; stomatitis; dyspepsi; mavesmerter	
Hud og subkutane væv	Alopeci; erythem; udslæt; neglesygdomme	
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi; arthralgi; smerter i ekstremiteter; knoglesmerter; rygsmerter	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Asteni; perifert ødem; pyreksi; træthed; slimhindeinflammation; smerter; influenza-lignende symptomer; brystsmertter; kulderystelser	Letargi
Undersøgelser	Vægtstigning	

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger efter behandling af brystkræft med Taxespira 100 mg/m² i kombination med trastuzumab

Hjerte

Symptomatisk hjertesvigt blev rapporteret hos 2,2 % af patienterne, som fik docetaxel plus trastuzumab i forhold til 0 % af de patienter, som fik docetaxel alene. I behandlingsarmen på docetaxel plus trastuzumab havde 64 % fået tidligere behandling med antracyclin som adjuverende behandling sammenlignet med 55 % i behandlingsarmen på docetaxel alene.

Blod og lymfesystem

Meget almindelig: Hæmatologisk toksicitet var forhøjet hos de patienter, som fik trastuzumab og docetaxel, sammenlignet med de patienter, som fik behandling med docetaxel alene (32 % grad 3/4 neutropeni vs. 22 % med anvendelse af NCI-CTC-kriterierne). Bemærk, at dette sandsynligvis er underestimeret, da docetaxel alene ved en dosis på 100 mg/m² vides at medføre neutropeni hos 97 % af patienterne, 76 % grad 4, baseret på laveste blodtællinger. Forekomsten af febril

neutropeni/neutropenisk sepsis var også forhøjet hos de patienter, der fik behandling med Herceptin plus docetaxel (23 % vs. 17 % for de patienter, der fik behandling med docetaxel alene).

Tabel over bivirkninger efter behandling af brystkræft med Taxespira 75 mg/m² i kombination med capecitabin

MedDRA-systemorganklasse	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme		Oral candidiasis (G3/4: <1 %)
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G3/4: 63 %); Anæmi (G3/4: 10 %)	Trombocytopeni (G3/4: 3 %)
Metabolisme og ernæring	Anoreksi (G3/4: 1 %); nedsat appetit	Dehydrering (G3/4: 2 %)
Nervesystemet	Dysgeusi (G3/4: 1 %); paræstesi (G3/4: <1 %)	Svimmelhed; hovedpine (G3/4: <1 %); perifer neuropati
Øjne	Øget tåreflåd	
Luftveje, thorax og mediastinum	Faryngolaryngeale smerter (G3/4: 2 %)	Dyspnø (G3/4: 1 %); hoste (G3/4: <1 %); epistaxis (G3/4: <1 %)
Mave-tarm-kanalen	Stomatitis (G3/4: 18 %); diarré (G3/4: 14 %); kvalme (G3/4: 6 %); opkastning (G3/4: 4 %); konstipation (G3/4: 1 %); mavesmerter (G3/4: 2 %); dyspepsi	Øvre mavesmerter; mundtørhed
Hud og subkutane væv	Hånd-/fodsyndrom (G3/4: 24 %); alopeci (G3/4: 6 %); neglesygdomme (G3/4: 2 %)	Dermatitis; erythematøst udslæt (G3/4: < 1 %); misfarvning af negle; onykolyse (G3/4: 1 %)
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi (G3/4: 2 %); arthralgi (G3/4: 1 %)	Smerter i ekstremiteter (G3/4: < 1 %); rygsmerter (G3/4: 1 %)
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Asteni (G3/4: 3 %); pyreksi (G3/4: 1 %); træthed/svækkelse (G3/4: 5 %); perifert ødem (G3/4: 1 %)	Letargi; smerter
Undersøgelser		Vægttab; G3/4 forhøjet bilirubin i blodet (9 %)

Tabel over bivirkninger efter behandling af prostatakkræft med Taxespira 75 mg/m² i kombination med prednison eller prednisolon

MedDRA-systemorganklasse	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektion (G3/4: 3,3 %)	
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G3/4: 32 %); anæmi (G3/4: 4,9 %)	Trombocytopeni (G3/4: 0,6 %); febril neutropeni
Immunsystemet		Overfølsomhed (G3/4: 0,6 %)
Metabolisme og ernæring	Anoreksi (G3/4: 0,6 %)	
Nervesystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 1,2 %); dysgeusi (G3/4: 0 %)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0 %)
Øjne		Øget tåreflåd (G3/4: 0,6 %)
Hjerte		Nedsat venstre ventrikelfunktion (G3/4: 0,3 %)
Luftveje, thorax og mediastinum		Epistaxis (G3/4: 0 %); dyspnø (G3/4: 0,6 %); hoste (G3/4: 0 %)

		%)
Mave-tarm-kanalen	Kvalme (G3/4: 2,4 %); diarré (G3/4: 1,2 %); stomatitis/faryngitis (G3/4: 0,9 %); opkastning (G3/4: 1,2 %)	
Hud og subkutane væv	Alopeci; neglesygdomme (ikke alvorlig)	Eksfoliativt udslæt (G3/4: 0,3 %)
Knogler, led, muskler og bindevæv		Arthralgi (G3/4: 0,3 %); myalgi (G3/4: 0,3 %)
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed (G3/4: 3,9 %); væskeretention (alvorlig: 0,6 %)	

Tabel over bivirkninger ved adjuverende behandling med Taxespira 75 mg/m² i kombination med doxorubicin og cyclophosphamid hos patienter med lymfeknude-positiv (TAX 316) og lymfeknude-negativ (GEICAM 9805) brystkræft – samlede data

MedDRA-systemorganklasse	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger	Ikke almindelige bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektion (G3/4: 2,4 %); neutropenisk infektion (G3/4: 2,6 %)		
Blod og lymfesystem	Anæmi (G3/4: 3 %); neutropeni (G3/4: 59,2 %); trombocytopeni (G3/4: 1,6 %); febril neutropeni (G3/4: NA)		
Immunsystemet		Overfølsomhed (G3/4: 0,6 %)	
Metabolisme og ernæring	Anoreksi (G3/4: 1,5 %)		
Nervesystemet	Dysgeusi (G3/4: 0,6 %); perifer sensorisk neuropati (G3/4: <0,1 %)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0 %)	Synkope (G3/4: 0 %); neurotoksicitet (G3/4: 0 %); somnolens (G3/4: 0 %)
Øjne	Konjunktivitis (G3/4: <0,1 %)	Øget tåreflåd (G3/4: <0,1 %)	
Hjerte		Arytmi (G3/4: 0,2 %)	
Vaskulære sygdomme	Hedeture (G3/4: 0,5 %)	Hypotension (G3/4: 0 %); flebitis (G3/4: 0 %)	Lymfødem (G3/4: 0 %)
Luftveje, thorax og mediastinum		Hoste (G3/4: 0 %)	
Mave-tarm-kanalen	Kvalme (G3/4: 5,0 %); stomatitis (G3/4: 6,0 %); opkastning (G3/4: 4,2 %); diarré (G3/4: 3,4 %); konstipation (G3/4: 0,5 %)	Mavesmerter (G3/4: 0,4 %)	
Hud og subkutane væv	Alopeci (persisterende: < 3 %); hudsygdomme (G3/4: 0,6 %); neglesygdomme (G3/4: 0,4 %)		
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi (G3/4: 0,7 %); arthralgi (G3/4: 0,2 %)		

Det reproduktive system og mammae	Amenorré (G3/4: NA)		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Asteni (G3/4: 10,0 %); pyreksi (G3/4: NA); perifert ødem (G3/4: 0,2 %)		
Undersøgelser		Vægtstigning (G3/4: 0 %); vægttab (G3/4: 0,2 %)	

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger ved adjuverende behandling med Taxespira 75 mg/m² i kombination med doxorubicin og cyclophosphamid hos patienter med lymfeknude-positiv (TAX 316) og lymfeknude-negativ (GEICAM 9805) brystkræft

Nervesystemet

Perifer sensorisk neuropati fortsatte under opfølgning hos 10 patienter ud af 84 patienter med perifer sensorisk neuropati ved slutningen af kemoterapien i det lymfeknude-positive brystkræft-studie (TAX 316).

Hjerte

I studiet TAX 316 fik 26 patienter (3,5 %) i TAC-armen og 17 patienter (2,3 %) i FAC-armen kongestivt hjertesvigt. Alle patienter undtagen en enkelt i hver behandlingsarm blev diagnosticeret med CHF mere end 30 dage efter behandlingsperioden. To patienter i TAC-armen og 4 patienter i FAC-armen døde af hjertesvigt.

I studiet GEICAM 9805 udviklede 3 patienter (0,6 %) i TAC-armen og 3 patienter (0,6 %) i FAC-armen kongestivt hjertesvigt i opfølgningsperioden. En patient i TAC-armen døde af dilateret kardiomyopati.

Hud og subkutane væv

I studiet TAX 316 blev alopeci, der vedvarede ind i opfølgningsperioden efter endt kemoterapi, rapporteret hos 687 ud af 744 TAC-patienter og hos 645 ud af 736 FAC-patienter.

Ved slutningen af opfølgningsperioden (faktisk median opfølgningstid var 96 måneder) blev alopeci fortsat observeret hos 29 TAC-patienter (3,9 %) og hos 16 FAC-patienter (2,2 %).

I studiet GEICAM 9805 vedvarede alopeci ind i opfølgningsperioden (median opfølgningstid var 10 år og 5 måneder) og blev fortsat observeret hos 49 patienter (9,2 %) i TAC-armen og hos 35 patienter (6,7 %) i FAC-armen. Alopeci relateret til forsøgsmedicinen startede eller forværredes i løbet af opfølgningsperioden hos 42 patienter (7,9 %) i TAC-armen og hos 30 patienter (5,8 %) i FAC-armen.

Det reproduktive system og mammae

Amenorré fortsatte under opfølgning hos 121 patienter ud af de 202 patienter med amenorré ved slutningen af kemoterapien i studiet TAX 316.

I studiet GEICAM 9805 vedvarede amenorré ind i opfølgningsperioden (median opfølgningstid var 10 år og 5 måneder) og blev fortsat observeret hos 18 patienter (3,4 %) i TAC-armen og hos 5 patienter (1,0 %) i FAC-armen.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

I studiet TAX 316 fortsatte perifert ødem hos 19 patienter ud af de 119 patienter med perifert ødem i TAC-armen og hos 4 patienter ud af de 23 patienter med perifert ødem i FAC-armen.

I studiet GEICAM 9805 fortsatte lymfødeme hos 4 ud af 5 patienter i TAC-armen og hos 1 ud af 2 patienter i FAC-armen ved slutningen af kemoterapien og blev ikke forbedret i opfølgningsperioden (median opfølgningstid var 10 år og 5 måneder). Asteni vedvarede ind i opfølgningsperioden (median opfølgningstid var 10 år og 5 måneder) og blev fortsat observeret hos 12 patienter (2,3 %) i TAC-armen og 4 patienter (0,8 %) i FAC-armen.

Akut leukæmi/myelodysplastisk syndrom

Efter 10 års opfølgning i TAX 316-studiet blev akut leukæmi rapporteret hos 4 ud af 744 TAC-patienter og hos 1 ud af 736 FAC-patienter. Myelodysplastisk syndrom blev rapporteret hos 2 ud af 744 TAC-patienter og hos 1 ud af 736 FAC-patienter.

