

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml koncentrat og solvens til infusionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas med Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml koncentrat indeholder 20 mg docetaxel. Én ml koncentrat indeholder 27,73 mg docetaxel.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hvert hætteglas med koncentrat indeholder 25,1 % (w/w) vandfri ethanol (181 mg af vandfri ethanol).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat og solvens til infusionsvæske, opløsning.

Koncentratet er en klar viskøs, gul til gulbrun opløsning.

Solvensen er en farveløs opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Brystkræft

Docetaxel Teva i kombination med doxorubicin og cyclofosfamid 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).

Docetaxel Teva 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.

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

Docetaxel Teva 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.

Docetaxel Teva 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

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

Docetaxel Teva 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

Docetaxel Teva i kombination med prednison eller prednisolon er indiceret til behandling af patienter med metastatisk kastrationsresistent prostatakræft.

Docetaxel Teva i kombination med androgen deprivationsbehandling, med eller uden prednison eller prednisolon, er indiceret til behandling af patienter med metastatisk hormonfølsom prostatakræft.

Gastrisk adenocarcinom

Docetaxel Teva i kombination med cisplatin og 5-fluoruracil 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

Docetaxel Teva i kombination med cisplatin og 5-fluoruracil er indiceret til indledende behandling af patienter med 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).

Dosering

Medmindre det er kontraindiceret, kan der til brystkræft, ikke-småcellet lungekræft, gastrisk samt hoved- og halskræft gives et peroralt kortikosteroid som præmedicinering, eksempelvis dexamethason 16 mg pr. dag (f.eks. 8 mg 2 gange daglig). Præmedicineringen gives i 3 dage startende 1 dag før docetaxel-administration (se pkt. 4.4).

Ved metastatisk kastrationsresistent 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).

Ved metastatisk hormonfølsom prostatakræft, er det anbefalede præmedicineringsregime, uanset samtidig anvendelse af prednison eller prednisolon, oral dexamethason 8 mg 12 timer, 3 timer og 1 time før docetaxel-infusion (se pkt. 4.4).

G-CSF (granulocytkoloni-stimulerende faktor) kan anvendes profylaktisk for at formindske risikoen for hæmatologisk toksicitet.

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

Brystkræft

Den anbefalede docetaxel-dosis til adjuverende behandling af operabel lymfeknude-positiv brystkræft og lymfeknude-negativ brystkræft er 75 mg/m² hver 3. uge i 6 perioder, administreret 1 time efter doxorubicin 50 mg/m² og cyclofosamid 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 pivotalstudiet blev den initiale docetaxel-infusion givet dagen efter den første dosis trastuzumab. Den efterfølgende docetaxel-dosis blev givet umiddelbart efter ophør af trastuzumab-infusionen, hvis trastuzumab-infusionen var veltolereret. Vedrørende trastuzumab-dosis og -administration, se produktresumé for trastuzumab.

I kombination med capecitabin er den anbefalede docetaxel-dosis 75 mg/m² hver 3. uge kombineret med capecitabin 1.250 mg/m² to gange daglig (inden for 30 minutter efter et måltid) i 2 uger efterfulgt af en uges pause. For beregning af capecitabin-dosis i overensstemmelse med legemsoverflade, se capecitabin-produktresuméet.

Ikke-småcellet lungekræft

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

Prostatakræft

Metastatisk kastrationsresistent prostatakræft

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

Metastatisk hormonfølsom prostatakræft

Den anbefalede dosis af docetaxel er 75 mg/m² hver 3. uge i 6 perioder. Prednison eller prednisolon 5 mg 2 gange dagligt kan gives kontinuerligt.

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

Hoved- og halskræft

Patienter skal præmedicineres med antiemetika og hydreres passende (før og efter cisplatin administration). Profylaktisk granulocytokoloni-stimulerende faktor (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.

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

infusion fra dag 1 til dag 4. Dette regime administreres hver 3. uge i 3 cyklusser. Patienter bør modtage kemo-strålingsterapi efter kemoterapi

For modifikationer af doser af cisplatin og 5-fluoruracil: Se tilsvarende produktresumé.

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

Hos patienter med en initialdosis på 75 mg/m² i kombination med cisplatin med en minimum blodpladeværdi under den tidligere behandlingsrunde på < 25000 celler/mm³ eller hos patienter, der får febril neutropeni eller hos patienter, med alvorlig, ikke-hæmatologisk toksicitet, bør docetaxel-dosis reduceres til 65 mg/m² i de følgende behandlingsrunder. For cisplatin-dosisjustering se tilsvarende produktresumé.

I kombination med capecitabin

- For capecitabin dosisjusteringer, 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 dosisjusteringer for trastuzumab: Se produktresuméet for trastuzumab.

I kombination med cisplatin og 5-fluoruracil

Docetaxel-dosis bør reduceres fra 75 til 60 mg/m², hvis der trods anvendelse af G-CSF opstår febril neutropeni, prolongeret neutropeni 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-fluoruracil (5-FU):

Toksicitet	Dosisjustering
Diarré grad 3	Første episode: Reducer 5-FU-dosis med 20 %

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

For cisplatin- og 5-fluoruracil-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-fluoruracil til behandling af patienter med gastrisk adenocarcinom ekskluderede pivotalstudiet patienter med ALAT og/eller ASAT > 1,5 gange øvre normalværdi associeret med alkalisk fosfatase > 2,5 x øvre normalværdi, og bilirubin > 1 x øvre normalværdi. 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

Docetaxel Teva 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 Docetaxel Teva 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).

Administration

For instruktioner om forberedelse og administration af lægemidlet, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhedsreaktioner forårsaget af det aktive stof eller et af hjælpestofferne anført i pkt. 6.

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 pr. 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. Til prostatakræft er præmedicineringen oral dexamethason 8 mg, 12 timer, 3 timer og 1 time før docetaxel-infusionen (se pkt. 4.2).

Hæmatologi

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

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

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

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

Gastrointestinale reaktioner

Forsigtighed anbefales hos patienter med neutropeni, især ved risiko for udvikling af gastrointestinale komplikationer. Selvom et flertal af tilfældene opstod under den første eller anden behandlingsrunde med docetaxel kunne enterocolitis opstå når som helst, og medføre død så tidligt som på den første dag tilstanden indtrådte. Patienter bør overvåges nøje for tidlige tegn på alvorlig gastrointestinal toksicitet (se pkt. 4.2, 4.4 Hæmatologi og 4.8).

Overfølsomhedsreaktioner

Patienter bør observeres nøje med henblik på overfølsomhedsreaktioner specielt under første og anden infusion. Der kan opstå overfølsomhedsreaktioner inden for få minutter efter infusion af docetaxel er påbegyndt. Der bør derfor være adgang til behandling af hypotension og bronkospasmer. Ved lette symptomer på overfølsomhed såsom lokal rødme eller lokaliserede kutane reaktioner, er det ikke nødvendigt at afbryde behandlingen. Derimod kræver svære overfølsomhedsreaktioner såsom svær hypotension, bronkospasme eller generaliseret udslæt/erytem øjeblikkelig afbrydelse af docetaxel-infusion og passende terapi. Patienter, som har udviklet svære overfølsomhedsreaktioner, bør ikke genbehandles med docetaxel. Patienter, som tidligere har haft en overfølsomhedsreaktion overfor paclitaxel kan være i risiko for at udvikle overfølsomhedsreaktion overfor docetaxel, inklusive mere alvorlige overfølsomhedsreaktioner. Disse patienter skal monitoreres tæt ved initiering af docetaxelbehandling.

Kutane reaktioner

Der er observeret lokaliseret erytem 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).

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs) så som Stevens-Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) er blevet rapporteret i forbindelse med docetaxel behandling. Patienter skal informeres om tegn og symptomer for alvorlige hud manifestationer og monitoreres tæt. Hvis der ses tegn og symptomer, der tyder på disse reaktioner, bør seponering af docetaxel overvejes.

Væskeretention

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

Respirationssygdomme

Akut respiratorisk distress syndrom, interstitiel pneumoni/pneumonitis, interstitiel lungesygdom, lungefibrose og respirationssvigt er blevet rapporteret og kan være associeret med dødelig udgang. Strålepneumonitis er blevet rapporteret hos patienter i samtidig strålebehandling. Hvis pulmonale symptomer udvikles eller forværres, skal patienterne overvåges nøje, undersøges omgående og sættes i passende behandling. Det anbefales at afbryde behandlingen med docetaxel, indtil der foreligger en diagnose. Tidlig brug af understøttende behandling kan hjælpe til at bedre tilstanden. Fordelene ved at genoptage behandlingen med docetaxel skal overvejes nøje.

Patienter med nedsat leverfunktion

Hos patienter, der behandles med docetaxel som enkeltstof i dosis på 100 mg/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 fosfataseværdier overstiger den øvre normalværdi 2,5 gange, er der en større risiko for udvikling af alvorlige bivirkninger, såsom toksisk dødsfald inklusive sepsis og maveblødning, som kan blive fatal, febril neutropeni, infektioner, trombocytopeni, stomatitis og asteni. Derfor er den anbefalede dosis docetaxel 75mg/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 ASAT/ALAT på > 3,5 gange øvre normalværdi og samtidig forhøjelse af basisk fosfatase på > 6 gange øvre normalværdi, kan det ikke anbefales at reducere dosis. I sådanne tilfælde bør docetaxel kun anvendes på tvingende indikation. I kombinationsbehandling med cisplatin og 5-fluoruracil til behandling af patienter med gastrisk adenocarcinom ekskluderede det kliniske pivotalstudie patienter med ALAT og/eller ASAT > 1,5 gange øvre normalværdi associeret med alkalisk fosfatase > 2,5 gange øvre normalværdi, og bilirubin > 1 gange øvre normalværdi. 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).

Kardiotoksicitet

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

Patienter, der er kandidater til behandling med docetaxel i kombination med trastuzumab, bør få foretaget rutinemæssige hjerterundersøgelser. Hjerterfunktionen 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.

Ventrikulær arytmie inklusive ventrikulær takykardi (undertiden dødelig) er rapporteret hos patienter behandlet med docetaxel i kombinationsregimer inklusive doxorubicin, 5-fluorouracil og/eller cyclofosfamid (se pkt. 4.8).

Hjertefunktionen bør vurderes før behandlingsstart.

Øjne

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

Andre primære maligniteter

Andre primære maligniteter er blevet rapporteret, når docetaxel blev givet i kombination med anticancer behandlinger, der vides at være forbundet med andre primære maligniteter. Andre primære maligniteter (herunder akut myeloid leukæmi, myelodysplastisk syndrom og non-Hodgkin lymfom) kan forekomme flere måneder eller år efter behandling med docetaxel. Patienter bør monitoreres for andre primære maligniteter (se pkt. 4.8).

Tumorlysesyndrom

Tumorlysesyndrom er blevet rapporteret med docetaxel efter første eller anden cyklus (se pkt. 4.8). Patienter med risiko for tumorlysesyndrom (f.eks. med nedsat nyrefunktion, hyperurikæmi, voluminøs tumor, hurtig progression) bør monitoreres nøje. Korrektur af dehydrering og behandling af høje urinsyre-niveauer anbefales inden behandlingsstart.

Andet

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

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

Yderligere forsigtighedsregler for anvendelse ved adjuverende behandling af brystkræft

Kompliceret neutropeni

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

Gastrointestinale reaktioner

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

Kongestive hjertesvigt (CHF)

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

Patienter med 4+ lymfeknuder

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

Ældre

Forsigtighedsregler for anvendelse ved adjuverende behandling af brystkræft

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

Forsigtighedsregler ved behandling af kastrationsresistent prostatakræft

Ud af 333 patienter behandlet med docetaxel hver tredje uge i et prostatakræftstudie (TAX 327), 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.

Forsigtighedsregler ved behandling af hormonfølsom prostatakræft

Af de 545 patienter behandlet med docetaxel hver 3. uge i et hormonfølsom prostatakræft studie (STAMPEDE), 296 patienter var 65 år eller ældre, og 48 patienter var 75 år eller ældre. Flere patienter i alderen ≥ 65 år, i docetaxel-armen, rapporterede overfølsomhedsreaktioner, neutropeni, anæmi, væskeretention, dyspnø, og negleforandringer, når sammenlignet med patienter i alderen yngre end 65 år. Ingen af disse frekvensstigninger nåede en 10% forskel med kontrolarmen. I patienter, som var 75 år eller ældre, blev der rapporteret en højere forekomst af neutropeni, anæmi, diarré, dyspnø, og infektioner i de øvre luftveje, sammenlignet med yngre patienter (mindst 10% højere).

Forsigtighedsregler ved behandling af gastrisk adenokarcinom

Blandt 300 patienter (221 patienter i fase III-delen af studiet og 79 patienter i fase II-delen af studiet), som fik behandling med docetaxel i kombination med cisplatin og 5-fluoruracil i studiet af gastrisk kræft, var 74 patienter 65 år eller ældre og 4 patienter var 75 år eller ældre. Forekomsten af alvorlige bivirkninger var højere i gruppen med de ældre personer 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 personer, som behandles med TCF, bør monitoreres nøje.

Hjælpestoffer

Ethanol

Dette lægemiddel indeholder 181 mg ethanol (ethanol, vandfrit) pr. hætteglas (25,1 % (w/w)).

En dosis på 100 mg/m^2 af dette lægemiddel givet til en voksen, der vejer 70 kg resulterer i en eksponering for ethanol på 23 mg/kg , hvilket kan forårsage en stigning i koncentrationen af ethanol i blodet på ca. 4 mg/100 ml .

Til sammenligning antages stigningen i koncentrationen af ethanol i blodet at være ca. 50 mg/100 ml for en voksen, der drikker et glas vin eller 500 ml øl.

Da dette lægemiddel sædvanligvis indgives langsomt over 1 time, kan alkoholens virkning være reduceret.

Samtidig administration af lægemidler, der indeholder fx propylenglycol eller ethanol kan føre til akkumulering af ethanol og udløse bivirkninger, særligt hos yngre børn med lav eller umoden metabolisk kapacitet.

Kan være skadelig for alkoholikere.

Bør overvejes hos gravide og ammende kvinder og børn.

Mulige virkninger på centralnervesystemet skal tages i betragtning.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kontraception til mænd og kvinder

Der bør anvendes effektiv kontraception under behandlingen.

Graviditet

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

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

Amning:

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

Fertilitet

Docetaxel har vist genotoksiske virkninger i ikke-kliniske studier og kan ændre den mandlige fertiliteten hos hanner (se pkt. 5.3). Mænd, som er i behandling med docetaxel, tilrådes derfor ikke at

blive fædre til børn under og op til 6 måneder efter behandling samt til at søge vejledning vedrørende opbevaring af sæd inden behandling.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke foretaget studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Mængden af alkohol i dette lægemiddel og bivirkningerne ved lægemidlet kan forringe evnen til at køre bil eller betjene maskiner (se pkt. 4.4 og 4.8). Patienter bør derfor advares om den potentielle indvirkning, som mængden af alkohol og bivirkningerne af dette lægemiddel kan have på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, samt frarådes at føre motorkøretøj og betjene maskiner, hvis de oplever disse bivirkninger under behandlingen.

4.8 Bivirkninger

Resume af sikkerhedsprofilen for alle indikationer

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

- 1.312 og 121 patienter, som fik henholdsvis 100 mg/m² og 75 mg/m² docetaxel som enkeltstof.
- 258 patienter, som fik docetaxel i 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 (TAX 327), 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 cyclofosamid (bivirkninger til klinisk vigtig behandling er præsenteret).
- 300 gastrisk adenocarcinoma-patienter (221 patienter i fase III-delen af studiet og 79 patienter i fase II-delen af studiet), som blev behandlet med docetaxel i kombination med cisplatin og 5-fluoruracil (klinisk vigtige behandlingsrelaterede bivirkninger er nævnt).
- 174 og 251 hoved- og halskræftpatienter, som blev behandlet med docetaxel i kombination med cisplatin og 5-fluoruracil (klinisk vigtige behandlingsrelaterede bivirkninger er nævnt).
- 545 patienter (STAMPEDE studie), der modtog docetaxel i kombination med prednison eller prednisolon og androgen deprivationsbehandling.

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 ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver enkelt hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført 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/mm³) 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 ≥ 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-enkelthandling.

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

I kombinationer med androgen deprivationsbehandling og med prednison eller prednisolon (STAMPEDE studie) præsenteres bivirkninger, der forekommer i de 6 cyklusser af behandlingen med docetaxel og med mindst 2 % højere forekomst i docetaxel-behandlingsarmen, til sammenligning med kontrolarmen, under anvendelse af CTCAE-klassificeringskalaen.

Følgende bivirkninger er jævnligt observeret med docetaxel:

Immunsystemet

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

Nervesystemet

Udvikling af svær perifer neurotoksicitet kræver reduktion af dosis (se pkt. 4.2 og 4.4).

Milde til moderate neurosensoriske symptomer er karakteriseret ved paræstesi, dysæstesi eller smerter inklusive brændende fornemmelser. Neuromotoriske tilfælde er hovedsageligt 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 fodsyndrom), 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 tørrhed, 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).

Tabel over bivirkninger ved behandling af brystkræft med Docetaxel 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: 76,4 %); Anæmi (G3/4: 8,9 %); Febril neutropeni	Trombocytopeni (G4: 0,2 %)	

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger	Ikke almindelige bivirkninger
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 %)	Hjerteinsufficiens
Vaskulære sygdomme		Hypotension; Hypertension; Hæmoragi	
Luftveje, thorax og mediastinum	Dyspnø (alvorlig 2,7 %)		
Mave-tarm-kanalen	Stomatitis (G3/4: 5,3 %); Diarré (G3/4: 4 %); Kvalme (G3/4: 4 %); Opkastning (G3/4: 3 %)	Konstipation (alvorlig 0,2 %); Mavesmerter (alvorlig 1 %); Gastrointestinal Hæmorrhage (alvorlig 0,3 %)	Øsofagitis (alvorlig: 0,4 %)
Hud og subkutane væv	Alopeeci; 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	Reaktioner på infusionsstedet; Ikke-kardiale bryst-smerter (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 %)	

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger ved behandling af brystkræft med Docetaxel 100 mg/m² enkeltstof

Blod og lymfesystem

Sjældent: Blødningsepisoder associeret med grad 3/4 trombocytopeni.

Nervesystemet

Reversibilitetsdata tilgængelige hos 35,3 % af de patienter, som udviklede neurotoksicitet efter docetaxelbehandling 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 mediantiden til reversibilitet af væskeretention var 16,4 uger (interval 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 forløb af behandlingen.

