

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

BILAG I
PRODUKTRÆSUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Docefrez 20 mg pulver og solvens til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert enkeltdosis-hætteglas med pulver indeholder 20 mg docetaxel (vandfri).
Efter rekonstitution indeholder 1 ml koncentrat 24 mg docetaxel.

Hjælpestoffer: solvensen indeholder 35,4 % (w/w) ethanol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til koncentrat til infusionsvæske.

Hvidt lyofiliseret pulver.
Solvensen er en viskøs, klar og farveløs opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Brystkræft

Docefrez 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)

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

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

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

Docefrez 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

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

Docefrez 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

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

Gastrisk adenocarcinom

Docefrez i kombination med cisplatin og 5-fluorouracil er indiceret til behandling af patienter med metastatisk gastrisk adenocarcinom, inklusive adenocarcinom i den gastroesophageale forbindelse, som ikke tidligere har modtaget kemoterapi mod metastatisk sygdom.

Hoved- og halskræft

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

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

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 per 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 kan anvendes profylaktisk for at formindske risikoen for hæmatologisk toksicitet.

Ved prostatakræft er det anbefalede præmedicineringsregime, 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-regime) (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 pivotalforsøget 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 Docefrez-dosis 75 mg/m² hver 3. uge kombineret med capecitabin 1250 mg/m² to gange daglig (indenfor 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 daglig gives kontinuerligt (se pkt. 5.1).

Gastrisk adenocarcinom

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-fluorouracil 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 nedsætte risikoen for hæmatologiske toksiciteter. Alle patienter på den docetaxel-indeholdende arm af TAX 323 og TAX 324 studierne modtog profylaktisk antibiotika.

- Induktions kemoterapi efterfulgt af strålebehandling (TAX 323)
Til den indledende behandling af inoperabel, lokalt fremskredne pladecellectcarcinom 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-fluorouracil som en kontinuerlig infusion på 750 mg/m² pr. dag i fem dage. Dette regime blev administreret hver 3. uge i 4 cyklusser. Efter kemoterapi bør patienterne få strålebehandling. Patienterne skal have præmedicin bestående af antiemetika og passende hydrering (før og efter administration af cisplatin). Profylaktisk G-CSF kan anvendes for at mindske risikoen for hæmatologiske toksiciteter.
For modifikationer af doser af cisplatin og 5-fluorouracil: se tilsvarende produktresumé.
- Induktions kemoterapi efterfulgt af kemo-stråleterapi (TAX 324)
Til den indledende behandling af patienter med lokalt fremskreden pladecellectcarcinom 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-fluorouracil 1000 mg/m² som en kontinuerlig infusion fra dag 1 til dag 4. Dette regime administreres hver 3. uge i 3 cyklusser. Patienter bør modtage kemo-stråleterapi efter kemoterapi

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

Dosisjustering under behandling:

Generelt

Docetaxel kan gives, når neutrocyttallet er ≥ 1.500 celler/ mm^3 .

I de følgende tilfælde bør dosis af docetaxel reduceres fra 100 mg/m^2 til 75 mg/m^2 og/eller fra 75 mg/m^2 til 60 mg/m^2 : hos patienter, som under docetaxel-behandling har haft enten febril neutropeni, neutrofile leukocytter < 500 celler/ mm^3 i mere end en uge, alvorlige eller kumulative reaktioner eller alvorlig perifer neuropati. Hvis patienten fortsætter med at få disse reaktioner ved 60 mg/m^2 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/m^2 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/m^2 .

I kombination med cisplatin

I de følgende tilfælde bør docetaxel-dosis reduceres til 65 mg/m^2 i de følgende behandlingsrunder: 1) hos patienter med en initialdosis på 75 mg/m^2 docetaxel i kombination med cisplatin, med en minimum blodpladeværdi under den tidligere behandlingsrunde på < 25000 celler/ mm^3 , 2) hos patienter, der får febril neutropeni, 3) hos patienter, med alvorlig ikke hæmatologisk toksicitet. For cisplatin-dosismodifikationer se tilsvarende produktresumé.

I kombination med capecitabin

- For capecitabin dosismodifikationer: se capecitabins produktresumé.
- Hos patienter, der første gang udvikler grad 2-toksicitet, der vedvarer til tidspunktet for den næste docetaxel/capecitabin-behandling skal behandlingen udsættes, til der er grad 0-1-toksicitet. Derefter genoptages behandlingen med 100 % af den oprindelige dosis.
- Hos 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/m^2 . Denne fremgangsmåde gælder, uanset hvor patienten befinder sig i behandlingscyklus.
- Ved ethvert efterfølgende tegn på toksicitet eller ved grad 4-toksicitet seponeres docetaxel-behandling.

Vedrørende dosismodifikationer for trastuzumab: se produktresuméet for trastuzumab.

I kombination med cisplatin og 5-fluorouracil

Docetaxel-dosis bør reduceres fra 75 til 60 mg/m^2 , hvis der trods anvendelse af G-CSF opstår: 1) febril neutropeni, 2) prolongeret neutropeni, 3) eller neutropenisk infektion. I tilfælde af efterfølgende episoder med kompliceret neutropeni, bør dosis af docetaxel reduceres fra 60 mg/m^2 til 45 mg/m^2 . I tilfælde af grad 4-trombocytopeni bør dosis af docetaxel reduceres fra 75 mg/m^2 til 60 mg/m^2 . Patienter bør ikke genbehandles med efterfølgende cyklusser af docetaxel indtil neutrofil-antallet gendannes til et niveau > 1.500 celler/ mm^3 og blodplader gendannes til et niveau > 100.000 celler/ mm^3 . Afbryd behandlingen, hvis disse toksiciteter varer ved (se pkt. 4.4). De anbefalede dosismodifikationer for gastrointestinal toksicitet hos patienter behandlet med docetaxel i kombination med cisplatin og 5-fluorouracil (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 %

For cisplatin- og 5-fluorouracil-dosisjusteringer: se tilsvarende produktresumé.

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 de 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-fluorouracil til behandling af patienter med gastrisk adenocarcinom ekskluderede pivotalstudiet patienter med ALT og/eller AST > 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 i kombinationsbehandling ved andre indikationer.

Pædiatrisk population

Docefrezes 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 Docefrez 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: Baseret på de farmakokinetiske studier findes der ingen særlige retningslinjer for ældre. I kombination med capecitabin anbefales det at reducere startdosis af capecitabin til 75 % hos patienter på 60 år eller ældre (Se: Produktresumé for capecitabin)

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhedsreaktioner forårsaget af det aktive stof eller et af hjælpestofferne.

Docetaxel må ikke anvendes hos patienter med en udgangsværdi for neutrofile granulocytter på < 1.500 celler/mm³.

Docetaxel må ikke anvendes til patienter med svær leverinsufficiens, da der ikke findes data for denne patientgruppe (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 per dag i 3 dage (f.eks. 8 mg 2 gange daglig). Præmedicineringen påbegyndes dagen inden infusion med docetaxel. Dette kan nedsætte forekomst og sværhedsgrad af væskeretention og sværhedsgraden af overfølsomhedsreaktioner (se pkt. 4.2). 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. Neutrocyt-lavpunkt ses 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 neutrocyttallet igen er ≥ 1500 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-fluorouracil (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, eller 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.

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 maveblødning, 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-fluorouracil til behandling af patienter med gastrisk adenocarcinom ekskluderede pivotalstudiet patienter med ALT og/eller AST > 1,5 gange ULN associeret med alkalisk fosfatase > 2,5 gange ULN, og bilirubin > 1 gange 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 i kombinationsbehandling ved 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).

Hjerte toksicitet

Hjertesvigt er observeret hos patienter, som fik docetaxel i kombination med trastuzumab, specielt efter kemoterapi med anthracyclin (doxorubicin eller epirubicin). Hjertesvigtet kan være moderat til alvorligt og har været associeret med død (se pkt. 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. For flere detaljer se produktresumé for trastuzumab.

Andet

Svangerskabsforebyggende midler skal anvendes under behandlingen og i mindst 3 måneder efter seponering.

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 hjertesvigt

Patienter bør monitoreres for symptomer på kongestivt hjertesvigt under behandlingen og under follow-up-perioden.

Leukæmi

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

Patienter med 4+ lymfeknuder

Forholdet mellem fordel/risiko for TAC-patienter med 4+ lymfeknuder blev ikke fuldt defineret i interimanalysen. (se pkt. 5.1).

Ældre

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 prostatakraftforsøg, 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 undersøgelsen og 79 patienter i fase II-delen af undersøgelsen), som fik behandling med docetaxel i kombination med cisplatin og 5-fluorouracil i undersøgelsen 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 de følgende bivirkninger (alle grader): letargi, stomatitis, neutropenisk infektion opstod $\geq 10\%$ oftere hos de patienter, som var 65 år eller derover end hos de yngre patienter. Ældre patienter, som behandles med TGF, bør monitoreres nøje.

Ethanol

Lægemidlet indeholder små mængder af ethanol (alkohol) på mindre end 100 mg pr. dosis.

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 cytochrom P450 3A, f.eks. ciclosporin, terfenadin, ketokonazol, erythromycin og troleandomycin. Man bør derfor udvise forsigtighed ved samtidig medicinering med disse lægemidler på grund af risikoen for en betydelig interaktion.

Docetaxel er i udstrakt grad proteinbundet ($> 95\%$). Skønt mulige *in vivo*-interaktioner mellem docetaxel og anden samtidig administreret medicin ikke er undersøgt formelt, har *in vitro*-interaktions-studier med kraftigt proteinbundne stoffer såsom erythromycin, difenhydramin, propranolol, propafenon, fenytoin, salicylat, sulfamethoxazol og natriumvalproat, ikke påvirket docetaxels proteinbinding. Ydermere påvirkede dexamethason ikke docetaxels proteinbinding. Docetaxel påvirkede ikke digitoxins proteinbinding.

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

Docetaxels farmakokinetik under tilstedeværelse af prednison blev undersøgt hos patienter med metastatisk prostatakraft. 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 bør administreres med forsigtighed til patienter, som er i samtidig behandling med potente CYP3A4-hæmmere (f.eks. protease-hæmmere som ritonavir, azol antimykotika som ketokonazol eller itraconazol). Et interaktionsstudie udført hos patienter, som var i behandling med ketokonazol og docetaxel, viste, at clearance af docetaxel blev reduceret til halvdelen på grund af ketokonazol,

sandsynligvis fordi metabolismen af docetaxel involverer CYP3A4 som den største (eneste) metaboliske omsætningsvej. Der kan forekomme nedsat tolerance af docetaxel, selv ved mindre doser.

4.6 Graviditet og amning

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

Kvinder i den fertile alder/prævention:

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.

Der bør anvendes en effektiv metode til prævention under behandlingen.

I non-kliniske forsøg har docetaxel vist sig at have genotoksiske virkninger og kan ændre den mandlige fertilitet (se pkt. 5.3).

Derfor anbefales det, at mænd der behandles med docetaxel ikke avler børn under behandlingen og op til 6 måneder efter behandlingen, samt at de inden behandlingen søger vejledning om konservering af sædceller.

Amning:

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

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

- 1312 og 121 patienter som fik henholdsvis 100 mg/m² og 75 mg/m² af docetaxel som enkeltstof.
- 258 patienter som fik docetaxel i kombinationsbehandling 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).
- 1276 patienter (744 i TAX 316 og 532 i GEICAM 9805), som fik docetaxel i kombination med doxorubicin og cyclophosphamid (bivirkninger til klinisk vigtig behandling er præsenteret).
- 300 gastrisk adenocarcinoma-patienter (221 patienter i fase III-delen af undersøgelsen og 79 patienter i fase II-delen af undersøgelsen), som blev behandlet med docetaxel i kombination med cisplatin og 5-fluorouracil (klinisk vigtige behandlingsrelaterede bivirkninger er nævnt).
- 174 og 251 hoved- og halskræftpatienter, som blev behandlet med docetaxel i kombination med cisplatin og 5-fluorouracil (klinisk vigtige behandlingsrelaterede bivirkninger er nævnt).

Disse reaktioner blev beskrevet under brug af NCI Common Toxicity Criteria (grad 3 = G3; grad 3-4 = G3/4; grad 4 = G4) og COSTART-terminerne og MedDRA-terminerne. Hyppigheder defineres som:

meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100, < 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1000, < 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000, < 1/1000$); meget sjælden ($< 1/10.000$).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe skal bivirkningerne opstilles efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger skal anføres først.

De mest almindeligt rapporterede bivirkninger med docetaxel var: neutropeni (som var reversibel og ikke kumulativ, median-dagen til nadir var 7 dage og median-varigheden af alvorlig neutropeni (< 500 celler/ mm^3) var 7 dage), anæmi, alopeci, kvalme, opkastning, stomatitis, diarré og asteni.

Bivirkningerne for docetaxel kan blive mere alvorlige, når docetaxel gives i kombination med andre kemoterapeutiske midler.

I kombination med trastuzumab, vises de bivirkninger (alle grader), som er rapporteret hos $\geq 10\%$. Der var en forøget forekomst af meget alvorlige bivirkninger (40 % mod 31 %) og grad 4 alvorlige bivirkninger (34 % mod 23 %) i kombinationsarmen trastuzumab sammenlignet med docetaxel enkeltbehandling.

I kombination med capecitabin, er de mest almindelige behandlingsrelaterede bivirkninger ($\geq 5\%$), som blev rapporteret i et fase III-forsøg med brystkræftpatienter, hvor anthracyclinbehandling ikke havde haft effekt, medtaget (se: Produktresuméet for capecitabin).

Følgende bivirkninger er jævnligt observeret med docetaxel:

Immunsystemet

Overfølsomhedsreaktioner er generelt forekommet inden for få minutter at infusionen af docetaxel er begyndt og var i reglen milde til moderate. De hyppigst rapporterede symptomer er rødme, udslæt med eller uden pruritus, stramhed for brystet, rygsmerter, dyspnø og feber eller kuldegysninger. Kraftige reaktioner var karakteriseret ved hypotension og/eller astma eller generelt udslæt/erythem (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 inklusiv brændende fornemmelser. Neuromotoriske tilfælde er hovedsagligt karakteriseret ved svaghed.

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 svært hånd og fod syndrom), men også arme, ansigt og thorax. Reaktionerne var ofte associerede med kløe. Udbruddene opstår 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). Svære 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, 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 vægtstigning på 3 kg eller mere. Væskeretention er kumulativ i forekomst og sværhedsgrad (se pkt. 4.4).

Docefrez 100 mg/m² enkeltstof:

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger	Ikke almindelige bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektioner (G3/4: 5,7 %; inklusive sepsis og pneumoni, fatal hos 1.7%)	Infektion associeret med G4 neutropeni (G3/4: 4,6 %)	
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G4: 74,6 %); 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 Hæmoragi	
Luftveje, thorax og mediastinum	Dyspnø (alvorlig: 2,7 %)		
Mave-tarmkanalen	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 hæmoragi (alvorlig: 0,3 %)	Øsofagitis (alvorlig: 0,4%)
Hud og subkutane væv	Alopeci; Hudlidelser (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	Reaktion på infusionssted; Ikke-kardiale brystmerter (alvorlig: 0,4 %)	
Undersøgelser		G3/4 Forhøjet bilirubin i blodet (< 5 %); G3/4 forhøjet alkalisk fosfatase i blodet (< 4 %);	

		G3/4 ASAT forhøjet (< 3 %); G3/4 ALAT forhøjet (< 2 %)	
--	--	---	--

Blod og lymfesystem:

Sjældent: blødningsepisoder associeret med grad 3/4 trombocytopeni.

Nervesystemet:

Reversibilitets-data tilgængelige hos 35,3 % af de patienter, som udviklede neurotoksicitet efter docetaxel-behandling med 100 mg/m² som enkelt stof. 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 til behandlingsophør var mere end 1000 mg/m² og median-tiden til reversibilitet af væskeretention var 16,4 uger (range 0 til 42 uger). Begyndelsen af moderat og alvorlig retention var forsinket hos patienter (median kumulativ dosis: 818,9 mg/m²) med præmedicinering set i forhold til patienter uden præmedicinering (median kumulativ dosis: 489,7 mg/m²). Det har imidlertid været rapporteret hos nogle patienter under de tidlige kure af behandlingen.

Docefrez 75 mg/m² enkeltstof:

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	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-tarmkanalen	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; Hudreaktioner (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 %)

Docefrez 75 mg/m² i kombination med doxorubicin

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelige bivirkninger ≥ 10 % af patienterne	Almindelige bivirkninger ≥ 1 til < 10 % af patienterne	Ikke almindelige bivirkninger ≥ 0,1 til < 1 % af patienterne
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektioner (G3/4: 7,8 %)		
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G4: 91,7 %); Anæmi (G3/4: 9,4 %); Febril neutropeni; Trombocytopeni (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-tarmkanalen	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 %); Hudreaktioner (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 ASAT forhøjet (< 1 %); G3/4 ALAT forhøjet (< 1 %)

Docefrez 75 mg/m² i kombination med cisplatin:

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelige bivirkninger ≥ 10 % af patienterne	Almindelige bivirkninger ≥ 1 til < 10 % af patienterne	Ikke almindelige bivirkninger ≥ 0,1 til < 1 % af patienterne
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 %)	Vaskulære sygdomme
Mave-tarmkanalen	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 %); Hudreaktioner (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 %); Feber (G3/4: 1,2 %)	Reaktioner på infusionsstedet; Smerter	
Undersøgelser		G3/4 Forhøjet bilirubin i blodet (2,1 %); G3/4 ALAT forhøjet (1,3 %)	G3/4 ASAT forhøjet (0,5 %); G3/4 Forhøjet alkalisk fosfatase i blodet (0,3 %)

Docefrez 100 mg/m² i kombination med trastuzumab:

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G3/4: 32 %); Febril neutropeni (inklusive neutropeni associeret med feber og brug af antibiotika) eller neutropenisk sepsis	
Metabolisme og ernæring	Anoreksi	
Psykiske forstyrrelser	Søvnløshed	
Nervesystemet	Paræstesi; hovedpine; dysgeusi; hypoæstesi	
Øjne	Forhøjet lakrimation; konjunktivitis	
Hjerte		Hjertesvigt
Vaskulære sygdomme	Lymfeødem	
Luftveje, thorax og mediastinum	Epistaxis; faryngolaryngeal smerte; nasofaryngitis; dyspnø; hoste; næseflåd	
Mave-tarmkanalen	Kvalme; diarré; opkastning; konstipation; stomatitis; dyspepsi; mavesmerter	
Hud og subkutane væv	Alopeci; erythema; udslæt; neglesygdomme	
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi; artralgi; smerter i ekstremiteterne; knoglesmerter; rygsmerter	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Asteni; periferalt ødem; pyrexia; træthed; inflammation i slimhinderne; smerter; influenza-lignende symptomer; brystmerter; kulderystelser	Letargi
Undersøgelser	Vægtforøgelse	

Hjerte:

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

Blod og lymfesystem:

Meget almindelig: hæmatologisk toksicitet var forhøjet hos de patienter, som modtog trastuzumab og docetaxel, i forhold til de patienter som fik behandling med docetaxel alene (32 % grad 3/4 neutropeni versus 22 %, under anvendelse af NCI-CTC kriterierne). Bemærk, at dette sandsynligvis er underestimeret, da docetaxel alene ved en dosis på 100 mg/m² er kendt for at resultere i neutropeni hos 97 % af patienterne, 76 % grad 4, baseret på laveste blodtælling. Forekomsten af febril neutropeni/neutropenisk sepsis var også forhøjet hos de patienter, der fik behandling med Herceptin plus docetaxel (23 % versus 17 % for de patienter, der fik behandling med docetaxel alene).

Docefrez 75 mg/m² i kombination med capecitabin:

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	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 %); Paræsthesi (G3/4: < 1 %)	Svimmelhed; Hovedpine (G3/4: < 1 %); Perifer neuropati
Øjne	Forhøjet lakrimation	
Luftveje, thorax og mediastinum	Faryngolaryngeale smerter (G3/4: 2 %)	Dyspnø (G3/4: 1 %); Hoste (G3/4: < 1 %); Epistaxis (G3/4: < 1 %)
Mave-tarmkanalen	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; Tør mund
Hud og subkutane væv	Hånd- og fodsyndrom (G3/4: 24 %); Alopeci (G3/4: 6 %); Neglesygdomme (G3/4: 2 %)	Dermatitis; Erythematøst udslæt (G3/4: < 1 %); Misfarvning af negle; Onycholysis (G3/4: 1 %)
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi (G3/4: 2 %); Artralgi (G3/4: 1 %)	Smerter i ekstremiteterne (G3/4: < 1 %); Rygsmerte (G3/4: 1 %);
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Asteni (G3/4: 3 %); Pyrexia (G3/4: 1 %); Træthed/svaghed (G3/4: 5 %); Perifert ødem (G3/4: 1 %);	Letargi; Smerter
Undersøgelser		Vægttab; G3/4 Forhøjet bilirubin i blodet (9 %)

Docefrez 75 mg/m² i kombination med prednison eller prednisolon:

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektioner (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		Forhøjet lakrimation (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-tarmkanalen	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)	Exfoliativt udslæt (G3/4: 0,3 %)
Knogler, led, muskler og bindevæv		Artralgi (G3/4: 0,3 %); Myalgi (G3/4: 0,3 %)
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed (G3/4: 3,9 %); Væskeretention (alvorlig: 0,6 %)	

Adjuverende behandling med Docefrez 75 mg/m² i kombination med doxorubicin og cyclophosphamid hos patienter med lymfeknude-positiv (TAX 316) og lymfeknude-negativ (GEICAM 9805) brystkræft – pooled data:

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger	Ikke almindelige bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektioner (G3/4: 2,4 %); Neutropenisk infektion (G3/4: 2,7%)		
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 %); Dødsighed (G3/4: 0 %)
Øjne	Konjunktivitis (G3/4: < 0,1 %)	Øget tåresekretion (G3/4: < 0,1 %);	
Hjerte		Arytmi (G3/4: 0,2 %)	
Vaskulære sygdomme	Hedetur (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-tarmkanalen	Kvalme (G3/4: 5,0 %) Stomatitis (G3/4: 6,0 %); Opkastning (G3/4: 4,2 %); Diarré (G3/4: 3,4 %); Obstipation (G3/4: 0,5 %)	Mavesmerter (G3/4: 0,4 %)	Colitis/enteritis/ perforering av tyktarmen
Hud og subkutane væv	Alopeci (G3/4: < 0,1 %); Hudsygdomme (G3/4: 0,6%) Neglesygdomme (G3/4: 0,4 %)		
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi (G3/4: 0,7 %); Artralgi (G3/4: 0,2 %)		
Det reproduktive system og mammae	Amenorré (G3/4: NA)		

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Asteni (G3/4: 10,0 %); Feber (G3/4: NA); Perifert ødem (G3/4: 0,2 %)		
Undersøgelser		Vægtforøgelse (G3/4: 0%); Vægttab (G3/4: 0,2 %)	

Nervesystemet:

Perifer sensorisk neuropati fortsatte under opfølgning hos 12 patienter ud af 83 patienter med perifer sensorisk neuropati ved slutningen af kemoterapien.