Efter 10 års opfølgning i GEICAM 9805-studiet forekom akut leukæmi hos 1 ud af 532 (0,2 %) patienter i TAC-armen. Der blev ikke set nogen tilfælde hos patienter i FAC-armen. Myelodysplastisk syndrom blev ikke diagnosticeret i nogen af behandlingsgrupperne.

Neutropeniske komplikationer

Tabellen nedenfor viser, at hyppigheden af grad 4-neutropeni, febril neutropeni og neutropenisk infektion var lavere hos patienter, der fik G-CSF profylaktisk, efter det blev gjort obligatorisk i TAC-armen i GEICAM-studiet.

Neutropeniske komplikationer hos patienter, der får TAC med eller uden G-CSF-profylakse (GEICAM 9805)

	Uden primær G-CSF-profylakse (n = 111) n (%)	Med primær G-CSF-profylakse (n = 421) n (%)
Neutropeni (grad 4)	104 (93,7)	135 (32,1)
Febril neutropeni	28 (25,2)	23 (5,5)
Neutropenisk infektion	14 (12,6)	21 (5,0)
Neutropenisk infektion (grad 3-4)	2 (1,8)	5 (1,2)

Tabel over bivirkninger efter behandling af gastrisk adenokarcinom med Taxespira 75 mg/m² i kombination med cisplatin og 5-fluorouracil

MedDRA-systemorganklasse	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	Neutropen infektion; infektion (G3/4: 11,7 %)	
Blod og lymfesystem	Anæmi (G3/4: 20,9 %); neutropeni (G3/4: 83,2 %); trombocytopeni (G3/4: 8,8 %); febril neutropeni	
Immunsystemet	Overfølsomhed (G3/4: 1,7 %)	
Metabolisme og ernæring	Anoreksi (G3/4: 11,7 %)	
Nervesystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 8,7 %)	Svimmelhed (G3/4: 2,3 %); perifer motorisk neuropati (G3/4: 1,3 %)
Øjne		Øget tåreflåd (G3/4: 0 %)
Øre og labyrint		Nedsat hørelse (G3/4: 0 %)
Hjerte		Arytmi (G3/4: 1,0 %)
Mave-tarm-kanalen	Diarré (G3/4: 19,7 %); kvalme (G3/4: 16 %); stomatitis (G3/4: 23,7 %); opkastning (G3/4: 14,3 %)	Konstipation (G3/4: 1,0 %); gastrointestinale smerter (G3/4: 1,0 %); øofagitis/dysfagi/odynofagi (G3/4: 0,7 %)
Hud og subkutane væv	Alopeci (G3/4: 4,0 %)	Kløende udslæt (G3/4: 0,7 %); neglesygdomme (G3/4: 0,7 %); hudafskalning (G3/4: 0 %)
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Letargi (G3/4: 19,0 %); feber (G3/4: 2,3 %); Væskeretention (alvorlig/livstruende: 1 %)	

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger efter behandling af gastrisk adenokarcinom med Taxespira 75 mg/m² i kombination med cisplatin og 5-fluorouracil

Blod og lymfesystem

Febril neutropeni og neutropenisk infektion forekom hos henholdsvis 17,2 % og 13,5 % af patienterne, uanset anvendelse af G-CSF. G-CSF blev anvendt som sekundær profylakse hos 19,3 % af patienterne (10,7 % af cyklusserne). Febril neutropeni og neutropenisk infektion forekom hos henholdsvis 12,1 % og 3,4 % af patienterne, når patienterne fik profylaktisk G-CSF, og hos 15,6 % og 12,9 % af patienterne uden profylaktisk G-CSF (se punkt 4.2).

Tabel over bivirkninger efter behandling af hoved- og halskræft med Taxespira 75 mg/m² i kombination med cisplatin og 5-fluorouracil

- Induktionskemoterapi efterfulgt af strålebehandling (TAX 323)

MedDRA-systemorganklasse	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger	Ikke almindelige bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektion (G3/4: 6,3 %); neutropenisk infektion		
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)		Kræftsmærter (G3/4: 0,6 %)	
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G3/4: 76,3 %); anæmi (G3/4: 9,2 %); trombocytopeni (G3/4: 5,2 %)	Febril neutropeni	
Immunsystemet		Overfølsomhed (ikke alvorlig)	
Metabolisme og ernæring	Anoreksi (G3/4: 0,6 %)		
Nervesystemet	Dysgeusi/parosmi; perifer sensorisk neuropati (G3/4: 0,6 %)	Svimmelhed	
Øjne		Øget tåreflåd; konjunktivitis	
Øre og labyrint		Nedsat hørelse	
Hjerte		Myokardieiskæmi (G3/4: 1,7 %)	Arytmi (G3/4: 0,6 %)
Vaskulære sygdomme		Venesygdomme (G3/4: 0,6 %)	
Mave-tarm-kanalen	Kvalme (G3/4: 0,6 %); stomatitis (G3/4: 4,0 %); diarré (G3/4: 2,9 %); opkastning (G3/4: 0,6 %)	Konstipation; øsofagitis/dysfagi/odynofagi (G3/4: 0,6 %); mavesmerter; dyspepsi; gastrointestinal blødning (G3/4: 0,6 %)	
Hud og subkutane væv	Alopeci (G3/4: 10,9 %)	Kløende udslæt; tør hud; hudafskalning (G3/4: 0,6 %)	
Knogler, led, muskler og bindevæv		Myalgi (G3/4: 0,6 %)	
Almene symptomer og	Letargi (G3/4: 3,4 %);		

reaktioner på administrationsstedet	pyreksi (G3/4: 0,6 %); væskeretention; ødem		
Undersøgelser		Vægtstigning	

- Induktionskemoterapi efterfulgt af kemo-strålebehandling (TAX 324)

MedDRA-systemorganklasse	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger	Ikke almindelige bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektion (G3/4: 3,6 %)	Neutropenisk infektion	
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)		Kræftsmarter (G3/4: 1,2 %)	
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G3/4: 83,5 %); anæmi (G3/4: 12,4 %); trombocytopeni (G3/4: 4,0 %); febril neutropeni		
Immunsystemet			Overfølsomhed
Metabolisme og ernæring	Anoreksi (G3/4: 12,0 %)		
Nervesystemet	Dysgeusi/parosmi (G3/4: 0,4 %); perifer sensorisk neuropati (G3/4: 1,2 %)	Svimmelhed (G3/4: 2,0 %); perifer motorisk neuropati (G3/4: 0,4 %)	
Øjne		Øget tåreflåd	Konjunktivitis
Øre og labyrint	Nedsat hørelse (G3/4: 1,2 %)		
Hjerte		Arytmi (G3/4: 2,0 %)	Myokardieiskæmi
Vaskulære sygdomme			Venesygdomme
Mave-tarm-kanalen	Kvalme (G3/4: 13,9 %); stomatitis (G3/4: 20,7 %); opkastning (G3/4: 8,4 %); diarré (G3/4: 6,8 %); øsofagitis/dysfagi/odynofagi (G3/4: 12,0 %); konstipation (G3/4: 0,4 %)	Dyspepsi (G3/4: 0,8 %); gastrointestinale smerter (G3/4: 1,2 %); gastrointestinal blødning (G3/4: 0,4 %)	
Hud og subkutane væv	Alopeci (G3/4: 4,0 %); kløende udslæt	Tør hud; afskalning	
Knogler, led, muskler og bindevæv		Myalgi (G3/4: 0,4 %)	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Letargi (G3/4: 4,0 %); pyreksi (G3/4: 3,6 %); væskeretention (G3/4: 1,2 %); ødem (G3/4: 1,2 %)		
Undersøgelser	Vægttab		Vægtstigning

Erfaring efter markedsføring

Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)

Der er rapporter om tilfælde af akut myeloid leukæmi og myelodysplastisk syndrom, når docetaxel blev administreret i kombination med andre kemoterapeutika og/eller strålebehandling.

Blod og lymfesystem

Der er rapporter om knoglemarvsdepression og andre hæmatologiske bivirkninger. Der er rapporter om dissemineret intravaskulær koagulation (DIC), ofte i forbindelse med sepsis eller multiorgan-svigt.

Immunsystemet

Der er rapporter om anafylaktisk shock, i nogle tilfælde fatale.

Nervesystemet

Der er observeret sjældne tilfælde af kramper eller forbigående tab af bevidsthed under administration af docetaxel. Disse reaktioner er også set under infusion af lægemidlet.

Øjne

Der er rapporteret meget sjældne tilfælde af forbigående synsforstyrrelser (glimt, lysglimt, pletter i synsfeltet), typisk forekommende under infusion af lægemidlet og i forbindelse med overfølsomhedsreaktioner. Disse var reversible ved ophør af behandlingen. Der er i sjældne tilfælde rapporteret tåreflåd med eller uden konjunktivitis som tilfælde af obstruktion af tårekanalerne, der resulterede i usædvanlig kraftigt tåreflåd. Tilfælde af cystoidt makulædem (CMO) er blevet rapporteret hos patienter, der blev behandlet med docetaxel.

Øre og labyrint

Der er rapporter om sjældne tilfælde af ototoksicitet, nedsat hørelse og/eller tab af hørelse.

Hjerte

Sjældne tilfælde af myokardieinfarkt er rapporteret.

Vaskulære sygdomme

Venøse tromboemboliske hændelser er rapporteret i sjældne tilfælde.

Luftveje, thorax og mediastinum

Akut respiratorisk distress syndrom og tilfælde af interstitiel pneumoni/pneumonitis, interstitiel lungesygdom, lungefibrose og respirationssvigt, sommetider fatale, er rapporteret sjældent. Der er rapporter om sjældne tilfælde af strålepneumonitis hos patienter, som samtidig fik strålebehandling.

Mave-tarm-kanalen

Der er rapporter om sjældne forekomst af dehydrering som en konsekvens af gastrointestinale hændelser, gastrointestinal perforation, iskæmisk colitis, colitis og neutropenisk enterocolitis. Der er rapporter om sjældne tilfælde af ileus og intestinal obstruktion.

Lever og galdeveje

Der er rapporteret om meget sjældne tilfælde af hepatitis, nogle gange fatale, hovedsageligt hos patienter med eksisterende leversygdomme.

Hud og subkutane væv

Med docetaxel er der rapporter om meget sjældne tilfælde af kutan lupus erythematosus og bulløst udslæt, såsom erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse. Andre samtidige risikofaktorer kan muligvis i nogle tilfælde have medvirket til udviklingen af disse virkninger. Ved behandling med docetaxel er der rapporteret om sklerodermi-lignende forandringer, som oftest forudgået af perifert lymfødem. Tilfælde af vedvarende alopeci er rapporteret.

Nyrer og urinveje

Nyreinsufficiens og nyresvigt er rapporteret. I cirka 20 % af tilfældene var der ingen risikofaktorer for akut nyresvigt såsom samtidig behandling med nefrotoksiske lægemidler og gastrointestinale sygdomme.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Der er sjældne rapporter om radiation recall-fænomen.

Væskeretention har ikke været ledsaget af akutte episoder af oliguri eller hypotension. Dehydrering og lungeødem er sjældent rapporteret.