Tabel over bivirkninger ved behandling af ikke-småcellet lungekræft med Docetaxel 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-tarm-kanalen	Kvalme (G3/4: 3,3 %); Stomatitis (G3/4: 1,7 %); Opkastning (G3/4: 0,8 %); Diarré (G3/4: 1,7 %)	Konstipation
Hud og subkutane væv	Alopeci; 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 %)

Tabel over bivirkninger ved behandling af brystkræft med Docetaxel 75 mg/m² i kombination med doxorubicin

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger	Ikke almindelige bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektion (G3/4: 7,8 %)		
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G4: 91,7 %);		

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger	Ikke almindelige bivirkninger
	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-tarm-kanalen	Kvalme (G3/4: 5 %); Stomatitis (G3/4: 7,8 %); Diarré (G3/4: 6,2 %); Opkastning (G3/4: 5 %); Konstipation		
Hud og subkutane væv	Alopeci; Neglesygdomme (alvorlig 0,4 %); 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 %)

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

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger	Ikke almindelige bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektion (G3/4: 5,7 %)		
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G4: 51,5 %); Anæmi (G3/4: 6,9 %); Trombocytopeni (G4: 0,5 %)	Febril neutropeni	

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger	Ikke almindelige bivirkninger
Immunsystemet	Overfølsomhed (G3/4: 2,5 %)		
Metabolisme og ernæring	Anoreksi		
Nervesystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3: 3,7 %); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 2 %)		
Hjerte		Arytmi (G3/4: 0,7 %)	Hjertesvigt
Vaskulære sygdomme		Hypotension (G3/4: 0,7 %)	
Mave-tarm-kanalen	Kvalme (G3/4: 9,6 %); Opkastning (G3/4: 7,6 %); Diarré (G3/4: 6,4 %); Stomatitis (G3/4: 2 %)	Konstipation	
Hud og subkutane væv	Alopeci; Neglesygdomme (alvorlig 0,7 %); 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 %)

Tabel over bivirkninger ved behandling af brystkræft med Docetaxel 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	
Psykkiske forstyrrelser	Søvnløshed	
Nervesystemet	Paræstesi; hovedpine; dysgeusi; hypoæstesi	
Øjne	Forhøjet lakrimation; konjunktivitis	
Hjerte		Hjertesvigt
Vaskulære sygdomme	Lymfødem	

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger
Luftveje, thorax og mediastinum	Epistaxis; pharyngolaryngeal smerte; nasopharyngitis; dyspnø; hoste; næseflåd	
Mave-tarm-kanalen	Kvalme; diarré; opkastning; konstipation; stomatitis; dyspepsi; mavesmerter	
Hud og subkutane væv	Alopeci; erytem; udslæt; neglesygdomme	
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi; artralgi; smerter i ekstremiteterne; knoglesmerter; rygsmerter	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Asteni; perifert ødem; pyrexia; træthed; inflammation i slimhinderne; smerter; influenza-lignende symptomer; brystmerter; kulderystelser	Letargi
Undersøgelser	Vægtforøgelse	

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger ved behandling af brystkræft med Docetaxel 100 mg/m² i kombination med trastuzumab.

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).

Tabel over bivirkninger ved behandling af brystkræft med Docetaxel 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 %); Paræstesi (G3/4: < 1 %)	Svimmelhed; Hovedpine (G3/4: < 1 %); Perifer neuropati
Øjne	Forhøjet lakrimation	

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger
Luftveje, thorax og mediastinum	Pharyngolaryngeale smerter (G3/4: 2 %)	Dyspnø (G3/4: 1 %); Hoste (G3/4: < 1 %); Epistaxis (G3/4: < 1 %)
Mave-tarm-kanalen	Stomatitis (G3/4: 18 %); Diarré (G3/4: 14 %); Kvalme (G3/4: 6 %); Opkastning (G3/4: 4 %); Konstipation (G3/4: 1 %); Mavesmerter (G3/4: 2 %); Dyspepsi	Øvre mavesmerter; Tør mund
Hud og subkutane væv	Hånd- og fodsyndrom (G3/4: 24 %); Alopeci (G3/4: 6 %); Neglesygdomme (G3/4: 2 %)	Dermatitis; Erytematøst 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 %); Rygsmerter (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 %)

Tabel over bivirkninger ved behandling af metastatisk kastrationsresistent prostatakarcinom med Docetaxel 75 mg/m² i kombination med prednison eller prednisolon

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektion (G3/4: 3,3 %)	
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G3/4: 32 %); Anæmi (G3/4: 4,9 %)	Trombocytopeni (G3/4: 0,6 %) Febril neutropeni
Immunsystemet		Overfølsomhed (G3/4: 0,6 %)
Metabolisme og ernæring	Anoreksi (G3/4: 0,6 %)	
Nervesystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 1,2 %); Dysgeusi (G3/4: 0 %)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0 %)
Øjne		Forhøjet lakrimation (G 3/4: 0,6 %)
Hjerte		Nedsat venstre ventrikelfunktion (G3/4: 0,3 %)
Luftveje, thorax og mediastinum		Epistaxis (G3/4: 0 %); Dyspnø (G3/4: 0,6 %);

		Hoste (G3/4: 0 %)
Mave-tarm-kanalen	Kvalme (G3/4: 2,4 %); Diarré (G3/4: 1,2 %); Stomatitis/Pharyngitis (G3/4: 0,9 %); Opkastning (G3/4: 1,2 %)	
Hud og subkutane væv	Alopeci; Neglesygdomme (ikke alvorlig)	Eksfoliativt udslæt (G3/4: 0,3 %)
Knogler, led, muskler og bindevæv		Arthralgi (G3/4: 0,3 %); Myalgi (G3/4: 0,3 %)
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed (G3/4: 3,9 %); Væskeretention (alvorlig 0,6 %)	

Tabel over bivirkninger i højrisiko lokalt avanceret eller metastatisk hormonfølsom prostatakræft med Docetaxel 75 mg/m² i kombination med prednison eller prednisolon og androgen deprivationsbehandling (STAMPEDE studie).

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G3-4: 12 %) Anæmi Febril neutropeni (G3-4: 15 %)	
Immunsystemet		Overfølsomhed (G3-4: 1 %)
Det endokrine system		Diabetes (G3-4: 1 %)
Metabolisme og ernæring		Anoreksi
Psykiske forstyrrelser	Insomni (G3: 1 %)	
Nervesystemet	Perifer sensorisk neuropati (≥G3: 2 %) ^a Hovedpine	Svimmelhed
Øjne		Sløret syn
Hjerte		Hypotension (G3: 0 %)
Luftveje, thorax og mediastinum	Dyspnø (G3: 1 %) Hoste (G3: 0 %) Infektioner i de øvre luftveje (G3: 1 %)	Pharyngitis (G3: 0 %)
Mave-tarmkanalen	Diarré (G3: 3 %) Stomatitis (G3: 0 %) Forstoppelse (G3: 0 %) Kvalme (G3: 1 %) Dyspepsi Abdominal smerter (G3: 0 %) Flatulens	Opkast (G3: 1 %)
Hud og subkutane væv	Alopeci (G3: 3 %) Negleforandringer (G3: 1 %)	Udslæt
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Letargi (G3-4: 2 %) Influenzalignende symptomer (G3: 0 %) Asteni (G3: 0 %) Væskeretention	Feber (G3: 1 %) Oral candidiasis Hypokalcæmi (G3: 0 %) Hypofosfatæmi (G3-4: 1 %) Hypokaliæmi (G3: 0 %)

^a fra GETUG AFU15 studiet

Tabel over bivirkninger ved adjuverende behandling med Docetaxel 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	Infektion (G3/4: 2,4 %); Neutropenisk infektion (G3/4: 2,6 %)		
Blod og lymfesystem	Anæmi (G3/4: 3 %); Neutropeni (G3/4: 59,2 %); Trombocytopeni (G3/4: 1,6 %); Febril neutropeni (G3/4: NA)		
Immunsystemet		Overfølsomhed (G3/4: 0,6 %)	
Metabolisme og ernæring	Anoreksi (G3/4: 1,5 %)		
Nervesystemet	Dysgeusi (G3/4: 0,6 %); Perifer sensorisk neuropati (G3/4: <0,1 %)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0 %)	Synkope (G3/4: 0 %); Neurotoksicitet (G3/4: 0 %); 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-tarm-kanalen	Kvalme (G3/4: 5,0 %); Stomatitis (G3/4: 6,0 %); Opkastning (G3/4: 4,2 %); Diarré (G3/4: 3,4 %); Konstipation (G3/4: 0,5 %)	Mavesmerter (G3/4: 0,4 %)	
Hud og subkutane væv	Alopeci (persisterende <3 %); Hudtoksicitet (G3/4: 0,6 %); Neglesygdomme (G3/4: 0,4 %)		
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi (G3/4: 0,7 %); Artralgi (G3/4: 0,2 %)		

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger	Ikke almindelige bivirkninger
Det reproduktive system og mammae	Amenorré (G3/4: NA)		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Asteni (G3/4: 10,0 %); Pyreksi (G3/4: NA); Perifert ødem (G3/4: 0,2 %)		
Undersøgelser		Vægtforøgelse (G3/4: 0 %); Vægttab (G3/4: 0,2 %)	

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

Nervesystemet

I studiet TAX316 forekom perifer sensorisk neuropati i løbet af behandlingsperioden og fortsatte ind i opfølgningsperioden hos 84 patienter (11,3 %) i TAC-armen og hos 15 patienter (2 %) i FAC-armen. Ved afslutningen af opfølgningsperioden (median opfølgningstid på 8 år), blev det observeret, at perifer sensorisk neuropati fortsatte hos 10 patienter (1,3 %) i TAC-armen og hos 2 patienter (0,3 %) i FAC-armen. I studiet GEICAM 9805 forekom perifer sensorisk neuropati under behandlingen og fortsatte ind i opfølgningsperioden hos 10 patienter (1,9 %) i TAC-armen og hos 4 patienter (0,8 %) i FAC-armen. Ved afslutningen af opfølgningsperioden (median opfølgningstid på 10 år og 5 måneder) blev det observeret, at perifer sensorisk neuropati fortsatte hos 3 patienter (0,6 %) i TAC-armen og hos 1 patient (0,2 %) i FAC-armen.

Hjerte

I studiet (TAX316) oplevede 26 patienter (3,5 %) i TAC-armen kongestivt hjertesvigt. Alle patienter undtagen en patient i hver arm blev diagnosticeret med CHF mere end 30 dage efter behandlingsperioden. To patienter i TAC-armen og 4 patienter i FAC-armen døde af hjertesvigt. I studiet GEICAM9805 udviklede 3 patienter (0,6%) i TAC-armen og 3 patienter (0,6%) i FAC-armen kongestivt hjertesvigt i opfølgningsperioden. Ved afslutningen af opfølgningsperioden (faktisk median opfølgningstid på 10 år og 5 måneder) havde ingen patienter CHF i TAC-armen og en patient i TAC-armen døde af dilateret kardiomyopati, og det blev observeret at CHF fortsatte hos 1 patient (0,2%) i FAC-armen..

Hud og subkutane væv

I studiet TAX 316 blev alopeci, der fortsatte ind i opfølgningsperioden efter endt kemoterapi, rapporteret hos 687 ud af 744 TAC-patienter (92,3%) og hos 645 ud af 736 FAC-patienter (87,6%). Ved slutningen af opfølgningsperioden (faktisk median opfølgningstid var 8 år) blev alopeci fortsat observeret hos 29 TAC-patienter (3,9 %) og hos 16 FAC-patienter (2,42 %).

I studiet GEICAM9805 fortsatte alopeci, som forekom i løbet af behandlingsperioden, ind i opfølgningsperioden og blev fortsat observeret hos 49 patienter (9,2%) i TAC-armen og hos 35 patienter (6,7%) i FAC-armen. Alopeci relateret til forsøgsmedicinen forekom eller forværredes i løbet af opfølgningsperioden hos 42 patienter (7,9%) i TAC-armen og hos 30 patienter (5,8%) i FAC-armen. Ved afslutningen af opfølgningsperioden (median opfølgningstid på 10 år og 5 måneder) blev det observeret, at alopeci fortsatte hos 3 patienter (0,6%) i TAC-armen og hos 1 patient (0,2%) i FAC-armen.

Det reproduktive system og mammae

I studiet TAX316 forekom amenorré i løbet af behandlingsperioden og fortsatte ind i opfølgningsperioden efter afsluttet kemoterapi og blev rapporteret hos 202 af 744 TAC patienter (27,2 %) og hos 125 af 736 FAC patienter (17,0 %). Det blev observeret, at amenorré fortsatte ved

afslutningen af opfølgningsperioden (median opfølgningstid på 8 år) hos 121 af 744 TAC patienter (16,3 %) og hos 86 FAC patienter (11,7 %).

I studiet GEICAM9805 blev det observeret, at amenorré, som forekom i løbet af behandlingsperioden og fortsatte ind i opfølgningsperioden fortsat blev observeret hos 18 patienter (3,4%) i TAC-armen og hos 5 patienter (1,0%) i FAC-armen. Ved afslutningen af opfølgningsperioden (median opfølgningstid på 10 år og 5 måneder) blev det observeret, at amenorré fortsatte hos 7 patienter (1,3 %) i TAC-armen og hos 4 patienter (0,8 %) i FAC-armen.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

I studiet TAX 316 forekom perifert ødem under behandlingsperioden og fortsatte ind i opfølgningsperioden efter afslutningen af kemoterapi. Det blev observeret hos 119 af 744 TAC patienter (16,0 %) og hos 23 af 736 FAC patienter (3,1 %). Ved afslutningen af opfølgningsperioden (faktisk median opfølgningstid på 8 år) fortsatte perifert ødem hos 19 TAC patienter (2,6 %) og hos 4 FAC patienter (0,5 %).

I studiet TAX 316 forekom lymfødem i løbet af behandlingsperioden og fortsatte ind i opfølgningsperioden efter afsluttet kemoterapi og blev rapporteret hos 11 af 744 TAC patienter (1,5 %) og hos 1 af 736 FAC patienter (0,1 %). Ved afslutningen af opfølgningsperioden blev det observeret (median opfølgningstid på 8 år), at lymfødem fortsatte hos 6 TAC patienter (0,8 %) og hos 1 FAC patient.

I studiet TAX 316 forekom asteni i løbet af behandlingsperioden og fortsatte ind i opfølgningsperioden efter afsluttet kemoterapi og blev rapporteret hos 236 af 744 TAC patienter (31,7 %) og hos 180 af 736 FAC patienter (24,5 %). Ved afslutningen af opfølgningsperioden blev det observeret (median opfølgningstid på 8 år), at asteni fortsatte hos 29 TAC patienter (3,9 %) og hos 16 FAC patienter (2,2 %).

I studiet GEICAM 9805 blev det observeret, at perifert ødem, som forekom i løbet af behandlingsperioden, fortsatte ind i opfølgningsperioden hos 4 patienter (0,8 %) i TAC-armen og hos 2 patienter (0,4 %) i FAC-armen. Ved afslutningen af opfølgningsperioden (median opfølgningstid på 10 år og 5 måneder) havde ingen patienter (0 %) i TAC-armen perifert ødem og det blev observeret, at det fortsatte hos 1 patient (0,2 %) i FAC-armen.

Lymfødem, der forekom i behandlingsperioden, fortsatte i opfølgningsperioden hos 5 patienter (0,9 %) i TAC-armen og 2 patienter (0,4 %) i FAC-armen. I slutningen af opfølgningsperioden blev lymfødem observeret at være vedvarende hos 4 patienter (0,8 %) i TAC-armen og hos 1 patient (0,2 %) i FAC-armen. Asteni, som forekom i løbet af behandlingsperioden, fortsatte ind i opfølgningsperioden og blev fortsat observeret hos 12 patienter (2,3%) i TAC-armen og hos 4 patienter (0,8%) i FAC-armen. Ved afslutningen af opfølgningsperioden blev asteni observeret at være vedvarende hos 2 patienter (0,4 %) i TAC-armen og hos 2 patienter (0,4 %) i FAC-armen.

Akut leukæmi/myelodysplastisk syndrom

Efter 10 års opfølgning i TAX 316-studiet blev akut leukæmi rapporteret hos 3 ud af 744 TAC-patienter (0,4 %) og hos 1 ud af 736 FAC-patienter (0,1 %). En TAC patient (0,1 %) og 1 FAC patient (0,1 %) døde på grund af AML i løbet af opfølgningsperioden (median opfølgningstid på 8 år). Myelodysplastisk syndrom blev rapporteret hos 2 ud af 744 TAC-patienter (0,3 %) og hos 1 ud af 736 FAC-patienter (0,1 %).

Efter 10 års opfølgning i GEICAM9805-studiet forekom akut leukæmi hos 1 ud af 532 (0,2%) patienter i TAC-armen. Der blev ikke set nogen tilfælde i FAC-armen. Myelodysplastisk syndrom blev ikke diagnosticeret i nogen af behandlingsgrupperne.

Neutropeniske komplikationer

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

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

	Uden primær G-CSFprofylakse	Med primær G-CSFprofylakse
--	-----------------------------	----------------------------

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

Tabel over bivirkninger ved behandling af gastrisk adenokarcinom med Docetaxel 75 mg/m² i kombination med cisplatin og 5-fluoruracil

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-tarm-kanalen	Diarré (G3/4: 19,7 %); Kvalme (G3/4: 16 %); Stomatitis (G3/4: 23,7 %); Opkastning (G3/4: 14,3 %).	Konstipation (G3/4: 1,0 %); Gastrointestinale smerter (G3/4: 1,0 %); 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 %).	

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger ved behandling af gastrisk adenokarcinom med DOCETAXEL 75 mg/m² i kombination med cisplatin og 5-fluoruracil:

Blod og lymfesystem

Febril neutropeni og neutropenisk infektion forekom hos henholdsvis 17,2 % og 13,5 % af patienterne, uanset anvendelse af G-CSF. G-CSF blev anvendt som sekundær profylakse hos 19,3 % af patienterne (10,7 % af 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).

Tabel over bivirkninger ved behandling af hoved- og halskræft med Docetaxel 75 mg/m² i kombination med cisplatin

- Induktionskemoterapi 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 uspecifiserede 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		Iskæmisk hjertesygdom (G3/4: 1,7 %)	Arytmi (G3/4: 0,6 %)
Vaskulære sygdomme		Venesygdomme (G3/4: 0,6 %)	
Mave-tarm-kanalen	Kvalme (G3/4: 0,6 %); Stomatitis (G3/4: 4,0 %); Diarré (G3/4: 2,9 %); Opkastning (G3/4: 0,6 %)	Konstipation; Øsofagitis/dysfagi/ odynofagi (G3/4: 0,6 %); 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	

- Induktionskemoterapi 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		Øget lakrimation	Konjunktivitis
Øre og labyrint	Nedsat hørelse (G3/4: 1,2 %)		
Hjerte		Arytmi (G3/4: 2,0 %)	Iskæmisk hjertesygdom
Vaskulære sygdomme			Venesygdomme
Mave-tarm-kanalen	Kvalme (G3/4: 13,9 %); Stomatitis (G3/4: 20,7 %); Opkastning (G3/4: 8,4 %); Diarré (G3/4: 6,8 %); 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 uspecifiserede tumorer (inkl. cyster og polypper)

Andre primære maligniteter (hyppighed ikke kendt), herunder non-Hodgkin lymfom, er blevet rapporteret, når docetaxel blev givet i kombination med andre anticancer behandlinger, der vides at være forbundet med andre primære maligniteter. Akut myeloid leukæmi og myelodysplastisk syndrom er blevet rapporteret (hyppighed ikke almindelig) i pivotale kliniske studier med brystkræft med TAC-regime.

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 multiorgansvigt.

Immunsystemet

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

Overfølsomhedsreaktioner (hyppighed ikke kendt) er rapporteret for docetaxel hos patienter, der tidligere har haft overfølsomhedsreaktioner overfor paclitaxel.

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 overfølsomhedsreaktioner. 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. Tilfælde af cystoidt makulaødem (CMO) er blevet rapporteret hos patienter behandlet med docetaxel.

Øre og labyrint

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

Hjerte

Sjældne tilfælde af myokardieinfarkt er rapporteret.

Ventrikulær arytmi inklusive ventrikulær takykardi (hyppighed ikke kendt), undertiden dødelig, er rapporteret hos patienter behandlet med docetaxel i kombinationsregimer, herunder doxorubicin, 5-fluorouracil og / eller cyclofosfamid.

Vaskulære sygdomme

Venøse tromboemboliske tilfælde er sjældent rapporteret.