Hjerte:

Hjerteinsufficiens er rapporteret hos 18 ud af 1.276 patienter i opfølgningsperioden. I lymfeknudepositiv-forsøget (TAX 316) døde 1 patient i hver behandlingsarm af hjertesvigt.

Hud og subkutane væv:

Alopeci fortsatte under opfølgning hos 25 patienter ud af de 736 patienter med alopeci ved slutningen af kemoterapien.

Det reproduktive system og mammae:

Amenoré fortsatte under opfølgning hos 140 patienter ud af de 251 patienter med amenoré ved slutningen af kemoterapien.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:

Perifert ødem fortsatte under opfølgning hos 18 patienter ud af de 112 patienter med perifert ødem ved slutningen af kemoterapien i TAX 316-forsøget, mens lymfødeme fortsatte hos 4 ud af 5 patienter med lymfødeme ved slutningen af kemoterapien i GEICAM 9805-forsøget.

Akut leukæmi / myelodysplastisk syndrom

Ved en median opfølgningstid på 77 måneder forekom akut leukæmi hos 1 ud af 532 (0,2%) patienter, som fik docetaxel, doxorubicin og cyclophosphamid i GEICAM 9805-forsøget. Der blev ikke set nogen tilfælde hos patienter, der fik fluoruracil, doxorubicin og cyclophosphamid. Myelodysplastisk syndrom blev ikke diagnosticeret i nogen af behandlingsgrupperne.

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 TACarmen i GEICAM-forsøget.

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)

Docefrez 75 mg/m² i kombination med cisplatin og 5-fluorouracil til gastrisk adenocarcinoma-kraft:

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	Neutropenisk 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		Forhøjet lakrimation (G3/4: 0 %)
Øre og labyrint		Nedsat hørelse (G3/4: 0 %)
Hjerte		Arytmi (G3/4: 1,0 %)
Mave-tarmkanalen	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 %); Øsofagitis/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 %)	

Blod og lymfesystem:

Febril neutropeni og neutropenisk infektion forekom hos respektivt 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 cyklus). Febril neutropeni og neutropenisk infektion forekom respektivt hos 12,1 % og 3,4 % af patienterne, når patienterne modtog profylaktisk G-CSF, hos 15,6 % og 12,9 % af patienterne uden profylaktisk G-CSF (se punkt 4.2).

Docefrez 75 mg/m² i kombination med cisplatin og 5-fluorouracil(til hoved- og halskræft):

- Induktions kemoterapi efterfulgt af strålebehandling (TAX 323)

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	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)		Kræftsmarter (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		Forhøjet lakrimation; Konjunktivitis	
Øre og labyrint		Nedsat hørelse	
Hjerte		Myokardial iskæmi (G3/4: 1,7 %)	Arytmi (G3/4: 0,6 %)
Vaskulære sygdomme		Venesygdomme (G3/4: 0,6 %)	
Mave-tarmkanalen	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 %); Gastrointestinale smerter; Dyspepsi; Gastrointestinale blødninger (G3/4: 0,6 %)	
Hud og subkutane væv	Alopeци (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 reaktioner på administrationsstedet	Letargi (G3/4: 3,4 %); Pyreksi (G3/4: 0,6 %); Væskeretention; Ødem		
Undersøgelser		Vægtstigning	

- Induktions kemoterapi efterfulgt af kemo- og stråleterapi (TAX 324)

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	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)		Cancersmerter (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		Forhøjet lakrimation	Konjunktivitis
Øre og labyrint	Nedsat hørelse (G3/4: 1,2 %)		
Hjerte		Arytmi (G3/4: 2,0 %)	Iskæmisk hjertesygdom
Vaskulære sygdomme			Venøs sygdom
Mave-tarmkanalen	Kvalme (G3/4: 13,9 %); Stomatitis (G3/4: 20,7 %); Opkastning (G3/4: 8,4 %); Diarré (G3/4: 6,8 %); Øsøfagitis/dysfagi/odynofagi (G3/4: 12,0 %); Konstipation (G3/4: 0,4 %)	Dyspepsi (G3/4: 0,8 %); Gastrointestinal smerte (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 %); Febril tilstand (G3/4: 3,6%); Væskeretention (G3/4: 1,2 %); Ødemer (G3/4: 1,2%)		
Undersøgelser	Vægttab		Vægtøgning

Erfaringer efter markedsføring:

Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. Cyster og polypper):

Der er rapporter om meget sjældne tilfælde af akut myeloid leukemi og myelodysplastisk syndrom, når docetaxel blev administreret i kombination med andre kemoterapeutiske stoffer og/eller radioterapi.

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 tilfælde af anafylaktisk chok, nogle gange fatale.

Nervesystemet:

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

Øjne:

Der er observeret meget sjældne tilfælde af forbigående synsforstyrrelser (glimt, lysglimt, pletter i synsfeltet) typisk forekommende under infusion med lægemidlet og i forbindelse med overfølsomheds-reaktioner. Disse var reversible ved ophør af behandlingen. Tilfælde af lakrimation med eller uden konjunktivitis, da der er sjældne rapporter om tilfælde af obstruktion af tårekanalerne, som resulterede i usædvanlig kraftigt tåreflod.

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 tilfælde er sjældent rapporteret.

Luftveje, thorax og mediastinum:

Der er sjældne rapporter om akut respiratorisk åndedrætsbesvær, interstitial pneumoni og pulmonar fibrosis. Der er rapporter om sjældne tilfælde af radiation pneumonitis er rapporteret hos patienter, som modtog samtidig radioterapi.

Mave-tarmkanalen:

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

Lever og galdeveje:

Hovedsagelig hos patienter med præ-eksisterende leversygdomme er der rapporter om meget sjældne tilfælde af hepatitis, nogle gange fatale.

Hud og subkutane væv:

Med docetaxel er der rapporter om meget sjældne tilfælde af bulløst udslæt, såsom erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse. Andre samtidige risikofaktorer kan muligvis have medvirket til udviklingen af disse virkninger. Ved behandling med docetaxel er der rapporteret om sclerodermi-lignende forandringer, som ofte går forud for perifer lymfødem.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:

Der er sjældne rapporter om radiation recall-fænomen.

Væskeretention er ikke ledsaget af akutte episoder af oliguri eller hypotension. Dehydrering og pulmonar ødem er sjældent rapporteret.

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 en specialafdeling og de vitale funktioner skal følges nøje. I tilfælde af en overdosis kan der forventes en forværring af bivirkninger. De forventede komplikationer ved overdosis vil være knoglemarvsuppression, perifer neurotoksicitet og mucositis. Patienter bør modtage 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: Taxaner, ATC kode: L01CD 02

Prækliniske data

Docetaxel er et antineoplastisk stof, som virker ved at facilitere 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-forsøg har vist, at Docetaxel ødelægger det mikrotubulære netværk i celler, som er essentielle for mitosen og cellulære funktioner i interfasen.

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 behandlingsregimet og har eksperimentelt vist et bredt spektrum af antineoplastisk aktivitet over for murine og transplanterede humane tumorer.

Kliniske data

Brystkræft

Docefrez i kombination med doxorubicin og cyclophosphamid: adjuverende behandling

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

Data fra et multicenter åbent randomiseret forsøg støtter anvendelsen af den adjuverende behandling til patienter med operabel lymfeknude-positiv brystkræft og $KPS \geq 80\%$ i alderen mellem 18 og 70 år. Efter stratificering i henhold til antallet af positive lymfeknuder (1-3, 4+), blev 1491 patienter randomiseret til enten at få enten docetaxel 75 mg/m^2 administreret en time efter doxorubicin 50 mg/m^2 og cyclophosphamid 500 mg/m^2 (TAC arm), eller doxorubicin 50 mg/m^2 , fulgt af fluorouracil 500 mg/m^2 og cyclophosphamid 500 mg/m^2 (FAC arm). Begge regimer blev administreret en gang hver 3. uge i 6 perioder. 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 neutropen eller infektion). Patienter på TAC-armen fik antibiotisk profylakse med ciprofloxacin 500 mg oralt 2 gange daglig i 10

dage, startende på dag 5 af hver periode, eller lignende. Efter den sidste cyklus af kemoterapi, fik patienter i begge arme, der havde positive østrogen- og/eller progesteron receptorer tamoxifen 20 mg daglig i op til 5 år. Adjuverende stråleterapi blev givet i henhold til eksisterende vejledninger på de deltagende centre og blev givet til 69 % af patienterne, som fik TAC, og 72 % af patienterne som fik FAC. En interim-analyse blev udført med et median-opfølgning ved 55 måneder. Der blev vist signifikant længere sygdomsfri overlevelse i TAC-armen end FAC-armen. Forekomsten af tilbagefald ved 5 år var reduceret hos de patienter som fik TAC, sammenlignet med dem, som fik FAC (henholdsvis 25 % versus 32 %). Det betyder en absolut risikoreduktion på 7 % ($p = 0,001$). Total overlevelse ved 5 år var også signifikant forøget med TAC i forhold til FAC /henholdsvis 87 % versus 81 %). Det betyder en absolut reduktion i risikoen for død på 6 % ($p = 0,008$). Fordelingen af TAC-behandlede patienter ifølge allerede definerede større prognostiske faktorer blev analyseret:

Patient fordeling	Antal patienter	Sygdomsfri overlevelse			Total overlevelse		
		Hazard ratio*	95 % CI	P =	Hazard ratio*	95 % CI	p =
Antal positive lymfeknuder							
I alt	745	0,72	0,59-0,88	0,001	0,70	0,53-0,91	0,008
1-3	467	0,61	0,46-0,82	0,0009	0,45	0,29-0,70	0,0002
4+	278	0,83	0,63-1,08	0,17	0,94	0,66-1,33	0,72

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

Den gavnlige effekt af TAC blev ikke bevist hos patienter med 4 eller flere positive lymfeknuder (37 % af patienterne) ved tidspunktet for interim-analyse. Effekten synes mindre end hos patienter med 1-3 positive lymfeknuder. Fordelingen af fordelte lemper blev ikke fuldt ud defineret hos patienter med 4 eller flere positive lymfeknuder på dette analysestadiet.

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

Data fra et multicenter, åbent, randomiseret forsøg støtter anvendelsen af docetaxel som adjuverende behandling til patienter med operabel, lymfeknude-negativ brystkræft, der er egnede til kemoterapibehandling. 1.060 patienter blev randomiseret til at få enten docetaxel 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 regimer blev administreret en gang hver 3. uge i 6 cykler. Docetaxel 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 en gang daglig i op til 5 år efter den sidste kemoterapicyklus. Adjuverende strålebehandling blev administreret i henhold til guidelines på 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.

Den mediane varighed af follow-up perioden var 77 måneder. Der blev vist signifikant længere sygdomsfri overlevelse 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); $p = 0,01$). Samlet overlevelse (SO) var også længere i TAC-armen, hvor TAC-behandlede patienter havde 24 % lavere risiko for død sammenlignet med

FACbehandlede patienter (hazard ratio = 0,76; 95 % CI (0,46-1,26; p=0,29). Dog var fordelingen af SO ikke signifikant forskellig i de to grupper.

Undergrupper af TAC-behandlede patienter efter prospektivt definerede betydningsfulde prognostiske faktorer blev analyseret (se tabel nedenfor):

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

Undergruppe	Antal patienter i TAC-gruppen	Sygdomsfri overlevelse	
		Hazard ratio*	95% CI
Samlet	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
Tumour størrelse			
≤2 cm	285	0.69	0.43-1.1
>2 cm	254	0.68	0.45-1.04
Histologisk grad			
Grad 1 (inklusive grader, der ikke er fastsat)	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			
Præ-Menopausal	285	0.64	0.40-1
Post-Menopausal	254	0.72	0.47-1.12

* 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 eksplorativ undergruppeanalyse af sygdomsfri overlevelse for patienter, der opfylder kriterierne for kemoterapi ifølge 2009 St. Gallen-kriterierne – (ITT population). Resultaterne er anført nedenfor.

	TAC (n=539)	FAC (n=521)	Hazard ratio (TAC/FAC) (95% CI)	p-værdi
Undergruppe				
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-fluoruracil, doxorubicin and 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 behandlingsgruppen som faktor.

Docefrez 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 alkyliserende stoffer uden effekt, og 392 patienter, som tidligere havde fået behandling med anthracyclin uden effekt.

Hos de patienter, der tidligere havde fået behandling med alkyliserende stoffer uden effekt, blev docetaxel sammenlignet med doxorubicin (75 mg/m² hver 3. uge). Uden at påvirke overlevelsestiden (docetaxel 15 måneder mod doxorubicin 14 måneder, $p = 0,38$) eller tiden til progression (docetaxel 27 uger mod doxorubicin 23 uger, $p = 0,54$), øgede docetaxel responsraten (52 % mod 37 %, $p = 0,01$) og gav hurtigere respons (12 uger mod 23 uger, $p = 0,007$).

3 patienter (2 %), der fik docetaxel, ophørte med behandlingen grundet væskeretention, hvorimod 15 patienter (9 %), der fik doxorubicin, stoppede behandlingen grundet hjertetoksicitet (3 tilfælde af fatal hjertheinsufficiens).

Hos de patienter, der tidligere havde fået behandling med anthracyclin uden effekt, blev docetaxel sammenlignet med kombinationsbehandling med mitomycin C og vinblastine (12 mg/m² hver 6. uge og 6 mg/m² hver 3. uge). Docetaxel øgede responsraten (33 % mod 12 %, $p < 0,0001$), forlængede tiden til progression (19 uger mod 11 uger, $p = 0,0004$), samt forlængede overlevelsen (11 måneder mod 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 multicenter randomiseret fase III-studie blev udført for at sammenligne docetaxel monoterapi med paclitaxel i behandlingen af fremskreden brystkræft hos patienter, hvis tidligere behandling havde inkluderet et antracyclin. 449 patienter blev randomiseret til enten at modtage docetaxel monoterapi 100 mg/m² givet som 1 times infusion eller paclitaxel 175 mg/m² givet som en infusion over 3 timer. Begge behandlingsmåder blev administreret hver 3. uge.

Docetaxel forlængede median-tiden til progression (24,6 uger vs. 15,6 uger; $p < 0,01$) og median-overlevelse (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 Docefrez-monoterapi (55,4 %) sammenlignet med paclitaxel (23,0 %).

Docefrez 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) versus doxorubicin (60 mg/m²) i kombination med cyclophosphamid (600 mg/m²) (AC-arm). Begge regimer blev indgivet på dag 1 hver 3. uge.

- Tiden til progression (TTP) var signifikant længere i AT-armen i forhold til AC-armen,

p = 0,0138. TTP-medianen 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 totale respons hyppighed var signifikant højere i AT-armen i forhold til AC-armen, p = 0,009. Total respons hyppighed var 59,3 % (95 % CI: 52,8 - 65,9) i AT armene i forhold til 46,5 % (95 % CI: 39,8 - 53,2) i AC armene.

I dette forsøg viste AT-armen en hyppigere forekomst af alvorlig neutropeni (90 % versus 68,6 %), febril neutropeni (33,3 % versus 10 %), infektion (8 % versus 2,4 %), diarré (7,5 % versus 1,4 %), asteni (8,5 % versus 2,4 %) og smerter ((2,4 % versus 0 %) end AC-armen. På den anden side viste AC-armen en hyppigere forekomst af alvorlig anæmi (15,8 % versus 8,5 %) end AT-armen og tillige en hyppigere forekomst af alvorlig hjerte toksicitet: hjerteinsufficiens (3,8 % versus 2,8 %), total LVEF-nedsættelse ≥ 20 % (13,1 % versus 6,1 %), total LVEF-nedsættelse ≥ 30 % (6,2 % versus 1,1 %). Toksisk død forekom hos 1 patient i AT-armen (hjerteinsufficiens) og i 4 patienter i AC-armen (1 på grund af septisk shock og 3 på grund af hjerteinsufficiens). I begge arme var livskvaliteten målt via et EORTC-spørgeskema sammenlignelig og stabil under behandling og opfølgning.

Docetaxel 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 for metastatisk sygdom. 186 patienter blev randomiseret til at få docetaxel (100 mg/m²) med eller uden trastuzumab. 60 % af patienter 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 forsøg havde 87 % af patienterne sygdom, som var IHC 3+, og 95 % af de inkluderede patienter havde sygdom, som var IHC 3+ og/eller patienterne var FISH positive. Resultaterne af effekten er opsummeret i den følgende tabel:

Parameter	Docetaxel plus trastuzumab ¹ n = 92	Docetaxel ¹ n = 94
Response rate (95 % CI)	61 % (50-71)	34 % (25-45)
Gennemsnitlig varighed af respons (måneder) (95 % CI)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
Gennemsnitlig TTP (måneder) (95 % CI)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Gennemsnitlig overlevelse (måneder) (95 % CI)	30,5 ² (26,8-ne)	22,1 ¹ (17,6-28,9)

TTP = tid til progression. "ne" indikerer at dette ikke kunne estimeres eller ikke blev nået.

¹Fuldt analysesæt (intent to treat)

²Estimeret median overlevelse.

Docetaxel 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 forsøg randomiseredes 255 patienter til behandling med docetaxel (75 mg/m² som en 1-times intravenøs infusion hver 3. uge) og capecitabin (1250 mg/m² to gange daglig 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). Den mediane overlevelse var 442 dage (docetaxel + capecitabin) vs. 352 dage (docetaxel alene). De objektive responsrater i den randomiserede population (investigators vurdering) var 41,6 % (docetaxel+capecitabin) vs. 29,7 % (docetaxel alene); p = 0,0058. Tid indtil progressiv sygdom var længere i kombinationsarmen med Xeloda + docetaxel (p < 0,0001). Den mediane tid 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 tid til progression (12,3 uger vs. 7 uger) og den samlede 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 ikke-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 samlede overlevelseshastighed var 6,8 % i de evaluerbare patienter, og median-varigheden for respons var 26,1 uge.

Docetaxel i kombination med platinmidler hos patienter der ikke tidligere er behandlet med kemoterapi

1218 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, docetaxel 75 mg/m² som en 1-times infusion i kombination med carboplatin (AUC 6 mg/ml per 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.

Overlevelsesdata, median progressionstid og responsrater for forsøgets to arme er illustreret i nedenstående tabel:

	TCis n = 408	VCis n = 404	Statistisk analyse
Total overlevelse (Primær endepunkt)			Hazard ratio: 1,122 (97,2 % CI: 0,937;1,342)*
Median overlevelsestid (måneder)	11,3	10,1	Behandlingsforskel 5,4 %
1-års overlevelse (%)	46	41	(95 % CI: -1,1;12,0)
2-års overlevelse (%)	21	14	Behandlingsforskel 6,2 %
Gennemsnitlig tid til progression (uger)	22,0	23,0	(95 % CI: 0,2;12,3)
Total response rate (%)	31,6	24,5	Hazard ratio: 1,032 (95 % CI: 0,876;1,216)
			Behandlingsforskel (95 % CI: 0,7;13,5)

*: rettet for multiple sammenligninger og justeret for stratification-faktorer (stadium af sygdommen og behandlingsregion), baseret på beregnelig patientpopulation.

Sekundære endepunkter inkluderede forandring i smerter, global rating af livskvalitet med EuroQoL-5D, lungekræft-symptomskala, og forandringer i karnosfkys performance status. Resultater på disse endepunkter understøttede de primære endepunkter-resultater.

For docetaxel/carboplatin-kombinationen kunne der hverken bevises ækvivalent eller non-inferior effekt sammenlignet med referencebehandlingen kombination VCis.