Metabolisme og ernæring

Der er rapporteret tilfælde af hyponatriæmi, typisk forbundet med dehydrering, opkastning og pneumoni.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Der er få rapporter om overdosering. Der er ingen kendt antidot til overdosering med docetaxel. I tilfælde af en overdosis skal patienten indlægges på specialafdeling, og de vitale funktioner skal følges nøje. I tilfælde af en overdosis kan der forventes en forværring af bivirkninger. De primære forventede komplikationer ved overdosis vil være knoglemarvsuppression, perifer neurotoksicitet og mucositis. Patienten bør have terapeutisk G-CSF så snart som muligt, efter overdosering er erkendt. Om nødvendigt bør man tage andre passende symptomatiske forholdsregler.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antineoplastiske midler, taxaner, ATC-kode: L01CD02

Virkningsmekanisme

Docetaxel er et antineoplastisk stof, som virker ved at fremme polymerisering af tubulin til stabile mikrotubuli og hæmme depolymerisering af mikrotubuli til tubulin, hvilket medfører et udtalt fald i koncentrationen af frit tubulin. Binding af docetaxel til mikrotubuli medfører ingen ændring i antallet af protofilamenter.

In vitro-studier har vist, at docetaxel ødelægger det mikrotubulære netværk i celler, som er essentielle for mitosen og cellulære funktioner i interfase.

Farmakodynamisk virkning

Docetaxel fandtes *in vitro* at være cytotoxisk over for forskellige murine og humane tumorcellelinjer samt over for humane tumorceller fra frisk udtaget væv i klonogene assays. Docetaxel opnår høje intracellulære koncentrationer og forbliver længe intracellulært. Docetaxel fandtes ydermere at være aktivt over for nogle, men ikke alle cellelinjer, der udviste overekspression af p-glycoprotein, hvis tilstedeværelse er bestemt af "multidrug resistance"-genet (MDR-genet). *In vivo* er docetaxels aktivitet uafhængig af behandlingsregimenet og har eksperimentelt vist et bredt spektrum af antineoplastisk aktivitet over for murine og transplanterede humane tumorer.

Klinisk virkning og sikkerhed

Brystkræft

Taxespira i kombination med doxorubicin og cyclophosphamid: adjuverende behandling

Patienter med operabel, lymfeknude-positiv brystkræft (TAX 316)

Data fra et åbent, randomiseret multicenterstudie understøtter anvendelsen af den adjuverende behandling til patienter med operabel lymfeknude-positiv brystkræft og KPS $\geq$ 80 % i alderen 18 til 70 år. Efter stratificering i henhold til antallet af positive lymfeknuder (1-3, 4+), blev 1.491 patienter randomiseret til enten at få enten docetaxel 75 mg/m² administreret en time efter doxorubicin 50 mg/m² og cyclophosphamid 500 mg/m² (TAC-arm) eller doxorubicin 50 mg/m², efterfulgt af fluoruracil 500 mg/m² og cyclophosphamid 500 mg/m² (FAC-arm). Begge regimen blev administreret én gang hver 3. uge i 6 cyklusser. Docetaxel blev administreret som en 1-times infusion. Alle andre lægemidler blev givet som intravenøs bolus på dag 1. G-CSF blev administreret som

sekundær profylakse til patienter, som fik kompliceret neutropeni (febril neutropeni, forlænget neutropeni eller infektion). Patienter i TAC-armen fik antibiotisk profylakse med ciprofloxacin 500 mg oralt 2 gange dagligt i 10 dage, startende på dag 5 i hver cyklus, eller tilsvarende. Efter den sidste cyklus af kemoterapi fik patienter i begge arme, der havde positive østrogen- og/eller progesteron-receptorer, tamoxifen 20 mg dagligt i op til 5 år. Adjuverende stråleterapi blev givet i henhold til eksisterende vejledninger i de deltagende centre og blev givet til 69 % af patienterne, som fik TAC, og 72 % af patienterne, som fik FAC. Der blev udført to interimanalyser og en endelig analyse. Den første interimanalyse var planlagt til 3 år efter datoen, hvor halvdelen af tilmeldingerne til studiet var nået. Den anden interimanalyse blev udført efter registrering af i alt 400 sygdomsfri overlevelser (DFS), hvilket førte til en median opfølgningstid på 55 måneder. Den endelige analyse blev udført, da alle patienter havde nået deres 10-års opfølgningsbesøg (medmindre de havde DFS eller udgik tidligere fra opfølgning). DFS var det primære effektendepunkt, og total overlevelse (OS) var det sekundære effektendepunkt.

Der blev udført en endelig analyse med en faktisk medianopfølgning på 96 måneder. Der blev påvist signifikant længere sygdomsfri overlevelse i TAC-armen end i FAC-armen. Forekomsten af tilbagefald efter 10 år var reduceret hos de patienter, som fik TAC, sammenlignet med dem, som fik FAC (henholdsvis 39 % vs. 45 %). Det betyder en absolut risikoreduktion på 6 % ($p = 0,0043$). Total overlevelse efter 10 år var også signifikant forøget med TAC i forhold til FAC (henholdsvis 76 % vs. 69 %). Det betyder en absolut reduktion af risikoen for dødsfald på 7 % ($p = 0,002$). Da fordelene hos patienter med 4+ lymfeknuder ikke var statistisk signifikant for DFS og OS, blev den positive benefit/risk-fordeling for TAC hos patienter med 4+ lymfeknuder ikke helt demonstreret ved den endelige analyse.

Overordnet demonstrerer resultaterne fra studierne en positiv benefit/risiko-fordeling for TAC sammenlignet med FAC.

Fordelingen af TAC-behandlede patienter ifølge allerede definerede større prognostiske faktorer blev analyseret:

Undergruppe	Antal patienter	Sygdomsfri overlevelse			Total overlevelse		
		Hazard ratio*	95 % CI	p =	Hazard ratio*	95 % CI	p =
Antal positive lymfeknuder							
I alt	745	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020
1-3	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,12	0,2746

*En Hazard ratio på mindre end 1 indikerer, at TAC kan associeres med længere sygdomsfri overlevelse og længere total overlevelse sammenlignet med FAC.

Patienter med operabel, lymfeknude-negativ brystkræft, egnet til behandling med kemoterapi (GEICAM 9805)

Data fra et åbent, randomiseret multicenterstudie understøtter anvendelsen af Taxespira som adjuverende behandling til patienter med operabel, lymfeknude-negativ brystkræft, der er egnede til kemoterapi. 1.060 patienter blev randomiseret til at få enten Taxespira 75 mg/m² administreret 1 time efter doxorubicin 50 mg/m² og cyclophosphamid 500 mg/m² (539 patienter i TAC-armen) eller doxorubicin 50 mg/m² efterfulgt af fluoruracil 500 mg/m² og cyclophosphamid 500 mg/m² (521 patienter i FAC-armen) som adjuverende behandling. Patienterne havde operabel, lymfeknude-negativ brystkræft med høj risiko for tilbagefald ifølge 1998 St. Gallen-kriterierne (tumorstørrelse > 2 cm og/eller negative østrogenreceptorer (ER) og progesteronreceptorer (PR) og/eller høj histologisk/nukleær grad (grad 2 til 3) og/eller alder < 35 år)). Begge regimener blev administreret én gang hver 3. uge i 6 cyklusser. Taxespira blev administreret som infusion over 1 time, alle andre lægemidler blev givet intravenøst på dag 1 hver 3. uge. Primær G-CSF-profylakse blev gjort

obligatorisk i TAC-armen, efter 230 patienter var blevet randomiseret. Hyppigheden af grad 4-neutropeni, febril neutropeni og neutropenisk infektion blev reduceret hos patienter, der fik primær G-CSF-profylakse (se pkt. 4.8). I begge arme fik patienter med ER + og/eller PR+ tumorer 20 mg tamoxifen én gang dagligt i op til 5 år efter den sidste kemoterapicyklus. Adjuverende strålebehandling blev administreret i henhold til retningslinjerne for de deltagende behandlingssteder og blev givet til 57,3 % af de patienter, der fik TAC, og til 51,2 % af de patienter, der fik FAC.

En primær analyse og en opdateret analyse blev udført. Den primære analyse blev udført, da alle patienter havde en opfølgningstid på mere end 5 år (median opfølgningstid var 77 måneder). Den opdaterede analyse blev udført, da alle patienter havde nået deres 10-års (median opfølgningstid var 10 år og 5 måneder) opfølgningsbesøg (medmindre de havde DFS eller tidligere var udgået fra opfølgning). DFS var det primære effektendepunkt, og total overlevelse (OS) var det sekundære effektendepunkt.

Ved den mediane opfølgningsperiode på 77 måneder blev der vist signifikant længere sygdomsfri overlevelse (DFS) i TAC-armen sammenlignet med FAC-armen. TAC-behandlede patienter havde 32 % lavere risiko for tilbagefald sammenlignet med de patienter, der blev behandlet med FAC (hazard ratio = 0,68; 95 % CI (0,49-0,93), $p = 0,01$). Ved den mediane opfølgningsperiode på 10 år og 5 måneder havde TAC-behandlede patienter 16,5 % lavere risiko for tilbagefald sammenlignet med de patienter, der blev behandlet med FAC (hazard ratio = 0,84; 95 % CI (0,65-1,08), $p = 0,1646$). DFS-data var ikke statistisk signifikante, men blev alligevel forbundet med en positiv tendens til fordel for TAC.

Ved den mediane opfølgningsperiode på 77 måneder var den totale overlevelse (OS) længere i TAC-armen, hvor TAC-behandlede patienter havde 24 % lavere risiko for dødsfald sammenlignet med FAC-behandlede patienter (hazard ratio = 0,76; 95 % CI (0,46-1,26), $p = 0,29$). Dog var fordelingen af OS ikke signifikant forskellig i de to grupper.

Ved den mediane opfølgningsperiode på 10 år og 5 måneder havde TAC-behandlede patienter en 9 % lavere risiko for dødsfald sammenlignet med FAC-behandlede patienter (hazard ratio = 0,91; 95 % CI (0,63-1,32)).

Overlevelsesprocenten var 93,7 % i TAC-armen og 91,4 % i FAC-armen ved tidspunktet for 8-års opfølgning, og 91,3 % i TAC-armen og 89 % i FAC-armen ved tidspunktet for 10-års opfølgning.

Det positive benefit/risk-forhold for TAC sammenlignet med FAC forblev uændret.

Undergrupper af TAC-behandlede patienter efter prospektivt definerede betydningsfulde prognostiske faktorer blev analyseret i den primære analyse (ved den mediane opfølgningsperiode på 77 måneder) (se tabel nedenfor):

Undergruppeanalyser – adjuverende behandling hos patienter med lymfeknude-negativ brystkræft (intent-to-treat-analyse)

Undergruppe	Antal patienter i TAC-gruppen	Sygdomsfri overlevelse	
		Hazard ratio*	95 % CI
I alt	539	0,68	0,49-0,93
Alderskategori 1			
< 50 år	260	0,67	0,43-1,05
≥ 50 år	279	0,67	0,43-1,05
Alderskategori 2			
< 35 år	42	0,31	0,11-0,89
≥ 35 år	497	0,73	0,52-1,01
Hormonel receptorstatus			
Negativ	195	0,7	0,45-1,1
Positiv	344	0,62	0,4-0,97
Tumorstørrelse			

≤ 2 cm	285	0,69	0,43-1,1
> 2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Histologisk grad			
Grad 1 (inkl. ikke vurderede grader)	64	0,79	0,24-2,6
Grad 2	216	0,77	0,46-1,3
Grad 3	259	0,59	0,39-0,9
Menopausal status			
Præmenopausal	285	0,64	0,40-1
Postmenopausal	254	0,72	0,47-1,12

*En hazard ratio (TAC/FAC) på mindre end 1 indikerer, at der er en sammenhæng mellem TAC og en længere sygdomsfri overlevelse, sammenlignet med FAC.