Luftveje, thorax og mediastinum

Akut respiratorisk åndedrætsbesvær og tilfælde af interstitial pneumoni/ pneumonitis, interstitiel lungesygdom, pulmonar fibrose og respirationssvigt, sommetider letale, er rapporteret sjældent. Der er rapporter om sjældne tilfælde af strålingspneumonitis hos patienter, som modtog samtidig strålebehandling.

Mave-tarmkanalen

Der er rapporteret sjældne tilfælde af enterocolitis, herunder colitis, iskæmisk colitis og neutropenisk enterocolitis med en potentielt dødelig udgang (hyppighed ikke kendt).

Der er rapporter om sjældne forekomst af dehydrering som en konsekvens af gastrointestinale lidelser, herunder enterocolitis og gastrointestinal perforation.

Der er rapporter om sjældne tilfælde af ileus og intestinal obstruktion.

Lever og galdeveje

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

Hud og subkutane væv

Med docetaxel er der rapporteret tilfælde af kutan lupus erythematosus, bulløst udslæt, såsom erythema multiforme og alvorlige kutane bivirkninger såsom Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og akut generaliseret eksantematøs pustulose. Ved behandling med docetaxel er der rapporteret om sclerodermi-lignende forandringer, som ofte går forud for perifer lymfødem. Tilfælde af permanent alopeci (hyppighed ikke kendt) er rapporteret.

Nyre og urinveje

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

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Der er sjældne rapporter om radiation recall-fænomen.

Recall-reaktion på injektionsstedet (tilbagefald af hudreaktion på et sted med tidligere ekstravasation efter administration af docetaxel på et andet sted) er observeret på stedet for tidligere ekstravasation (hyppighed ikke kendt).

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

Metabolisme og ernæring

Tilfælde af elektrolytforstyrrelser er rapporteret. Der er rapporteret tilfælde af hyponatriæmi, typisk forbundet med dehydrering, opkastning og pneumoni. Hypokaliæmi, hypomagnesiæmi og hypocalcæmi er observeret, sædvanligvis i forbindelse med lidelser i mave-tarmkanalen og især med diarré. Tumorlysesyndrom, potentielt dødeligt, er blevet rapporteret (hyppighed ikke kendt).

Sygdomme i bevægeapparatet

Myositis er blevet rapporteret med docetaxel (hyppighed ikke kendt).

Indberetning af formodede bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Der er få rapporter om overdosering. Der er ingen kendt antidot til overdosering med docetaxel. I tilfælde af en overdosis skal patienten indlægges på 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

Virkningsmekanisme

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.

Farmakodynamisk virkning

Docetaxel fandtes *in vitro* at være cytotoxisk over for forskellige murine og humane tumorcellelinjer samt over for humane tumorceller fra frisk udtagne humane tumorer 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 antitumoraktivitet over for fremskredne murine og transplanterede humane tumorer.

Kliniske virkning og sikkerhed

Brystkræft

Docetaxel i kombination med doxorubicin og cyclofosfamid: Adjuverende behandling

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

Data fra et multicenter åbent randomiseret studium 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 1.491 patienter randomiseret til enten at få enten docetaxel 75 mg/m² administreret en time efter doxorubicin 50 mg/m² og cyclofosfamid 500 mg/m² (TAC arm), eller doxorubicin 50 mg/m², fulgt af fluoruracil 500 mg/m² og cyclofosfamid 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 progesteronreceptorer 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. Der blev udført to interim-analyser og en endelig analyse. Den første interim-analyse var planlagt til 3 år efter datoen, hvor halvdelen af tilmeldingerne til studiet var nået. Den anden interim-analyse blev udført efter optagelse af i alt 400 sygdoms-fri overlevelser (DSF), hvilket førte til en median-opfølgningstid på 55 måneder. Den endelige analyse blev udført, da alle patienter havde nået deres 10 års opfølgningsbesøg (medmindre de havde en DFS eller udgik tidligere fra opfølgning). DFS var det primære effekt-endepunkt, og total overlevelse (OS) var det sekundære effekt-endepunkt.

Der blev udført en endelig analyse med en aktuel median opfølgning på 96 måneder. Der blev vist signifikant længere sygdoms-fri overlevelse i TAC-armen end FAC-armen. Forekomsten af tilbagefald ved 10 år var reduceret hos de patienter som fik TAC, sammenlignet med dem, som fik FAC (henholdsvis 39 % *versus* 45 %). Det betyder en absolut risikoreduktion på 6 % ($p = 0,001$). Total overlevelse ved 10 år var også signifikant forøget med TAC i forhold til FAC (henholdsvis 76 % *versus* 69 %). Det betyder en absolut risikoreduktion for død på 7 % ($p = 0,002$). Da fordelene hos patienter med 4+ lymfeknuder ikke var statistisk signifikant for DFS og OS, blev den positive benefit/risk fordeling for TAC hos patienter med 4+ lymfeknuder ikke helt demonstreret ved den endelige analyse.

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

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

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

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

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

Data fra et multicenter, åbent, randomiseret forsøg støtter anvendelsen af Docetaxel Teva 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 Teva 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 Teva 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.

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

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

Ved den mediane opfølgningsperiode på 77 måneder var den totale overlevelse (OS) længere i TAC-armen, hvor TAC-behandlede patienter havde 24 % lavere risiko for død sammenlignet med

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

Ved den mediane opfølgingsperiode på 10 år og 5 måneder havde TAC-behandlede patienter en 9 % lavere risiko for død sammenlignet med FAC-behandlede patienter (hazard ratio = 0,91; 95 % CI (0,63-1,32)). Overlevelsesprocenten var 93,7 % i TAC-armen og 91,4 % i FAC-armen ved tidspunktet for 8-års opfølgning, og 91,3 % i TAC-armen og 89 % i FAC-armen ved tidspunktet for 10-års opfølgning.

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

Undergrupper af TAC-behandlede patienter efter prospektivt definerede betydningsfulde prognostiske faktorer blev analyseret i den primære analyse (ved median opfølgingsperiode på 77 måneder) (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
Hormonal receptorstatus			
Negativ	195	0,7	0,45-1,1
Positiv	344	0,62	0,4-0,97
Tumorstørrelse			
≤2 cm	285	0,69	0,43-1,1
>2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Histologisk grad			
Grad 1 (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	FAC	Hazard ratio (TAC/FAC)	
Undergruppe	(n=539)	(n=521)	(95 % CI)	p-værdi
Opfylder relative indication 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.

Docetaxel 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 anthracyklin 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 hjerteinsufficiens).

Hos de patienter, der tidligere havde fået behandling med anthracyklin uden effekt, blev docetaxel sammenlignet med kombinationsbehandling med mitomycin C og vinblastin (12 mg/m² hver 6. uge og 6 mg/m² hver 3. uge). Docetaxel øgede responsraten (33 % 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 antracyklin. 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 mediantiden til progression (24,6 uger vs. 15,6 uger; $p < 0,01$) og medianoverlevelse (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 docetaxel monoterapi (55,4 %) sammenlignet med paclitaxel (23,0 %).

Docetaxel 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 cyclofosamid (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 arm i forhold til 46,5 % (95 % CI : 39,8 – 53,2) i AC armen.

I dette studie 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: Hjertheinsufficiens (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 (hjertheinsufficiens) og 14 patienter i AC-armen (1 på grund af septisk shock og 3 på grund af hjertheinsufficiens).

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 anthracyklinbaseret adjuverende kemoterapi. Docetaxel + trastuzumab var effektivt til patienterne, uanset om de havde fået adjuverende anthracyklin eller ikke. Den primære testmetode, som blev anvendt til at bestemme HER2-positivitet i dette pivotalstudie var immunohistokemi (IHC). En mindre del af patienterne blev testet ved hjælp af fluoroscence in situ hybridization (FISH). I dette studie havde 87 % af patienterne sygdom, som var IHC 3+, og 95 % af de inkluderede patienter havde sygdom, som var IHC3+ og/eller patienterne var FISH-positive. Resultaterne af effekten er opsummeret i den følgende tabel:

Parameter	Docetaxel plus trastuzumab ¹ n=92	Docetaxel ¹ n=94
Responstrate (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 ² (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 anthracyklin, har været uden effekt. I dette kliniske studie randomiseredes 255 patienter til behandling med docetaxel (75 mg/m² som en 1-times intravenøs infusion hver 3. uge) og capecitabin (1.250 mg/m² to gange 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 docetaxel + 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 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

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

Overlevelsesdata, median progressionstid og responsrater for studiets 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 responsrate (%):	31,6	24,5	Behandlingsforskel: 7,1 % [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 Karnofskys performance status. Resultater på disse endepunkter understøttede de primære endepunkt-resultater.

For docetaxel /Carboplatin-kombinationen kunne der hverken bevises ækvivalent eller non-inferior effekt sammenlignet med referencebehandlingskombinationens VCis.

Prostatakræft

Metastatisk kastrationsresistent prostatakræft

Sikkerheden og effekten af docetaxel i kombination med prednison eller prednisolon hos patienter med metastatisk kastrationsresistent prostatakræft blev undersøgt i et randomiseret multicenter fase III-studie (TAX 327). I alt 1006 patienter med KPS \geq 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.
- Mitoxantron 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 mitoxantron. Stigningen i overlevelse set i armen med ugentlig docetaxel var ikke statistisk signifikant sammenlignet med mitoxantron-kontrolarmen. Effektopendepunkter for docetaxel-armene *versus* kontrolarmen er vist i nedenstående tabel:

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

Metastatisk hormonfølsom prostatakræft

STAMPEDE studie

Sikkerheden og effekten af docetaxel administreret samtidig med standardpleje (androgen deprivationsbehandling) hos patienter med højrisiko lokalt avanceret eller metastatisk hormonfølsom prostatakræft, blev evalueret i et randomiseret multicenter, multiarm, multi-stage (MAMS) studie, med et gnidningsfrist fase II/III design (STAMPEDE- MRC PR08). I alt blev 1776 mandlige patienter tildelt behandlingsarmen af interesse:

- Standardpleje + docetaxel 75 mg/m², administreret hver 3. uge i 6 perioder
- Standardpleje alene

Docetaxel behandlingen blev administreret i kombination med predison eller prednisolon 5 mg 2 gange dagligt kontinuerligt.

Blandt de 1776 randomiserede patienter, havde 1086 (61 %), metastatisk sygdom, 362 var randomiseret til docetaxel i kombination med standardpleje, 724 modtog standardpleje alene.

Hos disse metastatiske prostatakræft patienter, var medianen for den samlede overlevelse signifikant længere i den docetaxel behandlede gruppe i forhold til standardpleje alene gruppen. Den samlede median overlevelse var 19 måneder længere med tilføjelse af docetaxel til standardplejen (HR = 0,76, 95 % CI = 0,62 -0,92 p = 0,005).

Effekten af docetaxel-armen versus kontrol-armen hos metastatiske prostatakræft patienter er opsummeret i nedenstående tabel:

Effekten af docetaxel i kombination med prednison eller prednisolon og standardpleje til behandling af patienter med metastatisk hormonfølsom prostatakræft (STAMPEDE)

Endepunkt	Docetaxel+standardpleje	Standardpleje alene
Antallet af metastatiske prostatakræft patienter	362	724
Median samlede overlevelse (måneder)	62	43
95 % CI	51-73	40-48
Justeret hazard ratio	0,76	
95 % CI	(0,62-0,92)	
p-værdi ^a	0,005	
Fejlfri overlevelse ^b		
Median (måneder)	20,4	12
95 % CI	16,8-25,2	9,6-12
Justeret hazard ratio	0,66	
95 % CI	(0,57-0,76)	
p-værdi ^a	< 0,001	

^ap-værdien er beregnet ud fra likelihood ratio test og justeret for alle stratificeringsfaktorer (undertagen center og planlagt hormonbehandling) og stratificeret efter forsøgsperiode.

^bFejlfri overlevelse: tiden fra randomiseringen til første bevis for mindst et af: biokemisk svigt (defineret som en stigning i PSA på 50 % over inden-24-ugers nadir og over 4 ng/ml og bekræftet ved omtest eller behandling); progression enten lokalt, i lymfeknuder eller i fjerne metastaser, skeletrelateret begivenhed; eller død af prostatakræft.

Sikkerheden og effekten af docetaxel administreret i begyndelsen af androgen deprivationsbehandling hos patienter med metastatisk hormonfølsom prostatakkræft blev evalueret i et randomiseret fase III multicenter studie (CHAARTED). I alt blev 790 mandlige patienter tildelt til de 2 behandlingsgrupper.

- androgen deprivationsbehandling + docetaxel 75 mg/m² i begyndelsen af androgen deprivationsbehandlingen, administreret hver 3. uge i 6 perioder
- androgen deprivationsbehandling alene

Den median samlede overlevelse var signifikant længere i den docetaxel behandlede gruppen i forhold til androgen deprivationsbehandlede gruppen, den samlede median overlevelse var 13,6 måneder længere, med tilføjelse af docetaxel til androgen deprivationsbehandlingen (hazard ratio (HR) = 0,61, 95 % konfidens interval (CI) = 0,47-0,80, p = 0,0003).

Effekten af docetaxel-armen versus kontrol-armen er opsummeret i nedenstående tabel:

Effekten af docetaxel og androgen deprivationsbehandling i behandlingen af patienter med metastatisk hormonfølsom prostatakkræft (CHAARTED)

Endepunkt	Docetaxel + androgen deprivationsbehandling	androgen deprivationsbehandling alene
Antal patienter	397	393
Samlet median overlevelse (måneder)		
Alle patienter	57,6	44,0
95 % CI	49,1-72,8	34,4-49,1
Justeret hazard ratio	0,61	--
95 % CI	(0,47-0,80)	--
p-værdi ^a	0,0003	--
Progressionfri overlevelse		
Median (måneder)	19,8	11,6
95 % CI	16,7-22,8	10,8-14,3
Justeret hazard ratio	0,60	--
95 % CI	0,51-0,72	--
p-værdi [*]	P<0,0001	--
PSA respons ^{**} ved 6 måneder – N(%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p-værdi ^{a*}	<0,0001	--
PSA respons ^{**} ved 12 måneder – N(%)	110 (27,7)	66 (16,8)
p-værdi ^{a*}	<0,0001	--
Tid til kastrationsresistent prostatakkræft ^b		
Median (måneder)	20,2	11,7
95 % CI	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Justeret hazard ratio	0,61	--
95 % CI	(0,51-0,72)	--
p-værdi ^{a*}	<0,0001	--
Tid til klinisk progression ^c		
Median (måneder)	33,0	19,8
95 % CI	(27,3-41,2)	(17,9-22,8)
Justeret hazard ratio	0,61	--
95 % CI	(0,50-0,75)	--
p-værdi ^{a*}	<0,0001	--

^a Tid til hændelsesvariabler: stratificeret log-rank test.

Responseratio variabler: Fisher's Exact test

* p-værdi for beskrivende formål

****PSA response:** Prostata-specifik antigen respons: PSA niveau <0,2 ng/ml målte to på hinanden følgende målinger med mindst 4 ugers mellemrum.

^bTid til kastrationsresistent prostatakræft = tiden fra randomisering til PSA progression eller klinisk progression (dvs. øget symptomatisk knoglemetastaser, progression pr. Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) kriterier, eller klinisk forværring grundet kræft pr. Investigator's opinion), alt efter hvad der forekom først.

^cTid til klinisk progression = tiden fra randomisering til klinisk progression (dvs. øget symptomatisk knoglemetastaser, progression ifølge (RECIST) kriterier, eller klinisk forværring grundet kræft pr. Investigator's opinion).

Gastrisk adenocarcinom

Et multicenter, åbent, randomiseret studie har evalueret sikkerhed og effekt af docetaxel til behandling af patienter med metastatisk gastrisk adenocarcinom, inklusive adenocarcinom af den gastroesofageale 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-fluoruracil (F) (750 mg/m² pr. dag i 5 dage), eller cisplatin (100 mg/m² på dag 1) og 5-fluoruracil (1.000 mg/m² pr. dag i 5 dage). Behandlings-cyklus var på 3 uger for TCF-armen og 4 uger for CF-armen.

Median-antallet af cyklusser administreret pr. patient var 6 (med et interval på 1-16) for TCF-armen sammenlignet med 4 (med et interval på 1-12) for CF-armen. 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 %. Effektræsultater 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)	1,473 (1,189-1,825)	
*p-værdi	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)	1,293 (1,041-1,606)	
*p-værdi	0,0201	
Response rate i alt (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 opfølgning.

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

- Induktionskemoterapi efterfulgt af strålebehandling (TAX 323)

Sikkerheden og effekten af docetaxel i den indledende behandling af patienter med pladecellecarcinom i hovedet og halsen (SCCHN) blev evalueret i et fase III, multicenter, åbent, randomiseret studie (TAX323). I dette studie 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 (T) 75 mg/m² efterfulgt af cisplatin (P) 75 mg/m² efterfulgt af 5-fluoruracil (F) 750 mg/m² 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 bidimensionelt målte tumorstørrelse) efter 2 cyklusser. Ved slutningen af kemoterapi fik patienter, hvis sygdomstilstand ikke var forværret, strålebehandling i 7 uger med et interval på mindst 4 uger og maksimalt 7 uger, udført efter fastlagte retningslinjer (TPF/RT). I sammenligningsarmen af studiet fik patienterne cisplatin (P) 100 mg/m² efterfulgt af 5-fluoruracil (F) 1000 mg/m² 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 (≥ 25 % reduktion i den bidimensionelt målte tumorstørrelse). Efter endt kemoterapi, med et minimuminterval på 4 uger og et maksimuminterval på 7 uger, blev de patienter, hvis sygdom ikke forværredes, strålebehandlet (RT) i 7 uger i henhold til de fastlagte retningslinjer (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 dette studie, 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 overlevelse i alt: 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 progressionsfri 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 i alt til kemoterapi (%) (95 % CI)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
***p-værdi	0,006	

Bedste respons i alt 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 fordelparametre

Statusskalaen for hoved- og hals-underskalaer (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.

• Induktionskemoterapi 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-fluoruracil (F) 1.000 mg/m²/dag fra dag 1 til dag 4. Disse cyklusser blev gentaget hver 3. uge i 3 cyklusser. Patienter uden forværret sygdom skulle modtage kemostråleterapi (CRT) ifølge protokollen (TPF/CRT). Patienter i sammenligningsarmen 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-fluoruracil (F) 1.000 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 induktionskemoterapi 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 (log-rank 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; log-rank 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 PFS (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 i alt (CR + PR) på kemoterapi (%) (95 % CI) ***p-værdi	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
	0,070	
Bedste respons i alt (CR + PR) på studiebehandling [kemoterapi +/- strålebehandling] (%) (95 % CI) ***p-værdi	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
	0,209	

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

* Ujusteret log-rank test

** Ujusteret log-rank test, ikke justeret efter multipel sammenligning

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

NA: Ikke relevant (Not Applicable)

Pædiatrisk population

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Fase I-studier har undersøgt docetaxels farmakokinetiske egenskaber hos kræftpatienter efter indgift af 20-115 mg/m². Docetaxels kinetiske profil er 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.

Distribution

Efter administration af docetaxel 100 mg/m² givet som infusion over 1 time, fandtes den gennemsnitlige maksimale plasmakonzentration at være 3,7 mg/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 mere end 95 %.

Elimination

Der er gennemført et studie med ¹⁴C-mærket docetaxel på 3 kræftpatienter. Docetaxel blev elimineret både i urin og fæces efter cytochrom P-450-medieret oxidativ metabolisme af tert-butylestergruppen. Inden for 7 dage udgjorde ekskretion i urin og fæces henholdsvis 6 % og 75 % af radioaktiviteten. Ca. 80 % af radioaktiviteten i fæces er udskilt efter 48 timer i form af en større inaktiv og tre mindre inaktive metabolitter samt meget lave koncentrationer af uomdannet lægemiddel.