Prostatakræft

Sikkerheden og effekten af docetaxel i kombination med prednison eller prednisolon hos patienter med hormonrefraktær prostatakræft blev undersøgt i et randomiseret multicenter fase III-forsøg. I alt 1006 patienter med KPS ≥ 60 blev randomiseret i følgende behandlingsgrupper:

- Docetaxel 75 mg/m² hver 3. uge i 10 behandlingsrunder.
- Docetaxel 30 mg/m² administreret ugentlig i de første 5 uger i en 6 ugers behandlingsrunde i 5 behandlingsrunder.
- Mitoxantrone 12 mg/m² hver 3. uge i 10 behandlingsrunder.

Alle 3 behandlingsregimer blev administreret i kombination med prednison eller prednisolon 5 mg to gange daglig, kontinuert.

De patienter, der fik docetaxel hver 3. uge, viste signifikant længere total overlevelse sammenlignet med dem, der fik mitoxantrone. Stigningen i overlevelse set i armen med ugentlig docetaxel var ikke statistisk signifikant sammenlignet med mitoxantron-kontrol-armen. Effekt-endepunkterne for docetaxel-armene versus kontrol-armen er vist i den følgende tabel:

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

Endepunkt	Docetaxel hver 3. uge	Docetaxel hver uge	Mitoxantrone hver 3. uge
Antal patienter	335	334	337
Median overlevelsestid (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**- response rate (%)	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 Smerte-response rate (%)	153	154	157
95 % CI	34,6	31,2	21,7
p-værdi*	(27,1-42,7)	(24,0-39,1)	(15,5-28,9)
Antal patienter	141	134	137
Tumor-response rate (%)	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: Prostata-Specific Antigen

Taget i betragtning 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 i Global-livskvalitet.

Gastrisk adenocarcinom

En multicenter, åben, randomiseret undersøgelse har evalueret sikkerhed og effekt af docetaxel til behandling af patienter med metastatisk gastrisk adenocarcinom, inklusive adenocarcinom af den gastroøsofageale forbindelse. Patienterne havde ikke tidligere modtaget kemoterapi for metastatisk sygdom. 445 patienter med KPS > 70 blev behandlet med enten docetaxel (T) (75 mg/m² på dag 1) i kombination med cisplatin (C) (75 mg/m² på dag 1) og 5-fluorouracil (F) (750 mg/m² pr. dag i 5 dage) eller cisplatin (100 mg/m² på dag 1) og 5-fluorouracil (1000 mg/m² pr. dag i 5 dage). Behandlingscyklus var på 3 uger for TCF-armen og 4 uger for CF-armen. Median-antallet af cyklusser administreret pr. patient var 6 (med en range på 1-16) for TCF-armen sammenlignet med 4 (med en range på 1-12) for CF-armen. Progressionstid (TTP) var det primære endepunkt. Nedsættelsen af risikoen for progression var 32,1 % og blev associeret med en signifikant længere TTP (p = 0,0004) til fordel for TCF-armen. Overlevelse i alt var også signifikant længere (p = 0,0201) til fordel for TCF-armen med en nedsættelse af risikoen for død på 22,7 %. Effekteresultater er vist i den følgende tabel:

Effekten af docetaxel ved behandling af patienter med gastrisk adenocarcinom

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

*Ustratificerede logrank-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-tid på 41,6 måneder viste ikke længere signifikant forskel, selv om TCF-regimet altid gav bedre resultater. Fordelen ved TCF-regimet kontra CF-regimet var helt tydelig mellem 18 og 30 måneders follow-up.

Som helhed viste livskvalitet (LK) og kliniske fordele resultater i overensstemmelse med fremgang til fordel for TCF-armen. De patienter, der blev behandlet i TCF-armen, havde længere tid til 5 % definitiv forværring af den globale sundhedsstatus på QLQ-C30-spørgeskemaet ($p = 0,0121$) og en længere tid til definitiv forværring af Karnofsky performance status ($p = 0,0088$) sammenlignet med patienterne, som fik behandling med CF.

Hoved- og halskræft

- Induktions kemoterapi efterfulgt af strålebehandling (TAX 323)

Sikkerheden og effekten af docetaxel i den indledende behandling af patienter med pladecelleglacarcinom i hovedet og halsen (SCCHN) blev evalueret i en fase III, multicenter, åben, randomiseret undersøgelse (TAX323). I denne undersøgelse blev 358 patienter med inoperabelt, lokalt fremskreden SCCHN og WHO funktionsstatus 0 eller 1, randomiseret i en af to behandlingsarme. Patienter i docetaxel-armen modtog docetaxel 75 mg/m^2 efterfulgt af cisplatin (P) 75 mg/m^2 efterfulgt af 5-fluorouracil (F) 750 mg/m^2 daglig som en kontinuerlig infusion i 5 dage. Dette regime blev administreret hver 3. uge i 4 cyklusser i tilfælde hvor der som mindstemål blev observeret mindre respons ($> 25\%$ reduktion i den bidimensionalt 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 retningslinier (TPF/RT). I komparator-armen af studiet fik patienterne cisplatin (P) 100 mg/m^2 efterfulgt af 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m^2 (PF) daglig i 5 dage. Dette regime blev administreret hver 3. uge i 4 cyklusser hos patienter, hvor der som mindstemål efter 2 cyklusser blev observeret en mindre respons ($\geq 25\%$ reduktion i den bidimensionalt målte tumor størrelse). Efter endt kemoterapi, med et minimum interval på 4 uger og et maksimum interval på 7 uger, blev de patienter, hvis sygdom ikke forværredes, strålebehandlet (RT) i 7 uger i henhold til de fastlagte retningslinier (PF/RT). Lokoregional behandling med stråling blev givet enten med en konventionel fraktion (1,8

Gy-2,0 Gy en gang daglig, 5 dage om ugen til en total dosis på 66 til 70 Gy), eller accelererede/hyperfraktionerede regimer af strålebehandling (to gange daglig, med et minimum interfraktion-interval på 6 timer, 5 dage pr. uge). I alt 70 Gy blev anbefalet til accelererede regimer og 74 Gy for hyperfraktionerede systemer. Kirurgisk resektion blev tilladt efter kemoterapi, før eller efter strålebehandling. Patienter fra TPF-armen blev behandlet med profylaktisk antibiotika med ciprofloxacin 500 mg oralt 2 gange daglig i 10 dage. Behandlingen begyndte på dag 5 i hver cyklus, eller tilsvarende. Det primære endepunkt i denne undersøgelse, progression-fri overlevelse (PFS), var signifikant længere i TPF-armen sammenlignet med PF-armen, $p = 0,0042$ (median PFS: 11,4 vs. 8,3 måneder respektivt) med en samlet median-opfølgningstid på 33,7 måneder. Median overlevelse i alt var også signifikant længere til fordel for TPF-armen sammenlignet med PF-armen (median OS: 18,6 vs. 14,5 måneder respektivt) med en 28 % reduktion af risikoen for død, $p = 0,0128$. Effekteresultaterne er vist i tabellen nedenfor:

Effekt af docetaxel i indledende behandling til patienter med inoperable, lokale fremskredne SCCHN (Hensigt at behandle-analyse)

ENDEPUNKT	Docetaxel+ Cis+5-FU n = 177	Cis+5-FU n = 181
Median progression fri overlevelse (måneder) (95 % CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Tilpasset 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 respons ialt til kemoterapi (%) (95 % CI) ***p-værdi	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
	0,006	
Bedste respons ialt til undersøgelsesbehandling [kemoterapi +/- strålebehandling] (%) (95 % CI) ***p-værdi	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
	0,006	
Median varighed af respons til kemoterapi ± strålebehandling (måneder) (95 % CI)	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
Hazard ratio (95 % CI) **p-værdi	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

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

*Cox model (tilpasning til primær tumor, T og N kliniske stadier og PSWHO)

**Logrank test

*** Chi-square-test

Livskvalitetsparametre

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

Kliniske fordelsparametre

Statusskalaen for hoved- og halsunderskalaer (PSS-HN) var designet til at måle sprogforståelse, evnen til at indtage føde offentligt samt en normal kost. Skalaen var signifikant til fordel for TPF i forhold til PF.

Median tid til første tilbagegang af WHO performance status var signifikant længere i TPF-armen end med PF. Smerteintensitet-scoren forbedredes under behandlingen i begge grupper, hvilket indikerer en god smertekontrol.

- Induktions kemoterapi efterfulgt af kemostråleterapi (TAX 324)

Sikkerheden og effekten af docetaxel i den indledende behandling af patienter med lokalt fremskredent pladecelleglacarcinom i hoved og hals (SCCHN) blev evalueret i et randomiseret, multicenter, open-label fase III studie (TAX 324). I dette studie blev 501 patienter med lokalt fremskredent SCCHN og en WHO funktionsstatus på 0 eller 1, randomiseret i en af to arme. Studiepopulationen bestod af patienter med teknisk uresektabel sygdom, patienter med lav chance for kirurgisk helbredelse og patienter med bevarelse af organer som mål. Evaluering af effekt og sikkerhed blev foretaget udelukkende ud fra kriterier om overlevelse. Succesrig organbevarelse indgik ikke formelt som succeskriterium. Patienter i docetaxel-armen modtog 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-fluorouracil (F) 1000 mg/m²/dag fra dag 1 til dag 4. Disse cyklusser blev gentaget hver 3. uge i 3 cyklusser. Patienter uden forværret sygdom skulle ifølge protokollen modtage CRT (PF/CRT). Patienter i komparator-armen modtog 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-fluorouracil (F) 1000 mg/m²/dag fra dag 1 til dag 5. Disse cyklusser blev gentaget hver 3. uge i 3 cyklusser. Alle patienter uden forværret sygdom skulle ifølge protokollen modtage CRT (PF/CRT).

Efter induktions-kemoterapi skulle patienter i begge behandlingsarme modtage 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 et maksimum på 7 doser. Stråling blev udført med megavolt udstyr, med en daglig fraktionering (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 modtog profylaktisk antibiotika. Det primære endepunkt for effektivitet i dette studie, overlevelse i alt (OS), var signifikant længere (logrank-test, p=0,0058) i det regime, der indeholdt docetaxel sammenlignet med PF (median OS: 70,6 mod 30,1 måneder, respektivt), med en 30 % nedsat risiko i mortalitet sammenlignet med PF (hazard ratio (HR) = 0,70; 95 % konfidensinterval (CI) = 0,54-0,90) med en samlet median opfølgningstid på 41,9 måneder. Det sekundære endepunkt, progressionsfri overlevelse, (PFS) viste 29 % nedsat risiko for forværring eller død og en 22 måneder forbedring i median PFS (35,5 måned for TPF og 13,1 måned for PF). Dette var også statistisk signifikant med en HR på 0,71; 95 % CI 0,56-0,90; logrank-test p = 0,004. Effekten baseret på data fra studiet kan ses i nedenstående tabel.

Effekt af docetaxel i indledende behandling til patienter med lokale fremskredne SCCHN
(Hensigt at behandle-analyse)

ENDEPUNKT	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Median overlevelse i alt (måneder) (95% CI)	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
Hazard ratio: (95 % CI) *p-værdi	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Median progressionsfri overlevelse (måneder) (95 % CI)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6-20,2)
Hazard ratio (95% CI) **p-værdi	0,71 (0,56-0,90) 0,004	
Bedste respons ialt på kemoterapi (%) (95 % CI) ***p-værdi	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
	0,070	
Bedste respons ialt på undersøgelsesbehandling [kemoterapi +/- strålebehandling] (%) (95 % CI) ***p-værdi	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
	0,209	

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

* Ujusteret logrank test

** Ujusteret logrank test, ikke justeret efter multipel sammenligning

*** Chi-square-test, ikke justeret for multipel sammenligning

NA: Not Applicable

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Fase I-studier har undersøgt docetaxels farmakokinetiske egenskaber hos kræftpatienter efter indgift af 20- 115 mg/m². Docetaxels kinetiske profil er dosis-uafhængig og i overensstemmelse med en 3-compartment farmakokinetisk model, med halveringstider for α , β og γ faserne på henholdsvis 4 min., 36 min. og 11,1 time. Den sene fase skyldes til dels den relativt langsomme redistribution af docetaxel fra perifere compartments. Efter administration af docetaxel 100 mg/m² givet som infusion over 1 time, fandtes den gennemsnitlige maksimale plasmakonzentration at være 3,7 µg/ml med et AUC på 4,6 h. µg/ml. Gennemsnitsværdierne for den totale clearance og steady-state distributionsvolumen var henholdsvis 21 l/h/m² og 113 l. Den interindividuelle variation i totalclearance var ca. 50 %. Docetaxels plasmaproteinbinding er > 95 %.

Der er gennemført en undersøgelse med ¹⁴C-mærket docetaxel på 3 kræftpatienter. Docetaxel blev elimineret både i urin og fæces efter cytocrom P-450 medieret oxidativ metabolisering 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.

En farmakokinetisk populationsanalyse af docetaxel er blevet gennemført hos 577 patienter. De farmakokinetiske parametre i modellen lå tæt på det, der blev observeret i fase I-studier. Docetaxels farmakokinetik varierede ikke med patientens alder eller køn. Hos et beskedent antal patienter (n = 23) med en klinisk kemi, 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 clearance nedsat med gennemsnitlig 27 %. (se pkt. 4.2). Docetaxels clearance var ikke påvirket hos patienter med let til moderat væskeretention, og der findes ingen data for clearance hos patienter med svær væskeretention.

Docetaxel influerer ikke på clearance af doxorubicin eller plasmaniveauet af doxorubicinol (en doxorubicinmetabolit), når det anvendes i kombination. Den samtidige administration af docetaxel, doxorubicin og cyclophosphamid påvirkede ikke deres farmakokinetik.

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.

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

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.

Prednisons virkning på farmakokinetikken for docetaxel administreret med standard prednison præmedicinering er undersøgt hos 42 patienter. Der blev ikke observeret effekt af prednison på docetaxels farmakokinetik.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Carcinogeniciteten af docetaxel er ikke undersøgt.

Docetaxel har vist sig at være mutagent *in vitro* i mikronucleus- og kromosom-aberrationstesten i CHO-K₁ celler, samt *in vivo* i mikronucleustesten i mus. Derimod induceredes ingen mutationer i Ames test eller i en CHO/HGPRT gen mutation assay. Disse resultater er i overensstemmelse med docetaxels farmakologiske aktivitet.

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Solvens:

Ethanol, vandfri

Polysorbat 80

6.2 Uforlideligheder

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

Brug ikke udstyr af PVC. Docefrez er uforlidelig med PVC-udstyr.

6.3 Opbevaringstid

Hætteglas

24 måneder

Rekonstitueret opløsning

Den rekonstituerede opløsning indeholder 24 mg/ml docetaxel og skal bruges straks efter tilberedning.

Det er påvist, at den rekonstituerede opløsning er kemisk og fysisk stabilitet i 8 timer, både når den blev opbevaret mellem 2°C og 8°C, og når den blev opbevaret under 25°C, og den færdige infusionsvæske kan holde sig 4 timer under 25°C.

Af mikrobiologiske årsager skal den rekonstituerede opløsning bruges straks. Hvis den ikke bruges med det samme, er opbevaringstider og opbevaringsforhold inden anvendelse brugerens ansvar, og det vil normalt være højst 24 timer ved mellem 2°C og 8°C, medmindre rekonstitution og yderligere fortynding er foregået under kontrollerede og godkendte aseptiske forhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C - 8°C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den originale pakning for at beskytte mod lys.

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

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Docefrez 20 mg pulver og solvens til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Pulverhætteglas:

5 ml farveløst type 1-hætteglas med grå bromobutylgummiprop og mørkegrøn flip-off-aluminiumforsegling.

Solvenshætteglas:

1 ml farveløst type 1-hætteglas med grå bromobutylgummiprop og mørkeblå flip-off-aluminiumforsegling.

Hver karton indeholder:

- et enkeltdosis-pulverhætteglas med 20 mg docetaxel (plus 22 % overfyldning: 24,4 mg) og
- et enkeltdosis-solvenshætteglas med 1 ml solvens til Docefrez

Overfyldningerne er inkluderet for at sikre, at der efter fortynding med hele indholdet af det medfølgende solvenshætteglas, minimum kan udtages en mængde rekonstitueret koncentrat indeholdende 20 mg eller 80 mg docetaxel fra hætteglasset.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Docetaxel er et antineoplastisk stof, og som med andre potentielt cytotoxiske forbindelser skal der udvises forsigtighed ved tilberedning af docetaxelopløsninger. Der skal anvendes en passende aseptisk teknik til alle trin.

Hvis docetaxel-pulver, rekonstitueret koncentrat eller infusionsvæske, opløsning, kommer i kontakt med huden, skal det straks vaskes af med sæbe og vand. Hvis docetaxel-pulver, rekonstitueret koncentrat eller infusionsvæske kommer i kontakt med slimhinderne, skal det straks vaskes af med vand.

Både det rekonstituerede koncentrat og infusionsvæsken skal inspiceres visuelt inden brug. Opløsninger, der indeholder bundfald, skal bortskaffes.

Brug ikke udstyr af PVC. Docefrez er uforligelig med PVC-udstyr.

Docefrez-pulver og solvens til koncentrat til infusionsvæske, opløsning, er kun til engangsbrug.

Instruktioner vedrørende rekonstitution

Det kan være nødvendigt at bruge mere end ét hætteglas for at opnå den nødvendige dosis til patienten. En dosis på 140 mg docetaxel kræver f.eks. én 80 mg-pakke og tre 20 mg-pakker. Det nødvendige antal Docefrez-pulverhætteglas skal opnå stuetemperatur (mellem 15 °C - 25 °C) i 5 minutter.

Hele indholdet af det korrekte hætteglas med solvens til Docefrez skal udtages og injiceres i de respektive Docefrez-pulverhætteglas med en sprøjte med en påsat kanyle.

Ryst grundigt, så pulveret opløses fuldstændigt (pulveret vil blive opløst på under 90 sekunder). Den rekonstituerede opløsning indeholder ca. 24 mg/ml docetaxel og skal bruges straks efter tilberedning.

Fremstilling af infusionsvæsken Efter rekonstitution indeholder hvert hætteglas et volumen på ca. 0,84 ml koncentrat, hvilket svarer til ca. 20 mg docetaxel.

Med graduerede sprøjter med påsatte kanyler udtages et indhold af koncentrat (24,4 mg/ml docetaxel) svarende til den nødvendige dosis (mg) til patienten (fra det nødvendige antal hætteglas).

Dette volumen koncentrat injiceres i en 250 ml infusionspose eller -flaske med enten 50 mg/ml glucoseopløsning (5 %) eller 9 mg/ml natriumchloridopløsning (0,9 %).

Hvis der kræves en større dosis end 200 mg docetaxel, skal der bruges en større mængde af infusionsvæsken, så en koncentration på 0,74 mg/ml docetaxel ikke overstiges i den færdige infusionsopløsning.

Bland opløsningen i infusionsposen eller -flasken manuelt med en vuggende bevægelse.

Administrationsmetode

Docetaxel-infusionsvæsken skal bruges inden for 4 timer og anvendes under aseptiske forhold som en infusion over 1 time ved stuetemperatur og under normale lysforhold.

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Holland

tel: +31-23-5685501

faks: +31-23-5685505

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/10/630/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 10. maj, 2010

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Du kan finde yderligere information om Docefrez på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMA) hjemmeside: [://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Docefrez 80 mg pulver og solvens til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert enkeltdosis-hætteglas med pulver indeholder 80 mg docetaxel (vandfri).
Efter rekonstitution indeholder 1 ml koncentratet 24 mg docetaxel.

Hjælpestoffer: solvensen indeholder 35,4 % (w/w) ethanol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til koncentrat til infusionsvæske.

Hvidt lyofiliseret pulver.

Solvensen er en viskøs, klar og farveløs opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Brystkræft

Docefrez 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).

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

Docefrez-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.

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

Docefrez 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

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

Docefrez 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

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

Gastrisk adenocarcinom

Docefrez i kombination med cisplatin og 5-fluorouracil er indiceret til behandling af patienter med metastatisk gastrisk adenocarcinom, inklusive adenocarcinom i den gastroøsofageale forbindelse, som ikke tidligere har modtaget kemoterapi mod metastatisk sygdom.

Hoved- og halskræft

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

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

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 per dag (f.eks. 8 mg 2 gange daglig). Præmedicineringen gives i 3 dage startende 1 dag før docetaxel-administration (se pkt. 4.4). G-CSF kan anvendes profylaktisk for at formindske risikoen for hæmatologisk toksicitet.

Ved prostatakræft er det anbefalede præmedicineringsregime, 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-regime) (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 pivotalforsøget 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 Docefrez-dosis 75 mg/m^2 hver 3. uge kombineret med capecitabin 1250 mg/m^2 to gange daglig (indenfor 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/m^2 , straks efterfulgt af cisplatin 75 mg/m^2 givet over 30-60 minutter. For behandling efter forudgående svigt af platinbaseret kemoterapi, er den anbefalede dosis 75 mg/m^2 givet som enkeltstof.

Prostatakræft

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

Gastrisk adenocarcinom

Den anbefalede dosis af docetaxel er 75 mg/m^2 som en 1-times infusion, efterfulgt af cisplatin 75 mg/m^2 , som en 1-3-timers infusion (begge kun på dag 1), efterfulgt af 5-fluorouracil 750 mg/m^2 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.