Der blev udført eksplorative undergruppeanalyser af sygdomsfri overlevelse for patienter, der opfylder kriterierne for kemoterapi ifølge 2009 St. Gallen-kriterierne – (ITT-population). Resultaterne er anført nedenfor:

	TAC	FAC	Hazard ratio (TAC/FAC)	
Undergruppe	(n=539)	(n=521)	(95 % CI)	p-værdi
Opfylder relativ indikation for 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 og cyclophosphamid

FAC = 5-fluorouracil, doxorubicin og cyclophosphamid

CI = konfidensinterval; ER = østrogenreceptor

PR = progesteronreceptor

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

Den estimerede *hazard* ratio blev udregnet ved hjælp af Cox proportional *hazard*-model med behandlingsgruppe som faktor.

Taxespira som enkeltstof

Der er udført to randomiserede, sammenlignende fase III-studier med docetaxel doseret hver 3. uge i den anbefalede dosis på 100 mg/m² til patienter med metastatisk brystkræft. Der indgik henholdsvis 326 patienter, som tidligere havde fået behandling med alkylende stoffer uden effekt, og 392 patienter, som tidligere havde fået behandling med anthracyclin uden effekt.

Hos de patienter, der tidligere havde fået behandling med alkylende stoffer uden effekt, blev docetaxel sammenlignet med doxorubicin (75 mg/m² hver 3. uge). Uden at påvirke overlevelsetiden (docetaxel 15 måneder vs. doxorubicin 14 måneder, $p = 0,38$) eller tiden indtil progression (docetaxel 27 uger vs. doxorubicin 23 uger, $p = 0,54$) øgede docetaxel responsraten (52 % vs. 37 %, $p = 0,01$) og gav hurtigere respons (12 uger vs. 23 uger, $p = 0,007$). Tre patienter (2 %), der fik docetaxel, ophørte med behandlingen grundet væskeretention, hvorimod 15 patienter (9 %), der fik doxorubicin, stoppede behandlingen grundet hjertetoksicitet (3 tilfælde af fatalt, kongestivt hjertesvigt).

Hos de patienter, der tidligere havde fået behandling med anthracyclin uden effekt, blev docetaxel sammenlignet med kombinationsbehandling med mitomycin C og vinblastin (12 mg/m² hver 6. uge og 6 mg/m² hver 3. uge). Docetaxel øgede responsraten (33 % vs. 12 %, $p < 0,0001$), forlængede tiden til progression (19 uger vs. 11 uger, $p = 0,0004$) og forlængede overlevelsen (11 måneder vs. 9 måneder, $p = 0,01$).

I de 2 her nævnte fase III-studier viste docetaxel den samme sikkerhedsprofil som tidligere blev set i fase II-studierne (se pkt. 4.8).

Et åbent, randomiseret fase III-multicenterstudie blev udført for at sammenligne monoterapi med docetaxel med paclitaxel i behandlingen af fremskreden brystkræft hos patienter, hvis tidligere behandling havde inkluderet et antracyclin. 449 patienter blev randomiseret til enten at få monoterapi med docetaxel 100 mg/m² givet som 1 times infusion eller paclitaxel 175 mg/m² givet som en infusion over 3 timer. Begge regimener blev administreret hver 3. uge.

Docetaxel forlængede mediantiden indtil progression (24,6 uger vs. 15,6 uger; $p < 0,01$) og medianoverlevelsen (15,3 måneder vs. 12,7 måneder; $p = 0,03$) uden at påvirke det primære endepunkt (32 % vs. 25 %, $p = 0,10$), samlet respons rate (32 % vs. 25 %, $p = 0,10$).

Flere grad 3/4 bivirkninger blev observeret for monoterapi med docetaxel (55,4 %) sammenlignet med paclitaxel (23,0 %).

Taxespira i kombination med doxorubicin

Et stort, randomiseret fase III-studie med 429 tidligere ubehandlede patienter med metastatisk sygdom er blevet udført med doxorubicin (50 mg/m²) i kombination med docetaxel (75 mg/m²) (AT-arm) vs. doxorubicin (60 mg/m²) i kombination med cyclophosphamid (600 mg/m²) (AC-arm). Begge regimener blev administreret på dag 1 hver 3. uge.

- Tiden indtil progression (TTP) var signifikant længere i AT-armen end i AC-armen, $p = 0,0138$. Median TTP var 37,3 uger (95 % CI: 33,4 - 42,1) i AT-armen og 31,9 uger (95 % CI: 27,4 - 36,0) i AC-armen.
- Den overordnede responsrate (ORR) var signifikant højere i AT-armen end i AC-armen, $p = 0,009$. ORR var 59,3 % (95 % CI: 52,8 - 65,9) i AT-armen vs. 46,5 % (95 % CI: 39,8 - 53,2) i AC-armen.

I dette studie viste AT-armen en hyppigere forekomst af alvorlig neutropeni (90 % vs. 68,6 %), febril neutropeni (33,3 % vs. 10 %), infektion (8 % vs. 2,4 %), diarré (7,5 % vs. 1,4 %), asteni (8,5 % vs. 2,4 %) og smerter ((2,4 % vs. 0 %) end AC-armen. På den anden side viste AC-armen en hyppigere forekomst af alvorlig anæmi (15,8 % vs. 8,5 %) end AT-armen og tillige en hyppigere forekomst af alvorlig hjertetoksicitet: kongestivt hjertesvigt (3,8 % vs. 2,8 %), absolut LVEF-nedsættelse > 20 % (13,1 % vs. 6,1 %), absolut LVEF-nedsættelse > 30 % (6,2 % vs. 1,1 %). Toksisk dødsfald forekom hos 1 patient i AT-armen (kongestivt hjertesvigt) og hos 4 patienter i AC-armen (1 på grund af septisk shock og 3 på grund af kongestivt hjertesvigt).

I begge arme var livskvaliteten målt via et EORTC-spørgeskema sammenlignelig og stabil under behandling og opfølgning.

Taxespira i kombination med trastuzumab

Docetaxel i kombination med trastuzumab blev undersøgt til behandling af patienter med metastatisk brystkræft, hvis tumorer var HER2-positive, og som ikke tidligere havde fået kemoterapi på grund af metastatisk sygdom. 186 patienter blev randomiseret til at få docetaxel (100 mg/m²) med eller uden trastuzumab. 60 % af patienterne fik først anthracyclinbaseret adjuverende kemoterapi. Docetaxel + trastuzumab var effektivt til patienterne, uanset om de havde fået adjuverende anthracyclin eller ikke. Den primære testmetode, som blev anvendt til at bestemme HER2-positivitet i dette pivotal-studie var immunohistokemi (IHC). En mindre del af patienterne blev testet ved hjælp af fluorescence in situ hybridization (FISH). I dette studie havde 87 % af patienterne sygdom, som var IHC 3+, og 95 % af de inkluderede patienter havde sygdom, som var IHC3+, og/eller patienterne var FISH-positive. Effekteresultaterne er opsummeret i nedenstående tabel:

Parameter	Docetaxel plus trastuzumab ¹ n = 92	Docetaxel ¹ n = 94
Responsrate (95 % CI)	61 % (50-71)	34 % (25-45)

Median responsvarighed (måneder) (95 % CI)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
Median TTP (måneder) (95 % CI)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Medianoverlevelse (måneder) (95 % CI)	30,5 ² (26,8-ne)	22,1 ² (17,6-28,9)

TTP = tid indtil progression; "ne" angiver, at værdien ikke kunne estimeres eller endnu ikke var klarlagt.

¹Full analysis-sæt (intent-to-treat)

²Estimeret medianoverlevelse

Taxespira i kombination med capecitabin

Data fra et randomiseret, kontrolleret, klinisk fase 3-multicenterstudie understøtter anvendelsen af capecitabin i kombination med docetaxel til behandling af patienter med lokal fremskreden eller metastatisk brystkræft, hos hvem cytotoxisk kemoterapi med et anthracyclin har været uden effekt. I dette kliniske studie randomiseredes 255 patienter til behandling med docetaxel (75 mg/m² som en 1-times intravenøs infusion hver 3. uge) og capecitabin (1.250 mg/m² to gange dagligt i 2 uger efterfulgt af en uges pause). 256 patienter blev randomiseret til behandling med docetaxel alene (100 mg/m² som 1 times intravenøs infusion hver 3. uge). Overlevelsen var bedre i kombinationsarmen med docetaxel + capecitabin (p = 0,0126). Medianoverlevelsen var 442 dage (docetaxel + capecitabin) vs. 352 dage (docetaxel alene). De overordnede objektive responsrater i den randomiserede population (investigators vurdering) var 41,6 % (docetaxel+capecitabin) vs. 29,7 % (docetaxel alene); p = 0,0058. Tiden indtil progressiv sygdom var længere i kombinationsarmen med docetaxel + capecitabin (p < 0,0001). Mediantiden indtil progression var 186 dage (docetaxel+ capecitabin) vs. 128 dage (docetaxel alene).

Ikke-småcellet lungekræft

Patienter, der tidligere har fået behandling med kemoterapi med eller uden strålebehandling

I et fase III-studie med tidligere behandlede patienter var tiden indtil progression (12,3 uger vs. 7 uger) og den overordnede overlevelse signifikant længere for docetaxel ved doseringen 75 mg/m² end for bedste palliative behandling. Den 1-årige overlevelseshastighed var signifikant længere med docetaxel (40 %) end for bedste palliative behandling (16 %).

Der var mindre brug af smertestillende morfika (p < 0,01), smertestillende ikke-morfika (p < 0,01), anden sygdomsrelateret medicin (p = 0,06) og strålebehandling (p < 0,01) hos de patienter, der fik behandling med docetaxel ved doseringen 75 mg/m² end hos patienterne, der fik bedste palliative behandling.

Den overordnede responsrate var 6,8 % hos de evaluerbare patienter, og medianvarigheden af respons var 26,1 uger.

Taxespira i kombination med platinmidler til patienter, der ikke tidligere behandlet med kemoterapi

1.218 patienter med inoperabel ikke-småcellet lungekræft stadium IIIB eller IV med KPS på 70 % eller mere, og som ikke tidligere havde fået kemoterapi mod denne tilstand, blev i et fase III-studie randomiseret til enten docetaxel (T) 75 mg/m² administreret som 1-times infusion umiddelbart efterfulgt af cisplatin (Cis) 75 mg/m² administreret i løbet af 30-60 minutter hver 3. uge (TCis), docetaxel 75 mg/m² som en 1-times infusion i kombination med carboplatin (AUC 6 mg/ml pr. min.) administreret i løbet af 30-60 minutter hver 3. uge, vinorelbin (V) 25 mg/m² administreret i løbet af 6 til 10 minutter på dag 1, 8, 15, 22 efterfulgt af cisplatin 100 mg/m² administreret på dag 1 af cyklusser gentaget hver 4. uge (VCis).

Overlevelseshastigheder, median progressionstid og responsrater for studiets to arme er illustreret i nedenstående tabel:

	TCis n = 408	VCis n = 404	Statistisk analyse
--	-----------------	-----------------	--------------------

OS (primært endepunkt): medianoverlevelse (måneder) 1-års overlevelse (%) 2-års overlevelse (%)	11,3 46 21	10,1 41 14	Hazard ratio: 1,122 [97,2 % CI: 0,937; 1,342]* Behandlingsforskel: 5,4 % [95 % CI: -1,1; 12,0] Behandlingsforskel: 6,2 % [95 % CI: 0,2; 12,3]
Mediantid indtil progression (uger):	22,0	23,0	Hazard ratio: 1,032 [95 % CI: 0,876; 1,216]
Overordnet responsrate (%):	31,6	24,5	Behandlingsforskel: 7,1 % [95 % CI: 0,7; 13,5]

*: Korrigeret for multiple sammenligninger og justeret for stratificeringsfaktorer (sygdomsstadie og behandlingsregion), baseret på evaluerbar patientpopulation.