Specielle populationer

Alder og køn

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

Nedsat leverfunktion

Hos et beskedent antal patienter (n = 23) med en klinisk kemi, der tydede på en let til moderat nedsat leverfunktion (ALAT og ASAT ≥ 1,5 gange øvre normalværdi og basisk fosfatase ≥ 2,5 gange øvre normalværdi), var clearance nedsat med gennemsnitlig 27 % (se pkt. 4.2).

Væskeretention

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

Kombinationsbehandling

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

Capecitabin

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

Cisplatin

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

Cisplatin og 5-fluorouracil

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

Prednison og dexamethason

Prednison's virkning på farmakokinetikken for docetaxel administreret med standard dexamethason-præmedicinering er undersøgt hos 42 patienter.

Prednison

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 genmutationsassay. Disse resultater er i overensstemmelse med docetaxels farmakologiske aktivitet.

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Koncentrat i hætteglas

Polysorbat 80

Ethanol, vandfri

Solvens i hætteglas

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

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

6.3 Opbevaringstid

- 18 måneder.
- Præmix-opløsning: Kemisk og fysisk stabilitet under brug er påvist i 8 timer ved opbevaring enten mellem 2 °C og 8 °C eller ved stuetemperatur (under 25 °C). Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -betingelser før brug brugerens ansvar og vil normalt ikke overskride 24 timer ved 2 °C til 8 °C, medmindre fortynding har fundet sted under kontrollerede og godkendte aseptiske forhold.
- Infusionsopløsning: Kemisk og fysisk stabilitet under brug er påvist i 4 timer ved stuetemperatur (under 25 °C). Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -betingelser før brug brugerens ansvar og vil normalt ikke overskride 24 timer ved 2 °C til 8 °C, medmindre fortynding har fundet sted under kontrollerede og godkendte aseptiske forhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C Må ikke fryses.

Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod lys.

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

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hver æske indeholder:

- Et hætteglas med koncentrat
- Et hætteglas med solvens

- Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning hætteglas
6 ml klart Type I-hætteglas med en brombutylgummiprop og en afrivningshætte.

Hætteglasset indeholder 0,72 ml af en opløsning af docetaxel i polysorbat 80 med en koncentration på 27,73 mg/ml (påfyldningsvolumen: 24,4 mg/0,88 ml). Dette påfyldningsvolumen er blevet fastlagt under udvikling af docetaxel for at kompensere for væsketab ved fremstilling af præmixen. Dette tab skyldes skumdannelse, væske, der klæber til siderne af glasset, og et restvolumen, som ikke kan udtages. Dette overskud sikrer, at der efter fortynding med hele indholdet i det medfølgende hætteglas med solvens til docetaxel kan udtages et præmixvolumen på mindst 2 ml, som indeholder 10 mg/ml docetaxel, hvilket svarer til den mængde, der er angivet på pakningen med 20 mg/0,72 ml pr. hætteglas.

Hætteglas med solvens

6 ml klart Type I-hætteglas med brombutylgummiprop og en afrivningshætte.

Hætteglasset indeholder 1,28 ml vand til injektionsvæsker (påfyldningsvolumen 1,71 ml). Tilsætning af hele indholdet i hætteglasset med solvens til indholdet i hætteglasset med Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml, koncentrat til infusionsvæske, opløsning, sikrer en præmixkoncentration på 10 mg/ml docetaxel.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

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

Hvis Docetaxel Teva-infusionskoncentrat, præmix-opløsning eller infusionsvæske skulle komme på huden, så vask omgående og grundigt med sæbe og vand. Hvis Docetaxel-infusionskoncentrat, præmix-opløsning eller infusionsvæske skulle komme i kontakt med slimhinderne, så vask omgående og grundigt med vand.

Tilberedning til intravenøs administration

a) Tilberedning af Docetaxel Teva præmix (10 mg docetaxel/ml)

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

Med en sprøjte udtages hele indholdet aseptisk fra hætteglasset med opløsningsmiddel til Docetaxel Teva ved at holde hætteglasset på skrå.

Injicer hele indholdet af sprøjten i det tilsvarende hætteglas med Docetaxel Teva.

Fjern sprøjten og bland miksturen manuelt ved at vende hætteglasset gentagne gange i mindst 45 sekunder. Må ikke rystes.

Lad hætteglasset med præmix stå i stuetemperatur (under 25 °C) i 5 minutter og kontroller så, at opløsningen nu er homogen og klar. (Skumdannelse er normalt, selv efter 5 minutter på grund af polysorbat 80 i opløsningen).

Præmixen indeholder 10 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).

b) Tilberedning af infusionsvæsken

Det kan være nødvendigt at anvende mere end et hætteglas præmix for at opnå den dosis, der er nødvendig til patienten. I henhold til den beregnede dosis udtrykt i mg udtages det tilsvarende

volumen præmix indeholdende 10 mg/ml docetaxel aseptisk med en gradueret sprøjte. For eksempel skal der til en beregnet dosis på 140 mg udtages 14 ml præmix.

Injicer derefter den beregnede mængde præmix i en 250 ml ikke-PVC-infusionspose eller -flaske med enten 5 % glucoseinfusionsvæske eller natriumchloridinfusionsvæske 9 mg/ml (0,9 %).

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.

Infusionsvæsken og præmix opblandes ved manuel rotation af infusionsposen.

Docetaxel Teva-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.

Som ved alle andre parenterale produkter, skal både Docetaxel Teva-præmix og -infusionsvæske kontrolleres for uklarheder, og opløsninger med udfældning skal i givet fald kasseres.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf bør destrueres i overensstemmelse med lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/611/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 26. januar 2010
Dato for seneste fornyelse: 14 juli 2014

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml koncentrat og solvens til infusionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert Docetaxel Teva koncentrat indeholder 80 mg/2.88 ml docetaxel. En ml koncentrat indeholder 27,73 mg docetaxel.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hvert hætteglas med koncentrat indeholder vandfri ethanol 25,1 % (w/w) vandfri ethanol (723 mg af vandfri ethanol).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat og solvens til infusionsvæske, opløsning.

Koncentratet er en klar viskøs, gul til gulbrun opløsning.

Solvensen er en farveløs opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Brystkræft

Docetaxel Teva i kombination med doxorubicin og cyclofosfamid 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).

Docetaxel Teva 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.

Docetaxel Teva monoterapi er indiceret til behandling af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft efter behandlingssvigt af cytotoxisk terapi. I tidligere kemoterapi skal anthracyklin eller et alkylende stof have været anvendt.

Docetaxel Teva 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.

Docetaxel Teva 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 anthracyklin.

Ikke-småcellet lungekræft

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

Docetaxel Teva 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

Docetaxel Teva i kombination med prednison eller prednisolon er indiceret til behandling af patienter med metastatisk kastrationsresistent prostatakræft.

Docetaxel Teva i kombination med androgen deprivationsbehandling, med eller uden prednison eller prednisolon, er indiceret til behandling af patienter med metastatisk hormonfølsom prostatakræft.

Gastrisk adenocarcinom

Docetaxel Teva i kombination med cisplatin og 5-fluoruracil 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

Docetaxel Teva i kombination med cisplatin og 5-fluoruracil er indiceret til indledende behandling af patienter med 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).

Dosering

Medmindre det er kontraindiceret, kan der til brystkræft, ikke-småcellet lungekræft, gastrisk samt hoved- og halskræft gives et peroralt kortikosteroid som præmedicinering, eksempelvis dexamethason 16 mg pr. dag (f.eks. 8 mg 2 gange daglig). Præmedicineringen gives i 3 dage startende 1 dag før docetaxel-administration (se pkt. 4.4).

Ved metastatisk kastrationsresistent 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).

Ved metastatisk hormonfølsom prostatakræft, er det anbefalede præmedicineringsregime, uanset samtidig anvendelse af prednison eller prednisolon, oral dexamethason 8 mg 12 timer, 3 timer og 1 time før docetaxel-infusion (se pkt. 4.4).

G-CSF (granulocytkoloni-stimulerende faktor) kan anvendes profylaktisk for at formindske risikoen for hæmatologisk toksicitet.

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

Brystkræft

Den anbefalede docetaxel-dosis til adjuverende behandling af operabel lymfeknude-positiv brystkræft og lymfeknude-negativ brystkræft er 75 mg/m² hver 3. uge i 6 perioder, administreret 1 time efter doxorubicin 50 mg/m² og cyclofosamid 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 pivotalstudiet blev den initiale docetaxel-infusion givet dagen efter den første dosis trastuzumab. Den efterfølgende docetaxel-dosis blev givet umiddelbart efter ophør af trastuzumab-infusionen, hvis trastuzumab-infusionen var veltolereret. Vedrørende trastuzumab-dosis og -administration, se produktresumé for trastuzumab.

I kombination med capecitabin er den anbefalede docetaxel-dosis 75 mg/m² hver 3. uge kombineret med capecitabin 1.250 mg/m² to gange daglig (inden for 30 minutter efter et måltid) i 2 uger efterfulgt af en uges pause. For beregning af capecitabin-dosis i overensstemmelse med legemsoverflade, se capecitabin-produktresuméet.

Ikke-småcellet lungekræft

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

Prostatakræft

Metastatisk kastrationsresistent prostatakræft

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

Metastatisk hormonfølsom prostatakræft

Den anbefalede dosis af docetaxel er 75 mg/m² hver 3. uge i 6 perioder. Prednison eller prednisolon 5 mg 2 gange dagligt kan gives kontinuerligt.

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

Hoved- og halskræft

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

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

For modifikationer af doser af cisplatin og 5-fluoruracil: Se tilsvarende produktresumé.

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

Hos patienter med en initialdosis på 75 mg/m² i kombination med cisplatin med en minimum blodpladeværdi under den tidligere behandlingsrunde på < 25000 celler/mm³ eller hos patienter, der får febril neutropeni eller hos patienter, med alvorlig, ikke-hæmatologisk toksicitet, bør docetaxel-dosis reduceres til 65 mg/m² i de følgende behandlingsrunder. For cisplatin-dosisjustering se tilsvarende produktresumé.

I kombination med capecitabin

- For capecitabin dosisjusteringer, 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 dosisjusteringer for trastuzumab: Se produktresuméet for trastuzumab.

I kombination med cisplatin og 5-fluoruracil

Docetaxel-dosis bør reduceres fra 75 til 60 mg/m², hvis der trods anvendelse af G-CSF opstår febril neutropeni, prolongeret neutropeni 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-fluoruracil (5-FU):

Toksicitet	Dosisjustering
Diarré grad 3	Første episode: Reducer 5-FU-dosis med 20 % Anden episode: Reducer så docetaxel-dosis med 20 %
Diarré grad 4	Første episode: Reducer docetaxel- og 5-FU-dosis med 20 %

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

For cisplatin- og 5-fluoruracil-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-fluoruracil til behandling af patienter med gastrisk adenocarcinom ekskluderede pivotalstudiet patienter med ALAT og/eller ASAT > 1,5 gange øvre normalværdi associeret med alkalisk fosfatase > 2,5 x øvre normalværdi, og bilirubin > 1 x øvre normalværdi. 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

Docetaxel Teva 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 Docetaxel Teva i den pædiatriske population til indikationerne brystkræft, ikke-småcellet lungekræft, prostatakrcæft, 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)

Administration

For instruktioner om forberedelse og administration af lægemidlet, se pkt. 6.6.

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 pr. dag i 3 dage (f.eks. 8 mg 2 gange daglig). Præmedicineringsen påbegyndes dagen inden infusion med docetaxel. Dette kan nedsætte forekomst og sværhedsgrad af væskeretention og sværhedsgraden af overfølsomhedsreaktioner. Til prostatakkræft er præmedicineringsen oral dexamethason 8 mg, 12 timer, 3 timer og 1 time før docetaxel-infusionen (se pkt. 4.2).

Hæmatologi

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

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

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

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

Gastrointestinale reaktioner

Forsigtighed anbefales hos patienter med neutropeni, især ved risiko for udvikling af gastrointestinale komplikationer. Selvom et flertal af tilfældene opstod under den første eller anden behandlingsrunde med docetaxel kunne enterocolitis opstå når som helst, og medføre død så tidligt som på den første dag tilstanden indtrådte. Patienter bør overvåges nøje for tidlige tegn på alvorlig gastrointestinal toksicitet (se pkt. 4.2, 4.4 Hæmatologi og 4.8).

Overfølsomhedsreaktioner

Patienter bør observeres nøje med henblik på overfølsomhedsreaktioner specielt under første og anden infusion. Der kan opstå overfølsomhedsreaktioner inden for få minutter efter infusion af docetaxel er påbegyndt. Der bør derfor være adgang til behandling af hypotension og bronkospasmer. Ved lette symptomer på overfølsomhed såsom lokal rødme eller lokaliserede kutane reaktioner, er det ikke nødvendigt at afbryde behandlingen. Derimod kræver svære overfølsomhedsreaktioner såsom svær hypotension, bronkospasme eller generaliseret udslæt/erytem øjeblikkelig afbrydelse af docetaxel-infusion og passende terapi. Patienter, som har udviklet svære overfølsomhedsreaktioner, bør ikke genbehandles med docetaxel. Patienter, som tidligere har haft en overfølsomhedsreaktion overfor paclitaxel kan være i risiko for at udvikle overfølsomhedsreaktion overfor docetaxel, inklusive mere alvorlige overfølsomhedsreaktioner. Disse patienter skal monitoreres tæt ved initiering af docetaxelbehandling.

Kutane reaktioner

Der er observeret lokaliseret erytem 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).

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs) så som Stevens-Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) er blevet rapporteret i forbindelse med docetaxel behandling. Patienter skal informeres om tegn og symptomer for alvorlige hud manifestationer og monitoreres tæt. Hvis der ses tegn og symptomer, der tyder på disse reaktioner, bør seponering af docetaxel overvejes.

Væskeretention

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

Respirationssygdomme

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

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

Patienter med nedsat leverfunktion

Hos patienter, der behandles med docetaxel som enkeltstof i dosis på 100 mg/m², som har en serum-transaminase-værdi (ALAT og/eller ASAT) på mere end 1,5 gange den øvre normalværdi samtidig med, at de serum-basiske fosfataseværdier overstiger den øvre normalværdi 2,5 gange, er der en større risiko for udvikling af alvorlige bivirkninger, såsom toksisk dødsfald inklusive sepsis og maveblødning, som kan blive fatal, febril neutropeni, infektioner, trombocytopeni, stomatitis og asteni. Derfor er den anbefalede dosis docetaxel 75mg/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 ASAT/ALAT på > 3,5 gange øvre normalværdi og samtidig forhøjelse af basisk fosfatase på > 6 gange øvre normalværdi, kan det ikke anbefales at reducere dosis. I sådanne tilfælde bør docetaxel kun anvendes på tvingende indikation. I kombinationsbehandling med cisplatin og 5-fluoruracil til behandling af patienter med gastrisk adenocarcinom ekskluderede det kliniske pivotalstudie patienter med ALAT og/eller ASAT > 1,5 gange øvre normalværdi associeret med alkalisk fosfatase > 2,5 gange øvre normalværdi, og bilirubin > 1 gange øvre normalværdi. 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 begrænsede 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).

Hjertetoksicitet

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

Patienter, der er kandidater til behandling med docetaxel i kombination med trastuzumab, bør få foretaget rutinemæssige herteundersøgelser. Hjerterfunktionen bør yderligere monitoreres under behandlingen (f.eks. hver 3. måned) med henblik på at identificere patienter, som udvikler hjerterdysfunktion. For flere detaljer se produktresumé for trastuzumab.

Ventrikulær arytmi inklusive ventrikulær takykardi (undertiden dødelig) er rapporteret hos patienter behandlet med docetaxel i kombinationsregimer inklusive doxorubicin, 5-fluorouracil og/eller cyclofosamid (se pkt. 4.8).

Hjertefunktionen bør vurderes før behandlingsstart.

Øjne

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

Andre primære maligniteter

Andre primære maligniteter er blevet rapporteret, når docetaxel blev givet i kombination med anticancer behandlinger, der vides at være forbundet med andre primære maligniteter. Andre primære maligniteter (herunder akut myeloid leukæmi, myelodysplastisk syndrom og non-Hodgkin lymfom) kan forekomme flere måneder eller år efter behandling med docetaxel. Patienter bør monitoreres for andre primære maligniteter (se pkt. 4.8).

Tumorlysesyndrom

Tumorlysesyndrom er blevet rapporteret med docetaxel efter første eller anden cyklus (se pkt. 4.8). Patienter med risiko for tumorlysesyndrom (f.eks. med nedsat nyrefunktion, hyperurikæmi, voluminøs tumor, hurtig progression) bør monitoreres nøje. Korrekt af dehydrering og behandling af høje urinsyre-niveauer anbefales inden behandlingsstart.

Andet

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

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

Yderligere forsigtighedsregler for anvendelse ved adjuverende behandling af brystkræft

Kompliceret neutropeni

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

Gastrointestinale reaktioner

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

Kongestiv hjertesvigt (CHF)

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

Patienter med 4+ lymfeknuder

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

Ældre

Forsigtighedsregler for anvendelse ved adjuverende behandling af brystkræft

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

Forsigtighedsregler ved behandling af kastrationsresistent prostatakræft

Ud af 333 patienter behandlet med docetaxel hver tredje uge i et prostatakræftstudie (TAX 327), 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.

Forsigtighedsregler ved behandling af hormonfølsom prostatakræft

Af de 545 patienter behandlet med docetaxel hver 3. uge i et hormonfølsomt prostatakræft studie (STAMPEDE), 296 patienter var 65 år eller ældre, og 48 patienter var 75 år eller ældre. Flere patienter i alderen ≥ 65 år, i docetaxel-armen, rapporterede overfølsomhedsreaktioner, neutropeni, anæmi, væskeretention, dyspnø, og negleforandringer, når sammenlignet med patienter i alderen yngre end 65 år. Ingen af disse frekvensstigninger nåede en 10% forskel med kontrolarmen. I patienter, som var 75 år eller ældre, blev der rapporteret en højere forekomst af neutropeni, anæmi, diarré, dyspnø, og infektioner i de øvre luftveje, sammenlignet med yngre patienter (mindst 10% højere).

Forsigtighedsregler ved behandling af gastrisk adenokarcinom

Blandt 300 patienter (221 patienter i fase III-delen af studiet og 79 patienter i fase II-delen af studiet), som fik behandling med docetaxel i kombination med cisplatin og 5-fluoruracil i studiet af gastrisk kræft, var 74 patienter 65 år eller ældre og 4 patienter var 75 år eller ældre. Forekomsten af alvorlige bivirkninger var højere i gruppen med de ældre personer 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 personer, som behandles med TCF, bør monitoreres nøje.

Hjælpestoffer

Ethanol

Dette lægemiddel indeholder 723 mg alkohol (ethanol, vandfrit) pr. hætteglas (25,1 % (w/w)).

En dosis på 100 mg/m^2 af dette lægemiddel givet til en voksen, der vejer 70 kg resulterer i en eksponering for ethanol på 23 mg/kg , hvilket kan forårsage en stigning i koncentrationen af ethanol i blodet på ca. 4 mg/100 ml .

Til sammenligning antages stigningen i koncentrationen af ethanol i blodet at være ca. 50 mg/100 ml for en voksen, der drikker et glas vin eller 500 ml øl.

Da dette lægemiddel sædvanligvis indgives langsomt over 1 time, kan alkoholens virkning være reduceret.

Samtidig administration af lægemidler, der indeholder fx propylenglycol eller ethanol kan føre til akkumulering af ethanol og udløse bivirkninger, særligt hos yngre børn med lav eller umoden metabolisk kapacitet.

Kan være skadelig for alkoholikere.