- Induktions kemoterapi 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/m^2 som en 1-times infusion, efterfulgt af 1 times infusion med cisplatin 75 mg/m^2 på dag 1, efterfulgt af 5-fluorouracil som en kontinuerlig infusion på 750 mg/m^2 pr. dag i fem dage. Dette regime blev administreret hver 3. uge i 4 cyklusser. Efter kemoterapi bør patienterne få strålebehandling. Patienterne skal have præmedicin bestående af antiemetika og passende hydrering (før og efter administration af cisplatin). Profylaktisk G-CSF kan anvendes for at mindske risikoen for hæmatologiske toksiciteter.
For modifikationer af doser af cisplatin og 5-fluorouracil: se tilsvarende produktresumé.
- Induktions kemoterapi efterfulgt af kemo-stråleterapi (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/m^2 som en 1-times intravenøs infusion på dag 1, efterfulgt af cisplatin 100 mg/m^2 administreret som en 30 minutter til 3 timers infusion, efterfulgt af 5-fluorouracil 1000 mg/m^2 som en kontinuerlig infusion fra dag 1 til dag 4. Dette regime administreres hver 3. uge i 3 cyklusser. Patienter bør modtage kemo-stråleterapi efter kemoterapi

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

Dosisjustering under behandling:

Generelt

Docetaxel kan gives, når neutrocyttallet 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, neutrofile leukocytter < 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, med en minimum blodpladeværdi under den tidligere behandlingsrunde på < 25000 celler/mm³, 2) hos patienter, der får febril neutropeni, 3) hos patienter, med alvorlig, ikke hæmatologisk toksicitet. For cisplatin-dosismodifikationer se tilsvarende produktresumé.

I kombination med capecitabin

- For capecitabin dosismodifikationer: se capecitabins produktresumé.
- Hos patienter, der første gang udvikler grad 2-toksicitet, der vedvarer til tidspunktet for den næste docetaxel/capecitabin-behandling skal behandlingen udsættes, til der er grad 0-1-toksicitet. Derefter genoptages behandlingen med 100 % af den oprindelige dosis.
- Hos 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 i behandlingscyklus.
- Ved ethvert efterfølgende tegn på toksicitet eller ved grad 4-toksicitet seponeres docetaxel-behandling.

Vedrørende dosismodifikationer for trastuzumab: se produktresuméet for trastuzumab.

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, 3) eller 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. Patienter bør ikke genbehandles med efterfølgende cyklusser af docetaxel indtil neutrofil-antallet gendannes til et niveau > 1.500 celler/mm³ og blodplader gendannes til et niveau > 100.000 celler/mm³. Afbryd behandlingen, hvis disse toksiciteter varer ved (se pkt. 4.4). De anbefalede dosismodifikationer for gastrointestinal toksicitet hos patienter behandlet med docetaxel i kombination med cisplatin og 5-fluorouracil (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 %

For cisplatin- og 5-fluorouracil-dosisjusteringer: se tilsvarende produktresumé.

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 de 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-fluorouracil til behandling af patienter med gastrisk adenocarcinom ekskluderede pivotalstudiet patienter med ALT og/eller AST > 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 i kombinationsbehandling ved andre indikationer.

Paediatric population

The safety and efficacy of docetaxel in nasopharyngeal carcinoma in children aged 1 month to less than 18 years have not yet been established.

There is no relevant use of docetaxel in the paediatric population in the indications breast cancer, non-small cell lung cancer, prostate cancer, gastric carcinoma and head and neck cancer, not including type II and III less differentiated nasopharyngeal carcinoma.

Ældre: Baseret på de farmakokinetiske studier findes der ingen særlige retningslinjer for ældre. I kombination med capecitabin anbefales det at reducere startdosis af capecitabin til 75 % hos patienter på 60 år eller ældre (Se: Produktresumé for capecitabin)

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhedsreaktioner forårsaget af det aktive stof eller et af hjælpestofferne.

Docetaxel må ikke anvendes hos patienter med en udgangsværdi for neutrofile granulocytter på < 1.500 celler/mm³.

Docetaxel må ikke anvendes til patienter med svær leverinsufficiens, da der ikke findes data for denne patientgruppe (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 per dag i 3 dage (f.eks. 8 mg 2 gange daglig). Præmedicineringen påbegyndes dagen inden infusion med docetaxel. Dette kan nedsætte forekomst og sværhedsgrad af væskeretention og sværhedsgraden af overfølsomhedsreaktioner (se pkt. 4.2). 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. Neutrocyt-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 neutrocyttallet 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-fluorouracil (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, eller 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.

Patienter med nedsat leverfunktion

Hos patienter, der behandles med docetaxel som enkeltstof i dosis på 100 mg/m², 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 maveblødning, som kan blive fatal, febril neutropeni, infektioner, trombocytopeni, stomatitis og asteni. Derfor er den anbefalede dosis docetaxel 75 mg/m² 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-fluorouracil til behandling af patienter med gastrisk adenocarcinom ekskluderede pivotalstudiet patienter med ALT og/eller AST > 1,5 gange ULN associeret med alkalisk fosfatase > 2,5 gange ULN, og bilirubin > 1 gange 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 i kombinationsbehandling ved 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).

Hjerte toksicitet

Hjertesvigt er observeret hos patienter, som fik docetaxel i kombination med trastuzumab, specielt efter kemoterapi med anthracyclin (doxorubicin eller epirubicin). Hjertesvigt kan være moderat til alvorligt og har været associeret med død (se pkt. 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. For flere detaljer se produktresumé for trastuzumab.

Andet

Svangerskabsforebyggende midler skal anvendes under behandlingen og i mindst 3 måneder efter seponering.

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 hjertesvigt

Patienter bør monitoreres for symptomer på kongestivt hjertesvigt under behandlingen og under follow-up-perioden.

Leukæmi

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

Patienter med 4+ lymfeknuder

Forholdet mellem fordel/risiko for TAC-patienter med 4+ lymfeknuder blev ikke fuldt defineret i interimanalysen. (se pkt. 5.1).

Ældre

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 prostatakræftforsøg, 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 undersøgelsen og 79 patienter i fase II-delen af undersøgelsen), som fik behandling med docetaxel i kombination med cisplatin og 5-fluorouracil i undersøgelsen 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 de følgende bivirkninger (alle grader): letargi, stomatitis, neutropenisk infektion opstod $\geq 10\%$ oftere hos de patienter, som var 65 år eller derover end hos de yngre patienter. Ældre patienter, som behandles med TCF, bør monitoreres nøje.

Ethanol

Lægemidlet indeholder små mængder af ethanol (alkohol) på mindre end 100 mg pr. dosis.

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 cytochrom P450 3A, f.eks. ciclosporin, terfenadin, ketokonazol, erythromycin og troleandomycin. Man bør derfor udvise forsigtighed ved samtidig medicinering med disse lægemidler på grund af risikoen for en betydelig interaktion.

Docetaxel er i udstrakt grad proteinbundet ($> 95\%$). Skønt mulige *in vivo*-interaktioner mellem docetaxel og anden samtidig administreret medicin ikke er undersøgt formelt, har *in vitro*-interaktions-studier med kraftigt proteinbundne stoffer såsom erythromycin, difenhydramin, propranolol, propafenon, fenytoin, salicylat, sulfamethoxazol og natriumvalproat, ikke påvirket docetaxels proteinbinding. Ydermere påvirkede dexamethason ikke docetaxels proteinbinding. Docetaxel påvirkede ikke digitoxins proteinbinding.

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

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 bør administreres med forsigtighed til patienter, som er i samtidig behandling med potente CYP3A4-hæmmere (f.eks. protease-hæmmere som ritonavir, azol antimykotika som ketokonazol eller

itrakonazol). Et interaktionsstudie udført hos patienter, som var i behandling med ketokonazol og docetaxel, viste, at clearance af docetaxel blev reduceret til halvdelen på grund af ketokonazol, sandsynligvis fordi metabolismen af docetaxel involverer CYP3A4 som den største (eneste) metaboliske omsætningsvej. Der kan forekomme nedsat tolerance af docetaxel, selv ved mindre doser.

4.6 Graviditet og amning

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

Kvinder i den fertile alder/prævention:

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.

Der bør anvendes en effektiv metode til prævention under behandlingen.

I non-kliniske forsøg har docetaxel vist sig at have genotoksiske virkninger og kan ændre den mandlige fertilitet (se pkt. 5.3).

Derfor anbefales det, at mænd der behandles med docetaxel ikke avler børn under behandlingen og op til 6 måneder efter behandlingen, samt at de inden behandlingen søger vejledning om konservering af sædceller.

Amning:

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

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

- 1312 og 121 patienter som fik henholdsvis 100 mg/m² og 75 mg/m² af docetaxel som enkeltstof.
- 258 patienter som fik docetaxel i kombinationsbehandling 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 i TAX 316 og 532 i GEICAM 9805), som fik docetaxel i kombination med doxorubicin og cyclophosphamid (bivirkninger til klinisk vigtig behandling er præsenteret).
- 300 gastrisk adenocarcinoma-patienter (221 patienter i fase III-delen af undersøgelsen og 79 patienter i fase II-delen af undersøgelsen), som blev behandlet med docetaxel i kombination med cisplatin og 5-fluorouracil (klinisk vigtige behandlingsrelaterede bivirkninger er nævnt).
- 174 og 251 hoved- og halskræftpatienter, som blev behandlet med docetaxel i kombination med cisplatin og 5-fluorouracil (klinisk vigtige behandlingsrelaterede bivirkninger er nævnt).

Disse reaktioner blev beskrevet under brug af NCI Common Toxicity Criteria (grad 3 = G3; grad 3-4 = G3/4; grad 4 = G4) og COSTART-termerne og MEDDRA-termerne. Hyppigheder defineres som: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); sjældnen ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); meget sjældnen ($< 1/10.000$).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe skal bivirkningerne opstilles efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger skal anføres først.

De mest almindeligt rapporterede bivirkninger med docetaxel var: neutropeni (som var reversibel og ikke kumulativ, median-dagen til nadir var 7 dage og median-varigheden af alvorlig neutropeni (< 500 celler/ mm^3) var 7 dage), anæmi, alopeci, kvalme, opkastning, stomatitis, diarré og asteni. Bivirkningerne for docetaxel kan blive mere alvorlige, når docetaxel gives i kombination med andre kemoterapeutiske midler.

I kombination med trastuzumab, vises de bivirkninger (alle grader), som er rapporteret hos $\geq 10\%$. Der var en forøget forekomst af meget alvorlige bivirkninger (40 % mod 31 %) og grad 4 alvorlige bivirkninger (34 % mod 23 %) i kombinationsarmen trastuzumab sammenlignet med docetaxel enkeltbehandling.

I kombination med capecitabin, er de mest almindelige behandlingsrelaterede bivirkninger ($\geq 5\%$), som blev rapporteret i et fase III-forsøg med brystkræftpatienter, hvor anthracyclinbehandling ikke havde haft effekt, medtaget (se: Produktresuméet for capecitabin).

Følgende bivirkninger er jævnligt observeret med docetaxel:

Immunsystemet

Overfølsomhedsreaktioner er generelt forekommet inden for få minutter at infusionen af docetaxel er begyndt og var i reglen milde til moderate. De hyppigst rapporterede symptomer er rødme, udslæt med eller uden pruritus, stramhed for brystet, rygsmerter, dyspnø og feber eller kuldegysninger. Kraftige reaktioner var karakteriseret ved hypotension og/eller astma eller generelt udslæt/erythem (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 inklusiv brændende fornemmelser. Neuromotoriske tilfælde er hovedsagligt karakteriseret ved svaghed.

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 svært hånd og fod syndrom), men også arme, ansigt og thorax. Reaktionerne var ofte associerede med kløe. Udbruddene opstår 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). Svære 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, 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 vægtstigning på 3 kg eller mere. Væskeretention er kumulativ i forekomst og sværhedsgrad (se pkt. 4.4).

Docefrez 100 mg/m² enkeltstof:

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger	Ikke almindelige bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektioner (G3/4:5,7 %; inklusive sepsis og pneumoni, fatal hos 1,7%)	Infektion associeret med G4 neutropeni (G3/4: 4,6 %)	
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G4: 74,6 %); 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 Hæmoragi	
Luftveje, thorax og mediastinum	Dyspnø (alvorlig: 2,7 %)		
Mave-tarmkanalen	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 hæmoragi (alvorlig: 0,3 %)	Øsofagitis (alvorlig: 0,4%)
Hud og subkutane væv	Alopeci; Hudlidelser (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	Reaktion på infusionssted; Ikke-kardiale brystmerter (alvorlig: 0,4 %)	
Undersøgelser		G3/4 Forhøjet bilirubin i blodet (< 5 %); G3/4 forhøjet alkalisk fosfatase i blodet (<	

		4 %); G3/4 ASAT forhøjet (< 3 %); G3/4 ALAT forhøjet (< 2 %)	
--	--	--	--

Blod og lymfesystem:

Sjældent: blødningsepisoder associeret med grad 3/4 trombocytopeni.

Nervesystemet:

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

Hud og subkutane væv:

Meget sjældent: 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 til behandlingsophør var mere end 1000 mg/m² og median-tiden til reversibilitet af væskeretention var 16,4 uger (range 0 til 42 uger). Begyndelsen af moderat og alvorlig retention var forsinket hos patienter (median kumulativ dosis: 818,9 mg/m²) med præmedicinering set i forhold til patienter uden præmedicinering (median kumulativ dosis: 489,7 mg/m²). Det har imidlertid været rapporteret hos nogle patienter under de tidlige kure af behandlingen.

Docefrezl 75 mg/m² enkeltstof:

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	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-tarmkanalen	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; Hudreaktioner (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 %)

Docefrez 75 mg/m² i kombination med doxorubicin

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelige bivirkninger ≥ 10 % af patienterne	Almindelige bivirkninger ≥ 1 til < 10 % af patienterne	Ikke almindelige bivirkninger ≥ 0,1 til < 1 % af patienterne
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektioner (G3/4: 7,8 %)		
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G4: 91,7 %); Anæmi (G3/4: 9,4 %); Febril neutropeni; Trombocytopeni (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-tarmkanalen	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 %); Hudreaktioner (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 ASAT forhøjet (< 1 %); G3/4 ALAT forhøjet (< 1 %)

Docefrez 75 mg/m² i kombination med cisplatin:

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelige bivirkninger ≥ 10 % af patienterne	Almindelige bivirkninger ≥ 1 til < 10 % af patienterne	Ikke almindelige bivirkninger ≥ 0,1 til < 1 % af patienterne
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 %)	Vaskulære sygdomme
Mave-tarmkanalen	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 %); Hudreaktioner (G3/4: 0,2 %)		
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi (alvorlig 0,5 %)		
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektioner (G3/4: 5,7 %)		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Asteni (alvorlig 9,9 %); Væskeretention (alvorlig: 0,7 %); Feber (G3/4: 1,2 %)	Reaktioner på infusionsstedet; Smerter	
Undersøgelser		G3/4 Forhøjet bilirubin i blodet (2,1 %); G3/4 ALAT forhøjet (1,3 %)	G3/4 ASAT forhøjet (0,5 %); G3/4 Forhøjet alkalisk fosfatase i blodet (0,3 %)

Docefrez 100 mg/m² i kombination med trastuzumab:

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G3/4: 32 %); Febril neutropeni (inklusive neutropeni associeret med feber og brug af antibiotika) eller neutropenisk sepsis	
Metabolisme og ernæring	Anoreksi	
Psykiske forstyrrelser	Søvnløshed	
Nervesystemet	Paræstesi; hovedpine; dysgeusi; hypoæstesi	
Øjne	Forhøjet lakrimation; konjunktivitis	
Hjerte		Hjertesvigt
Vaskulære sygdomme	Lymfeødem	
Luftveje, thorax og mediastinum	Epistaxis; faryngolaryngeal smerte; nasofaryngitis; dyspnø; hoste; næseflåd	
Mave-tarmkanalen	Kvalme; diarré; opkastning; konstipation; stomatitis; dyspepsi; mavesmerter	
Hud og subkutane væv	Alopeci; erythema; udslæt; neglesygdomme	
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi; artralgi; smerter i ekstremiteterne; knoglesmerter; rygsmerter	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Asteni; periferalt ødem; pyrexia; træthed; inflammation i slimhinderne; smerter; influenza-lignende symptomer; brystsmerte; kulderystelser	Letargi
Undersøgelser	Vægtforøgelse	

Hjerte:

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

Blod og lymfesystem:

Meget almindelig: hæmatologisk toksicitet var forhøjet hos de patienter, som modtog trastuzumab og docetaxel, i forhold til de patienter som fik behandling med docetaxel alene (32 % grad 3/4 neutropeni versus 22 %, under anvendelse af NCI-CTC kriterierne). Bemærk, at dette sandsynligvis er underestimeret, da docetaxel alene ved en dosis på 100 mg/m² er kendt for at resultere i neutropeni hos 97 % af patienterne, 76 % grad 4, baseret på laveste blodtælling. Forekomsten af febril neutropeni/neutropenisk sepsis var også forhøjet hos de patienter, der fik behandling med Herceptin plus docetaxel (23 % versus 17 % for de patienter, der fik behandling med docetaxel alene).

Docefrez 75 mg/m² i kombination med capecitabin:

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	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 %); Paræsthesi (G3/4: < 1 %)	Svimmelhed; Hovedpine (G3/4: < 1 %); Perifer neuropati
Øjne	Forhøjet lakrimation	
Luftveje, thorax og mediastinum	Faryngolaryngeale smerter (G3/4: 2 %)	Dyspnø (G3/4: 1 %); Hoste (G3/4: < 1 %); Epistaxis (G3/4: < 1 %)
Mave-tarmkanalen	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; Tør mund
Hud og subkutane væv	Hånd- og fodsyndrom (G3/4: 24 %) Alopeci (G3/4: 6 %); Neglesygdomme (G3/4: 2 %)	Dermatitis; Erythematøst udslæt (G3/4: < 1 %); Misfarvning af negle; Onycholysis (G3/4: 1 %)
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi (G3/4: 2 %); Artralgi (G3/4: 1 %)	Smerter i ekstremiteterne (G3/4: < 1 %); Rygsmerte (G3/4: 1 %);
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Astheni (G3/4: 3 %); Pyrexia (G3/4: 1 %); Træthed/svaghed (G3/4: 5 %); Perifert ødem (G3/4: 1 %);	Letargi; Smerter
Undersøgelser		Vægttab; G3/4 Forhøjet bilirubin i blodet (9 %)

Docefrez 75 mg/m² i kombination med prednison eller prednisolon:

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektioner (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		Forhøjet lakrimation (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-tarmkanalen	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)	Exfoliativt udslæt (G3/4: 0,3 %)
Knogler, led, muskler og bindevæv		Artralgi (G3/4: 0,3 %); Myalgi (G3/4: 0,3 %)
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed (G3/4: 3,9 %); Væskeretention (alvorlig: 0,6 %)	

Adjuverende behandling med Docefrez 75 mg/m² i kombination med doxorubicin og cyclophosphamid hos patienter med lymfeknude-positiv (TAX 316) og lymfeknude-negativ (GEICAM 9805) brystkræft – pooled data:

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger	Ikke almindelige bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektioner (G3/4: 2,4 %); Neutropenisk infektion (G3/4: 2,7%)		
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 %); Døsighed (G3/4: 0 %)
Øjne	Konjunktivitis (G3/4: < 0,1 %)	Øget tåresekretion (G3/4: < 0,1 %);	
Hjerte		Arytmi (G3/4: 0,2 %)	
Vaskulære sygdomme	Hedetur (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-tarmkanalen	Kvalme (G3/4: 5,0 %) Stomatitis (G3/4: 6,0 %); Opkastning (G3/4: 4,2 %); Diarré (G3/4: 3,4 %); Obstipation (G3/4: 0,5 %)	Mavesmerter (G3/4: 0,4 %)	
Hud og subkutane væv	Alopeci (G3/4: < 0,1 %); Hudsygdomme (G3/4: 0,6%) Neglesygdomme (G3/4: 0,4 %)		
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi (G3/4: 0,7 %); Artralgi (G3/4: 0,2 %)		
Det reproduktive system og mammae	Amenorré (G3/4: NA)		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Asteni (G3/4: 10,0 %); Feber (G3/4: NA);Perifert ødem		

	(G3/4: 0,2 %)		
Undersøgelser		Vægtforøgelse (G3/4: 0%); Vægttab (G3/4: 0,2 %)	

Nervesystemet:

Perifer sensorisk neuropati fortsatte under opfølgning hos 12 patienter ud af 83 patienter med perifer sensorisk neuropati ved slutningen af kemoterapien.

Hjerte:

Hjerteinsufficiens er rapporteret hos 18 ud af 1.276 patienter i opfølgningsperioden. I lymfeknudepositiv-forsøget (TAX 316) døde 1 patient i hver behandlingsarm af hjertesvigt.

Hud og subkutane væv:

Alopeci fortsatte under opfølgning hos 25 patienter ud af de 736 patienter med alopeci ved slutningen af kemoterapien.

Det reproduktive system og mammae:

Amenoré fortsatte under opfølgning hos 140 patienter ud af de 251 patienter med amenoré ved slutningen af kemoterapien.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:

Perifert ødem fortsatte under opfølgning hos 18 patienter ud af de 112 patienter med perifert ødem ved slutningen af kemoterapien i TAX 316-forsøget, mens lymfødeme fortsatte hos 4 ud af 5 patienter med lymfødeme ved slutningen af kemoterapien i GEICAM 9805-forsøget.