Sekundære endepunkter inkluderede forandring i smerter, global vurdering af livskvalitet med EuroQoL-5D, lungekræftsymptom-skala og forandringer i Karnofskys performance status. Resultaterne fra disse endepunkter understøttede de resultaterne fra de primære endepunkter.

For docetaxel-/carboplatin-kombinationen kunne der hverken bevises en ækvivalent eller noninferior effekt sammenlignet med referencebehandlingen kombinations-VCis.

Prostatakræft

Sikkerheden og effekten af docetaxel i kombination med prednison eller prednisolon hos patienter med hormonrefraktær prostatakræft blev undersøgt i et randomiseret fase III-multicenterstudie. I alt 1.006 patienter med KPS ≥ 60 blev randomiseret til følgende behandlingsgrupper:

- Docetaxel 75 mg/m² hver 3. uge i 10 cyklusser.
- Docetaxel 30 mg/m² administreret ugentligt i de første 5 uger i en 6-ugers cyklus i 5 cyklusser.
- Mitoxantron 12 mg/m² hver 3. uge i 10 cyklusser.

Alle 3 behandlingsregimener blev administreret i kombination med prednison eller prednisolon 5 mg to gange dagligt kontinuerligt.

De patienter, der fik docetaxel hver 3. uge, viste signifikant længere overordnet overlevelse sammenlignet med dem, der fik mitoxantron. Stigningen i overlevelse set i armen med ugentlig docetaxel var ikke statistisk signifikant sammenlignet med kontrolarmen på mitoxantron. Effektendepunkterne for docetaxel-armene vs. kontrol-armen er vist i nedenstående tabel:

Endepunkt	Docetaxel hver 3. uge	Docetaxel ugentligt	Mitoxantron hver 3. uge
Antal patienter	335	334	337
Medianoverlevelse (måneder)	18,9	17,4	16,5
95 % CI	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
Hazard ratio	0,761	0,912	--
95 % CI	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
p-værdi ^{†*}	0,0094	0,3624	--
Antal patienter	291	282	300
PSA** -responsrate (%)	45,4	47,9	31,7
95 % CI	(39,5-51,3)	(41,9-53,9)	(26,4-37,3)
p-værdi*	0,0005	<0,0001	--
Antal patienter	153	154	157
Smerte-responsrate (%)	34,6	31,2	21,7
95 % CI	(27,1-42,7)	(24,0-39,1)	(15,5-28,9)
p-værdi*	0,0107	0,0798	--
Antal patienter	141	134	137

Tumor-responsrate (%)	12,1	8,2	6,6
95 % CI	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
p-værdi*	0,1112	0,5853	--

*Stratificeret log-rank-test

*Tærskel for statistisk signifikans = 0,0175

**PSA: prostataspecifikt antigen

I lyset af, at docetaxel givet hver uge gav en lidt bedre sikkerhedsprofil end docetaxel administreret hver 3. uge, er det en mulighed, at nogle patienter kan have fordel af docetaxel administreret hver uge.

Ingen statistiske forskelle blev observeret mellem behandlingsgrupperne for så vidt angår Global Quality of Life.

Gastrisk adenokarcinom

Et åbent, randomiseret multicenterstudie blev gennemført for at undersøge sikkerheden og effekten af docetaxel til behandling af patienter med metastatisk gastrisk adenokarcinom, herunder adenokarcinom i den gastroøsofageale forbindelse. Patienterne havde ikke tidligere fået kemoterapi for metastatisk sygdom. 445 patienter med $KPS > 70$ blev behandlet med enten docetaxel (T) (75 mg/m^2 på dag 1) i kombination med cisplatin (C) (75 mg/m^2 på dag 1) og 5-fluoruracil (F) (750 mg/m^2 pr. dag i 5 dage) eller cisplatin (100 mg/m^2 på dag 1) og 5-fluoruracil (1.000 mg/m^2 pr. dag i 5 dage). Behandlingscyklussens længde var 3 uger for TCF-armen og 4 uger for CF-armen. Median antal af cyklusser administreret pr. patient var 6 (med et interval på 1-16) for TCF-armen sammenlignet med 4 (med et interval på 1-12) for CF-armen. Tiden indtil progression (TTP) var det primære endepunkt. Reduktion af risikoen for progression var 32,1 % og blev associeret med en signifikant længere TTP ($p = 0,0004$) til fordel for TCF-armen. Overordnet overlevelse var også signifikant længere ($p = 0,0201$) til fordel for TCF-armen med en reduktion af risikoen for mortalitet på 22,7 %.

Effekteresultaterne er opsummeret i nedenstående tabel:

Effekten af docetaxel ved behandling af patienter med gastrisk adenokarcinom

Endepunkt	TCF n = 221	CF n = 224
Median TTP (måneder)	5,6	3,7
(95 % CI)	(4,86-5,91)	(3,45-4,47)
Hazard ratio	1,473	
(95 % CI)	(1,189-1,825)	
*p-værdi	0,0004	
Medianoverlevelse (måneder)	9,2	8,6
(95 % CI)	(8,38-10,58)	(7,16-9,46)
2-års estimat (%)	18,4	8,8
Hazard ratio	1,293	
(95 % CI)	(1,041-1,606)	
*p-værdi	0,0201	
Overordnet responsrate (CR+PR) (%)	36,7	25,4
p-værdi	0,0106	
Progressiv sygdom som bedste overordnede respons (%)	16,7	25,9

*Ikke-stratificeret log-rank-test

Undergruppe-analyser på tværs af alder, køn og race favoriserede samstemmende TCF-armen sammenlignet med CF-armen.

En opfølgende analyse af overlevelse efter en median opfølgningstid på 41,6 måneder viste ikke længere signifikant forskel, selv om TCF-regimenet altid gav bedre resultater. Fordelen ved TCF-regimenet kontra CF-regimenet var helt tydelig mellem 18 og 30 måneders opfølgning.

Som helhed viste resultaterne af quality of life (QoL) og kliniske fordele konsekvent en forbedring til fordel for TCF-armen. De patienter, der blev behandlet i TCF-armen, havde længere tid indtil 5 % definitiv forværring af global helbredsstatus på QLQ-C30-spørgeskemaet ($p = 0,0121$) og en længere tid indtil definitiv forværring af Karnofskys performance status ($p = 0,0088$) sammenlignet med patienterne, som fik behandling med CF.

Hoved- og halskræft

- Induktionskemoterapi efterfulgt af strålebehandling (TAX 323)

Docetaxels sikkerhed og effekt i induktionsbehandlingen af patienter med pladecellegarcinom i hoved og hals (SCCHN) blev evalueret i et åbent, randomiseret fase III-multicenterstudie (TAX 323). I dette studie blev 358 patienter med inoperabel, lokalt fremskreden SCCHN og WHO performance status 0 eller 1 randomiseret til en af to behandlingsarme. Patienterne i docetaxel-armen fik docetaxel (T) 75 mg/m² efterfulgt af cisplatin (P) 75 mg/m² efterfulgt af 5-fluoruracil 750 mg/m² dagligt som en kontinuerlig infusion i 5 dage. Dette regimen blev administreret hver 3. uge i 4 cyklusser i tilfælde, hvor der som et minimum blev observeret en mindre respons (> 25 % reduktion i den todimensionelt målte tumorstørrelse) efter 2 cyklusser. Ved slutningen af kemoterapi fik patienter, hvis sygdomstilstand ikke var forværret, strålebehandling i 7 uger med et interval på mindst 4 uger og maksimalt 7 uger, udført efter fastlagte retningslinjer (TPF/RT). I komparator-armen af studiet fik patienterne cisplatin (P) 100 mg/m² efterfulgt af 5-fluoruracil (F) 1.000 mg/m² (PF) dagligt i 5 dage. Dette regimen blev administreret hver 3. uge i 4 cyklusser i tilfælde, hvor der som et minimum blev observeret en mindre respons (> 25 % reduktion i den todimensionelt målte tumorstørrelse) efter 2 cyklusser. Ved slutningen af kemoterapi fik patienter, hvis sygdomstilstand ikke var forværret, strålebehandling i 7 uger med et interval på mindst 4 uger og maksimalt 7 uger, udført efter fastlagte retningslinjer (PF/RT). Lokoregional behandling med stråling blev givet enten med en konventionel fraktion (1,8 Gy-2,0 Gy én gang dagligt 5 dage om ugen til en total dosis på 66 til 70 Gy) eller accelererede/hyperfraktionerede regimener af strålebehandling (to gange dagligt med et minimums-interfraktionsinterval på 6 timer, 5 dage pr. uge). I alt 70 Gy blev anbefalet til accelererede regimener og 74 Gy til hyperfraktionerede systemer. Kirurgisk resektion blev tilladt efter kemoterapi, før eller efter strålebehandling. Patienter i TPF-armen fik antibiotisk profylakse med ciprofloxacin 500 mg oralt 2 gange dagligt i 10 dage, startende på dag 5 i hver cyklus, eller tilsvarende. Det primære endepunkt i dette studie, progressionsfri overlevelse (PFS), var signifikant længere i TPF-armen end i PF-armen, $p = 0,0042$ (median PFS: henholdsvis 11,4 og 8,3 måneder) med en overordnet median opfølgningstid på 33,7 måneder. Median OS var også signifikant længere til fordel for TPF-armen sammenlignet med PF-armen (median OS: henholdsvis 18,6 og 14,5 måneder) med en reduktion af risikoen for mortalitet på 28 %, $p = 0,0128$. Effektresultaterne vises i nedenstående tabel:

Effekten af docetaxel i induktionsbehandling af patienter med inoperabel, lokalt fremskreden SCCHN (intent-to-treat-analyse)

Endepunkt	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Median progressionsfri overlevelse (måneder) (95 % CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Justeret hazard ratio (95 % CI) *p-værdi	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Median overlevelse (måneder) (95 % CI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Hazard ratio (95 % CI) **p-værdi	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
Bedste overordnede respons på kemoterapi (%) (95 % CI)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
***p-værdi	0,006	
Bedste overordnede respons på forsøgsbehandling [kemoterapi +/- strålebehandling] (%) (95 % CI)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)

***p-værdi	0,006	
Median varighed af respons på kemoterapi ± strålebehandling (mdr.)	n = 128	n = 106
(95 % CI)	15,7 (13,4-24,6)	11,7 (10,2-17,4)
Hazard ratio	0,72	
(95 % CI)	(0,52-0,99)	
**p-værdi	0,0457	

Med en hazard ratio på under 1 kan docetaxel + cisplatin + 5-FU anvendes med fordel

*Cox-model (justering for primært tumorsted, kliniske T- og N-stadier og PSWHO)

**Log-rank-test

*** Chi-kvadrat-test

Parametre for Quality of Life

De patienter, der fik behandling med TPF, fik signifikant mindre forværring af deres globale helbredsscore i forhold til patienter i behandling med PF (p = 0,01, med anvendelse af EORTC QLQ-C30-skalaen).