Bør overvejes hos gravide og ammende kvinder og børn.

Mulige virkninger på centralnervesystemet skal tages i betragtning.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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

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, ketokonazol og erythromycin. Man bør derfor udvise forsigtighed ved samtidig medicinering med disse lægemidler på grund af risikoen for en betydelig interaktion.

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

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kontraception til mænd og kvinder

Der bør anvendes effektiv kontraception under behandlingen.

Graviditet

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 det nedsætter fertiliteten hos rotter. Som andre cytotoxiske lægemidler kan docetaxel være fosterskadeligt, hvis det gives til gravide. Docetaxel må derfor ikke anvendes til gravide, medmindre det er tydeligt indikeret.

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

Amning

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

Fertilitet

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

Amning:

Docetaxel er et lipofilt 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 og betjene maskiner

Der er ikke foretaget studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Mængden af alkohol i dette lægemiddel og bivirkningerne ved lægemidlet kan forringe evnen til at køre bil eller betjene maskiner (se pkt. 4.4 og 4.8). Patienter bør derfor advares om den potentielle indvirkning, som mængden af alkohol og bivirkningerne af dette lægemiddel kan have på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, samt frarådes at føre motorkøretøj og betjene maskiner, hvis de oplever disse bivirkninger under behandlingen.

4.8 Bivirkninger

Resume af sikkerhedsprofilen for alle indikationer

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

- 1.312 og 121 patienter, som fik henholdsvis 100 mg/m² og 75 mg/m² docetaxel som enkeltstof.
- 258 patienter, som fik docetaxel i 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 (TAX 327), 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 cyclofosamid (bivirkninger til klinisk vigtig behandling er præsenteret).
- 300 gastrisk adenocarcinoma-patienter (221 patienter i fase III-delen af studiet og 79 patienter i fase II-delen af studiet), som blev behandlet med docetaxel i kombination med cisplatin og 5-fluoruracil (klinisk vigtige behandlingsrelaterede bivirkninger er nævnt).
- 174 og 251 hoved- og halskræftpatienter, som blev behandlet med docetaxel i kombination med cisplatin og 5-fluoruracil (klinisk vigtige behandlingsrelaterede bivirkninger er nævnt).
- 545 patienter (STAMPEDE studie), der modtog docetaxel i kombination med prednison eller prednisolon og androgen depriveringsbehandling.

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 ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver enkelt hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført 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/mm³) 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 ≥ 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-studie med brystkræftpatienter, hvor anthracyclinbehandling ikke havde haft effekt, medtaget (se produktresuméet for capecitabin).

I kombinationer med androgen deprivationsbehandling og med prednison eller prednisolon (STAMPEDE studie) præsenteres bivirkninger, der forekommer i de 6 cyklusser af behandlingen med docetaxel og med mindst 2 % højere forekomst i docetaxel-behandlingsarmen, til sammenligning med kontrolarmen, under anvendelse af CTCAE-klassificeringskalaen.

Følgende bivirkninger er jævnligt observeret med docetaxel:

Immunsystemet

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

Nervesystemet

Udvikling af svær perifer neurotoksicitet kræver reduktion af dosis (se pkt. 4.2 og 4.4).

Milde til moderate neurosensoriske symptomer er karakteriseret ved paræstesi, dysæstesi eller smerter inklusive brændende fornemmelser. Neuromotoriske tilfælde er hovedsageligt 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 fodsyndrom), 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 tørrhed, 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).

Tabel over bivirkninger ved behandling af brystkræft med Docetaxel 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: 76,4 %); Anæmi (G3/4: 8,9 %); Febril neutropeni	Trombocytopeni (G4: 0,2 %)	

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger	Ikke almindelige bivirkninger
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 %)	Hjerteinsufficiens
Vaskulære sygdomme		Hypotension; Hypertension; Hæmoragi	
Luftveje, thorax og mediastinum	Dyspnø (alvorlig 2,7 %)		
Mave-tarm-kanalen	Stomatitis (G3/4: 5,3 %); Diarré (G3/4: 4 %); Kvalme (G3/4: 4 %); Opkastning (G3/4: 3 %)	Konstipation (alvorlig 0,2 %); Mavesmerter (alvorlig 1 %); Gastrointestinal Hæmorrhage (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 1,2 %); smerter	Reaktioner på infusionsstedet; Ikke-kardiale bryst-smerter (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 %)	

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger ved behandling af brystkræft med Docetaxel 100 mg/m² enkeltstof

Blod og lymfesystem

Sjældent: Blødningsepisoder associeret med grad 3/4 trombocytopeni.

Nervesystemet

Reversibilitetsdata tilgængelige hos 35,3 % af de patienter, som udviklede neurotoksicitet efter docetaxelbehandling 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 mediantiden til reversibilitet af væskeretention var 16,4 uger (interval 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 forløb af behandlingen.

Tabel over bivirkninger ved behandling af ikke-småcellet lungekræft med Docetaxel 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-tarm-kanalen	Kvalme (G3/4: 3,3 %); Stomatitis (G3/4: 1,7 %); Opkastning (G3/4: 0,8 %); Diarré (G3/4: 1,7 %)	Konstipation
Hud og subkutane væv	Alopeci; 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 %)

Tabel over bivirkninger ved behandling af brystkræft med Docetaxel 75 mg/m² i kombination med doxorubicin

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger	Ikke almindelige bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektion (G3/4: 7,8 %)		
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G4: 91,7 %);		

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger	Ikke almindelige bivirkninger
	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-tarm-kanalen	Kvalme (G3/4: 5 %); Stomatitis (G3/4: 7,8 %); Diarré (G3/4: 6,2 %); Opkastning (G3/4: 5 %); Konstipation		
Hud og subkutane væv	Alopeci; Neglesygdomme (alvorlig 0,4 %); 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 %)

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

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger	Ikke almindelige bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektion (G3/4: 5,7 %)		
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G4: 51,5 %); Anæmi (G3/4: 6,9 %); Trombocytopeni (G4: 0,5 %)	Febril neutropeni	

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger	Ikke almindelige bivirkninger
Immunsystemet	Overfølsomhed (G3/4: 2,5 %)		
Metabolisme og ernæring	Anoreksi		
Nervesystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3: 3,7 %); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 2 %)		
Hjerte		Arytmi (G3/4: 0,7 %)	Hjertesvigt
Vaskulære sygdomme		Hypotension (G3/4: 0,7 %)	
Mave-tarm-kanalen	Kvalme (G3/4: 9,6 %); Opkastning (G3/4: 7,6 %); Diarré (G3/4: 6,4 %); Stomatitis (G3/4: 2 %)	Konstipation	
Hud og subkutane væv	Alopeci; Neglesygdomme (alvorlig 0,7 %); 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 %)

Tabel over bivirkninger ved behandling af brystkræft med Docetaxel 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	Lymfødem	

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger
Luftveje, thorax og mediastinum	Epistaxis; pharyngolaryngeal smerte; nasopharyngitis; dyspnø; hoste; næseflåd	
Mave-tarm-kanalen	Kvalme; diarré; opkastning; konstipation; stomatitis; dyspepsi; mavesmerter	
Hud og subkutane væv	Alopeci; erytem; udslæt; neglesygdomme	
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi; artralgi; smerter i ekstremiteterne; knoglesmerter; rygsmerter	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Asteni; perifert ødem; pyrexia; træthed; inflammation i slimhinderne; smerter; influenza-lignende symptomer; brystmerter; kulderystelser	Letargi
Undersøgelser	Vægtforøgelse	

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger ved behandling af brystkræft med Docetaxel 100 mg/m² i kombination med trastuzumab

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).

Tabel over bivirkninger ved behandling af brystkræft med Docetaxel 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 %); Paræstesi (G3/4: < 1 %)	Svimmelhed; Hovedpine (G3/4: < 1 %); Perifer neuropati
Øjne	Forhøjet lakrimation	

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger
Luftveje, thorax og mediastinum	Pharyngolaryngeale smerter (G3/4: 2 %)	Dyspnø (G3/4: 1 %); Hoste (G3/4: < 1 %); Epistaxis (G3/4: < 1 %)
Mave-tarm-kanalen	Stomatitis (G3/4: 18 %); Diarré (G3/4: 14 %); Kvalme (G3/4: 6 %); Opkastning (G3/4: 4 %); Konstipation (G3/4: 1 %); Mavesmerter (G3/4: 2 %); Dyspepsi	Øvre mavesmerter; Tør mund
Hud og subkutane væv	Hånd- og fodsyndrom (G3/4: 24 %); Alopeci (G3/4: 6 %); Neglesygdomme (G3/4: 2 %)	Dermatitis; Erytematøst 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 %); Rygsmerter (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 %)

Tabel over bivirkninger ved behandling af metastatisk kastrationsresistent prostatakarcinom med Docetaxel 75 mg/m² i kombination med prednison eller prednisolon

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektion (G3/4: 3,3 %)	
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G3/4: 32 %); Anæmi (G3/4: 4,9 %)	Trombocytopeni (G3/4: 0,6 %) Febril neutropeni
Immunsystemet		Overfølsomhed (G3/4: 0,6 %)
Metabolisme og ernæring	Anoreksi (G3/4: 0,6 %)	
Nervesystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 1,2 %); Dysgeusi (G3/4: 0 %)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0 %)
Øjne		Forhøjet lakrimation (G 3/4: 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 %)

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger
Mave-tarm-kanalen	Kvalme (G3/4: 2,4 %); Diarré (G3/4: 1,2 %); Stomatitis/Pharyngitis (G3/4: 0,9 %); Opkastning (G3/4: 1,2 %)	
Hud og subkutane væv	Alopeci; Neglesygdomme (ikke alvorlig)	Eksfoliativt udslæt (G3/4: 0,3 %)
Knogler, led, muskler og bindevæv		Arthralgi (G3/4: 0,3 %); Myalgi (G3/4: 0,3 %)
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed (G3/4: 3,9 %); Væskeretention (alvorlig 0,6 %)	

Tabel over bivirkninger i højrisiko lokalt avanceret eller metastatisk hormonfølsom prostatakræft med Docetaxel 75 mg/m² i kombination med prednison eller prednisolon og androgen deprivationsbehandling (STAMPEDE studie).

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G3-4: 12 %); Anæmi Febril neutropeni (G3-4: 15 %)	
Immunsystemet		Overfølsomhed (G3-4: 1 %)
Det endokrine system		Diabetes (G3-4: 1 %)
Metabolisme og ernæring		Anoreksi
Psykiske forstyrrelser	Insomni (G3: 1 %)	
Nervesystemet	Perifer sensorisk neuropati (≥G3: 2 %) ^a Hovedpine	Svimmelhed
Øjne		Sløret syn
Hjerte		Hypotension (G3: 0 %)
Luftveje, thorax og mediastinum	Dyspnø (G3: 1 %) Hoste (G3: 0 %) Infektioner i de øvre luftveje (G3: 1 %)	Pharyngitis (G3: 0 %)
Mave-tarmkanalen	Diarré (G3: 3 %) Stomatitis (G3: 0 %) Forstoppelse (G3: 0 %) Kvalme (G3: 1 %) Dyspepsi Abdominalsmærter (G3: 0 %) Flatulens	Opkast (G3: 1 %)
Hud og subkutane væv	Alopeci (G3: 3 %) Negleforandringer (G3: 1 %)	Udslæt
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi	

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Letargi (G3-4: 2 %) Influenzalignende symptomer (G3: 0 %) Asteni (G3: 0 %) Væskeretention	Feber (G3: 1 %) Oral candidiasis Hypokalcæmi (G3: 0 %) Hypofosfatæmi (G3-4: 1 %) Hypokaliæmi (G3: 0 %)
---	--	--

^a fra GETUG AFU15 studiet

Tabel over bivirkninger ved behandling af brystkræft med adjuverende behandling med Docetaxel 75 mg/m² i kombination med doxorubicin og cyclofosamid 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	Infektion (G3/4: 2,4 %); Neutropenisk infektion. (G3/4: 2,6 %).		
Blod og lymfesystem	Anæmi (G3/4: 3 %); Neutropeni (G3/4: 59,2 %); Trombocytopeni (G3/4: 1,6 %); Febril neutropeni (G3/4: NA)		
Immunsystemet		Overfølsomhed (G3/4: 0,6 %)	
Metabolisme og ernæring	Anoreksi (G3/4: 1,5 %)		
Nervesystemet	Dysgeusi (G3/4: 0,6 %); Perifer sensorisk neuropati (G3/4: <0,1 %)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0 %);	Synkope (G3/4: 0 %); Neurotoksicitet (G3/4: 0 %); Døsighed (G3/4: 0 %)
Øjne	Konjunktivitis (G3/4: <0,1 %)	Øget tåresekretion (G3/4: <0,1 %)	
Hjerte		Arytmi (G3/4: 0,2 %)	
Vaskulære sygdomme	Hedeture (G3/4: 0,5 %)	Hypotension (G3/4: 0 %); Flebitis: (G3/4: 0 %)	Lymfødem (G3/4: 0 %)
Luftveje, thorax og mediastinum		Hoste (G3/4: 0 %)	
Mave-tarm-kanalen	Kvalme (G3/4: 5,0 %); Stomatitis (G3/4: 6,0 %); Opkastning (G3/4: 4,2 %); Diarré (G3/4: 3,4 %); Konstipation (G3/4: 0,5 %)	Mavesmerter (G3/4: 0,4 %)	

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger	Ikke almindelige bivirkninger
Hud og subkutane væv	Alopeci (persisterende <3 %); Huds toksicitet (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 %); Pyreksi (G3/4: NA); Perifer ødem (G3/4: 0,2 %)		
Undersøgelser		Vægtforøgelse (G3/4: 0 %); Vægttab (G3/4: 0,2 %)	

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

Nervesystemet

I studiet TAX316 forekom perifer sensorisk neuropati i løbet af behandlingsperioden og fortsatte ind i opfølgingsperioden hos 84 patienter (11,3 %) i TAC-armen og 15 patienter (2 %) i FAC-armen. Ved afslutningen af opfølgingsperioden (median opfølgningstid på 8 år), blev det observeret, at perifer sensorisk neuropati fortsatte hos 10 patienter (1,3 %) i TAC-armen og hos 2 patienter (0,3 %) i FAC-armen. I studiet GEICAM 9805 forekom perifer sensorisk neuropati under behandlingen og fortsatte ind i opfølgingsperioden hos 10 patienter (1,9 %) i TAC-armen og 4 patienter (0,8 %) i FAC-armen. Ved afslutningen af opfølgingsperioden (median opfølgningstid på 10 år og 5 måneder) blev det observeret, at perifer sensorisk neuropati fortsatte hos 3 patienter (0,6 %) i TAC-armen og hos 1 patient (0,2 %) i FAC-armen.

Hjerte

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

I studiet GEICAM9805 udviklede 3 patienter (0,6%) i TAC-armen og 3 patienter (0,6%) i FAC-armen kongestivt hjertesvigt i opfølgingsperioden. Ved afslutningen af opfølgingsperioden (faktisk median opfølgningstid på 10 år og 5 måneder) havde ingen patienter CHF i TAC-armen og 1 patient i TAC-armen døde af dilateret kardiomyopati, og det blev observeret at CHF fortsatte hos 1 patient (0,2 %) i FAC-armen.

Hud og subkutane væv

I studiet TAX 316 blev alopeci, der persisterede ind i followup-perioden efter endt kemoterapi, rapporteret hos 687 ud af 744 TAC-patienter og hos 645 ud af 736 FAC-patienter. Ved slutningen af followup-perioden (faktisk median followup-tid var 96 måneder) blev alopeci fortsat observeret hos 29 TAC-patienter (3,9 %) og hos 16 FAC-patienter (2,2 %).

I studiet GEICAM9805 persisterede alopeci ind i followup-perioden (median followup-tid var 10 år og 5 måneder) og blev fortsat observeret hos 49 patienter (9,2%) i TAC-armen og hos 35 patienter (6,7%) i FAC-armen. Alopeci relateret til forsøgsmedicinen startede eller forværredes i løbet af followup-perioden hos 42 patienter (7,9%) i TAC-armen og hos 30 patienter (5,8%) i FAC-armen.

Det reproduktive system og mammae

I studiet TAX316 forekom amenorré i løbet af behandlingsperioden og fortsatte ind i opfølgningsperioden efter afsluttet kemoterapi og blev rapporteret hos 202 af 744 TAC patienter (27,2 %) og hos 125 af 736 FAC patienter (17,0 %). Det blev observeret, at amenorré fortsatte ved afslutningen af opfølgningsperioden (median opfølgningstid på 8 år) hos 121 af 744 TAC patienter (16,3 %) og hos 86 FAC patienter (11,7 %).

I studiet GEICAM9805 blev det observeret, at amenorré, som forekom i løbet af behandlingsperioden og fortsatte ind i opfølgningsperioden fortsat blev observeret hos 18 patienter (3,4%) i TAC-armen og hos 5 patienter (1,0%) i FAC-armen. Ved afslutningen af opfølgningsperioden (median opfølgningstid på 10 år og 5 måneder) blev det observeret, at amenorré fortsatte hos 7 patienter (1,3 %) i TAC-armen og hos 4 patienter (0,8 %) i FAC-armen.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

I studiet TAX 316 forekom perifert ødem under behandlingsperioden og fortsatte ind i opfølgningsperioden efter afslutningen af kemoterapi. Det blev observeret hos 119 af 744 TAC patienter (16,0 %) og hos 23 af 736 FAC patienter (3,1 %). Ved afslutningen af opfølgningsperioden (faktisk median opfølgningstid på 8 år) fortsatte perifert ødem hos 19 TAC patienter (2,6 %) og hos 4 FAC patienter (0,5 %).

I studiet TAX 316 forekom lymfødem i løbet af behandlingsperioden og fortsatte ind i opfølgningsperioden efter afsluttet kemoterapi og blev rapporteret hos 11 af 744 TAC patienter (1,5 %) og hos 1 af 736 FAC patienter (0,1 %). Ved afslutningen af opfølgningsperioden blev det observeret (median opfølgningstid på 8 år), at lymfødem fortsatte hos 6 TAC patienter (0,8 %) og hos 1 FAC patient.

I studiet TAX 316 forekom asteni i løbet af behandlingsperioden og fortsatte ind i opfølgningsperioden efter afsluttet kemoterapi og blev rapporteret hos 236 af 744 TAC patienter (31,7 %) og hos 180 af 736 FAC patienter (24,5 %). Ved afslutningen af opfølgningsperioden blev det observeret (median opfølgningstid på 8 år), at asteni fortsatte hos 29 TAC patienter (3,9 %) og hos 16 FAC patienter (2,2 %).

I studiet GEICAM 9805 blev det observeret, at perifert ødem, som forekom i løbet af behandlingsperioden, fortsatte ind i opfølgningsperioden hos 4 patienter (0,8 %) i TAC-armen og hos 2 patienter (0,4 %) i FAC-armen. Ved afslutningen af opfølgningsperioden (median opfølgningstid på 10 år og 5 måneder) havde ingen patienter (0 %) i TAC-armen perifert ødem og det blev observeret, at det fortsatte hos 1 patient (0,2 %) i FAC-armen.

Lymfødem, der forekom i behandlingsperioden, fortsatte i opfølgningsperioden hos 5 patienter (0,9 %) i TAC-armen og 2 patienter (0,4 %) i FAC-armen. I slutningen af opfølgningsperioden blev lymfødem observeret at være vedvarende hos 4 patienter (0,8 %) i TAC-armen og hos 1 patient (0,2 %) i FAC-armen. Asteni, som forekom i løbet af behandlingsperioden, fortsatte ind i opfølgningsperioden og blev fortsat observeret hos 12 patienter (2,3%) i TAC-armen og hos 4 patienter (0,8%) i FAC-armen. Ved afslutningen af opfølgningsperioden blev asteni observeret at være vedvarende hos 2 patienter (0,4 %) i TAC-armen og hos 2 patienter (0,4 %) i FAC-armen.