Akut leukæmi / myelodysplastisk syndrom

Ved en median opfølgningstid på 77 måneder forekom akut leukæmi hos 1 ud af 532 (0,2%) patienter, som fik docetaxel, doxorubicin og cyclophosphamid i GEICAM 9805-forsøget. Der blev ikke set nogen tilfælde hos patienter, der fik fluoruracil, doxorubicin og cyclophosphamid. Myelodysplastisk syndrom blev ikke diagnosticeret i nogen af behandlingsgrupperne.

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-forsøget.

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)

Docefrez 75 mg/m² i kombination med cisplatin og 5-fluorouracil til gastrisk adenocarcinoma-kræft:

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	Neutropenisk 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		Forhøjet lakrimation (G3/4: 0 %)
Øre og labyrint		Nedsat hørelse (G3/4: 0 %)
Hjerte		Arytmi (G3/4: 1,0 %)
Mave-tarmkanalen	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 %); Øsofagitis/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 %); Fever (G3/4: 2,3 %); Væskeretention (alvorlig/livstruende: 1 %)	

Blod og lymfesystem:

Febril neutropeni og neutropenisk infektion forekom hos respektivt 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 cyklus). Febril neutropeni og neutropenisk infektion forekom respektivt hos 12,1 % og 3,4 % af patienterne, når patienterne modtog profylaktisk G-CSF, hos 15,6 % og 12,9 % af patienterne uden profylaktisk G-CSF (se punkt 4.2).

Docefrez 75 mg/m² i kombination med cisplatin og 5-fluorouracil(til hoved- og halskræft):

- Induktions kemoterapi efterfulgt af strålebehandling (TAX 323)

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	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 polyper)		Kræftsmarter (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		Forhøjet lakrimation; Konjunktivitis	
Øre og labyrint		Nedsat hørelse	
Hjerte		Myokardial iskæmi (G3/4: 1,7 %)	Arytmi (G3/4: 0,6 %)
Vaskulære sygdomme		Venesygdomme (G3/4: 0,6 %)	
Mave-tarmkanalen	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 %); Gastrointestinale smerter; Dyspepsi; Gastrointestinale blødninger (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 reaktioner på administrationsstedet	Letargi (G3/4: 3,4 %); Pyreksi (G3/4: 0,6 %); Væskeretention; Ødem		
Undersøgelser		Vægtstigning	

- Induktions kemoterapi efterfulgt af kemo- og stråleterapi (TAX 324)

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	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)		Cancersmerter (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		Forhøjet lakrimation	Konjunktivitis
Øre og labyrint	Nedsat hørelse (G3/4: 1,2 %)		
Hjerte		Arytmi (G3/4: 2,0 %)	Iskæmisk hjertesygdom
Vaskulære sygdomme			Venøs sygdom
Mave-tarmkanalen	Kvalme (G3/4: 13,9 %); Stomatitis (G3/4: 20,7 %); Opkastning (G3/4: 8,4 %); Diarré (G3/4: 6,8 %); Øsøfagitis/dysfagi/odynofagi (G3/4: 12,0 %); Konstipation (G3/4: 0,4 %)	Dyspepsi (G3/4: 0,8 %); Gastrointestinal smerte (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 %); Febril tilstand (G3/4: 3,6%); Væskeretention (G3/4: 1,2 %); Ødemer (G3/4: 1,2%)		
Undersøgelser	Vægttab		Vægtøgning

Erfaringer efter markedsføring:

Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. Cyster og polypper):

Der er rapporter om meget sjældne tilfælde af akut myeloid leukemi og myelodysplastisk syndrom, når docetaxel blev administreret i kombination med andre kemoterapeutiske stoffer og/eller radioterapi.

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 tilfælde af anafylaktisk chok, nogle gange fatale.

Nervesystemet:

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

Øjne:

Der er observeret meget sjældne tilfælde af forbigående synsforstyrrelser (glimt, lysglimt, pletter i synsfeltet) typisk forekommende under infusion med lægemidlet og i forbindelse med overfølsomheds-reaktioner. Disse var reversible ved ophør af behandlingen. Tilfælde af lakrimation med eller uden konjunktivitis, da der er sjældne rapporter om tilfælde af obstruktion af tårekanalerne, som resulterede i usædvanlig kraftigt tåreflod.

Øre og labrynt:

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 tilfælde er sjældent rapporteret.

Luftveje, thorax og mediastinum:

Der er sjældne rapporter om akut respiratorisk åndedrætsbesvær, interstitial pneumoni og pulmonar fibrosis. Der er rapporter om sjældne tilfælde af radiation pneumonitis er rapporteret hos patienter, som modtog samtidig radioterapi.

Mave-tarmkanalen:

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

Lever og galdeveje:

Hovedsagelig hos patienter med præ-eksisterende leversygdomme er der rapporter om meget sjældne tilfælde af hepatitis, nogle gange fatale.

Hud og subkutane væv:

Med docetaxel er der rapporter om meget sjældne tilfælde af bulløst udslæt, såsom erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse. Andre samtidige risikofaktorer kan muligvis have medvirket til udviklingen af disse virkninger. Ved behandling med docetaxel er der rapporteret om sclerodermi-lignende forandringer, som ofte går forud for perifer lymfødem.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet: Der er sjældne rapporter om radiation recall-fænomen.

Væskeretention er ikke ledsaget af akutte episoder af oliguri eller hypotension. Dehydrering og pulmonar ødem er sjældent rapporteret.

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 en specialafdeling og de vitale funktioner skal følges nøje. I tilfælde af en overdosis kan der forventes en forværring af bivirkninger. De forventede komplikationer ved overdosis vil være knoglemarvsuppression, perifer neurotoksicitet og mucositis. Patienter bør modtage 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: Taxaner, ATC kode: L01CD 02

Prækliniske data

Docetaxel er et antineoplastisk stof, som virker ved at facilitere 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-forsøg har vist, at Docetaxel ødelægger det mikrotubulære netværk i celler, som er essentielle for mitosen og cellulære funktioner i interfase.

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 behandlingsregimet og har eksperimentelt vist et bredt spektrum af antineoplastisk aktivitet over for murine og transplanterede humane tumorer.

Kliniske data

Brystkræft

Docetaxel i kombination med doxorubicin og cyclophosphamid: adjuverende behandling

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

Data fra et multicenter åbent randomiseret forsøg støtter anvendelsen af den adjuverende behandling til patienter med operabel lymfeknude-positiv brystkræft og KPS ≥ 80 % i alderen mellem 18 og 70 år. Efter stratificering i henhold til antallet af positive lymfeknuder (1-3, 4+), blev 1491 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, fulgt af fluorouracil 500 mg/m² og cyclophosphamid 500 mg/m² (FAC arm). Begge regimer blev administreret en gang hver 3. uge i 6 perioder. 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 neutropen eller infektion). Patienter på TAC-armen fik antibiotisk profylakse med ciprofloxacin 500 mg oralt 2 gange daglig i 10 dage, startende på dag 5 af hver periode, eller lignende. Efter den sidste cyklus af kemoterapi, fik patienter i begge arme, der havde positive østrogen- og/eller progesteron receptorer tamoxifen 20 mg daglig i op til 5 år. Adjuverende stråleterapi blev givet i henhold til eksisterende vejledninger på de deltagende centre og blev givet til 69 % af patienterne, som fik TAC, og 72 % af patienterne som fik FAC. En interim-analyse blev udført med et median-opfølgning ved 55 måneder. Der blev vist signifikant længere sygdomsfri overlevelse i TAC-armen end FAC-armen. Forekomsten af tilbagefald ved 5 år var reduceret hos de patienter som fik TAC, sammenlignet med dem, som fik FAC (henholdsvis 25 % versus 32 %). Det betyder en absolut risikoreduktion på 7 % ($p = 0,001$). Total overlevelse ved 5 år var også signifikant forøget med TAC i forhold til FAC /henholdsvis 87 % versus 81 %). Det betyder en absolut reduktion i risikoen for død på 6 % ($p = 0,008$). Fordelingen af TAC-behandlede patienter ifølge allerede definerede større prognostiske faktorer blev analyseret:

Patient fordeling	Antal patienter	Sygdomsfri overlevelse			Total overlevelse		
		Hazard ratio*	95 % CI	P =	Hazard ratio*	95 % CI	p =
Antal positive lymfeknuder							
I alt	745	0,72	0,59-0,88	0,001	0,70	0,53-0,91	0,008
1-3	467	0,61	0,46-0,82	0,0009	0,45	0,29-0,70	0,0002
4+	278	0,83	0,63-1,08	0,17	0,94	0,66-1,33	0,72

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

Den gavnlige effekt af TAC blev ikke bevist hos patienter med 4 eller flere positive lymfeknuder (37 % af patienterne) ved tidspunktet for interim-analyse. Effekten synes mindre end hos patienter med 1-3 positive lymfeknuder. Fordelingen af fordele/ulempen blev ikke fuldt ud defineret hos patienter med 4 eller flere positive lymfeknuder på dette analysestadium.

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

Data fra et multicenter, åbent, randomiseret forsøg støtter anvendelsen af docetaxel som adjuverende behandling til patienter med operabel, lymfeknude-negativ brystkræft, der er egnede til kemoterapibehandling. 1.060 patienter blev randomiseret til at få enten docetaxel 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 regimer blev administreret en gang hver 3. uge i 6 cykler. docetaxel 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 en gang daglig i op til 5 år efter den sidste kemoterapicyklus. Adjuverende strålebehandling blev administreret i henhold til guidelines på 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.

Den mediane varighed af follow-up perioden var 77 måneder. Der blev vist signifikant længere sygdomsfri overlevelse 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). Samlet overlevelse (SO) var også længere i TAC-armen, hvor TAC-behandlede patienter havde 24 % lavere risiko for død sammenlignet med FAC-behandlede patienter (hazard ratio = 0,76; 95 % CI (0,46-1,26; p=0,29). Dog var fordelingen af SO ikke signifikant forskellig i de to grupper.

Undergrupper af TAC-behandlede patienter efter prospektivt definerede betydningsfulde prognostiske faktorer blev analyseret (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
Samlet	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
Tumour størrelse			
≤2 cm	285	0.69	0.43-1.1
>2 cm	254	0.68	0.45-1.04
Histologisk grad			
Grad 1 (inklusive grader, der ikke er fastsat)	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			
Præ-Menopausal	285	0.64	0.40-1
Post-Menopausal	254	0.72	0.47-1.12

* 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 eksplorativ undergruppeanalyse af sygdomsfri overlevelse for patienter, der opfylder kriterierne for kemoterapi ifølge 2009 St. Gallen-kriterierne – (ITT population). Resultaterne er anført nedenfor.

Undergruppe	TAC	FAC	Hazard ratio	p-værdi
	(n=539)	(n=521)	(TAC/FAC) (95% CI)	
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-fluoruracil, doxorubicin and 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 behandlingsgruppen som faktor.

Docefrez 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 mod doxorubicin 14 måneder, $p = 0,38$) eller tiden til progression (docetaxel 27 uger mod doxorubicin 23 uger, $p = 0,54$), øgede docetaxel responsraten (52 % mod 37 %, $p = 0,01$) og gav hurtigere respons (12 uger mod 23 uger, $p = 0,007$).

3 patienter (2 %), der fik docetaxel, ophørte med behandlingen grundet væskeretention, hvorimod 15 patienter (9 %), der fik doxorubicin, stoppede behandlingen grundet hjertetoksicitet (3 tilfælde af fatal hjersteinsufficiens).

Hos de patienter, der tidligere havde fået behandling med anthracyclin uden effekt, blev docetaxel sammenlignet med kombinationsbehandling med mitomycin C og vinblastine (12 mg/m² hver 6. uge og 6 mg/m² hver 3. uge). Docetaxel øgede responsraten (33 % mod 12 %, $p < 0,0001$), forlængede tiden til progression (19 uger mod 11 uger, $p = 0,0004$), samt forlængede overlevelsen (11 måneder mod 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 multicenter randomiseret fase III-studie blev udført for at sammenligne docetaxel monoterapi med paclitaxel i behandlingen af fremskreden brystkræft hos patienter, hvis tidligere behandling havde inkluderet et antracyclin. 449 patienter blev randomiseret til enten at modtage docetaxel monoterapi 100 mg/m² givet som 1 times infusion eller paclitaxel 175 mg/m² givet som en infusion over 3 timer. Begge behandlingsmåder blev administreret hver 3. uge. Docetaxel forlængede median-tiden til progression (24,6 uger vs. 15,6 uger; $p < 0,01$) og median-overlevelse (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 Docefrez-monoterapi (55,4 %) sammenlignet med paclitaxel (23,0 %).

Docefrez 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) versus doxorubicin (60 mg/m²) i kombination med cyclophosphamid (600 mg/m²) (AC-arm). Begge regimer blev indgivet på dag 1 hver 3. uge.

- Tiden til progression (TTP) var signifikant længere i AT-armen i forhold til AC-armen, $p = 0,0138$. TTP-medianen 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 totale responshyppighed var signifikant højere i AT-armen i forhold til AC-armen, $p = 0,009$. Total responshyppighed var 59,3 % (95 % CI: 52,8 - 65,9) i AT armen i forhold til 46,5 % (95 % CI: 39,8 - 53,2) i AC armen.

I dette forsøg viste AT-armen en hyppigere forekomst af alvorlig neutropeni (90 % versus 68,6 %), febril neutropeni (33,3 % versus 10 %), infektion (8 % versus 2,4 %), diarré (7,5 % versus 1,4 %), asteni (8,5 % versus 2,4 %) og smerter ((2,4 % versus 0 %) end AC-armen. På den anden side viste AC-armen en hyppigere forekomst af alvorlig anæmi (15,8 % versus 8,5 %) end AT-armen og tillige en hyppigere forekomst af alvorlig hjerte toksicitet: hjerteinsufficiens (3,8 % versus 2,8 %), total LVEF-nedsættelse ≥ 20 % (13,1 % versus 6,1 %), total LVEF-nedsættelse ≥ 30 % (6,2 % versus 1,1 %). Toksisk død forekom hos 1 patient i AT-armen (hjerteinsufficiens) og i 4 patienter i AC-armen (1 på grund af septisk shock og 3 på grund af hjerteinsufficiens). I begge arme var livskvaliteten målt via et EORTC-spørgeskema sammenlignelig og stabil under behandling og opfølgning.

Docefrez 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 for metastatisk sygdom. 186 patienter blev randomiseret til at få docetaxel (100 mg/m²) med eller uden trastuzumab. 60 % af patienter 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 forsøg 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. Resultaterne af effekten er opsummeret i den følgende tabel:

Parameter	Docetaxel plus trastuzumab ¹ n = 92	Docetaxel ¹ n = 94
Response rate (95 % CI)	61 % (50-71)	34 % (25-45)
Gennemsnitlig varighed af respons (måneder) (95 % CI)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
Gennemsnitlig TTP (måneder) (95 % CI)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Gennemsnitlig overlevelse (måneder) (95 % CI)	30,5 ² (26,8-ne)	22,1 ¹ (17,6-28,9)

TTP = tid til progression. "ne" indikerer at dette ikke kunne estimeres eller ikke blev nået. ¹Fuldt analysesæt (intent to treat) ²Estimeret median overlevelse.

Docefrez 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 forsøg randomiseredes 255 patienter til behandling med docetaxel (75 mg/m² som en 1-

times intravenøs infusion hver 3. uge) og capecitabin (1250 mg/m² to gange daglig 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). Den mediane overlevelse var 442 dage (docetaxel + capecitabin) vs. 352 dage (docetaxel alene). De objektive responsrater i den randomiserede population (investigators vurdering) var 41,6 % (docetaxel+capecitabin) vs. 29,7 % (docetaxel alene); p = 0,0058. Tid indtil progressiv sygdom var længere i kombinationsarmen med Xeloda + docetaxel (p < 0,0001). Den mediane tid 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 tid til progression (12,3 uger vs. 7 uger) og den samlede 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 ikke-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 samlede overlevelseshastighed var 6,8 % i de evaluerbare patienter, og median-varigheden for respons var 26,1 uge.

Docetaxel i kombination med platinmidler hos patienter der ikke tidligere er behandlet med kemoterapi

1218 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, docetaxel 75 mg/m² som en 1-times infusion i kombination med carboplatin (AUC 6 mg/ml per 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.

Overlevelsesdata, median progressionstid og responsrater for forsøgets to arme er illustreret i nedenstående tabel:

	TCis n = 408	VCis n = 404	Statistisk analyse
Total overlevelse (Primær endepunkt)			
Median overlevelsestid (måneder)	11,3	10,1	Hazard ratio: 1,122 (97,2 % CI: 0,937;1,342)*
1-års overlevelse (%)	46	41	Behandlingsforskel 5,4 % (95 % CI: -1,1;12,0)
2-års overlevelse (%)	21	14	Behandlingsforskel 6,2 % (95 % CI: 0,2;12,3)
Gennemsnitlig tid til progression (uger)	22,0	23,0	Hazard ratio: 1,032 (95 % CI: 0,876;1,216)
Total response rate (%)	31,6	24,5	Behandlingsforskel (95 % CI: 0,7;13,5)

*: rettet for multiple sammenligninger og justeret for stratification-faktorer (stadium af sygdommen og behandlingsregion), baseret på beregnelig patientpopulation.

Sekundære endepunkter inkluderede forandring i smerter, global rating af livskvalitet med EuroQoL-5D, lungekræft-symptomskala, og forandringer i karnosfkys performance status. Resultater på disse endepunkter understøttede de primære endepunkter-resultater.

For docetaxel/carboplatin-kombinationen kunne der hverken bevises ækvivalent eller non-inferior effekt sammenlignet med referencebehandlingen kombination VCis.

Prostatakræft

Sikkerheden og effekten af docetaxel i kombination med prednison eller prednisolon hos patienter med hormonrefraktær prostatakræft blev undersøgt i et randomiseret multicenter fase III-forsøg. I alt 1006 patienter med KPS ≥ 60 blev randomiseret i følgende behandlingsgrupper:

- Docetaxel 75 mg/m² hver 3. uge i 10 behandlingsrunder.
- Docetaxel 30 mg/m² administreret ugentlig i de første 5 uger i en 6 ugers behandlingsrunde i 5 behandlingsrunder.
- Mitoxantrone 12 mg/m² hver 3. uge i 10 behandlingsrunder.

Alle 3 behandlingsregimer blev administreret i kombination med prednison eller prednisolon 5 mg to gange daglig, kontinuerligt.

De patienter, der fik docetaxel hver 3. uge, viste signifikant længere total overlevelse sammenlignet med dem, der fik mitoxantrone. Stigningen i overlevelse set i armen med ugentlig docetaxel var ikke statistisk signifikant sammenlignet med mitoxantron-kontrol-armen. Effekt-endepunkterne for docetaxel-armene versus kontrol-armen er vist i den følgende tabel:

Endepunkt	Docetaxel hver 3. uge	Docetaxel hver uge	Mitoxantrone hver 3. uge
Antal patienter	335	334	337
Median overlevelsestid (måneder)	18,9 (17,0-21,2)	17,4 (15,7-19,0)	16,5 (14,4-18,6)
95 % CI	0,761	0,912	--
Hazard ratio	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
95 % CI	0,0094	0,3624	--
p-værdi [†] *			
Antal patienter	291	282	300
PSA**- response rate (%)	45,4 (39,5-51,3)	47,9 (41,9-53,9)	31,7 (26,4-37,3)
95 % CI	0,0005	< 0,0001	--
p-værdi*			
Antal patienter	153	154	157
Smerte-response rate (%)	34,6 (27,1-42,7)	31,2 (24,0-39,1)	21,7 (15,5-28,9)
95 % CI	0,0107	0,0798	--
p-værdi*			
Antal patienter	141	134	137
Tumor-response rate (%)	12,1 (7,2-18,6)	8,2 (4,2-14,2)	6,6 (3,0-12,1)
95 % CI	0,1112	0,5853	--
p-værdi*			

[†]Stratificeret log rank test

*Tærskel for statistisk signifikans =0,0175

**PSA: Prostata-Specific Antigen

Taget i betragtning 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 i Global-livskvalitet.

Gastrisk adenocarcinom

En multicenter, åben, randomiseret undersøgelse har evalueret sikkerhed og effekt af docetaxel til behandling af patienter med metastatisk gastrisk adenocarcinom, inklusive adenocarcinom af den gastroøsofageale forbindelse. Patienterne havde ikke tidligere modtaget kemoterapi for metastatisk sygdom. 445 patienter med KPS > 70 blev behandlet med enten docetaxel (T) (75 mg/m² på dag 1) i kombination med cisplatin (C) (75 mg/m² på dag 1) og 5-fluorouracil (F) (750 mg/m² pr. dag i 5 dage) eller cisplatin (100 mg/m² på dag 1) og 5-fluorouracil (1000 mg/m² pr. dag i 5 dage). Behandlingscyklus var på 3 uger for TCF-armen og 4 uger for CF-armen. Median-antallet af cyklusser administreret pr. patient var 6 (med en range på 1-16) for TCF-armen sammenlignet med 4 (med en range på 1-12) for CF-armen. Progressionstid (TTP) var det primære endepunkt. Nedsættelsen af risikoen for progression var 32,1 % og blev associeret med en signifikant længere TTP (p = 0,0004) til fordel for TCF-armen. Overlevelse i alt var også signifikant længere (p = 0,0201) til fordel for TCF-armen med en nedsættelse af risikoen for død på 22,7 %. Effekteresultater er vist i den følgende tabel:

Effekten af docetaxel ved behandling af patienter med gastrisk adenocarcinom

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

*Ustratificerede logrank-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-tid på 41,6 måneder viste ikke længere signifikant forskel, selv om TCF-regimet altid gav bedre resultater. Fordelen ved TCF-regimet kontra CF-regimet var helt tydelig mellem 18 og 30 måneders follow-up.