Parametre for klinisk fordel

Performance status-skalaen (underskalaerne for hoved og hals [PSS-HN]), som blev udformet med henblik på at måle forståeligheden af tale, evnen til at spise offentligt samt kostens normalitet, var signifikant til fordel for TPF sammenlignet med PF.

Median tid indtil første forværring af WHO performance status var signifikant længere i TPF-armen end i PF-armen. Smerteintensitets-scoren blev forbedret under behandling i begge grupper, hvilket indikerer en god smertekontrol.

- Induktionskemoterapi efterfulgt af kemo-strålebehandling (TAX 324)

Docetaxels sikkerhed og effekt i induktionsbehandlingen af patienter med lokalt fremskreden pladecellegcarcinom i hoved og hals (SCCHN) blev evalueret i et åbent, randomiseret fase III-multicenterstudie (TAX 324). I dette studie blev 501 patienter med lokalt fremskreden SCCHN og WHO performance status 0 eller 1 randomiseret til en af to behandlingsarme. Forsøgspopulationen bestod af patienter med teknisk uresektabel sygdom, patienter med lav sandsynlighed for kirurgisk helbredelse og patienter med bevarelse af organer som mål. Evalueringen af effekt og sikkerhed blev foretaget udelukkende ud fra kriterier om overlevelse. Succesrig organbevarelse indgik ikke formelt som succeskriterium. Patienter i docetaxel-armen fik docetaxel (T) 75 mg/m² ved intravenøs infusion på dag 1 efterfulgt af cisplatin (P) 100 mg/m² administreret som en 30 minutter til 3 timers intravenøs infusion efterfulgt af kontinuerlig intravenøs infusion af 5-fluoruracil (F) 1.000 mg/m²/dag fra dag 1 til dag 4. Disse cyklusser blev gentaget hver 3. uge i 3 cyklusser. Patienter uden progressiv sygdom skulle have kemo-strålebehandling (CRT) ifølge protokollen (PF/CRT). Patienter i komparator-armen fik cisplatin (P) 100 mg/m² administreret som en 30 minutter til 3 timers intravenøs infusion på dag 1 efterfulgt af kontinuerlig intravenøs infusion af 5-fluoruracil (F) 1.000 mg/m²/dag fra dag 1 til dag 5. Disse cyklusser blev gentaget hver 3. uge i 3 cyklusser. Patienter uden progressiv sygdom skulle have (CRT) ifølge protokollen (PF/CRT).

Efter induktionskemoterapi skulle patienter i begge behandlingsarme have 7 ugers CRT med et minimumsinterval på 3 uger og ikke senere end 8 uger efter påbegyndelse af sidste cyklus (dag 22 til dag 56 af sidste cyklus). Under strålebehandlingsforløbet blev der givet carboplatin (AUC 1,5) ugentligt som en 1-times intravenøs infusion med maksimalt 7 doser. Stråling blev udført med megavolt-udstyr med én fraktionering dagligt (2 Gy pr. dag, 5 dage om ugen i 7 uger, dosis i alt 70-72 Gy). Kirurgisk indgreb på det primære sygdomssted og/eller hals kunne overvejes når som helst efter endt CRT. Alle patienter i studiets docetaxel-arm fik profylaktisk antibiotika. Det primære endepunkt for effekt i dette studie (OS) var signifikant længere (log-rank-test, p=0,0058) i det regimen, der indeholdt docetaxel sammenlignet med PF (median OS: henholdsvis 70,6 vs. 30,1 måneder) med en reduktion af risikoen for mortalitet på 30 % sammenlignet med PF (hazard ratio (HR) = 0,70, 95 % konfidensinterval (CI) = 0,54-0,90) og med en samlet median opfølgningstid på 41,9 måneder. Det sekundære endepunkt, progressionsfri overlevelse (PFS), viste en reduktion af risikoen for progression eller dødsfald på 29 % og en 22 måneders forbedring i median PFS (35,5

måneder for TPF og 13,1 måneder for PF). Dette var også statistisk signifikant med en hazard ratio på 0,71; 95 % CI 0,56-0,90; log-rank-test $p = 0,004$. Effektsresultaterne vises i nedenstående tabel:

Effekten af docetaxel i induktionsbehandling af patienter med lokalt fremskreden SCCHN (intent-to-treat-analyse)

Endepunkt	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Median OS (måneder) (95 % CI) Hazard ratio: (95 % CI) *p-værdi	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Median PFS (måneder.) (95 % CI) Hazard ratio: (95 % CI) **p-værdi	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6 - 20,2)
	0,71 (0,56 - 0,90) 0,004	
Bedste overordnede respons (CR + PR) på kemoterapi (%) (95 % CI) ***p-værdi	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
	0,070	
Bedste overordnede respons (CR + PR) på forsøgsbehandling [kemoterapi +/- kemo- strålebehandling] (%) (95 % CI) ***p-værdi	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
	0,209	

Med en hazard ratio på under 1 kan docetaxel + cisplatin + fluorouracil anvendes med fordel

*ikke-justeret log-rank-test

**ikke-justeret log-rank-test, ikke justeret for multiple sammenligninger

***Chi-kvadrat-test, ikke justeret for multiple sammenligninger

NA - not applicable (ikke relevant)

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Taxespira i alle undergrupper af den pædiatriske population ved brystkræft, ikke-småcellet lungekræft, prostatakræft, gastrisk adenokarcinom og hoved- og halskræft med undtagelse af type II og type III lavt differentieret nasofaryngealt karcinom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Fase I-studier har undersøgt docetaxels farmakokinetiske egenskaber hos kræftpatienter efter indgift af 20-115 mg/m². Docetaxels kinetiske profil er dosisuafhængig og svarer til en trekamret farmakokinetisk model med halveringstider for α -, β - og γ -faserne på henholdsvis 4 min., 36 min. og 11,1 timer. Den sene fase skyldes til dels den relativt langsomme redistribution af docetaxel fra det perifere kammer.

Fordeling

Efter administration af docetaxel 100 mg/m² givet som infusion over 1 time blev en gennemsnitlig maksimal plasmakonzentration på 3,7 µg/ml opnået med et tilsvarende AUC på 4,6 t.µg/ml. Gennemsnitsværdierne for den totale clearance og steady state-distributionsvolumen var henholdsvis 21 l/h/m² og 113 l. Den interindividuelle variation i samlet clearance var ca. 50 %. Docetaxels plasmaproteinbinding er over 95 %.

Elimination

Der er gennemført et studie med ^{14}C -mærket docetaxel på tre kræftpatienter. Docetaxel blev elimineret både i urin og fæces efter cytochrom P-450-medieret oxidativ metabolisme af tert-butyl-estergruppen. Inden for 7 dage udgjorde ekskretion i urin og fæces henholdsvis 6 % og 75 % af radioaktiviteten. Ca. 80 % af radioaktiviteten i fæces er udskilt efter 48 timer i form af en større inaktiv og tre mindre inaktive metabolitter samt meget lave koncentrationer af uomdannet lægemiddel.

Specielle populationer

Alder og køn

En farmakokinetisk populationsanalyse af docetaxel er blevet gennemført hos 577 patienter. De farmakokinetiske parametre i modellen lå tæt på det, der blev estimeret i fase I-studier. Docetaxels farmakokinetik varierede ikke med patientens alder eller køn.

Nedsat leverfunktion

Hos et beskedent antal patienter ($n = 23$) med kliniske kemidata, der tydede på en let til moderat nedsat leverfunktion (ASAT og ALAT $\geq 1,5$ gange øvre normalværdi og basisk fosfatase $\geq 2,5$ gange øvre normalværdi), var den samlede clearance nedsat med gennemsnitligt 27 % (se pkt. 4.2).

Væskeretention

Docetaxels clearance var ikke påvirket hos patienter med let til moderat væskeretention, og der findes ingen data for clearancen hos patienter med svær væskeretention.

Kombinationsbehandling

Doxorubicin

Docetaxel påvirker ikke clearancen af doxorubicin eller plasmaniveauet af doxorubicinol (en doxorubicinmetabolit), når det anvendes i kombination. Samtidig administration af docetaxel, doxorubicin og cyclophosphamid påvirkede ikke deres farmakokinetik.

Capecitabin

Fase I-studier, som evaluerede capecitabins effekt på docetaxels farmakokinetik og vice versa, viste ingen effekt af capecitabin på docetaxels farmakokinetik ($C_{\max}$ og AUC) og ingen effekt af docetaxel på capecitabins hovedmetabolit 5'-DFUR's farmakokinetik.

Cisplatin

Docetaxels clearance i kombinationsterapi med cisplatin var sammenlignelig med det observerede ved monoterapi. Cisplatin's farmakokinetiske profil, når det administreres kort efter infusion med docetaxel, er sammenlignelig med profilen for cisplatin, når det administreres alene.

Cisplatin og 5-fluorouracil

Den kombinerede administration af docetaxel, cisplatin og 5-fluorouracil hos 12 patienter med massive tumorer havde ingen indflydelse på farmakokinetikken for hvert af de individuelle lægemidler.

Prednison og dexamethason

Prednison's virkning på farmakokinetikken for docetaxel administreret med standardpræmedicinering med prednison er undersøgt hos 42 patienter.

Prednison

Der blev ikke observeret nogen effekt af prednison på docetaxels farmakokinetik.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Karcinogeniciteten af docetaxel er ikke undersøgt.

Docetaxel har vist sig at være mutagen *in vitro* i mikronukleus- og kromosom-aberrationstesten i CHO-K₁ celler samt *in vivo* i mikronukleustesten i mus. Derimod inducerede det ingen mutagenicitet i

Ames' test eller i en CHO/HGPRT-genmutationsassay. Disse resultater er i overensstemmelse med docetaxels farmakologiske aktivitet.

Toksikologiske studier på gnavere har vist uønskede påvirkninger af testesfunktionen. Det må derfor formodes, at også den mandlige fertilitet påvirkes af docetaxel.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Polysorbat 80
Ethanol (vandfri)
Citronsyremonohydrat

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnede hætteglas
24 måneder.

Efter anbrud af hætteglasset

Hvert hætteglas er til engangsbrug og bør anvendes umiddelbart efter anbrud. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -betingelser brugerens eget ansvar.

Efter tilsætning til infusionspose

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal rekonstitution/fortynding foretages under kontrollerede og aseptiske forhold, og lægemidlet bør anvendes umiddelbart herefter. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -betingelser brugerens eget ansvar.

Efter den anbefalede tilsætning til infusionsposen er docetaxel infusionsvæske, opløsning, stabil i 6 timer, hvis den opbevares ved temperaturer under 25 °C. Den bør anvendes inden for 6 timer (inklusive 1 times intravenøs infusion).

Desuden er den fysiske og kemiske stabilitet efter åbning af infusionsopløsningen, der er tilberedt med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) eller 5 % glucoseopløsning i poser uden indhold af PVC eller med 5 % glucose i glasflasker, påvist i op til 48 timer, når den opbevares ved mellem 2° C og 8° C og i op til 6 timer ved opbevaring under 25 °C.

Docetaxel infusionsvæske, opløsning, er overmættet og kan derfor krystallisere over tid. Hvis der forekommer krystaller, må opløsningen ikke længere anvendes, men skal kasseres.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

For opbevaringsforhold for det fortyndede lægemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hætteglas af klart glas (type I) med chlorobutyl-gummiprop og aluminiumsforsegling med vippelåg.

20 mg/1 ml indeholder 1 ml koncentrat.

80 mg/4 ml indeholder 4 ml koncentrat.