Akut leukæmi/myelodysplastisk syndrom

Efter 10 års opfølgning i TAX 316-studiet blev akut leukæmi rapporteret hos 3 ud af 744 TAC-patienter (0,4 %) og hos 1 ud af 736 FAC-patienter (0,1 %). En TAC patient (0,1 %) og 1 FAC patient (0,1 %) døde på grund af AML i løbet af opfølgningsperioden (median opfølgningstid på 8 år). Myelodysplastisk syndrom blev rapporteret hos 2 ud af 744 TAC-patienter (0,3 %) og hos 1 ud af 736 FAC-patienter (0,1 %).

Efter 10 års opfølgning i GEICAM9805-studiet forekom akut leukæmi hos 1 ud af 532 (0,2%) patienter i TAC-armen. Der blev ikke set nogen tilfælde i FAC-armen. Myelodysplastisk syndrom blev ikke diagnosticeret i nogen af behandlingsgrupperne.

Neutropeniske komplikationer

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

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

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

Tabel over bivirkninger ved behandling af gastrisk adenokarcinom med Docetaxel 75 mg/m² i kombination med cisplatin og 5-fluoruracil

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-tarm-kanalen	Diarré (G3/4: 19,7 %); Kvalme (G3/4: 16 %); Stomatitis (G3/4: 23,7 %); Opkastning (G3/4: 14,3 %).	Konstipation (G3/4: 1,0 %); Gastrointestinale smerter (G3/4: 1,0 %); 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 %).	

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger ved behandling af gastrisk adenokarcinom med Docetaxel 75 mg/m² i kombination med cisplatin og 5-fluoruracil

Blod og lymfesystem

Febril neutropeni og neutropenisk infektion forekom hos henholdsvis 17,2 % og 13,5 % af patienterne, uanset anvendelse af G-CSF. G-CSF blev anvendt som sekundær profylakse hos 19,3 % af patienterne (10,7 % af 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).

Tabel over bivirkninger ved behandling af hoved- og halskræft med Docetaxel 75 mg/m² i kombination med cisplatin og 5-fluoruracil

- Induktionskemoterapi 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		Iskæmisk hjertesygdom (G3/4: 1,7 %)	Arytmi (G3/4: 0,6 %)
Vaskulære sygdomme		Venesygdomme (G3/4: 0,6 %)	
Mave-tarm-kanalen	Kvalme (G3/4: 0,6 %); Stomatitis (G3/4: 4,0 %); Diarré (G3/4: 2,9 %); Opkastning (G3/4: 0,6 %)	Konstipation; Øsofagitis/dysfagi/odynofagi (G3/4: 0,6 %); 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		

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger	Ikke almindelige bivirkninger
Undersøgelser		Vægtstigning	

- Induktionskemoterapi 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		Øget lakrimation	Konjunktivitis
Øre og labyrint	Nedsat hørelse (G3/4: 1,2 %)		
Hjerte		Arytmi (G3/4: 2,0 %)	Iskæmisk hjertesygdom
Vaskulære sygdomme			Venesygdomme
Mave-tarm-kanalen	Kvalme (G3/4: 13,9 %); Stomatitis (G3/4: 20,7 %); Opkastning (G3/4: 8,4 %); Diarré (G3/4: 6,8 %); Øsofagitis/dysfagi/odynofagi (G3/4: 12,0 %); Konstipation (G3/4: 0,4 %)	Dyspepsi (G3/4: 0,8 %) 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 %)	

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger	Ikke almindelige bivirkninger
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 polyper)

Andre primære maligniteter (hyppighed ikke kendt), herunder non-Hodgkin-lymfom, er blevet rapporteret, når docetaxel blev givet i kombination med andre anticancer behandlinger, der vides at være forbundet med andre primære maligniteter. Akut myeloid leukæmi og myelodysplastisk syndrom er blevet rapporteret (hyppighed ikke almindelig) i pivotale kliniske studier med brystkræft med TAC-regime.

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 multiorgansvigt.

Immunsystemet

Der er rapporter om anafylaktisk shock, i nogle tilfælde 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 overfølsomhedsreaktioner. 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. Tilfælde af cystoidt makulaødem (CMO) er blevet rapporteret hos patienter behandlet med docetaxel.

Øre og labyrint

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

Hjerte

Sjældne tilfælde af myokardieinfarkt er rapporteret.

Vaskulære sygdomme

Venøse tromboemboliske tilfælde er sjældent rapporteret.

Luftveje, thorax og mediastinum

Akut respiratorisk åndedrætsbesvær og tilfælde med interstitial pneumoni/pneumonitis, interstitiel lungesygdom, pulmonar fibrose, og respirationssvigt sommetider letale, er rapporteret sjældent. Der er rapporter om sjældne tilfælde af strålingspneumonitis hos patienter, som modtog samtidig strålebehandling.

Mave-tarmkanalen

Der er rapporteret sjældne tilfælde af enterocolitis, herunder colitis, iskæmisk colitis og neutropenisk enterocolitis med en potentielt dødelig udgang (hyppighed ikke kendt).

Der er rapporter om sjælden forekomst af dehydrering som en konsekvens af gastrointestinale lidelser, herunder enterocolitis og gastrointestinal perforation.

Der er rapporter om sjældne tilfælde af ileus og intestinal obstruktion.

Lever og galdeveje

Der rapporteres om meget sjældne tilfælde af hepatitis, nogle gange fatale, hovedsageligt hos patienter med præ-eksisterende leversygdomme.

Hud og subkutane væv

Med docetaxel er der rapporteret tilfælde af kutan lupus erythematosus, bulløst udslæt, såsom erythema multiforme og alvorlige kutane bivirkninger såsom Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og akut generaliseret eksantematøs pustulose. Ved behandling med docetaxel er der rapporteret om sclerodermi-lignende forandringer, som ofte går forud for perifer lymfødem. Tilfælde af permanent alopeci (frekvens ikke kendt) er rapporteret.

Nyre og urinveje

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

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Der er sjældne rapporter om radiation recall-fænomen.

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

Metabolisme og ernæring

Tilfælde af elektrolytforstyrrelser er rapporteret. Der er rapporteret tilfælde af hyponatriæmi, typisk forbundet med dehydrering, opkastning og pneumoni. Hypokaliæmi, hypomagnesiæmi og hypocalcæmi er observeret, sædvanligvis i forbindelse med lidelser i mave-tarmkanalen og især med diarré.

Tumorlysesyndrom, potentielt dødeligt, er blevet rapporteret (hyppighed ikke kendt).

Sygdomme i bevægeapparatet

Myositis er blevet rapporteret med docetaxel (hyppighed ikke kendt).

Indberetning af formodede bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Der er få rapporter om overdosering. Der er ingen kendt antidot til overdosering med docetaxel. I tilfælde af en overdosis skal patienten indlægges på 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

Virkningsmekanisme

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

Farmakodynamisk virkning

Docetaxel fandtes *in vitro* at være cytotoxisk over for forskellige murine og humane tumorcellelinjer samt over for humane tumorceller fra frisk udtagne humane tumorer 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 antitumoraktivitet over for fremskredne murine og transplanterede humane tumorer.

Kliniskeffekt og sikkerhed

Brystkræft

Docetaxel i kombination med doxorubicin og cyclofosfamid: Adjuverende behandling

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

Data fra et multicenter åbent randomiseret studium 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 1.491 patienter randomiseret til enten at få enten docetaxel 75 mg/m² administreret en time efter doxorubicin 50 mg/m² og cyclofosfamid 500 mg/m² (TAC-arm), eller doxorubicin 50 mg/m², fulgt af fluoruracil 500 mg/m² og cyclofosfamid 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 progesteronreceptorer 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. Der blev udført to interim-analyser og en endelig analyse. Den første interim-analyse var planlagt til 3 år efter datoen, hvor halvdelen af tilmeldingerne til studiet var nået. Den anden interim-analyse blev udført efter optagelse af i alt 400 sygdoms-fri overlevelser (DFS), hvilket førte til en median-opfølgningstid på 55 måneder. Den endelige analyse blev udført, da alle patienter havde nået deres 10 års follow-up-besøg (medmindre de havde DFS eller udgik tidligere fra follow-up). DFS var det primære effekt-endepunkt, og total overlevelse (OS) var det sekundære effekt-endepunkt.

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

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

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

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

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

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

Data fra et multicenter, åbent, randomiseret forsøg støtter anvendelsen af Docetaxel Teva 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 Teva 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 Teva 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.

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

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

Ved den mediane followup-periode på 77 måneder var den totale overlevelse (OS) 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 OS ikke signifikant forskellig i de to grupper.

Ved den mediane followup-periode på 10 år og 5 måneder havde TAC-behandlede patienter en 9 % lavere risiko for død sammenlignet med FAC-behandlede patienter (hazard ratio = 0,91; 95 % CI (0,63-1,32)). Overlevelseshæftigheden var 93,7 % i TAC-armen og 91,4 % i FAC-armen ved tidspunktet for 8-års followup, og 91,3 % i TAC-armen og 89 % i FAC-armen ved tidspunktet for 10-års followup.

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

Undergrupper af TAC-behandlede patienter efter prospektivt definerede betydningsfulde prognostiske faktorer blev analyseret i den primære analyse (ved median followup-periode på 77 måneder) (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
Hormonal receptorstatus			
Negativ	195	0,7	0,45-1,1
Positiv	344	0,62	0,4-0,97
Tumorstørrelse			
≤2 cm	285	0,69	0,43-1,1
>2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Histologisk grad			
Grad 1 (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	FAC	Hazard ratio (TAC/FAC)	
Undergruppe	(n=539)	(n=521)	(95 % CI)	p-værdi
Opfylder relative indication 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

^aER/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.

Docetaxel 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 hjerterinsufficiens).

Hos de patienter, der tidligere havde fået behandling med anthracyclin uden effekt, blev docetaxel sammenlignet med kombinationsbehandling med mitomycin C og vinblastin (12 mg/m² hver 6. uge og 6 mg/m² hver 3. uge). Docetaxel øgede responsraten (33 % 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 mediantiden til progression (24,6 uger vs. 15,6 uger; $p < 0,01$) og medianoverlevelse (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 docetaxel monoterapi (55,4 %) sammenlignet med paclitaxel (23,0 %).

Docetaxel 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 cyclofosamid (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 arm i forhold til 46,5 % (95 % CI : 39,8 – 53,2) i AC arm.

I dette studie 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: Hjerterinsufficiens (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 (hjerterinsufficiens) og i 4 patienter i AC-armen (1 på grund af septisk shock og 3 på grund af hjerterinsufficiens).

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 anthracyklinbaseret adjuverende kemoterapi. Docetaxel + trastuzumab var effektivt til patienterne, uanset om de havde fået adjuverende anthracyklin eller ikke. Den primære testmetode, som blev anvendt til at bestemme HER2-positivitet i dette pivotalstudie var immunohistokemi (IHC). En mindre del af patienterne blev testet ved hjælp af fluorescence in situ hybridization (FISH). I dette studium 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
Responstrate (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 ² (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 anthracyklin, har været uden effekt. I dette kliniske studium randomiseredes 255 patienter til behandling med docetaxel (75 mg/m² som en 1-times intravenøs infusion hver 3. uge) og capecitabin (1.250 mg/m² to gange 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 docetaxel + 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 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

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

Overlevelseshastighed, median progressionstid og responsrater for studiets 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 responsrate (%):	31,6	24,5	Behandlingsforskel: 7,1 % [95 % CI: 0,7; 13,5]

*: rettet for multiple sammenligninger og justeret for stratifikationsfaktorer (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 Karnofskys performance status. Resultater på disse endepunkter understøttede de primære endepunkt-resultater.

For docetaxel /Carboplatin-kombinationen kunne der hverken bevises ækvivalent eller non-inferior effekt sammenlignet med referencebehandlingskombinationens VCis.

Prostatakræft

Metastatisk kastrationsresistent prostatakræft

Sikkerheden og effekten af docetaxel i kombination med prednison eller prednisolon hos patienter med metastatisk kastrationsresistent prostatakræft blev undersøgt i et randomiseret multicenter fase III-studium (TAX 327). I alt 1.006 patienter med KPS \geq 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.
- Mitoxantron 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 mitoxantron. Stigningen i overlevelse set i armen med ugentlig docetaxel var ikke statistisk signifikant sammenlignet med mitoxantron-kontrolarmen. Effekt-endepunkter for docetaxel-armene *versus* kontrolarmen er vist i nedenstående tabel:

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

*Tærskel for statistisk signifikans = 0,0175

**PSA: Prostate-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.

Metastatisk hormonfølsom prostatakræft

STAMPEDE studie

Sikkerheden og effekten af docetaxel administreret samtidig med standardpleje (androgen deprivationsbehandling) hos patienter med højrisiko lokalt avanceret eller metastatisk hormonfølsom prostatakræft, blev evalueret i et randomiseret multicenter, multiarm, multi-stage (MAMS) studie, med

et gnidningsfrist fase II/III design (STAMPEDE- MRC PR08). I alt blev 1776 mandlige patienter tildelt behandlingsarmen af interesse:

- Standardpleje + docetaxel 75 mg/m², administreret hver 3. uge i 6 perioder
- Standardpleje alene

Docetaxel behandlingen blev administreret i kombination med predison eller prednisolon 5 mg 2 gange dagligt kontinuerligt.

Blandt de 1776 randomiserede patienter, havde 1086 (61 %), metastatisk sygdom, 362 var randomiseret til docetaxel i kombination med standardpleje, 724 modtog standardpleje alene.

Hos disse metastatiske prostatakraft patienter, var medianen for den samlede overlevelse signifikant længere i den docetaxel behandlede gruppe i forhold til standardpleje alene gruppen. Den samlede median overlevelse var 19 måneder længere, med tilføjelse af docetaxel til standardplejen (HR = 0,76, 95 % CI = 0,62 -0,92 p = 0,005).

Effekten af docetaxel-armen versus kontrol-armen hos metastatiske prostatakraft patienter er opsummeret i nedenstående tabel:

Effekten af docetaxel i kombination med prednison eller prednisolon og standardpleje til behandling af patienter med metastatisk hormonfølsom prostatakraft (STAMPEDE)

Endepunkt	Docetaxel+standardpleje	Standardpleje alene
Antallet af metastatiske prostatskræft patienter	362	724
Median samlede overlevelse (måneder)	62	43
95 % CI	51-73	40-48
Justeret hazard ratio		0,76
95 % CI		(0,62-0,92)
p-værdi ^a		0,005
Fejlfri overlevelse ^b		
Median (måneder)	20,4	12
95 % CI	16,8-25,2	9,6-12
Justeret hazard ratio		0,66
95 % CI		(0,57-0,76)
p-værdi ^a		< 0,001

^ap-værdien er beregnet ud fra likelihood ratio test og justeret for alle stratificeringsfaktorer (undertagen center og planlagt hormonbehandling) og stratificeret efter forsøgsperiode.

^bFejlfri overlevelse: tiden fra randomiseringen til første bevis for mindst et af: biokemisk svigt (defineret som en stigning i PSA på 50 % over inden-24-ugers nadir og over 4 ng/ml og bekræftet ved omtest eller behandling); progression enten lokalt, i lymfeknuder eller i fjerne metastaser, skeletrelateret begivenhed; eller død af prostatakraft.

CHAARTED studie

Sikkerheden og effekten af docetaxel administreret i begyndelsen af androgen deprivationsbehandling hos patienter med metastatisk hormonfølsom prostatakraft blev evalueret i et randomiseret fase III multicenter studie (CHAARTED). I alt blev 790 mandlige patienter tildelt til de 2 behandlingsgrupper.

- androgen deprivationsbehandling + docetaxel 75 mg/m² i begyndelsen af androgen deprivationsbehandlingen, administreret hver 3. uge i 6 perioder
- androgen deprivationsbehandling alene

Den median samlede overlevelse var signifikant længere i den docetaxel behandlede gruppen i forhold til androgen deprivationsbehandlede gruppen, den samlede median overlevelse var 13,6 måneder længere, med tilføjelse af docetaxel til androgen deprivationsbehandlingen (hazard ratio (HR) = 0,61, 95 % konfidens interval (CI) = 0,47-0,8, p = 0,0003).

Effekten af docetaxel-armen versus kontrol-armen er opsummeret i nedenstående tabel:

Effekten af docetaxel og androgen deprivationsbehandling i behandlingen af patienter med metastatisk hormonfølsom prostatakræft (CHAARTED)

Endepunkt	Docetaxel + androgen deprivationsbehandling	androgen deprivationsbehandling alene
Antal patienter	397	393
Samlet median overlevelse (måneder)		
Alle patienter	57,6	44,0
95 % CI	49,1-72,8	34,4-49,1
Justeret hazard ratio	0,61	--
95 % CI	(0,47-0,80)	--
p-værdi ^a	0,0003	--
Progressionfri overlevelse		
Median (måneder)	19,8	11,6
95 % CI	16,7-22,8	10,8-14,3
Justeret hazard ratio	0,60	--
95 % CI	0,51-0,72	--
p-værdi*	P<0,0001	--
PSA respons** ved 6 måneder – N(%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p-værdi ^{a*}	<0,0001	--
PSA respons** ved 12 måneder – N(%)	110 (27,7)	66 (16,8)
p-værdi ^{a*}	<0,0001	--
Tid til kastrationsresistent prostatakræft ^b		
Median (måneder)	20,2	11,7
95 % CI	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Justeret hazard ratio	0,61	--
95 % CI	(0,51-0,72)	--
p-værdi ^{a*}	<0,0001	--
Tid til klinisk progression ^c		
Median (måneder)	33,0	19,8
95 % CI	(27,3-41,2)	(17,9-22,8)
Justeret hazard ratio	0,61	--
95 % CI	(0,50-0,75)	--
p-værdi ^{a*}	<0,0001	--

^a Tid til hændelsesvariabler: stratificeret log-rank test.

Responseratio variabler: Fisher's Exact test

* p-værdi for beskrivende formål

**PSA response: Prostata-specifik antigen respons: PSA niveau <0,2 ng/ml målte to på hinanden følgende målinger med mindst 4 ugers mellemrum.

^bTid til kastrationsresistent prostatakræft = tiden fra randomisering til PSA progression eller klinisk progression (dvs. øget symptomatisk knoglemetastaser, progression pr. Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) kriterier, eller klinisk forværring grundet kræft pr. Investigator's opinion), alt efter hvad der forekom først.

^cTid til klinisk progression = tiden fra randomisering til klinisk progression (dvs. øget symptomatisk knoglemetastaser, progression ifølge (RECIST) kriterier, eller klinisk forværring grundet kræft pr. Investigator's opinion).

Gastrisk adenocarcinom

Et multicenter, åbent, randomiseret studie 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-fluoruracil (F) (750 mg/m² pr. dag i 5 dage) eller cisplatin (100 mg/m² på dag 1) og 5-fluoruracil (1.000 mg/m² pr. dag i 5 dage). Behandlings-cyklus var på 3 uger for TCF-armen og 4 uger for CF-armen.

Median-antallet af cyklusser administreret pr. patient var 6 (med et interval på 1-16) for TCF-armen sammenlignet med 4 (med et interval på 1-12) for CF-armen. 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 %.