Som helhed viste livskvalitet (LK) og kliniske fordele resultater i overensstemmelse med fremgang til fordel for TCF-armen. De patienter, der blev behandlet i TCF-armen, havde længere tid til 5 % definitiv forværring af den globale sundhedsstatus på QLQ-C30-spørgeskemaet ($p = 0,0121$) og en længere tid til definitiv forværring af Karnofsky performance status ($p = 0,0088$) sammenlignet med patienterne, som fik behandling med CF.

Hoved- og halskræft

- Induktions kemoterapi efterfulgt af strålebehandling (TAX 323)

Sikkerheden og effekten af docetaxel i den indledende behandling af patienter med pladecellectcarcinom i hovedet og halsen (SCCHN) blev evalueret i en fase III, multicenter, åben, randomiseret undersøgelse (TAX323). I denne undersøgelse blev 358 patienter med inoperabelt, lokalt fremskreden SCCHN og WHO funktionsstatus 0 eller 1, randomiseret i en af to behandlingsarme. Patienter i docetaxel-armen modtog docetaxel 75 mg/m^2 efterfulgt af cisplatin (P) 75 mg/m^2 efterfulgt af 5-fluorouracil (F) 750 mg/m^2 daglig som en kontinuerlig infusion i 5 dage. Dette regime blev administreret hver 3. uge i 4 cyklusser i tilfælde hvor der som mindstemål blev observeret mindre respons ($> 25\%$ reduktion i den bidimensionalt 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 retningslinier (TPF/RT). I komparator-armen af studiet fik patienterne cisplatin (P) 100 mg/m^2 efterfulgt af 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m^2 (PF) daglig i 5 dage. Dette regime blev administreret hver 3. uge i 4 cyklusser hos patienter, hvor der som mindstemål efter 2 cyklusser blev observeret en mindre respons ($\geq 25\%$ reduktion i den bidimensionalt målte tumor størrelse). Efter endt kemoterapi, med et minimum interval på 4 uger og et maksimum interval på 7 uger, blev de patienter, hvis sygdom ikke forværredes, strålebehandlet (RT) i 7 uger i henhold til de fastlagte retningslinier

(PF/RT). Lokoregional behandling med stråling blev givet enten med en konventionel fraktion (1,8 Gy-2,0 Gy en gang daglig, 5 dage om ugen til en total dosis på 66 til 70 Gy), eller accelererede/hyperfraktionerede regimer af strålebehandling (to gange daglig, med et minimum interfraktion-interval på 6 timer, 5 dage pr. uge). I alt 70 Gy blev anbefalet til accelererede regimer og 74 Gy for hyperfraktionerede systemer. Kirurgisk resektion blev tilladt efter kemoterapi, før eller efter strålebehandling. Patienter fra TPF-armen blev behandlet med profylaktisk antibiotika med ciprofloxacin 500 mg oralt 2 gange daglig i 10 dage. Behandlingen begyndte på dag 5 i hver cyklus, eller tilsvarende. Det primære endepunkt i denne undersøgelse, progression-fri overlevelse (PFS), var signifikant længere i TPF-armen sammenlignet med PF-armen, $p = 0,0042$ (median PFS: 11,4 vs. 8,3 måneder respektivt) med en samlet median-opfølgningstid på 33,7 måneder. Median overlevelse ialt var også signifikant længere til fordel for TPF-armen sammenlignet med PF-armen (median OS: 18,6 vs. 14,5 måneder respektivt) med en 28 % reduktion af risikoen for død, $p = 0,0128$. Effekteresultaterne er vist i tabellen nedenfor:

Effekt af docetaxel i indledende behandling til patienter med inoperable, lokale fremskredne SCCHN
(Hensigt at behandle-analyse)

ENDEPUNKT	Docetaxel+ Cis+5-FU n = 177	Cis+5-FU n = 181
Median progression fri overlevelse (måneder) (95 % CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Tilpasset hazard ratio (95 % CI)	0,70 (0,55-0,89)	
*p-værdi	0,0042	
Median overlevelse (måneder) (95 % CI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Hazard ratio (95 % CI)	0,72 (0,56-0,93)	
**p-værdi	0,0128	
Bedste respons ialt til kemoterapi (%) (95 % CI)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
***p-værdi	0,006	
Bedste respons ialt til undersøgelsesbehandling [kemoterapi +/- strålebehandling] (%) (95 % CI)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
***p-værdi	0,006	
Median varighed af respons til kemoterapi ± strålebehandling (måneder) (95 % CI)	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
Hazard ratio (95 % CI)	0,72 (0,52-0,99)	
**p-værdi	0,0457	

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

*Cox model (tilpasning til primær tumor, T og N kliniske stadier og PSWHO)

**Logrank test

*** Chi-square-test

Livskvalitetsparametre

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

Kliniske fordelsparametre

Statusskalaen for hoved- og halsunderskalaer (PSS-HN) var designet til at måle sprogforståelse, evnen til at indtage føde offentligt samt en normal kost. Skalaen var signifikant til fordel for TPF i forhold til PF.

Median tid til første tilbagegang af WHO performance status var signifikant længere i TPF-armen end med PF. Smerteintensitet-scoren forbedredes under behandlingen i begge grupper, hvilket indikerer en god smertekontrol.

- Induktions kemoterapi efterfulgt af kemostråleterapi (TAX 324)

Sikkerheden og effekten af docetaxel i den indledende behandling af patienter med lokalt fremskredent pladecelleglacarcinom i hoved og hals (SCCHN) blev evalueret i et randomiseret, multicenter, open-label fase III studie (TAX 324). I dette studie blev 501 patienter med lokalt fremskredent SCCHN og en WHO funktionsstatus på 0 eller 1, randomiseret i en af to arme. Studiepopulationen bestod af patienter med teknisk uresektabel sygdom, patienter med lav chance for kirurgisk helbredelse og patienter med bevarelse af organer som mål. Evaluering af effekt og sikkerhed blev foretaget udelukkende ud fra kriterier om overlevelse. Succesrig organbevarelse indgik ikke formelt som succeskriterium. Patienter i docetaxel-armen modtog 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-fluorouracil (F) 1000 mg/m²/dag fra dag 1 til dag 4. Disse cyklusser blev gentaget hver 3. uge i 3 cyklusser. Patienter uden forværret sygdom skulle ifølge protokollen modtage CRT (PF/CRT). Patienter i komparator-armen modtog 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-fluorouracil (F) 1000 mg/m²/dag fra dag 1 til dag 5. Disse cyklusser blev gentaget hver 3. uge i 3 cyklusser. Alle patienter uden forværret sygdom skulle ifølge protokollen modtage CRT (PF/CRT).

Efter induktions-kemoterapi skulle patienter i begge behandlingsarme modtage 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 et maksimum på 7 doser. Stråling blev udført med megavolt udstyr, med en daglig fraktionering (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 modtog profylaktisk antibiotika. Det primære endepunkt for effektivitet i dette studie, overlevelse i alt (OS), var signifikant længere (logrank-test, p=0,0058) i det regime, der indeholdt docetaxel sammenlignet med PF (median OS: 70,6 mod 30,1 måneder, respektivt), med en 30 % nedsat risiko i mortalitet sammenlignet med PF (hazard ratio (HR) = 0,70; 95 % konfidensinterval (CI) = 0,54-0,90) med en samlet median opfølgningstid på 41,9 måneder. Det sekundære endepunkt, progressionsfri overlevelse, (PFS) viste 29 % nedsat risiko for forværring eller død og en 22 måneder forbedring i median PFS (35,5 måned for TPF og 13,1 måned for PF). Dette var også statistisk signifikant med en HR på 0,71; 95 % CI 0,56-0,90; logrank-test p = 0,004. Effekten baseret på data fra studiet kan ses i nedenstående tabel.

Effekt af docetaxel i indledende behandling til patienter med lokale fremskredne SCCHN
(Hensigt at behandle-analyse)

ENDEPUNKT	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Median overlevelse i alt (måneder) (95% CI)	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
Hazard ratio: (95 % CI) *p-værdi	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Median progressionsfri overlevelse (måneder) (95 % CI)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6-20,2)
Hazard ratio (95% CI) **p-værdi	0,71 (0,56-0,90) 0,004	
Bedste respons ialt på kemoterapi (%) (95 % CI) ***p-værdi	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
	0,070	
Bedste respons ialt på undersøgelsesbehandling [kemoterapi +/- strålebehandling] (%) (95 % CI) ***p-værdi	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
	0,209	

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

* Ujusteret logrank test

** Ujusteret logrank test, ikke justeret efter multipel sammenligning

*** Chi-square-test, ikke justeret for multipel sammenligning

NA: Not Applicable

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Fase I-studier har undersøgt docetaxels farmakokinetiske egenskaber hos kræftpatienter efter indgift af 20- 115 mg/m². Docetaxels kinetiske profil er dosis-uafhængig og i overensstemmelse med en 3-compartment farmakokinetisk model, med halveringstider for α , β og γ faserne på henholdsvis 4 min., 36 min. og 11,1 time. Den sene fase skyldes til dels den relativt langsomme redistribution af docetaxel fra perifere compartments. Efter administration af docetaxel 100 mg/m² givet som infusion over 1 time, fandtes den gennemsnitlige maksimale plasmakoncentration at være 3,7 µg/ml med et AUC på 4,6 h. µg/ml. Gennemsnitsværdierne for den totale clearance og steady-state distributionsvolumen var henholdsvis 21 l/h/m² og 113 l. Den interindividuelle variation i totalclearance var ca. 50 %. Docetaxels plasmaproteinbinding er > 95 %.

Der er gennemført en undersøgelse med ¹⁴C-mærket docetaxel på 3 kræftpatienter. Docetaxel blev elimineret både i urin og fæces efter cytocrom P-450 medieret oxidativ metabolisering 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.

En farmakokinetisk populationsanalyse af docetaxel er blevet gennemført hos 577 patienter. De farmakokinetiske parametre i modellen lå tæt på det, der blev observeret i fase I-studier. Docetaxels farmakokinetik varierede ikke med patientens alder eller køn. Hos et beskedent antal patienter (n = 23) med en klinisk kemi, 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 clearance nedsat med gennemsnitlig 27 %. (se pkt. 4.2). Docetaxels clearance var ikke påvirket hos patienter med let til moderat væskeretention, og der findes ingen data for clearance hos patienter med svær væskeretention.

Docetaxel influerer ikke på clearance af doxorubicin eller plasmaniveauet af doxorubicinol (en doxorubicinmetabolit), når det anvendes i kombination. Den samtidige administration af docetaxel, doxorubicin og cyclophosphamid påvirkede ikke deres farmakokinetik.

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.

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

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.

Prednisons virkning på farmakokinetikken for docetaxel administreret med standard prednison præmedicinering er undersøgt hos 42 patienter. Der blev ikke observeret effekt af prednison på docetaxels farmakokinetik.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Carcinogeniciteten af docetaxel er ikke undersøgt.

Docetaxel har vist sig at være mutagent *in vitro* i mikronucleus- og kromosom-aberrationstesten i CHO-K₁ celler, samt *in vivo* i mikronucleustesten i mus. Derimod induceredes ingen mutationer i Ames test eller i en CHO/HGPRT gen mutation assay. Disse resultater er i overensstemmelse med docetaxels farmakologiske aktivitet.

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Solvens:

Ethanol, vandfri

Polysorbat 80

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6. Brug ikke udstyr af PVC. Docefrez er uforlidelig med PVC-udstyr.

6.3 Opbevaringstid

Hætteglas

24 måneder

Rekonstitueret opløsning

Den rekonstituerede opløsning indeholder 24 mg/ml docetaxel og skal bruges straks efter tilberedning.

Det er påvist, at den rekonstituerede opløsning er kemisk og fysisk stabilitet i 8 timer, både når den blev opbevaret mellem 2°C og 8°C, og når den blev opbevaret under 25°C, og den færdige infusionsvæske kan holde sig 4 timer under 25°C.

Af mikrobiologiske årsager skal den rekonstituerede opløsning bruges straks. Hvis den ikke bruges med det samme, er opbevaringstider og opbevaringsforhold inden anvendelse brugerens ansvar, og det vil normalt være højst 24 timer ved mellem 2°C og 8°C, medmindre rekonstitution og yderligere fortynding er foregået under kontrollerede og godkendte aseptiske forhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C - 8°C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den originale pakning for at beskytte mod lys.

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

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Docefrez 80 mg pulver og solvens til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Pulverhætteglas:

15 ml farveløst type 1-hætteglas med grå bromobutylgummiprop og mørkegrøn flip-off-aluminiumforsegling.

Solvenshætteglas:

5 ml farveløst type 1-hætteglas med grå bromobutylgummiprop og mørkeblå flip-off-aluminiumforsegling.

Hver karton indeholder:

- et enkeltdosis-pulverhætteglas med 20 mg docetaxel (plus 18 % overfyldning: 94,4 mg) og
- et enkeltdosis-solvenshætteglas med 1 ml solvens til Docefrez

Overfyldningerne er inkluderet for at sikre, at der efter fortynding med hele indholdet af det medfølgende solvenshætteglas, minimum kan udtages en mængde rekonstitueret koncentrat indeholdende 20 mg eller 80 mg docetaxel fra hætteglasset.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Docetaxel er et antineoplastisk stof, og som med andre potentielt cytotoxiske forbindelser skal der udvises forsigtighed ved tilberedning af docetaxelopløsninger. Der skal anvendes en passende aseptisk teknik til alle trin.

Hvis docetaxel-pulver, rekonstitueret koncentrat eller infusionsvæske, opløsning, kommer i kontakt med huden, skal det straks vaskes af med sæbe og vand. Hvis docetaxel-pulver, rekonstitueret koncentrat eller infusionsvæske kommer i kontakt med slimhinderne, skal det straks vaskes af med vand.

Både det rekonstituerede koncentrat og infusionsvæsken skal inspiceres visuelt inden brug. Opløsninger, der indeholder bundfald, skal bortskaffes.

Brug ikke udstyr af PVC. Docefrez er uforligelig med PVC-udstyr.

Docefrez-pulver og solvens til koncentrat til infusionsvæske, opløsning er kun til engangsbrug.

Instruktioner vedrørende rekonstitution

Det kan være nødvendigt at bruge mere end ét hætteglas for at opnå den nødvendige dosis til patienten. En dosis på 140 mg docetaxel kræver f.eks. én 80 mg pakke og tre 20 mg pakker. Det nødvendige antal Docefrez-pulverhætteglas skal opnå stuetemperatur (mellem 15 °C - 25 °C) i 5 minutter.

Hele indholdet af det korrekte hætteglas med solvens til Docefrez skal udtages og injiceres i de respektive Docefrez-pulverhætteglas med en sprøjte med en påsat kanyler.

Ryst grundigt, så pulveret opløses fuldstændigt (pulveret vil blive opløst på under 90 sekunder). Den rekonstituerede opløsning indeholder ca. 24 mg/ml docetaxel og skal bruges straks efter tilberedning.

Fremstilling af infusionsvæsken Efter rekonstitution indeholder hvert hætteglas et volumen på ca. 0,84 ml koncentrat, hvilket svarer til ca. 20 mg docetaxel. Med graduerede sprøjter med påsatte kanyler udtages et indhold af koncentrat (24,4 mg/ml docetaxel) svarende til den nødvendige dosis (mg) til patienten (fra det nødvendige antal hætteglas).

Dette volumen koncentrat injiceres i en 250 ml infusionspose eller -flaske med enten 50 mg/ml glucoseopløsning (5 %) eller 9 mg/ml natriumchloridopløsning (0,9 %) til infusion.

Hvis der kræves en større dosis end 200 mg docetaxel, skal der bruges en større mængde af infusionsvæsken, så en koncentration på 0,74 mg/ml docetaxel ikke oversiges i den færdige infusionsopløsning.

Bland opløsningen i infusionsposen eller -flasken manuelt med en vuggende bevægelse.

Administrationsmetode

Docetaxel-infusionsvæsken skal bruges inden for 4 timer og anvendes under aseptiske forhold som en infusion over 1 time ved stuetemperatur og under normale lysforhold.

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Nederlandene

tel: +31-23-5685501

faks: +31-23-5685505

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/10/630/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 10. maj, 2010

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Du kan finde yderligere information om Docefrez på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMA) hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

BILAG II

**A. INDEHAVER AF FREMSTILLERTILLADELSE
ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

A. INDEHAVER(E) AF VIRKSOMHEDSGODKENDELSE(R) ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

Sun Pharmaceutical Industries Europe BV
Polaris Avenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holland

B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER PÅLAGT INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN VEDRØRENDE UDLEVERING OG BRUG**

Lægemidlet må kun udleveres efter begrænset recept (jf. bilag I: Produktresumé; pkt. 4.2).

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

Ikke relevant.

- **ANDRE BETINGELSER**

Pharmacovigilancesystem

MAH skal sikre, at pharmacovigilancesystemet, som beskrevet i version 6 (Januar 2010) præsenteret i modul 1.8.1 i ansøgningen om markedsføringstilladelsen, er på plads og i funktion, inden og imens præparatet er på markedet.

Risikostyringsprogram

Ikke relevant. Ansøgningen er baseret på et referencelægemiddel, for hvilket der ikke er identificeret nogen sikkerhedsanliggender, der kræver yderligere risikominimeringsaktiviteter.

PSURs.

Den fastsatte plan for indsendelse af PSUR skal følge den fastsatte plan for indsendelse af PSUR for referencelægemidlet.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

Pakning 20 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Docefrez 20 mg pulver og solvens til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Docetaxel

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert enkeltdosis-hætteglas indeholder 20 mg docetaxel (vandfri). Efter rekonstitution indeholder 1 ml koncentratet 24 mg docetaxel.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Solvens:
Polysorbat 80 og ethanol, vandfri

For yderligere oplysninger se indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas med pulver
1 hætteglas med solvens

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Fortyndes før brug. **Udelukkende til engangsbrug.**

Læs indlægssedlen i pakningen før brug.

Indgives intravenøst efter rekonstitution og fortynding.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

CYTOTOKSISK.
Særlige forholdsregler ved håndtering.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevar hætteglasset i den originale pakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

Ikke anvendt lægemiddel bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederlandene

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/630/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Fritaget fra krav om blindeskrift.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

Pulverhætteglas-etiket 20 mg

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

Docefrez 20 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Docetaxel

Intravenøs anvendelse

2. ANVENDELSESMÅDE

Fortyndes før brugen.
Læs brugervejledningen før brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

20 mg docetaxel (vandfri)
Efter rekonstitution indeholder 1 ml koncentratet 24 mg/ml docetaxel (vandfri).

6. ANDET

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

CYTOTOXISK.

Særlige forholdsregler for håndtering.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS/SOLVENS TIL DOCEFREZ 20 mg

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

Solvens til Docefrez 20 mg

2. ANVENDELSESMÅDE

Læs indlægssedlen før brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch:

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1 ml (35,4 % (w/w) ethanol i polysorbat 80).

6. ANDET

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederlandene

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Pakning 80 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Docefrez 80 mg pulver og solvens til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Docetaxel

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert enkeltdosis-hætteglas indeholder 80 mg docetaxel (vandfri). Efter rekonstitution indeholder 1 ml koncentratet 24 mg docetaxel.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Solvens:
Polysorbat 80 og ethanol, vandfri

For yderligere oplysninger se indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas med pulver
1 hætteglas med solvens

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Fortyndes før brug. **Udelukkende til engangsbrug.**

Læs indlægssedlen i pakningen før brug.

Indgives intravenøst efter rekonstitution og fortynding.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

CYTOTOKSISK.
Særlige forholdsregler ved håndtering.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevar hætteglasset i den originale pakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

Ikke anvendt lægemiddel bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederlandene

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/630/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

17. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**18. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Fritaget fra krav om blindeskrift.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

Pulverhætteglas-etiket 80 mg

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

Docefrez 80 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Docetaxel

Intravenøs anvendelse

2. ANVENDELSESMÅDE

Fortyndes før brugen.
Læs brugervejledningen før brug.

3. UDLØBSDATO

EXP:

4. BATCHNUMMER

Batch:

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

80 mg docetaxel (vandfri)
Efter rekonstitution indeholder 1 ml koncentratet 24 mg docetaxel (vandfri).

6. ANDET

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

CYTOTOXISK.

Særlige forholdsregler for håndtering.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS/SOLVENS TIL DOCEFREZ 80 MG

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

Solvens til Docefrez 80 mg

ANVENDELSESMÅDE

Læs indlægssedlen før brug

UDLØBSDATO

EXP:

4. BATCHNUMMER

Batch:

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

4 ml (35,4 % (w/w) ethanol i polysorbat 80).

6. ANDET

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederlandene

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

**B.
INDLÆGSSEDDEL**

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN
Docefrez 20 mg koncentrat og solvens til infusionsvæske, opløsning
Docetaxel

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at bruge medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

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

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Docefrez indeholder det aktive stof docetaxel. Docetaxel er et stof, der udvindes af nålene fra takstræer. Docetaxel hører til gruppen af kræftmedicin, der kaldes taxaner.