120 mg/6 ml indeholder 6 ml koncentrat.

Pakningsstørrelse:

Hver kasse indeholder 1 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Taxespira er et antineoplastisk stof, og ligesom andre potentielt toksiske stoffer skal det behandles med forsigtighed ved håndtering og tilberedning af opløsningerne med Taxespira. Det anbefales, at man anvender handsker.

Hvis koncentratet eller infusionsopløsningen med Taxespira kommer i kontakt med huden, afvaskes området straks grundigt med sæbe og vand. Hvis koncentratet med Taxespira kommer i kontakt med slimhinder, afvaskes området straks grundigt med vand.

Klargøring til intravenøs administration

Tilberedning af infusionsopløsningen

Anvend IKKE andre lægemidler med docetaxel bestående af 2 hætteglas (koncentrat og solvens) sammen med dette lægemiddel (Taxespira 20 mg/1 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, som kun indeholder kun 1 hætteglas).

Anvend IKKE andre lægemidler med docetaxel bestående af 2 hætteglas (koncentrat og solvens) sammen med dette lægemiddel (Taxespira 80 mg/4 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, som kun indeholder kun 1 hætteglas).

Anvend IKKE andre lægemidler med docetaxel bestående af 2 hætteglas (koncentrat og solvens) sammen med dette lægemiddel (Taxespira 120 mg/6 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, som kun indeholder kun 1 hætteglas).

Taxespira koncentrat til infusionsvæske, opløsning, kræver INGEN forudgående fortynding med en solvens, men er klar til tilsætning til infusionsopløsningen.

Hvert hætteglas er til engangsbrug og bør anvendes straks.

Hvis hætteglassene opbevares i køleskab, skal det nødvendige antal pakninger med Taxespira koncentrat til infusionsvæske, opløsning, stå ved under 25° C i 5 minutter før brug.

For at kunne udtage den korrekte dosis til patienten kan det være nødvendigt at anvende mere end et hætteglas med Taxespira koncentrat til infusionsvæske, opløsning. Udtag aseptisk den ønskede mængde Taxespira koncentrat til infusionsvæske, opløsning, med en kalibreret sprøjte påsat en 21G-kanylen.

Koncentrationen af docetaxel er 20 mg/ml i hætteglas med Taxespira 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml og 120 mg/6 ml.

Den nødvendige mængde Taxespira koncentrat til infusionsvæske, opløsning, skal via en enkelt injektion (et skud) injiceres i en 250 ml infusionspose eller -flaske indeholdende enten en 5 % glucoseinfusionsopløsning eller en 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinfusionsopløsning.

Hvis det er nødvendigt at anvende en dosis på mere end 190 mg docetaxel, skal der anvendes en større mængde af infusionsopløsningen, så man ikke overstiger en koncentration på 0,74 mg docetaxel/ml.

Bland opløsningen i infusionsposen eller -flasken manuelt med vippende bevægelser.

Posen med infusionsopløsningen skal bruges inden for 6 timer ved opbevaring under 25° C inklusive den time, patienten får infusionen.

Som ved alle andre parenterale lægemidler skal infusionsopløsningen med docetaxel kontrolleres visuelt inden brug, og opløsninger med udfældning skal kasseres.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Hospira UK Limited
Horizon,
Honey Lane,
Hurley,
Maidenhead,
SL6 6RJ,

Storbritannien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1017/001
EU/1/15/1017/002
EU/1/15/1017/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

28 august 2015

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**

**C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

**D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL EN
SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

Hospira UK Limited
Horizon,
Honey Lane,
Hurley,
Maidenhead,
SL6 6RJ,

Storbritannien

Hospira Enterprises B.V.
Randstad 22-11
NL-1316 BN Almere
Holland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL EN SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**Ydre karton****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Taxespira 20 mg/1 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Docetaxel

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 1 ml koncentrat indeholder 20 mg docetaxel (som trihydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: polysorbat 80, vandfri ethanol, citronsyremonohydrat. Indlægssedlen indeholder mere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs anvendelse.

Klar til tilsætning i infusionsopløsning.

Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoksisk

8. UDLØBSDATO

EXP:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Hætteglas til engangsbrug.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Hospira UK Limited
Hurley,
SL6 6RJ,

Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1017/001 20 mg/1 ml hætteglas x 1 hætteglas

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**Ydre karton****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Taxespira 80 mg/4 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Docetaxel

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 1 ml koncentrat indeholder 20 mg docetaxel (som trihydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: polysorbat 80, vandfri ethanol, citronsyremonohydrat. Indlægssedlen indeholder mere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs anvendelse.

Klar til tilsætning i infusionsopløsning.

Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoksisk

8. UDLØBSDATO

EXP:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Hætteglas til engangsbrug.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Hospira UK Limited
Hurley,
SL6 6RJ,
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1017/002 80 mg/4 ml hætteglas x 1 hætteglas

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**Ydre karton****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Taxespira 120 mg/6 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Docetaxel

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 1 ml koncentrat indeholder 20 mg docetaxel (som trihydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: polysorbat 80, vandfri ethanol, citronsyremonohydrat. Indlægssedlen indeholder mere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs anvendelse

Klar til tilsætning i infusionsopløsning.

Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoksisk

8. UDLØBSDATO

EXP:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Hætteglas til engangsbrug.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Hospira UK Limited
Hurley,
SL6 6RJ,

Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1017/003 120 mg/6 ml hætteglas x 1 hætteglas

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**Etiket til hætteglas****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Taxespira 20 mg/1 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Docetaxel
i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

20 mg/1 ml

(20mg/ml)

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

Etiket til hætteglas

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Taxespira 80 mg/4 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Docetaxel
i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

80 mg/4 ml

(20 mg/ml)

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**Etiket til hætteglas****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Taxespira 120 mg/6 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Docetaxel
i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

120 mg/6 ml

(20 mg/ml)

6. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Taxespira 20 mg/1 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Taxespira 80 mg/4 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Taxespira 120 mg/6 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

docetaxel

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet på hospitalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet på hospitalet eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Taxespira
3. Sådan skal du bruge Taxespira
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Dette lægemiddel hedder Taxespira. Lægemidlets handelsnavn er docetaxel. Docetaxel er et stof, der udvindes af nålene fra takstræer. Docetaxel hører til gruppen af kræftmedicin, der kaldes taxoider.

Taxespira er ordineret af din læge til behandling af brystkræft, specielle former for lungekræft (ikke-småcellet lungekræft), prostatakræft, mavekræft eller hoved- og halskræft:

- Ved behandling af fremskreden brystkræft kan Taxespira enten indgives alene eller i kombination med doxorubicin, trastuzumab eller capecitabin.
- Ved behandling af tidlig brystkræft med eller uden spredning til lymfeknuder kan Taxespira indgives i kombination med doxorubicin og cyclophosphamid.
- Ved behandling af lungekræft kan Taxespira indgives enten alene eller i kombination med cisplatin.
- Ved behandling af prostatakræft kan Taxespira indgives i kombination med prednison eller prednisolon.
- Ved behandling af metastatisk mavekræft kan Taxespira indgives i kombination med cisplatin og 5-fluorouracil.
- Ved behandling af hoved- og halskræft kan Taxespira indgives i kombination med cisplatin og 5-fluorouracil.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Taxespira

Brug ikke Taxespira

- hvis du er allergisk over for docetaxel eller et af de øvrige indholdsstoffer i Taxespira
- hvis du har for lavt antal hvide blodlegemer
- hvis du har en alvorlig leversygdom

Advarsler og forsigtighedsregler

Før hver behandling med Taxespira vil du få taget blodprøver for at kontrollere, om du har nok blodceller og den nødvendige leverfunktion til at få Taxespira. Du kan få feber eller infektioner, hvis antallet af hvide blodlegemer ikke tilfredsstillende.

Fortæl det til din læge, apotekspersonalet på hospitalet eller sundhedspersonalet, hvis du har problemer med synet. Hvis du får problemer med synet, særligt sløret syn, skal du straks have dine øjne og dit syn undersøgt.

Hvis du får akutte problemer med lungerne (feber, åndenød eller hoste), eller de bliver værre, skal du straks fortælle det til lægen, apotekspersonalet på hospitalet eller sundhedspersonalet. Lægen vil muligvis afbryde din behandling med det samme.

Du vil blive bedt om at tage en præmedicinering bestående af oralt kortikosteroid (for eksempel dexamethason) 1 dag før behandlingen med Taxespira. Du skal fortsætte med at tage præmedicineringsen i yderligere 1 til 2 dage for at mindske visse bivirkninger, som kan opstå efter infusion af Taxespira. Specielt kan der være tale om bivirkninger som allergiske reaktioner og væskeansamlinger (hævede hænder, fødder, ben eller vægtøgning).

Under behandlingen kan du få anden medicin til at opretholde antallet af blodceller.

Taxespira indeholder alkohol. Fortæl det til din læge, hvis du er afhængig af alkohol eller lider af leversvækkelse. Se også afsnittet "Taxespira indeholder ethanol (alkohol)" nedenfor.

Brug af anden medicin sammen med Taxespira

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet på hospitalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept. Det skyldes, at Taxespira eller den anden medicin måske ikke virker så godt som forventet, og du måske lettere får bivirkninger.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Spørg altid lægen til råds, før du tager nogen form for medicin.

Taxespira må IKKE anvendes, hvis du er gravid, medmindre din læge udtrykkeligt ønsker det.

Du må ikke blive gravid under behandling med dette lægemiddel, og du skal bruge sikker prævention under behandlingen, da Taxespira kan skade det ufødte barn. Du skal straks informere din læge, hvis du bliver gravid under behandlingen.

Du må ikke amme, mens du er i behandling med Taxespira.

Hvis du er mand, og du er i behandling med Taxespira, frarådes du at få børn under og op til 6 måneder efter behandlingen samt til at søge vejledning vedrørende opbevaring af sæd inden behandlingen, da docetaxel kan ændre mandens frugtbarhed.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Der er ikke foretaget studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Taxespira indeholder ethanol (alkohol)

Dette lægemiddel indeholder 50 % vol. ethanol (alkohol), dvs. op til 0,395 g (0,5 ml) pr. ml, svarende til 10 ml øl eller 4 ml vin pr. 1 ml hætteglas, 40 ml øl eller 17 ml vin pr. 4 ml hætteglas eller 60 ml øl eller 25 ml vin pr. 6 ml hætteglas.

Det kan være skadeligt for alkoholikere.

Det skal der tages højde for hos gravide og ammende kvinder, børn og patienter i højrisikogrupper såsom patienter med leversygdom eller epilepsi.

Mængden af alkohol i dette lægemiddel kan påvirke effekten af andre lægemidler.

Mængden af alkohol i dette lægemiddel kan nedsætte patientens evne til at køre bil og betjene maskiner.

3. Sådan skal du bruge Taxespira

Taxespira vil blive indgivet til dig af sundhedspersonalet.

Sædvanlig dosis

Den sædvanlige dosis vil afhænge af din vægt og din almene tilstand. Din læge vil beregne dit legemsoverfladeareal i kvadratmeter (m²) og fastlægge den dosis, du skal have.

Indgivelsesmetode og indgivelsesvej

Taxespira vil blive givet som en infusion i en vene (intravenøs indgivelse). Infusionen vil vare cirka 1 time, mens du er på hospitalet.

Indgivelseshyppighed

Du vil normalt få en infusion én gang hver 3. uge.