Effektresultater 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)	5,6	3,7
(95 % CI)	(4,86-5,91)	(3,45-4,47)
Hazard ratio	1,473	
(95 % CI)	(1,189-1,825)	
*p-værdi	0,0004	
Median overlevelse (måneder)	9,2	8,6
(95 % CI)	(8,38-10,58)	(7,16-9,46)
2-års estimat (%)	18,4	8,8
Hazard ratio	1,293	
(95 % CI)	(1,041-1,606)	
*p-værdi	0,0201	
Responstrate i alt (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

- Induktionskemoterapi efterfulgt af strålebehandling (TAX 323)

Sikkerheden og effekten af docetaxel i den indledende behandling af patienter med pladecellecarcinom i hovedet og halsen (SCCHN) blev evalueret i et fase III, multicenter, åbent, randomiseret studie (TAX323). I dette studie 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 (T) 75 mg/m² efterfulgt af cisplatin (P) 75 mg/m² efterfulgt af 5-fluoruracil (F) 750 mg/m² 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 bidimensionelt målte tumorstørrelse) efter 2 cyklusser. Ved slutningen af kemoterapi fik patienter, hvis sygdomstilstand ikke var forværret, strålebehandling i 7 uger med et interval på mindst 4 uger og

maksimalt 7 uger, udført efter fastlagte retningslinjer (TPF/RT). I sammenligningsarmen af studiet fik patienterne cisplatin (P) 100 mg/m² efterfulgt af 5-fluoruracil (F) 1000 mg/m² 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 tumorstørrelse). Efter endt kemoterapi, med et minimuminterval på 4 uger og et maksimuminterval på 7 uger, blev de patienter, hvis sygdom ikke forværredes, strålebehandlet (RT) i 7 uger i henhold til de fastlagte retningslinjer (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 dette studie, 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 medianopfølgningstid på 33,7 måneder. Median overlevelse i alt var også signifikant længere til fordel for TPF-armen sammenlignet med PF-armen (median overlevelse i alt: 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 progressionsfri 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 i alt til kemoterapi (%) (95 % CI) ***p-værdi	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
	0,006	
Bedste respons i alt til undersøgelelsesbehandling [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 fordelparametre

Statusskalaen for hoved- og hals-underskalaer (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.

• Induktionskemoterapi efterfulgt af kemostråleterapi (TAX324)

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-fluoruracil (F) 1.000 mg/m²/dag fra dag 1 til dag 4. Disse cyklusser blev gentaget hver 3. uge i 3 cyklusser. Patienter uden forværret sygdom skulle modtage kemostråleterapi (CRT) ifølge protokollen (TPF/CRT). Patienter i sammenligningsarmen 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-fluoruracil (F) 1.000 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 induktionskemoterapi 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 (log-rank 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; log-rank 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 PFS (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 i alt (CR + PR) på kemoterapi (%) (95 %CI) ***p-værdi	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
	0,070	
Bedste respons i alt (CR + PR) på studiebehandling [kemoterapi +/- strålebehandling] (%) (95 %CI) ***p-værdi	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
	0,209	

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

* Ujusteret log-rank test

** Ujusteret log-rank test, ikke justeret efter multipel sammenligning

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

NA: Ikke relevant (Not Applicable)

Pædiatrisk population

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Fase I-studier har undersøgt docetaxels farmakokinetiske egenskaber hos kræftpatienter efter indgift af 20-115 mg/m². Docetaxels kinetiske profiler 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.

Distribution

Efter administration af docetaxel 100 mg/m² givet som infusion over 1 time, fandtes den gennemsnitlige maksimale plasmakonzentration at være 3,7 mg/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 mere end 95 %.

Elimination

Der er gennemført et studie med ¹⁴C-mærket docetaxel på 3 kræftpatienter. Docetaxel blev elimineret både i urin og fæces efter cytocrom P-450-medieret oxidativ metabolisering af tert-butylestergruppen. Inden for 7 dage udgjorde ekskretion i urin og fæces henholdsvis 6 % og 75 % af radioaktiviteten. Ca. 80 % af radioaktiviteten i fæces er udskilt efter 48 timer i form af en større inaktiv og tre mindre inaktive metabolitter samt meget lave koncentrationer af uomdannet lægemiddel.

Specielle populationer

Alder og køn

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

Nedsat leverfunktion

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

Væskeretention

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

Kombinationsbehandling

Doxorubicin

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 cyclofosamid påvirkede ikke deres farmakokinetik.

Capecitabin

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

Cisplatin

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

Cisplatin og 5-fluorouracil

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

Prednison og dexamethason

Prednisons virkning på farmakokinetikken for docetaxel administreret med standard dexamethason-præmedicinering er undersøgt hos 42 patienter.

Prednison

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 genmutationsassay. Disse resultater er i overensstemmelse med docetaxels farmakologiske aktivitet.

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Koncentrat i hætteglas

Polysorbat 80

Ethanol, vandfri

Solvens i hætteglas

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligneligheder

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

6.3 Opbevaringstid

- 18 måneder.
- Præmix-opløsning: Kemisk og fysisk stabilitet under brug er påvist i 8 timer ved opbevaring enten mellem 2 °C og 8 °C eller ved stuetemperatur (under 25 °C). Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -betingelser før brug brugerens ansvar og vil normalt ikke overskride 24 timer ved 2 °C til 8 °C, medmindre fortynding har fundet sted under kontrollerede og godkendte aseptiske forhold.
- Infusionsopløsning: Kemisk og fysisk stabilitet under brug er påvist i 4 timer ved stuetemperatur (under 25 °C). Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -betingelser før brug brugerens ansvar og vil normalt ikke overskride 24 timer ved 2 °C til 8 °C, medmindre fortynding har fundet sted under kontrollerede og godkendte aseptiske forhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Må ikke fryses.

Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod lys.

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

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hver æske indeholder:

- Et hætteglas med koncentrat
- Et hætteglas med solvens
- Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, hætteglas
15 ml klart Type I-hætteglas med brombutylgummiprop og en afrivningshætte.

Hætteglasset indeholder 2,88 ml af en opløsning af docetaxel i polysorbat 80 med en koncentration på 27,73 mg/ml (påfyldningsvolumen: 94,4 mg/3,40 ml). Dette påfyldningsvolumen er blevet fastlagt under udvikling af docetaxel for at kompensere for væsketab ved fremstilling af præmixen. Dette tab skyldes skumdannelse, væske, der klæber til siderne af glasset, og et restvolumen, som ikke kan udtages. Dette overskud sikrer, at der efter fortynding med hele indholdet i det medfølgende hætteglas med solvens til docetaxel kan udtages et præmixvolumen på mindst 8 ml, som indeholder 10 mg/ml docetaxel, hvilket svarer til den mængde, der er angivet på pakningen med 80 mg/2,88 ml pr. hætteglas.

Hætteglas med solvens

15 ml klart Type I-hætteglas med brombutyl-gummiprop og en afrivningshætte.

Hætteglasset indeholder 5,12 ml vand til injektionsvæsker (påfyldningsvolumen: 6,29 ml).

Tilsætning af hele indholdet i hætteglasset med solvens til indholdet i hætteglasset med

Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, sikrer en præmixkoncentration på 10 mg/ml docetaxel.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

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

Hvis Docetaxel Teva-infusionskoncentrat, præmix-opløsning eller infusionsvæske skulle komme på huden, så vask omgående og grundigt med sæbe og vand. Hvis Docetaxel-infusionskoncentrat, præmix-opløsning eller infusionsvæske skulle komme i kontakt med slimhinderne, så vask omgående og grundigt med vand.

Tilberedning til intravenøs administration

a) Tilberedning af Docetaxel Teva præmix (10 mg docetaxel/ml)

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

Med en sprøjte udtages hele indholdet aseptisk fra hætteglasset med opløsningsmiddel til Docetaxel Teva ved at holde hætteglasset på skrå.

Injicer hele indholdet af sprøjten i det tilsvarende hætteglas med Docetaxel Teva.

Fjern sprøjten og bland miksturen manuelt ved at vende hætteglasset gentagne gange i mindst 45 sekunder. Må ikke rystes.

Lad hætteglasset med præmix stå i stuetemperatur (under 25 °C) i 5 minutter og kontroller så, at opløsningen nu er homogen og klar. (Skumdannelse er normalt, selv efter 5 minutter på grund af polysorbat 80 i opløsningen).

Præmixen indeholder 10 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).

b) Tilberedning af infusionsvæsken

Det kan være nødvendigt at anvende mere end et hætteglas præmix for at opnå den dosis, der er nødvendig til patienten. I henhold til den beregnede dosis udtrykt i mg udtages det tilsvarende volumen præmix indeholdende 10 mg/ml docetaxel aseptisk med en graderet sprøjte. For eksempel skal der til en beregnet dosis på 140 mg udtages 14 ml præmix.

Injicer derefter den beregnede mængde præmix i en 250 ml ikke-PVC-infusionspose eller -flaske med enten 5 % glucoseinfusionsvæske eller natriumchloridinfusionsvæske 9 mg/ml (0,9 %).

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.

Infusionsvæsken og præmix opblandes ved manuel rotation af infusionsposen.

Docetaxel Teva-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.

Som ved alle andre parenterale produkter, skal både Docetaxel Teva-præmix og -infusionsvæske kontrolleres for uklarheder, og opløsninger med udfældning skal i givet fald kasseres.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf bør destrueres i overensstemmelse med lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/611/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 26. januar 2010
Dato for seneste fornyelse: 14 juli 2014

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

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

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

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

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR) for dette lægemiddel i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list) som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

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

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Ikke relevant.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE – 20 mg/0,72 ml

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml koncentrat og solvens til infusionsvæske, opløsning
docetaxel

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml koncentrat indeholder 20 mg docetaxel. Én ml koncentrat indeholder 27,73 mg docetaxel.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Docetaxel koncentrat hætteglas:
polysorbat 80, vandfri ethanol (se indlægssedlen for yderligere information).

Solvens hætteglas:
vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat og solvens til infusionsvæske, opløsning.

Hver æske indeholder:

- et hætteglas a 0,72 ml koncentrat (20 mg docetaxel),
- et hætteglas a 1,28 ml solvens (vand til injektionsvæsker).

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs anvendelse.

BEMÆRK: Skal fortyndes med hele indholdet fra hætteglasset med solvens. Rekonstitueret opløsning skal fortyndes yderligere i opløsningsvæsken til infusion inden administration.

Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

CYTOTOKSISK. Skal gives under vejledning af en læge med erfaring i behandling med cytostatika.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Må ikke fryses.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

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

Engangshætteglas.
Kasser ubrugt indhold på passende måde.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/611/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

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

Fritaget fra krav om blindeskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL HÆTTEGLAS - KONCENTRAT 20 mg/0,72 ml

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

Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
docetaxel
Intravenøs anvendelse.

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

0,72 ml (påfyldningsvolumen: 0,88 ml)

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL HÆTTEGLAS - SOLVENS TIL 20 mg/0,72 ml

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

Solvens til Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

vand til injektionsvæske
1,28 ml (påfyldningsvolumen: 1,71 ml)

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE – 80 mg/2,88 ml

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml koncentrat og solvens til infusionsvæske, opløsning
docetaxel

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml koncentrat indeholder 80 mg docetaxel. En ml koncentrat indeholder 27,73 mg docetaxel.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Docetaxel koncentrat hætteglas:
polysorbat 80, vandfri ethanol (se indlægssedlen for yderligere information).

Solvens hætteglas:
vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat og solvens til infusionsvæske, opløsning.

Hver æske indeholder:

- et hætteglas (2,88 ml) med koncentrat (80 mg docetaxel),
- et hætteglas (5,12 ml) med solvens (vand til injektionsvæsker).

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs anvendelse.

BEMÆRK: Skal fortyndes med hele indholdet fra hætteglasset med solvens. Rekonstitueret opløsning skal fortyndes yderligere i opløsningsvæsken til infusion inden administration.

Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

CYTOTOKSISK. Skal gives under vejledning af en læge med erfaring i behandling med cytostatika.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Må ikke fryses.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

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

Engangshætteglas.

Kasser ubrugt indhold på passende måde.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/611/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

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

Fritaget fra krav om blindeskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL HÆTTEGLAS - KONCENTRAT 80 mg/2,88 ml

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

Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml, koncentrat til infusionsvæske, opløsning
docetaxel
Intravenøs anvendelse.

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

2,88 ml (påfyldningsvolumen: 3,40 ml)

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL HÆTTEGLAS - SOLVENS TIL 80 mg/2,88 ml

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

Solvens til Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

vand til injektionsvæsker
5,12 ml (påfyldningsvolumen: 6,29 ml)

6. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml koncentrat og solvens til infusionsvæske, opløsning docetaxel

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

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

Oversigt over indlægssedlen:

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

1. Virkning og anvendelse

Medicinen hedder Docetaxel Teva. Docetaxel er et stof, der udvindes af nålene fra takstræer. Docetaxel hører til gruppen af kræftmedicin, der kaldes taxoider.

Docetaxel Teva er ordineret af din læge til behandling af brystkræft, specielle former for lungekræft (ikke-småcellet lungekræft), prostatakraft, gastrisk kræft eller hoved- og halskræft:

- Ved behandling af fremskreden brystkræft kan Docetaxel Teva enten indgives alene eller i kombination med doxorubicin, eller trastuzumab eller capecitabin.
- Ved behandling af tidlig brystkræft med eller uden lymfeknuder, kan Docetaxel Teva anvendes i kombination med doxorubicin eller cyclofosamid.
- Ved behandling af lungekræft kan Docetaxel Teva enten indgives alene eller i kombination med cisplatin.
- Ved behandling af prostatakraft kan Docetaxel Teva indgives i kombination med prednison eller prednisolon.
- Ved behandling af metastatisk gastrisk kræft indgives Docetaxel Teva i kombination med cisplatin og 5-fluoruracil.
- Til behandling af hoved- og halskræft indgives Docetaxel Teva i kombination med cisplatin og 5-fluoruracil.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Docetaxel Teva

Du må ikke få Docetaxel Teva

- hvis du er allergisk (overfølsom) over for docetaxel eller nogle af de andre indholdsstoffer i Docetaxel Teva (angivet i punkt 6)
- hvis antallet af hvide blodlegemer er for lavt
- hvis du har en alvorlig leverlidelse

Advarsler og forsigtighedsregler

Før hver behandling med Docetaxel Teva, vil du få taget blodprøver for at få kontrolleret, om du har nok blodceller og den nødvendige leverfunktion til at få Docetaxel Teva. I tilfælde af forstyrrelser af de hvide blodlegemer kan du få feber eller infektioner.

Kontakt straks lægen, hospitalsfarmaceuten eller sundhedspersonalet, hvis du oplever mavesmerter eller –ømhed, diaré, endetarmsblødning, blodig afføring eller feber. Disse symptomer kan være de første tegn på en alvorlig mave-tarmforgiftning, som kan være dødelig. Din læge bør straks igangsætte behandling.

Kontakt lægen, hospitalsfarmaceuten eller sundhedspersonalet, hvis du oplever problemer med dit syn. Hvis du får problemer med synet, særligt sløret syn, skal du straks have undersøgt dine øjne og dit syn.

Alvorlige hudproblemer såsom, Stevens-Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) er blevet rapporteret med Docetaxel Teva:

- SJS/TEN symptomer kan omfatte blærer, afskrælning eller blødning på dele af huden (herunder dine læber, øjne, mund, næse, kønsorganer, hænder eller fødder) med eller uden udslæt. Du kan også have influenzalignende symptomer på samme tid, så som feber, kulderystelser eller ømme muskler.
- AGEP symptomer kan omfatte et rødt skællende udbredt udslæt med knopper under den hævede hud (herunder dine hudfolder, mave og øvre ekstremiteter) og blærer ledsaget af feber.

Kontakt straks lægen eller sundhedspersoner, hvis du oplever alvorlige hudreaktioner eller nogen af reaktionerne nævnt ovenfor.

Hvis du udvikler akutte problemer med lungerne (feber, åndenød eller hoste), eller de bliver værre, skal du straks fortælle det til lægen eller sundhedspersonalet. Lægen vil måske stoppe din behandling med det samme.

Du vil blive bedt om at tage præmedicin bestående af oralt kortikosteroid såsom dexamethason 1 dag før Docetaxel Teva-behandlingen. Du skal fortsætte med at tage præmedicinen i endnu 1 til 2 dage for at formindske visse bivirkninger, som kan forekomme efter infusionen af Docetaxel Teva. Specielt kan der være tale om bivirkninger som allergiske reaktioner og væskeansamlinger (hævede hænder, fødder, ben eller vægtøgning).

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

Fortæl din læge, hospitalsfarmaceut eller sygeplejerske, hvis du har nyreproblemer eller høje niveauer af urinsyre i blodet før påbegyndelse af behandling med Docetaxel Teva.

Docetaxel Teva indeholder alkohol. Tal med din læge, hvis du er afhængig af alkohol. Se også ”Docetaxel Teva indeholder ethanol (alkohol)” nedenfor.

Brug af anden medicin sammen med Docetaxel Teva

Fortæl det altid til lægen eller hospitalsfarmaceut, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept. Dette er fordi Docetaxel Teva eller den anden medicin måske ikke virker så godt som forventet, og du måske lettere får bivirkninger.

Graviditet og amning og frugtbarhed

Spørg din læge eller apoteket til råds, før du tager nogen form for medicin.

Docetaxel Teva må **IKKE** anvendes, hvis du er gravid, medmindre det klart er anvist af din læge.

Du må ikke blive gravid under behandling med denne medicin og skal bruge effektiv prævention under behandlingen fordi Docetaxel Teva kan skade det ufødte barn. Hvis du bliver gravid under behandlingen, skal du straks fortælle det til din læge.

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

Hvis du er mand i behandling med Docetaxel Teva, rådes du til ikke at avle et barn under og 6 måneder efter behandling samt til at søge vejledning om opbevaring af sæd inden behandling, fordi docetaxel kan nedsætte den mandlige fertilitet.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Der er ikke undersøgt, om Docetaxel Teva påvirker evnen til at køre motorkøretøj eller arbejde med maskiner.

Du kan opleve bivirkninger af dette lægemiddel, som kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj, bruge værktøj eller betjene maskiner (se punkt 4 "Bivirkninger"). Hvis dette sker, må du ikke føre motorkøretøj, bruge værktøj eller maskiner, før du har talt med din læge, sundhedspersonalet eller hospitalsfarmaceuten.

Docetaxel Teva indeholder ethanol (alkohol)

Dette lægemiddel indeholder 181 mg alkohol (ethanol, vandfrit) pr. hætteglas (25,1% (w/w)).

Mængden i et hætteglas af dette lægemiddel svarer til mindre end 4,6 ml øl eller 1,9 ml vin.

Mængden af alkohol i dette lægemiddel forventes ikke at påvirke voksne og unge, og dets virkning på børn forventes ikke at være nævneværdig. Det kan muligvis påvirke mindre børn, som fx kan blive søvnige.

Alkoholen i dette lægemiddel kan påvirke andre lægemidlers virkning. Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler.

Hvis du er gravid eller ammer, skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet, før du tager dette lægemiddel.

Mængden af alkohol i dette lægemiddel kan have virkninger på centralnervesystemet (den del af nervesystemet, der omfatter hjernen og rygmærken).

Mængden af alkohol i dette lægemiddel kan ændre virkningen af anden medicin.

Mængden af alkohol i dette lægemiddel kan forringe din evne til at køre bil eller betjene maskiner.

3. Sådan skal du tage Docetaxel Teva

Docetaxel Teva vil blive administreret af personale med en sundhedsfaglig uddannelse.

Den sædvanlige dosis er

Dosis vil afhænge af din vægt og din almene tilstand. Din læge vil beregne din legemsoverflade i m² og bestemme den dosis, du skal have.

Metode og måden at give medicinen på

Docetaxel Teva gives som infusion i en vene (intravenøs anvendelse). Infusionen tager ca. en time, mens du er på hospitalet.