Docefrez indgives enten alene eller i kombination med andre lægemidler til behandling af følgende kræfttyper:

- fremskreden brystkræft; Docefrez kan enten indgives alene eller i kombination med doxorubicin, eller trastuzumab eller capecitabin
- tidlig brystkræft med eller uden lymfeknuder, kan Docefrez anvendes i kombination med doxorubicin eller cyclophosphamid.
- ikke-småcellet lungekræft (NSCLC), alene eller i kombination med cisplatin
- prostatakraft i kombination med prednison eller prednisolon.
- metastatisk gastrisk kræft i kombination med cisplatin og 5-fluorouracil.
- hoved- og halskræft i kombination med cisplatin og 5-fluorouracil.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT BRUGE DOCEFREZ

Brug ikke Docefrez:

- hvis du er allergisk (overfølsom) overfor docetaxel eller nogle af de andre indholdsstoffer i Docefrez
- hvis antallet af hvide blodlegemer er for lavt
- hvis du har en alvorlig leverlidelse

Vær ekstra forsigtig med at bruge Docefrez

Fortæl det altid til lægen, hvis du har:

- problemer med hjertet
- problemer med leveren
- problemer med nyrerne

Før hver dosis Docefrez får du taget blodprøver for at kontrollere, at dit blodcelletal og din leverfunktion er passende.

Du vil blive bedt om at tage medicin bestående af en oral kortikosteroid som dexamethason én dag inden du får Docefrez, og at fortsætte i én eller to dage derefter for at minimere visse bivirkninger, der kan forekomme efter infusion af Docefrez og som ytrer sig i særlige allergiske reaktioner og væskeophobning (opsvulmede hænder, ben eller vægtforøgelse). Under behandlingen kan du få medicin, der skal opretholde antallet af blodlegemer.

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller sygeplejersken, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Fortæl det især til din læge, hvis du bruger medicin, der indeholder ét af følgende stoffer:

- ritonavir og andre proteasehæmmere til behandling af HIV-infektion/AIDS
- ketoconazol og itraconazol til behandling af svampeinfektioner
- ciclosporin til bekæmpelse af immunsystemet (f.eks. efter transplantationer)
- erythromycin, antibiotika mod bakterielle infektioner.

Graviditet

Spørg din læge til råds, før du begynder at få medicin.

Docefrez må ikke anvendes, hvis du er gravid, med mindre din læge klart har anvist dette.

Du må ikke blive gravid under behandlingen med denne medicin, og du skal anvende tilstrækkelig prævention under behandlingen, da Docefrez kan være skadelig for det ufødte barn. Hvis du bliver gravid under behandlingen, skal du straks fortælle det til din læge.

Hvis du er en mand, der får behandling med Docefrez, anbefales det, at du ikke bliver far til et barn under behandlingen og op til 6 måneder efter den. Søg vejledning om konservering af sædceller før behandlingen, da docetaxel kan ændre den mandlige fertilitet.

Amning

Du må IKKE amme, mens du behandles med Docefrez.

Hvis du tænker på at blive gravid eller amme så tal først med din læge.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Der foreligger ingen undersøgelser af Docefrez's indvirkning på evnen til at køre bil og betjene maskiner. Da det imidlertid kan forårsage svimmelhed, træthed og besvimelse, bør du ikke køre bil eller betjene maskiner, hvis du får én af disse bivirkninger.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Docefrez

Solvensen indeholder små mængder ethanol (alkohol), mindre end 100 mg pr. dosis.

3. SÅDAN SKAL DU BRUGE DOCEFREZ

Din læge vil beregne din dosis i forhold til dit kropsoverfladeareal i m² (afhænger af vægt og højde) og din almindelige tilstand.

Sundhedspersonalet vil give dig Docefrez på hospitalet. Det indgives gennem et drop i en vene (intravenøs infusion) i cirka en time. Du bør i reglen have din infusion af Docefrez hver tredje uge.

Din læge kan ændre din dosis og/eller hyppigheden af indgivelsen afhængigt af resultaterne af dine blodprøver, din almindelige tilstand og forekomsten af visse bivirkninger. Fortæl det til din læge eller sygeplejerske, hvis du har feber, diarré, sår i munden, en fornemmelse af følelsesløshed eller en stikkende fornemmelse.

Din læge kan ordinere dig anden medicin før eller under behandlingen med Docefrez:

- for at minimere allergiske reaktioner og væskeophobning (forbehandling med oral kortikoid som dexamethason),
- for at stimulere din knoglemarv til at producere flere blodlegemer (f.eks. filgrastim).

Spørg din læge eller sygeplejerske, hvis du har flere spørgsmål om brugen af dette lægemiddel.

4. BIVIRKNINGER

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

Bivirkninger kan optræde med bestemte hyppigheder, der er defineret som følger:

- meget almindelig berører mere end 1 bruger ud af 10
- almindelig: berører 1 til 10 brugere ud af 100
- ikke almindelig: berører 1 til 10 brugere ud af 1.000
- sjælden: berører 1 til 10 brugere ud af 10.000
- meget sjælden berører færre end 1 bruger ud af 10.000
- ikke kendt: hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data.

De hyppigste bivirkninger ved Docefrez, når det gives alene, er et fald i antallet af røde blodlegemer eller hvide blodlegemer, hårmangel, kvalme, opkastning, sår i munden, diarré og træthed (alle meget almindelige).

Fortæl det til din læge eller sygeplejerske straks eller kort tid efter infusionen, hvis du bemærker et af følgende symptomer eller allergiske reaktioner (meget almindelige):

- rødmen, hudreaktioner, kløe
- tæthed for brystet, besvær med at trække vejret
- feber eller kuldegysninger
- rygsmerter
- lavt blodtryk.

Andre meget almindelige bivirkninger:

- feber*: fortæl det straks til din læge eller sygeplejerske
- infektioner, herunder lungebetændelse og blodforgiftning
- fald i antallet af røde blodlegemer (anæmi, med symptomer herpå som blegthed, svaghed)
- fald i antallet af hvide blodlegemer (kan gøre dig mere disponeret for infektioner)
- fald i antal af blodplader (øget risiko for uventede blødninger)
- allergiske reaktioner (se ovenstående)
- hovedpine*, søvnløshed*
- fornemmelse af følelsesløshed eller stikkende fornemmelse, smagsforstyrrelser (på grund af nervebeskadigelse)
- smerte i led eller muskler
- betændelse i øjet eller øget tåredannelse i øjnene
- opsvulmen fremkaldt af væsker fra lymfeknuder, der breder sig til usædvanlige steder
- opsvulmen af hænder, fødder, ben
- åndenød, hoste*
- dryppende eller løbende næse; betændelse i hals og næse*
- blødning fra næsen

- sår i munden
- kvalme, opkastning, fordøjelsesbesvær*, mavepine*
- diarré, forstoppelse*
- hårtab
- rødmen og opsvulmen af håndfladerne eller fodsålerne, som kan få huden til at skalle af (dette kan også forekomme på armene, ansigtet eller kroppen)*
- ændring af farven på fingerneglene*, som kan løsne sig
- muskelsmerter; rygsmerter eller knoglesmerter*
- ændring i eller fravær af menstruation*
- træthed, smerte, influenza-lignende symptomer*
- tab af appetit (anoreksi), vægtforøgelse eller vægttab*

Almindelige bivirkninger

- svampeinfektion i munden (oral candidiasis)
- dehydrering
- svimmelhed, nedsat hørelse
- fald i blodtryk (hypotension), hjertesvigt; uregelmæssigt hjerteslag (arytmi)
- tør mund, vanskelighed ved synkning eller smerter ved synkning, betændelse i spiserøret (øsofagitis)
- blødning
- forhøjelse af leverenzymmer (i blodprøver)

Ikke almindelige bivirkninger

- besvimelse
- på injektionsstedet: hudreaktioner, betændelse i venen eller opsvulmen
- betændelse i tyktarm, tyndtarm; tarmperforation
- blodpropper.

Hvis Docefrez gives sammen med anden medicin mod cancer, kan hyppigheden eller styrken af nogle bivirkninger øges. Bivirkninger markeret med “**” er bivirkninger, der indberettes, når Docefrez blev givet i kombination med anden medicin.

Tal med din læge eller sygeplejerske, hvis en bivirkning bliver værre, eller hvis du bemærker bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel.

5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke Docefrez efter den udløbsdato, der står på pakningen og hætteglasset. Udløbsdatoen (EXP) er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Opbevar hætteglasset i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Den rekonstituerede opløsning bør bruges straks efter tilberedning.

Den rekonstituerede opløsning har vist kemisk og fysisk stabilitet i 8 timer, både når den blev opbevaret mellem 2 °C og 8 °C, og når den blev opbevaret under 25 °C, og den færdige opløsning kan holde sig 4 timer ved stuetemperatur.

Infusionsvæsken bør bruges inden for 4 timer under 25 °C.

Medicin må ikke hældes ud via spildevandet eller som husholdningsaffald. Spørg på apoteket, hvordan du bortskaffer medicin der ikke længere er nødvendig. Disse forholdsregler hjælper med til at beskytte miljøet.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Docefrez indeholder

- Docefrez 20 mg pulver og solvens til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
- Det aktive stof er docetaxel. Hvert hætteglas indeholder 20 mg docetaxel (vandfri). Efter rekonstitution indeholder 1 ml koncentrat 24 mg/ml docetaxel.
- Solvensen indeholder 35,4 % (w/w) ethanol og polysorbat 80.

Udseende og pakningsstørrelser

Docefrez 20 mg pulver og solvens til koncentrat til infusionsvæske, opløsning:

Pulverhætteglas: Docefrez er et hvidt lyofiliseret pulver, der leveres i et farveløst hætteglas med en grå non-latex gummiprop og en grøn aluminiumforsegling.

Solvenshætteglas: 1 ml klar farveløs opløsning, der leveres i et hætteglas med grå non-latex gummiprop og blå aluminiumforsegling.

Hver pakning indeholder: 1 pulverhætteglas og 1 solvenshætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holland
tlf. +31 (0)23 568 5501

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Docefrez, skal du henvende dig til den lokale repræsentant.

België/Belgique/Belgien

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

България

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Luxembourg/Luxemburg

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Magyarország

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Česká republika

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Danmark

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Deutschland

SUN Pharmaceuticals Germany GMBH
Kandelstrasse 7
79199 Kirchzarten
Germany
tel. +49 (0) 7661 90 91 58-0

Eesti

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Ελλάδα

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

España

SUN Pharmaceuticals Spain S.L.
C/Bobinadora 1-5 Planta 1a Local 13
Mataro, 08302
Barcelona
Spain
tel. +34 93 798 02 85

France

SUN Pharmaceuticals France
34, Rue Jean Mermoz
78600 Maisons Laffitte
France
tel. +33 6 48 27 05 59

Ireland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands

Malta

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Nederland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Norge

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Österreich

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Polska

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Portugal

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

România

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Slovenija

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands

tel. +31 (0)23 568 5501

Ísland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Italia

SUN Pharmaceuticals Italia S.R.L.
Via Luigi Rizzo, 8
I-20151 – Milano
Italy
tel. +39 02 33 49 07 93

Κύπρος

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Latvija

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Lietuva

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Denne indlægsseddel blev senest godkendt

Du kan finde yderligere information om Docefrez på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMA) hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>

tel. +31 (0)23 568 5501

Slovenská republika

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Suomi/Finland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Sverige

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

United Kingdom

SUN Pharmaceuticals UK Ltd.
1200 Century Way
Thorpe Business Park
Colton, Leeds LS15 8ZA
United Kingdom
tel. +44 113 251 59 27

Følgende oplysninger er tiltænkt læger og sundhedspersonale

FREMSTILLINGSVEJLEDNING TIL BRUG VED DOCEFREZ 20 mg KONCENTRAT TIL INFUSIONSVÆSKE, OPLØSNING OG OPLØSNINGSVÆSKE TIL DOCEFREZ

Det er vigtigt at læse hele indholdet af denne vejledning inden fremstilling af enten Docefrez-præmix-opløsningen eller Docefrez-infusionsvæske

1. SAMMENSÆTNING

Docefrez 20 mg pulver er et hvidt til cremefarvet lyofiliseret pulver indeholdende 20 mg (plus 22 % overfyldning: 24,4 mg) docetaxel (vandfri)). Solvensen til Docefrez er en 35,4 % w/w opløsning af ethanol (vandfri) i polysorbat 80. Efter rekonstitution indeholder 1 ml koncentrat 24 mg docetaxel.

2. PAKNINGEN

Docefrez leveres som enkeltdosis-hætteglas.

Hver pakning med Docefrez 20 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning, indeholder ét enkeltdosis-hætteglas docetaxel (vandfri) (20 mg med tilhørende fyldning på 24,4 mg som lyofiliseret pulver) og et tilsvarende enkeltdosis-hætteglas med 1 ml solvens bestående af 35,4 % (w/w) ethanol (vandfri) i polysorbat 80.

Overfyldningen sikrer, at der efter fortynding med hele den mængde, der kan udtages af det medfølgende solvenshætteglas til Docefrez, er en minimal udtagelig rekonstitueret opløsning på 0,84 ml, som indeholder 20 mg docetaxel (vandfri).

Docefrez-hætteglas bør opbevares i køleskab. Docefrez må ikke anvendes efter den udløbsdato, der er anført på pakningen og hætteglassene.

2.1 Docefrez 20 mg pulverhætteglas

Docefrez 20 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

- Docefrez 20 mg-hætteglasset indeholder et hvidt til cremefarvet lyofiliseret pulver i et 5 ml rørformet, farveløst hætteglas med 20 mm grå gummiprop og lukket med en mørkegrøn flip-off-aluminiumforsegling.
- Hvert hætteglas Docefrez 20 mg indeholder 20 mg docetaxel (vandfri) (plus 22 % overfyldning: 24,4 mg docetaxel).

2.2 Docefrez 20 mg solvenshætteglas

Solvensen til Docefrez indeholder 35,4 % (w/w) ethanol i polysorbat 80.

Docefrez 20 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

- Solvenshætteglasset til Docefrez 20 mg er et 1 ml farveløst, type 1, rørformet hætteglas med 20 mm grå bromobutylgummiprop lukket med en 20 mm mørkeblå flip-off-aluminiumforsegling.
- Hvert hætteglas Docefrez 20 mg indeholder 1 ml 35,4 % w/w ethanol i polysorbat 80.

Overfyldningerne er inkluderet for at sikre, at der efter fortynding med hele indholdet af det medfølgende solvenshætteglas, minimum kan udtages en mængde rekonstitueret koncentrat indeholdende 20 mg eller 80 mg docetaxel fra hætteglasset.

3. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE SIKKER HÅNDTERING

Docefrez er et antineoplastisk stof (cytostatikum), og som med andre potentielle toksiske lægemidler, skal man udvise forsigtighed ved brug og fremstilling af Docefrez-opløsninger. Det anbefales at bruge handsker.

Hvis Docefrez-koncentratet, præmix-opløsningen eller infusionsvæsken skulle komme i berøring med huden, skal man straks vaske sig grundigt med vand og sæbe. Hvis Docefrez-koncentratet, præmix-opløsningen eller infusionsvæsken skulle komme i berøring med slimhinderne, skal man straks skylle grundigt med vand.

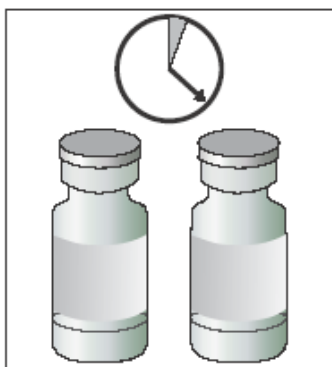
4. FORBEREDELSE TIL DEN INTRAVENØSE ADMINISTRATION

Brug ikke udstyr af PVC. Docefrez er uforligelig med PVC-udstyr .

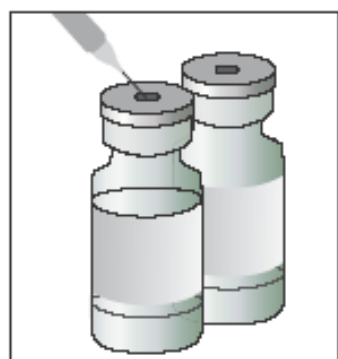
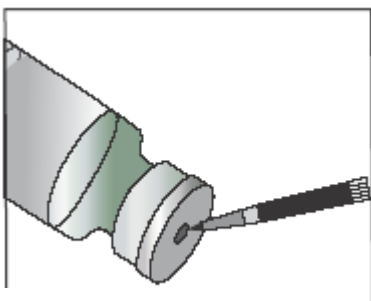
Docefrez-pulver og solvens til koncentrat til infusionsvæske er kun til engangsbrug

4.1 Fremstilling af Docefrez præmix-opløsning

- 4.1.1** Hvis hætteglassene opbevares i køleskab, skal det nødvendige antal Docefrez-æsker stå i stuetemperatur (under 25°C) i 5 minutter før brug.

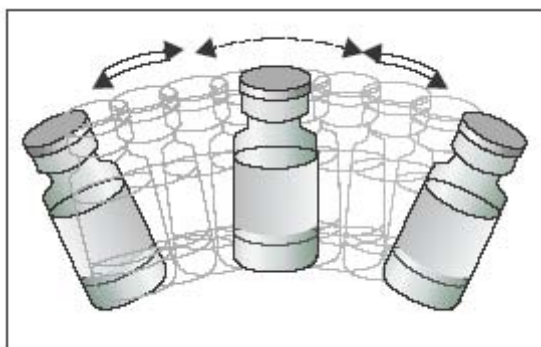


- 4.1.2** Med en sprøjte med påsat kanyle udtages hele indholdet aseptisk fra hætteglasset med opløsningsmiddel til Docefrez ved at holde hætteglasset på skrå.



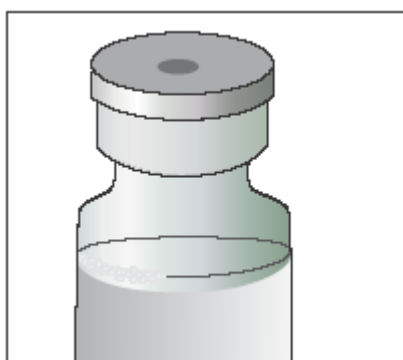
- 4.1.3** Injicer hele indholdet fra sprøjten i det tilsvarende Docefrez-hætteglas.

4.1.4 Fjern sprøjten og kanylen, og ryst grundigt, så pulveret opløses fuldstændigt.



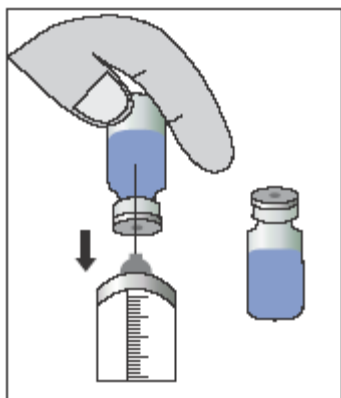
4.1.5 Lad det rekonstituerede hætteglas stå i 5 minutter ved stuetemperatur (under 25 °C), og kontroller så, at opløsningen er homogen og klar.

Den rekonstituerede opløsning indeholder ca. 24 mg/ml docetaxel og skal bruges straks efter tilberedning. Dog har præmixopløsningen vist fysisk og kemisk stabilitet i en periode på 8 timer, både når den blev opbevaret mellem 2 °C og 8 °C, og når den blev opbevaret ved stuetemperatur (under 25 °C).



4.2 Fremstilling af infusionsvæsken

- 4.2.1** Det kan være nødvendigt at bruge mere end ét hætteglas med rekonstitueret opløsning for at opnå den nødvendige dosis til patienten. I henhold til den nødvendige dosis til patienten, udtrykt i mg, udtages den tilsvarende volumen under aseptiske forhold fra det relevante antal rekonstituerede opløsninger med en gradueret sprøjte med påsat kanyle. For eksempel skal der 1 pakning med 80 mg og 3 med 20 mg til en dosis på 140 mg docetaxel. Den rekonstituerede opløsning indeholder ca. 24 mg/ml docetaxel, hvilket svarer til en udtagelig volumen på ca. 20 mg/0,84 ml og 80 mg/3,36 ml.



- 4.2.2** Injicer derefter den beregnede mængde Docefrez-præmix i en 250 ml infusionspose med enten 5 % glucose eller 9 mg/ml 0,9 % NaCl. Hvis den beregnede dosis er større end 200 mg docetaxel, skal der bruges et større volumen af infusionsvæsken, så man ikke overstiger en koncentration på 0,74 mg/ml.



- 4.2.3** Bland infusionsvæsken ved manuel rotation af infusionsposen.



- 4.2.4** Docefrez-infusionsopløsning skal bruges inden for 4 timer og anvendes under aseptiske forhold som en 1-times

infusion ved stuetemperatur (under 25°C) og under normale lysforhold.

- 4.2.5 Som alle andre parenterale præparater bør Docefrez-præmix-opløsning og infusionsvæske inspiceres visuelt inden brug, og opløsninger med udfældning skal kasseres.



5. AFFALDSHÅNDTERING

Alt materiale, som har været brugt i forbindelse med fortynding og infusion, skal bortskaffes i henhold til standardprocedurer.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN
Docefrez 80 mg koncentrat og solvens til infusionsvæske, opløsning
Docetaxel

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at bruge medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

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

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Docefrez indeholder det aktive stof docetaxel. Docetaxel er et stof, der udvindes af nålene fra takstræer. Docetaxel hører til gruppen af kræftmedicin, der kaldes taxaner.