Din læge kan ændre dosis og indgivelseshyppighed afhængigt af dine blodprøver, din almene tilstand og din reaktion på Taxespira. Vær særlig opmærksom på at informere din læge, hvis du får diarré, sår i munden, følelsesløshed, stikkende og prikkende fornemmelser eller feber, og giv lægen resultatet af dine blodprøver. Denne information vil give lægen mulighed for at vurdere, om det er nødvendigt at nedsætte din dosis. Er du i tvivl om anvendelsen af dette lægemiddel, så spørg lægen eller apotekspersonalet på hospitalet.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Din læge vil drøfte disse bivirkninger med dig og forklare mulige risici og fordele ved behandlingen.

De mest almindeligt indberettede bivirkninger af Taxespira alene er: fald i antallet af røde og hvide blodlegemer, hårtab (alopeci), kvalme, opkastning, sår i munden, diarré og træthed.

Bivirkningerne af Taxespira kan blive mere alvorlige, når det gives i kombination med andre kemoterapeutiske midler.

Følgende allergiske reaktioner kan opstå under infusionen på hospitalet (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 patienter):

- rødmen, hudreaktioner, kløe
- trykken for brystet, vejrtrækningsbesvær
- feber eller kulderystelser
- rygsmerter
- lavt blodtryk.

Der kan også opstå mere alvorlige reaktioner.

Din tilstand vil blive nøje overvåget af hospitalspersonalet under behandlingen. Fortæl det straks til hospitalspersonalet, hvis du får nogle af disse bivirkninger.

Nedenstående bivirkninger kan opstå mellem infusionerne af Taxespira, og hyppigheden kan variere alt efter kombinationen af de lægemidler, du får:

Meget almindelige (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 patienter):

- infektioner, fald i antallet af røde blodlegemer (anæmi) eller hvide blodlegemer (som er vigtige i bekæmpelsen af infektioner) og blodplader (vigtige for størkning af blodet)
- feber: Hvis det forekommer, skal du straks fortælle det til lægen.
- allergiske reaktioner som beskrevet ovenfor
- manglende appetit (anoreksi)
- søvnløshed
- følelsesløshed eller stikkende og prikkende fornemmelse
- smerter i led eller muskler
- hovedpine
- smagsforstyrrelser
- betændelse i øjet eller øget tåreflåd
- hævelse på grund af mangelfuld drænage af lymfe
- stakåndethed
- næseflåd, betændelse i hals og næse, hoste
- næseblod
- mundsår
- maveproblemer, herunder kvalme, opkastning og diarré, forstoppelse
- mavesmerter
- fordøjelsesbesvær
- hårtab (i de fleste tilfælde vil normal hårvækst vende tilbage)
- rødmen og hævelse på håndflader eller fødder, som kan få huden til at skalle af. Dette kan også forekomme på armene, i ansigtet eller på kroppen
- ændring af farven på neglene, som kan løsne sig
- muskelømhed og smerter, rygsmerter eller knoglesmerter
- ændrede eller udeblevne menstruationer
- hævelse på hænder, fødder eller ben
- træthed eller influenza-lignende symptomer
- vægtstigning eller vægttab.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- svamp i mundhulen (trøske)
- dehydrering
- svimmelhed
- nedsat hørelse
- fald i blodtrykket, uregelmæssig eller hurtig hjerterytme
- hjertesvigt
- betændelse i spiserøret (øsofagitis)
- mundtørhed
- synkebesvær eller smerter ved synkning
- blødning

- forhøjede leverenzzymer (derfor behovet for regelmæssige blodprøver).

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):

- besvimelse
- hudreaktioner på injektionsstedet, betændelse (flebitis) eller hævelse af venen
- betændelse i tarm eller tyndtarm, perforering af tarmene
- blodpropper.

Ikke kendt:

- betændelse i lungerne, der forårsager hoste og vejrtrækningsbesvær (interstitiel lungesygdom). Der kan også opstå betændelse i lungerne, når behandling med docetaxel bruges sammen med strålebehandling
- lungebetændelse (pneumoni)
- ardannelse og fortykkelse i lungerne sammen med stakåndethed (lungefibrose)
- sløret syn på grund af hævelse på øjets nethinde (cystoidt makulaødem)
- fald i indholdet af natrium i blodet.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apotekspersonalet på hospitalet.. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på den ydre pakning og hætteglassets etiket efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Hætteglasset skal bruges umiddelbart efter åbning. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -betingelser brugerens eget ansvar.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal rekonstitution/fortynding foretages under kontrollerede og aseptiske forhold.

Lægemidlet skal bruges, straks efter at det er tilsat i infusionsposen. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -betingelser efter anbrud brugerens eget ansvar og vil normalt ikke overstige 6 timer ved temperaturer på under 25 °C, inklusive 1 times infusion.

Den fysiske og kemiske stabilitet efter åbning af infusionsopløsningen, der er tilberedt efter anbefalingerne, er påvist i poser uden indhold af PVC i op til 48 timer, når den opbevares ved mellem 2° C og 8° C.

Docetaxel infusionsvæske, opløsning, er overmættet og kan derfor krystallisere over tid. Hvis der forekommer krystaller, må opløsningen ikke længere anvendes, men skal kasseres.

Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet. Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Disse forholdsregler er med til at beskytte miljøet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Taxespira indeholder:

– Aktivt stof: docetaxel (som trihydrat). Hver ml opløsning indeholder 20 mg docetaxel (som trihydrat).

20 mg/1 ml

Et hætteglas med 1 ml koncentrat indeholder 20 mg docetaxel.

80 mg/4 ml

Et hætteglas med 4 ml koncentrat indeholder 80 mg docetaxel.

120 mg/6 ml

Et hætteglas med 6 ml koncentrat indeholder 120 mg docetaxel.

– Øvrige indholdsstoffer: polysorbat 80, ethanol (vandfri) og citronsyremonohydrat.

Udseende og pakningsstørrelser

Taxespira koncentrat til infusionsvæske, opløsning, er en svagt gul til brun-gul opløsning i hætteglas.

Hætteglas med 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml og 120 mg/6 ml fås i pakninger med et enkelt hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Hospira UK Limited
Horizon,
Honey Lane,
Hurley,
Maidenhead,
SL6 6RJ,
Storbritannien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

AT / DE

Hospira Deutschland GmbH
Tel: + 49 (0) 89 43 77 77 0

BE / LX / NL

Hospira Benelux BVBA
Tél/Tel: + 32 3 231 90 09

BG / CZ / EE / EL / HR / HU / IE / LT / LV / MT / PL / RO / SI / SK / UK

Hospira UK Limited
Tel: + 44 (0) 1926 820820

CY

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Tel: 24656165

DK / FI / IS / NO / SE

Hospira Nordic AB
Tel: + 46 (0) 8 672 85 00

ES

Hospira Productos Farmacéuticos y Hospitalarios
S.L.
Tel: + 34 914847100

FR

IT

Hospira France
Tél: + 33 (0) 1 40 83 82 00

Hospira Italia Srl
Tel: + 39 0812405912

PT

Hospira Portugal Lda
Tel: + 351 214857434

Denne indlægsseddel blev senest ændret {måned AAAA}.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs <http://www.ema.europa.eu> hjemmeside og på Sundhedsstyrelsens hjemmeside <http://www.sst.dk>.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

FREMSTILLINGSVEJLEDNING TIL TAXESPIRA 20 KONCENTRAT TIL INFUSIONSVÆSKE, OPLØSNING

Det er vigtigt at læse hele indholdet af denne vejledning inden fremstilling af Taxespira koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Anbefalinger til sikker håndtering

Docetaxel er et antineoplastisk stof, og ligesom andre potentielt toksiske stoffer skal det behandles med forsigtighed ved håndtering og tilberedning af opløsningerne. Det anbefales, at man anvender handsker.

Hvis koncentratet eller infusionsopløsningen med Taxespira kommer i kontakt med huden, afvaskes området straks grundigt med sæbe og vand. Hvis det kommer i kontakt med slimhinder, afvaskes området straks grundigt med vand.

Forberedelse til intravenøs administration

Tilberedning af infusionsopløsningen

Anvend IKKE andre lægemidler med docetaxel bestående af 2 hætteglas (koncentrat og solvens) sammen med dette lægemiddel (Taxespira 20 mg/1 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, som kun indeholder kun 1 hætteglas).

Anvend IKKE andre lægemidler med docetaxel bestående af 2 hætteglas (koncentrat og solvens) sammen med dette lægemiddel (Taxespira 80 mg/4 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, som kun indeholder kun 1 hætteglas).

Anvend IKKE andre lægemidler med docetaxel bestående af 2 hætteglas (koncentrat og solvens) sammen med dette lægemiddel (Taxespira 120 mg/6 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, som kun indeholder kun 1 hætteglas).

Taxespira koncentrat til infusionsvæske, opløsning, kræver INGEN forudgående fortynding med en solvens, men er klar til tilsætning til infusionsopløsningen.

- Hvert hætteglas er til engangsbrug og bør anvendes umiddelbart efter anbrud. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -betingelser brugerens eget ansvar. For at kunne udtage den korrekte dosis til patienten kan det være nødvendigt at anvende mere end et hætteglas med Taxespira koncentrat til infusionsvæske, opløsning. For eksempel vil en dosis på 140 mg docetaxel kræve 7 ml Taxespira 20 mg/1 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

- Udtag aseptisk den ønskede mængde koncentrat til infusionsvæske, opløsning, med en kalibreret sprøjte påsat en 21G-kanyle.

Koncentrationen af docetaxel er 20 mg/ml i hætteglas med Taxespira 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml og 120 mg/6 ml.

- Injicer den nødvendige dosis (i mg) via en enkelt injektion (et skud) i en 250 ml infusionspose (uden indhold af PVC), der indeholder enten 5 % glucoseinfusionsopløsning eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinfusionsopløsning eller med 5 % glucoseinfusionsopløsning i en glasflaske. Hvis det er nødvendigt at anvende en dosis på mere end 190 mg docetaxel, skal der anvendes en større mængde af infusionsopløsningen, så man ikke overstiger en koncentration på 0,74 mg docetaxel/ml.
- Bland opløsningen i infusionsposen eller -flasken manuelt med vippende bevægelser.
- Fra et mikrobiologisk synspunkt skal rekonstitution/fortynding foretages under kontrollerede og aseptiske forhold, og infusionsopløsningen bør anvendes umiddelbart herefter. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -betingelser brugerens eget ansvar. Efter den anbefalede tilsætning til infusionsposen er docetaxel infusionsvæske, opløsning, stabil i 6 timer, hvis den opbevares ved temperaturer under 25 °C. Den bør anvendes inden for 6 timer (inklusive 1 times intravenøs infusion). Desuden er den fysiske og kemiske stabilitet efter åbning af infusionsopløsningen, der er tilberedt efter anbefalingerne, påvist i poser uden indhold af PVC i op til 48 timer, når den opbevares ved mellem 2° C og 8° C, og i op til 6 timer, når den opbevares ved temperaturer under 25° C. Docetaxel infusionsvæske, opløsning, er overmættet og kan derfor krystallisere over tid. Hvis der forekommer krystaller, må opløsningen ikke længere anvendes, men skal kasseres.
- Som ved alle andre parenterale lægemidler skal infusionsopløsningen kontrolleres visuelt inden brug, og opløsninger med udfældning skal kasseres.

Bortskaffelse

Alle materialer, der er anvendt til fortynding og administration, skal bortskaffes i overensstemmelse med standardprocedurerne. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet. Disse forholdsregler er med til at beskytte miljøet.