Docefrez indgives enten alene eller i kombination med andre lægemidler til behandling af følgende kræfttyper:

- fremskreden brystkræft: Docefrez kan enten indgives alene eller i kombination med doxorubicin, eller trastuzumab eller capecitabin
- tidlig brystkræft med eller uden lymfeknuder, kan Docefrez anvendes i kombination med doxorubicin eller cyclophosphamid.
- ikke-småcellet lungekræft (NSCLC), alene eller i kombination med cisplatin
- prostatakraft i kombination med prednison eller prednisolon.
- metastatisk gastrisk kræft i kombination med cisplatin og 5-fluorouracil.
- hoved- og halskræft i kombination med cisplatin og 5-fluorouracil.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT BRUGE DOCEFREZ

Brug ikke Docefrez:

- hvis du er allergisk (overfølsom) overfor docetaxel eller nogle af de andre indholdsstoffer i Docefrez,
- hvis antallet af hvide blodlegemer er for lavt,
- hvis du har en alvorlig leverlidelse,

Vær ekstra forsigtig med at bruge Docefrez

Fortæl det altid til lægen, hvis du har:

- problemer med hjertet
- problemer med leveren
- problemer med nyrerne

Før hver dosis Docefrez får du taget blodprøver for at kontrollere, at dit blodcelletal og din leverfunktion er passende.

Du vil blive bedt om at tage medicin bestående af en oral kortikosteroid som dexamethason én dag inden du får Docefrez, og at fortsætte i én eller to dage derefter for at minimere visse bivirkninger, der kan forekomme efter infusion af Docefrez og som ytrer sig i særlige allergiske reaktioner og væskeophobning (opsvulmede hænder, ben eller vægtforøgelse). Under behandlingen kan du få medicin, der skal opretholde antallet af blodlegemer.

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller sygeplejersken, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Fortæl det især til din læge, hvis du bruger medicin, der indeholder ét af følgende stoffer:

- ritonavir og andre proteasehæmmere til behandling af HIV-infektion/AIDS
- ketoconazol og itraconazol til behandling af svampeinfektioner
- ciclosporin til bekæmpelse af immunsystemet (f.eks. efter transplantationer)
- erythromycin, antibiotika mod bakterielle infektioner.

Graviditet

Spørg din læge til råds, før du begynder at få medicin.

Docefrez må ikke anvendes, hvis du er gravid, med mindre din læge klart har anvist dette.

Du må ikke blive gravid under behandlingen med denne medicin, og du skal anvende tilstrækkelig prævention under behandlingen, da Docefrez kan være skadelig for det ufødte barn. Hvis du bliver gravid under behandlingen, skal du straks fortælle det til din læge.

Hvis du er en mand, der får behandling med Docefrez, anbefales det, at du ikke bliver far til et barn under behandlingen og op til 6 måneder efter den. Søg vejledning om konservering af sædceller før behandlingen, da docetaxel kan ændre den mandlige fertilitet.

Amning

Du må IKKE amme, mens du behandles med Docefrez.

Hvis du tænker på at blive gravid eller amme så tal først med din læge.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Der foreligger ingen undersøgelser af Docefrez's indvirkning på evnen til at køre bil og betjene maskiner. Da det imidlertid kan forårsage svimmelhed, træthed og besvimelse, bør du ikke køre bil eller betjene maskiner, hvis du får én af disse bivirkninger.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Docefrez

Solvensen indeholder små mængder ethanol (alkohol), mindre end 100 mg pr. dosis.

3. SÅDAN SKAL DU BRUGE DOCEFREZ

Din læge vil beregne din dosis i forhold til dit kropsoverfladeareal i m² (afhænger af vægt og højde) og din almindelige tilstand.

Sundhedspersonalet vil give dig Docefrez på hospitalet. Det indgives gennem et drop i en vene (intravenøs infusion) i cirka en time. Du bør i reglen have din infusion af Docefrez hver tredje uge.

Din læge kan ændre din dosis og/eller hyppigheden af indgivelsen afhængigt af resultaterne af dine blodprøver, din almindelige tilstand og forekomsten af visse bivirkninger. Fortæl det til din læge eller sygeplejerske, hvis du har feber, diarré, sår i munden, en fornemmelse af følelsesløshed eller en stikkende fornemmelse.

Din læge kan ordinere dig anden medicin før eller under behandlingen med Docefrez:

- for at minimere allergiske reaktioner og væskeophobning (forbehandling med oral kortikoid som dexamethason),
- for at stimulere din knoglemarv til at producere flere blodlegemer (f.eks. filgrastim).

Spørg din læge eller sygeplejerske, hvis du har flere spørgsmål om brugen af dette lægemiddel.

4. BIVIRKNINGER

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

Bivirkninger kan optræde med bestemte hyppigheder, der er defineret som følger:

- meget almindelig berører mere end 1 bruger ud af 10
- almindelig: berører 1 til 10 brugere ud af 100
- ikke almindelig: berører 1 til 10 brugere ud af 1.000
- sjælden: berører 1 til 10 brugere ud af 10.000
- meget sjælden berører færre end 1 bruger ud af 10.000
- ikke kendt: hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data.

De hyppigste bivirkninger ved Docefrez, når det gives alene, er et fald i antallet af røde blodlegemer eller hvide blodlegemer, hårmangel, kvalme, opkastning, sår i munden, diarré og træthed (alle meget almindelige).

Fortæl det til din læge eller sygeplejerske straks eller kort tid efter infusionen, hvis du bemærker et af følgende symptomer eller allergiske reaktioner (meget almindelige):

- rødmen, hudreaktioner, kløe
- tæthed for brystet, besvær med at trække vejret
- feber eller kuldegysninger
- rygsmerter
- lavt blodtryk.

Andre meget almindelige bivirkninger:

- feber*: fortæl det straks til din læge eller sygeplejerske
- infektioner, herunder lungebetændelse og blodforgiftning
- fald i antallet af røde blodlegemer (anæmi, med symptomer herpå som blegthed, svaghed)
- fald i antallet af hvide blodlegemer (kan gøre dig mere disponeret for infektioner)
- fald i antal af blodplader (øget risiko for uventede blødninger)
- allergiske reaktioner (se ovenstående)
- hovedpine*, søvnløshed*
- fornemmelse af følelsesløshed eller stikkende fornemmelse, smagsforstyrrelser (på grund af nervebeskadigelse)
- smerte i led eller muskler
- betændelse i øjet eller øget tåredannelse i øjnene
- opsvulmen fremkaldt af væsker fra lymfeknuder, der breder sig til usædvanlige steder
- opsvulmen af hænder, fødder, ben
- åndenød, hoste*

- dryppende eller løbende næse; betændelse i hals og næse*
- blødning fra næsen
- sår i munden
- kvalme, opkastning, fordøjelsesbesvær*, mavepine*
- diarré, forstoppelse*
- hårtab
- rødmen og opsvulmen af håndfladerne eller fodsålerne, som kan få huden til at skalle af (dette kan også forekomme på armene, ansigtet eller kroppen)*
- ændring af farven på fingerneglene*, som kan løsne sig
- muskelsmerter; rygsmerter eller knoglesmerte*
- ændring i eller fravær af menstruation*
- træthed, smerte, influenza-lignende symptomer*
- tab af appetit (anoreksi), vægtforøgelse eller vægttab*

Almindelige bivirkninger

- svampeinfektion i munden (oral candidiasis)
- dehydrering
- svimmelhed, nedsat hørelse
- fald i blodtryk (hypotension), hjertesvigt; uregelmæssigt hjerteslag (arytmi)
- tør mund, vanskelighed ved synkning eller smerter ved synkning, betændelse i spiserøret (øsofagitis)
- blødning
- forhøjelse af leverenzymen (i blodprøver)

Ikke almindelige bivirkninger

- besvimelse
- på injektionsstedet: hudreaktioner, betændelse i venen eller opsvulmen
- betændelse i tyktarm, tyndtarm; tarmperturbation
- blodpropper.

Hvis Docefrez gives sammen med anden medicin mod cancer, kan hyppigheden eller styrken af nogle bivirkninger øges. Bivirkninger markeret med “*” er bivirkninger, er indberettet når Docefrez blev givet i kombination med anden medicin.

Tal med din læge eller sygeplejerske, hvis en bivirkning bliver værre, eller hvis du bemærker bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel.

5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke Docefrez efter den udløbsdato, der står på pakningen og hætteglasset efter EXP. Udløbsdatoen (EXP) er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Den rekonstituerede opløsning bør bruges straks efter tilberedning.

Den rekonstituerede opløsning har vist kemisk og fysisk stabilitet i 8 timer, både når den blev opbevaret mellem 2 °C og 8 °C, og når den blev opbevaret under 25 °C, og den færdige opløsning kan holde sig 4 timer ved stuetemperatur.

Infusionsvæsken bør bruges inden for 4 timer under 25 °C.

Medicin må ikke hældes ud via spildevandet eller som husholdningsaffald. Spørg på apoteket, hvordan du bortskaffer medicin der ikke længere er nødvendig. Disse forholdsregler hjælper med til at beskytte miljøet.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Docefrez indeholder

- Docefrez 80 mg pulver og solvens til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
- Det aktive stof er docetaxel. Hvert hætteglas indeholder 80 mg docetaxel (vandfri). Efter rekonstitution indeholder 1 ml koncentratet 24 mg/ml docetaxel.
- Solvensen indeholder 35,4 % (w/w) ethanol og polysorbat 80.

Udseende og pakningsstørrelser

Docefrez 80 mg pulver og solvens til koncentrat til infusionsvæske, opløsning:

Pulverhætteglas: Docefrez er et hvidt lyofiliseret pulver, der leveres i et farveløst hætteglas med en grå non-latex gummiprop og en rød aluminiumforsegling.

Solvenshætteglas: 4 ml klar farveløs opløsning, der leveres i et hætteglas med grå non-latex gummiprop og brun aluminiumforsegling.

Hver pakning indeholder: 1 pulverhætteglas og 1 solvenshætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holland
tlf. +31 (0)23 568 5501

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Docefrez, skal du henvende dig til den lokale repræsentant.

België/Belgique/Belgien

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Luxembourg/Luxemburg

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

България

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Magyarország

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Česká republika

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Danmark

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Deutschland

SUN Pharmaceuticals Germany GMBH
Kandelstrasse 7
79199 Kirchzarten
Germany
tel. +49 (0) 7661 90 91 58-0

Eesti

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Ελλάδα

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

España

SUN Pharmaceuticals Spain S.L.
C/Bobinadora 1-5 Planta 1a Local 13
Mataro, 08302
Barcelona
Spain
tel. +34 93 798 02 85

France

SUN Pharmaceuticals France
34, Rue Jean Mermoz
78600 Maisons Laffitte
France
tel. +33 6 48 27 05 59

Ireland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands

Malta

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Nederland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Norge

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Österreich

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Polska

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Portugal

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

România

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Slovenija

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands

tel. +31 (0)23 568 5501

Ísland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Italia

SUN Pharmaceuticals Italia S.R.L.
Via Luigi Rizzo, 8
I-20151 – Milano
Italy
tel. +39 02 33 49 07 93

Κύπρος

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Latvija

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Lietuva

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Denne indlægsseddel blev senest godkendt

Du kan finde yderligere information om Docefrez på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMA) hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>

tel. +31 (0)23 568 5501

Slovenská republika

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Suomi/Finland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Sverige

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

United Kingdom

SUN Pharmaceuticals UK Ltd.
1200 Century Way
Thorpe Business Park
Colton, Leeds LS15 8ZA
United Kingdom
tel. +44 113 251 59 27

Følgende oplysninger er tiltænkt læger og sundhedspersonale

FREMSTILLINGSVEJLEDNING TIL BRUG VED DOCEFREZ 80 MG KONCENTRAT TIL INFUSIONSVÆSKE, OPLØSNING OG OPLØSNINGSVÆSKE TIL DOCEFREZ

Det er vigtigt at læse hele indholdet af denne vejledning inden fremstilling af enten Docefrez-præmix-opløsningen eller Docefrez-infusionsvæske

1. SAMMENSÆTNING

Docefrez 80 mg pulver er et hvidt til cremefarvet lyofiliseret pulver indeholdende 20 mg (plus 18 % overfyldning: 94,4 mg) docetaxel (vandfri)). Solvensen til Docefrez er en 35,4 % w/w opløsning af ethanol (vandfri) i polysorbat 80. Efter rekonstitution indeholder 1 ml koncentrat 24 mg docetaxel.

2. PAKNINGEN

Docefrez leveres som enkeltdosis hætteglas.

Hver pakning med Docefrez 80 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning, indeholder ét enkeltdosis-hætteglas docetaxel (vandfri) (80 mg med tilhørende fyldning på 94,4 mg som lyofiliseret pulver) og et tilsvarende enkeltdosis-hætteglas med 4 ml solvens bestående af 35,4 % (w/w) ethanol (vandfri) i polysorbat 80.

Overfyldningen sikrer, at der efter fortynding med hele den mængde, der kan udtages af det medfølgende solvenshætteglas til Docefrez, er en minimal udtagelig rekonstitueret opløsning på 3,36 ml, som indeholder 80 mg docetaxel (vandfri).

Docefrez-hætteglas bør opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses. Docefrez må ikke anvendes efter den udløbsdato, der er anført på pakningen og hætteglassene.

2.1 Docefrez 80 mg pulverhætteglas

Docefrez 80 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

- Docefrez 80 mg hætteglasset indeholder et hvidt til cremefarvet lyofiliseret pulver i et 15 ml rørformet, farveløst hætteglas med 20 mm grå gummiprop og lukket med en mørkegrøn flip-off-aluminiumforsegling.
- Hvert hætteglas Docefrez 80 mg indeholder 80 mg docetaxel (vandfri) (plus 18 % overfyldning: 94,4 mg docetaxel).

2.2 Docefrez 80 mg solvenshætteglas

Solvensen til Docefrez indeholder 35,4 % (w/w) ethanol i polysorbat 80.

Docefrez 80 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

- Solvenshætteglasset til Docefrez 80 mg er et 5 ml farveløst, type 1, rørformet hætteglas med 20 mm grå bromobutylgummiprop lukket med en 20 mm mørkeblå flip-off-aluminiumforsegling.
- Hvert hætteglas Docefrez 80 mg indeholder 4 ml 35,4 % w/w ethanol i polysorbat 80.

Overfyldningerne er inkluderet for at sikre, at der efter fortynding med hele indholdet af det medfølgende solvenshætteglas, minimum kan udtages en mængde rekonstitueret koncentrat indeholdende 20 mg eller 80 mg docetaxel fra hætteglasset.

3. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE SIKKER HÅNDTERING

Docefrez er et antineoplastisk stof (cytostatikum), og som med andre potentielle toksiske lægemidler, skal man udvise forsigtighed ved brug og fremstilling af Docefrez-opløsninger. Det anbefales at bruge handsker.

Hvis Docefrez-koncentratet, præmix-opløsningen eller infusionsvæsken skulle komme i berøring med huden, skal man straks vaske sig grundigt med vand og sæbe. Hvis Docefrez-koncentratet, præmix-opløsningen eller infusionsvæsken skulle komme i berøring med slimhinderne, skal man straks skylle grundigt med vand.

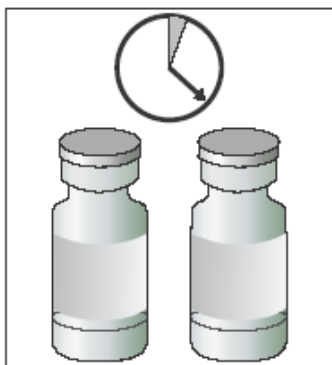
4. FORBEREDELSE TIL DEN INTRAVENØSE ADMINISTRATION

Brug ikke udstyr af PVC. Docefrez er uforligelig med PVC-udstyr .

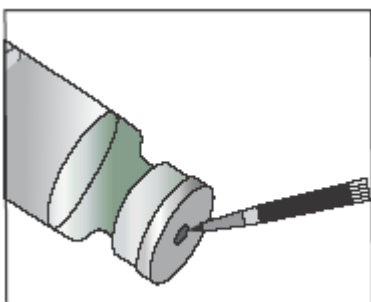
Docefrez-pulver og solvens til koncentrat til infusionsvæske er kun til engangsbrug

4.1 Fremstilling af Docefrez præmix-opløsning

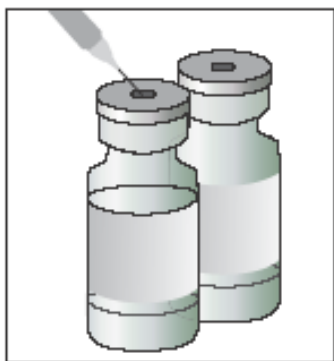
- 4.1.1 Hvis hætteglassene opbevares i køleskab, skal det nødvendige antal Docefrez-æsker stå i stuetemperatur (under 25°C) i 5 minutter før brug.



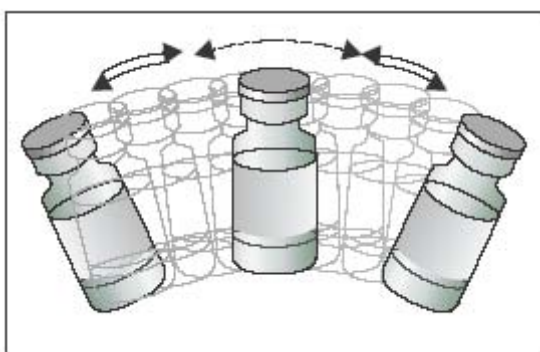
- 4.1.2 Med en sprøjte med påsat kanyler udtages hele indholdet aseptisk fra hætteglasset med opløsningsmiddel til Docefrez ved at holde hætteglasset på skrå.



- 4.1.3 Injicer hele indholdet fra sprøjten i det tilsvarende Docefrez-hætteglas.

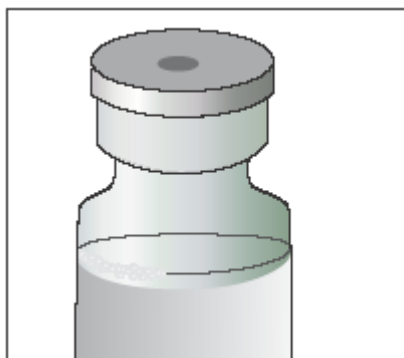


4.1.4 Fjern sprøjten og kanylen, og ryst grundigt, så pulveret opløses fuldstændigt.



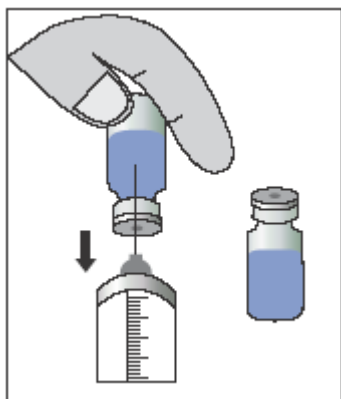
4.1.5 Lad det rekonstituerede hætteglas stå i 5 minutter ved stuetemperatur (under 25 °C), og kontroller så, at opløsningen er homogen og klar.

Den rekonstituerede opløsning indeholder ca. 24 mg/ml docetaxel og skal bruges straks efter tilberedning. Dog har præmixopløsningen vist fysisk og kemisk stabilitet i en periode på 8 timer, både når den blev opbevaret mellem 2 °C og 8 °C, og når den blev opbevaret ved stuetemperatur (under 25 °C).



4.2 Fremstilling af infusionsvæsken

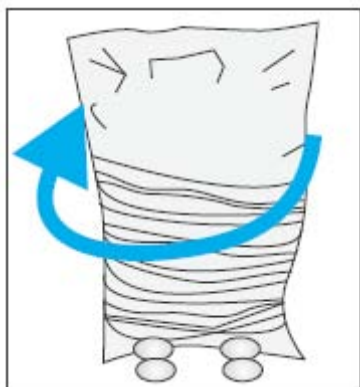
- 4.2.1** Det kan være nødvendigt at bruge mere end ét hætteglas med rekonstitueret opløsning for at opnå den nødvendige dosis til patienten. I henhold til den nødvendige dosis til patienten, udtrykt i mg, udtages den tilsvarende volumen under aseptiske forhold fra det relevante antal rekonstituerede opløsninger med en gradueret sprøjte med påsat kanyle. For eksempel skal der 1 pakning med 80 mg og 3 med 20 mg til en dosis på 140 mg docetaxel. Den rekonstituerede opløsning indeholder ca. 24 mg/ml docetaxel, hvilket svarer til en udtagelig volumen på ca. 20 mg/0,84 ml og 80 mg/3,36 ml.



- 4.2.2** Injicer derefter den beregnede mængde Docefrez-præmix i en 250 ml infusionspose med enten 5 % glucose eller 9 mg/ml 0,9 % NaCl. Hvis den beregnede dosis er større end 200 mg docetaxel, skal der bruges et større volumen af infusionsvæsken, så man ikke overstiger en koncentration på 0,74 mg/ml.



4.2.3 Bland infusionsvæsken ved manuel rotation af infusionsposen.



4.2.4 Docefrez-infusionsopløsning skal bruges inden for 4 timer og anvendes under aseptiske forhold som en 1-times infusion ved stuetemperatur (under 25°C) og under normale lysforhold.

4.2.5 Som alle andre parenterale præparater bør Docefrez-præmix-opløsning og infusionsvæske inspiceres visuelt inden brug, og opløsninger med udfældning skal kasseres.



5. AFFALDSHÅNDTERING

Alt materiale, som har været brugt i forbindelse med fortynding og infusion, skal bortskaffes i henhold til standardprocedurer.