Hvor ofte gives medicinen

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

Din læge kan ændre dosis og dosisfrekvensen afhængig af dine blodprøver, din almene helbredstilstand og din reaktion på Docetaxel Teva. Kontakt specielt lægen, hvis du får diarré, sår i munden, følelsesløshed, stikken og prikkende fornemmelser eller feber, og giv lægen resultatet af dine blodprøver. Denne information vil give lægen mulighed for at vurdere om en nedsættelse af dosis er nødvendig. Hvis du har yderligere spørgsmål om anvendelsen af denne medicin, så spørg din læge eller hospitalsfarmaceut.

4. Bivirkninger

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

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

Hyppigheden af bivirkninger listet nedenfor er fastlagt under anvendelse af de følgende betegnelser:

De mest almindelige bivirkninger ved Docetaxel Teva givet alene er: Fald i antallet af røde og hvide blodlegemer, hårtab, kvalme, opkastning, sår i munden, diarré og træthed.

Alvorligheden af bivirkningerne ved Docetaxel Teva kan forøges, når Docetaxel Teva gives i kombination med andre kemoterapeutiske lægemidler.

Følgende allergiske reaktioner kan forekomme (**forekommer hos flere end 1 ud af 10 patienter**) kan optræde under infusionen på hospitalet:

- Rødme, hudreaktioner, kløe,
- trykken for brystet, besvær med at trække vejret,
- feber eller kulderystelser,
- rygsmerter
- lavt blodtryk.

Mere alvorlige reaktioner kan forekomme.

Din tilstand vil blive nøje kontrolleret af hospitalspersonalet under behandlingen. Hvis du får nogle af disse bivirkninger, så fortæl det straks til lægen.

Følgende kan ske mellem Docetaxel Teva-infusionerne. Hyppigheden kan variere alt efter kombinationen af den medicin, du får:

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

- Infektioner, fald i antallet af røde blodlegemer (anæmi), eller hvide blodlegemer (som er vigtige for at bekæmpe infektioner) og blodplader
- Feber: Hvis dette forekommer, skal du straks fortælle det til din læge
- Allergiske reaktioner som beskrevet ovenfor
- Tab af appetit (anoreksi)
- Søvnløshed
- Følelsesløshed eller stikkende og prikkende fornemmelse eller smerter i led eller muskler
- Hovedpine
- Smagsforstyrrelser
- Betændelse i øjet eller øget tåreflåd
- Hævelse forårsaget af mangelfuld drænage af lymfe
- Kortåndethed
- Næseflåd, betændelse i hals og næse, hoste
- Næseblod
- Mundsår
- Opstød fra maven inklusive kvalme, opkastning og diarré, forstoppelse
- Mavesmerter
- Fordøjelsesbesvær
- Hårtab: i de fleste tilfælde vil normal hårvækst vende tilbage. I nogle tilfælde (frekvens ikke kendt) er permanent hårtab blevet observeret
- Rødme og hævelse af håndflader eller fodsåler, hvilket kan få huden til at skalle af (dette kan også forekomme på arme, ansigt eller krop)
- Ændring af neglenes farve, som også kan løsne sig
- Muskelømhed og smerter, rygsmerter eller knoglesmerter
- Ændring eller udeblivelse af menstruationer
- Hævelse af hænder, fødder, ben
- Træthed eller influenza-lignende symptomer
- Vægtforøgelse eller vægttab
- Infektioner i de øvre luftveje.

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

- Betændelse i munden med hvid skimmelsvamp (Candida Albicans)
- Dehydrering
- Svimmelhed
- Nedsat hørelse
- Fald i blodtrykket, uregelmæssig eller hurtig hjerterytme
- Hjertesvigt
- Betændelse i spiserøret
- Mundtørhed
- Synkebesvær eller smerter ved synkning
- Blødninger
- Forhøjede leverenzymmer (derfor behovet for regelmæssige blodprøver)
- Stigning i blodsukkerniveauet (diabetes)
- Reduktion af kalium, calcium og/eller fosfat i dit blod.

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

- Besvimelse
- Hudreaktioner på injektionsstedet, betændelse eller hævelse af venen (flebitis)
- Blodpropper.
- Akut myeloid leukæmi og myelodysplastisk syndrom (typer af blodkræft) kan forekomme hos patienter, som behandles med docetaxel sammen med visse andre behandlinger mod kræft.

Sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter):

- Betændelse i tyktarm, tyndtarm, som kan være dødelig (hyppighed ikke kendt); perforering af tarmene.

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- Interstitiel lungesygdom (betændelse i lungerne, der forårsager hoste og vejrtrækningsbesvær. Betændelse i lungerne kan også udvikles, når docetaxelbehandling anvendes sammen med strålebehandling).
- Pneumoni (lungebetændelse)
- Lungefibrose (ardannelse og fortykkelse i lungerne samt åndenød)
- Sløret syn pga. hævet nethinde (cystoidt makulødem)
- Nedsat indhold af natrium, magnesium i blodet (forstyrrelse i elektrolytbalancen).
- Ventrikulær arytmi eller ventrikulær takykardi (manifesteret som uregelmæssig og / eller hurtig hjerterytme, alvorlig åndenød, svimmelhed og / eller besvimelse). Nogle af disse symptomer kan være alvorlige. Hvis dette sker, skal du omgående fortælle det til lægen.
- Reaktioner på injektionsstedet på stedet for en tidligere reaktion
- Non-Hodgkin lymfom (en kræftform, som påvirker immunsystemet) og andre kræftformer kan forekomme hos patienter, der behandles med docetaxel sammen med visse andre behandlinger mod kræft.
- Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse (blærer, afskrælning eller blødning på dele af huden (herunder dine læber, øjne, mund, næse, kønsorganer, hænder eller fødder) med eller uden udslæt. Du kan også have influenzalignende symptomer på samme tid, såsom feber, kulderystelser eller ømme muskler.)
- Akut generaliseret eksantematøs pustulose (rødt skællende udbredt udslæt med knopper under den hævede hud (herunder dine hudfolder, mave og øvre ekstremiteter) og blærer ledsaget af feber).
- Tumorlysesyndrom er en alvorlig tilstand afsløret af ændringer i blodprøve såsom forøget niveau af urinsyre, kalium, fosfor og nedsat niveau af calcium; og resulterer i symptomer, såsom krampeanfald, nyresvigt (reduceret mængde urin eller mørkere urin) og forstyrrelse i hjerterytmen. Hvis dette sker, skal du straks fortælle det til din læge.
- Myositis (betændelse i musklerne-varme, røde og hævede - som forårsager muskelsmerter og svaghed).

Indberetning af bivirkninger

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

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på pakningen og hætteglassene efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C Må ikke fryses.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Præmixen skal bruges straks efter tilberedning. Dog har præmixen vist sig kemisk og fysisk stabil i en 8 timers periode, når den blev opbevaret enten ved temperatur mellem 2 °C og 8 °C eller ved stuetemperatur (under 25 °C).

Infusionsvæsken skal bruges inden for 4 timer ved stuetemperatur (under 25 °C).

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Docetaxel Teva koncentrat i hætteglas indeholder:

- Aktivt stof: Docetaxel. Hvert hætteglas med Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml koncentrat indeholder 20 mg docetaxel. En ml koncentrat indeholder 27,73 mg docetaxel.
- Øvrige indholdsstoffer: Polysorbat 80 og 25,1 % (w/w) vandfri ethanol (se punkt 2).

Hætteglas med solvens indeholder:

Vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Docetaxel Teva koncentrat til infusionsvæske, opløsning, er en klar viskøs, gul til gulbrun opløsning.

Hver æske indeholder:

- et 6 ml klart hætteglas med afrivningshætte indeholdende 0,72 ml koncentrat og
- et 6 ml klart hætteglas med afrivningshætte indeholdende 1,28 ml solvens.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

Fremstiller

Pharmachemie B.V.

Swensweg 5
PO Box 552
2003 RN Haarlem, Holland

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

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Docetaxel Teva, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 5 266 02 03

България

Актавис ЕАД
Тел.: +359 2 489 95 85

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 19127700

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 211 880 5000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97007 0

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 91 387 32 80

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: + 385 1 37 20 000

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 21 230 65 24

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 19127700

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Ísland
Teva Finland Oy
Sími: +358 20 180 5900

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

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

Suomi/Finland
Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Κύπρος
Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 211 880 5000

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret{ MM/ÅÅÅÅ }

Du kan finde yderligere information om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Følgende oplysninger er tiltænkt læger og sundhedspersonale:

FREMSTILLINGSVEJLEDNING TIL BRUG VED DOCETAXEL TEVA 20 mg/0,72 ml KONCENTRAT OG SOLVENS TIL INFUSIONSVÆSKE, OPLØSNING

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

1. SAMMENSÆTNING

Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, er en klar viskøs, gul til gulbrun opløsning, som indeholder 27,73 mg/ml docetaxel i polysorbat 80. Solvens (opløsningsvæske) til Docetaxel Teva er vand til injektionsvæsker.

2. PAKNINGEN

Docetaxel Teva leveres som enkeltdosis-hætteglas.

Hver karton indeholder et Docetaxel Teva hætteglas (20 mg/0,72 ml) og et tilsvarende hætteglas med solvens til Docetaxel Teva.

Docetaxel Teva hætteglas må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C) og skal beskyttes mod lys.

Docetaxel Teva må ikke anvendes efter udløbsdatoen, som er anført på karton og hætteglas.

2.1 Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml hætteglas:

- Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml hætteglas er et 6 ml klart hætteglas med brombutylgummiprop og afrivningshætte.

- Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml hætteglas indeholder en opløsning af docetaxel i polysorbat 80 med en koncentration på 27,73 mg/ml.
- Hvert hætteglas indeholder 20 mg af en 27,73 mg/ml docetaxel-opløsning i polysorbat 80 (indeholder 24,4 mg/0,88 ml). Dette volumen er blevet fastlagt under udviklingen af docetaxel for at kompensere for væsketab ved fremstillingen af præmixen (se pkt. 4). Dette tab skyldes skumdannelse, væske der klæber på siderne af hætteglasset og "rest-volumen", som ikke kan udtages. Dette overskud sikrer, at der efter fortynding med hele indholdet af den medfølgende solvens til docetaxel hætteglas kan udtages et præmix-volumen på mindst 2 ml, som indeholder 10 mg/ml docetaxel, hvilket svarer til den mængde, der er angivet på pakningen på 20 mg/0,72 ml pr. hætteglas.

2.2 Hætteglas med solvens til Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml hætteglas:

- Hætteglas med solvens til Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml hætteglas er et 6 ml klart hætteglas med brombutylgummiprop og afrivningshætte.
- Solvens til Docetaxel Teva er vand til injektionsvæsker.
- Hvert hætteglas med solvens indeholder 1,28 ml vand til injektionsvæsker (påfyldningsvolumen: 1,71 ml). Tilsætning af hele indholdet fra hætteglasset med solvens til indholdet af Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, sikrer en præmix-koncentration på 10 mg/ml docetaxel.

3. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE SIKKER HÅNDTERING

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

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

4. FORBEREDELSE TIL DEN INTRAVENØSE ADMINISTRATION

4.1 Fremstilling af Docetaxel Teva præmix-opløsning (10 mg docetaxel/ml)

- 4.1.1 Hvis hætteglassene opbevares i køleskab, skal det nødvendige antal Docetaxel Teva-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 Docetaxel Teva ved at holde hætteglasset på skrå.
- 4.1.3 Inficer hele indholdet fra sprøjten i det tilsvarende Docetaxel Teva-hætteglas.
- 4.1.4 Fjern sprøjten og bland miksturen manuelt ved at vende hætteglasset gentagne gange i mindst 45 sekunder. Må ikke rystes.
- 4.1.5 Lad præmixen stå i 5 minutter ved stuetemperatur (under 25 °C) og kontroller så, at opløsningen er homogen og klar. (Skumdannelse er almindelig, selv efter 5 minutter på grund af polysorbat 80 i blandingen).

Præmixen indeholder 10 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 anvende mere end et hætteglas præmix for at opnå den dosis, der er nødvendig til patienten. I henhold til den beregnede dosis udtrykt i mg udtages det tilsvarende volumen præmix indeholdende 10 mg/ml docetaxel aseptisk med en gradueret sprøjte med påsat kanyle. For eksempel skal der til en beregnet dosis på 140 mg docetaxel udtages 14 ml præmix.
- 4.2.2** Injicer derefter den beregnede mængde præmix i en 250 ml ikke-PVC-infusionspose eller – flaske med enten 5 % glucoseinfusionsvæske eller natriumchloridinfusionsvæske 9 mg/ml (0,9 %). 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** Docetaxel Teva 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 Docetaxel Teva 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. Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet.

Indlægsseddel: Information til patienten

Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml koncentrat og solvens til infusionsvæske, opløsning docetaxel

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

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

Oversigt over indlægssedlen:

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

1. Virkning og anvendelse

Medicinen hedder Docetaxel Teva. Docetaxel er et stof, der udvindes af nålene fra takstræer. Docetaxel hører til gruppen af kræftmedicin, der kaldes taxoider.

Docetaxel Teva er ordineret af din læge til behandling af brystkræft, specielle former for lungekræft (ikke-småcellet lungekræft), prostatakraft, gastrisk kræft eller hoved- og halskræft:

- Ved behandling af fremskreden brystkræft kan Docetaxel Teva enten indgives alene eller i kombination med doxorubicin, eller trastuzumab eller capecitabin.
- Ved behandling af tidlig brystkræft med eller uden lymfeknuder, kan Docetaxel Teva anvendes i kombination med doxorubicin eller cyclofosamid.
- Ved behandling af lungekræft kan Docetaxel Teva enten indgives alene eller i kombination med cisplatin.
- Ved behandling af prostatakraft kan Docetaxel Teva indgives i kombination med prednison eller prednisolon.
- Ved behandling af metastatisk gastrisk kræft indgives Docetaxel Teva i kombination med cisplatin og 5-fluoruracil.
- Til behandling af hoved- og halskræft indgives Docetaxel Teva i kombination med cisplatin og 5-fluoruracil.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Docetaxel teva

Du må ikke få Docetaxel Teva

- hvis du er allergisk (overfølsom) over for docetaxel eller nogle af de andre indholdsstoffer i Docetaxel Teva (angivet i punkt 6)
- hvis antallet af hvide blodlegemer er for lavt
- hvis du har en alvorlig leverlidelse

Advarsler og forsigtighedsregler

Før hver behandling med Docetaxel Teva, vil du få taget blodprøver for at få kontrolleret, om du har nok blodceller og den nødvendige leverfunktion til at få Docetaxel Teva. I tilfælde af forstyrrelser af de hvide blodlegemer kan du få feber eller infektioner.

Kontakt straks lægen, hospitalsfarmaceuten eller sundhedspersonalet, hvis du oplever mavesmerter eller –ømhed, diaré, endetarmsblødning, blodig afføring eller feber. Disse symptomer kan være de første tegn på en alvorlig mave-tarmforgiftning, som kan være dødelig. Din læge bør straks igangsætte behandling.

Kontakt lægen, hospitalsfarmaceuten eller sundhedspersonalet, hvis du oplever problemer med dit syn. Hvis du får problemer med synet, særligt sløret syn, skal du straks have undersøgt dine øjne og dit syn.

Alvorlige hudproblemer såsom, Stevens-Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) er blevet rapporteret med Docetaxel Teva:

- SJS/TEN symptomer kan omfatte blærer, afskrælning eller blødning på dele af huden (herunder dine læber, øjne, mund, næse, kønsorganer, hænder eller fødder) med eller uden udslæt. Du kan også have influenzalignende symptomer på samme tid, så som feber, kulderystelser eller ømme muskler.
- AGEP symptomer kan omfatte et rødt skællende udbredt udslæt med knopper under den hævede hud (herunder dine hudfolder, mave og øvre ekstremiteter) og blærer ledsaget af feber.

Kontakt straks lægen eller sundhedspersoner, hvis du oplever alvorlige hudreaktioner eller nogen af reaktionerne nævnt ovenfor.

Hvis du udvikler akutte problemer med lungerne (feber, åndenød eller hoste), eller de bliver værre, skal du straks fortælle det til lægen eller sundhedspersonalet. Lægen vil måske stoppe din behandling med det samme.

Du vil blive bedt om at tage præmedicin bestående af oralt kortikosteroid såsom dexamethason 1 dag før Docetaxel Teva-behandlingen. Du skal fortsætte med at tage præmedicinen i endnu 1 til 2 dage for at formindske visse bivirkninger, som kan forekomme efter infusionen af Docetaxel Teva. Specielt kan der være tale om bivirkninger som allergiske reaktioner og væskeansamlinger (hævede hænder, fødder, ben eller vægtøgning).

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

Fortæl din læge, hospitalsfarmaceut eller sygeplejerske, hvis du har nyreproblemer eller høje niveauer af urinsyre i blodet før påbegyndelse af behandling med Docetaxel Teva.

Docetaxel Teva indeholder alkohol. Tal med din læge, hvis du er afhængig af alkohol. Se også ”Docetaxel Teva indeholder ethanol (alkohol)” nedenfor.

Brug af anden medicin sammen med Docetaxel Teva

Fortæl det altid til lægen eller hospitalsfarmaceut, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept. Dette er fordi Docetaxel Teva eller den anden medicin måske ikke virker så godt som forventet, og du måske lettere får bivirkninger.

Graviditet og amning og frugtbarhed

Spørg din læge eller apoteket til råds, før du tager nogen form for medicin.

Docetaxel Teva må **IKKE** anvendes, hvis du er gravid, medmindre det klart er anvist af din læge.

Du må ikke blive gravid under behandling med denne medicin og skal bruge effektiv prævention under behandlingen fordi Docetaxel Teva kan skade det ufødte barn. Hvis du bliver gravid under behandlingen, skal du straks fortælle det til din læge.

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

Hvis du er mand og i behandling med Docetaxel Teva, rådes du til ikke at blive far til et barn under og 6 måneder efter behandlingen og til at søge vejledning om opbevaring af sæd inden behandlingen, fordi docetaxel kan nedsætte den mandlige fertilitet.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Der er ikke undersøgt, om Docetaxel påvirker evnen til at køre motorkøretøj eller arbejde med maskiner.

Du kan opleve bivirkninger af dette lægemiddel, som kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj, bruge værktøj eller betjene maskiner (se punkt 4 "Bivirkninger"). Hvis dette sker, må du ikke føre motorkøretøj, bruge værktøj eller maskiner, før du har talt med din læge, sundhedspersonalet eller hospitalsfarmaceuten.

Docetaxel Teva indeholder ethanol (alkohol)

Dette lægemiddel indeholder 723 mg alkohol (ethanol, vandfrit) pr. hætteglas (25,1% (w/w)).

Mængden i et hætteglas af dette lægemiddel svarer til mindre end 18,3 ml øl eller 7,6 ml vin.

Mængden af alkohol i dette lægemiddel forventes ikke at påvirke voksne og unge, og dets virkning på børn forventes ikke at være nævneværdig. Det kan muligvis påvirke mindre børn, som fx kan blive søvnige.

Alkoholen i dette lægemiddel kan påvirke andre lægemidlers virkning. Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler.

Hvis du er gravid eller ammer, skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet, før du tager dette lægemiddel.

Mængden af alkohol i dette lægemiddel kan have virkninger på centralnervesystemet (den del af nervesystemet, der omfatter hjernen og rygmærven).

Mængden af alkohol i dette lægemiddel kan ændre virkningen af anden medicin.

Mængden af alkohol i dette lægemiddel kan forringe din evne til at køre bil eller betjene maskiner.

3. Sådan skal du tage Docetaxel Teva

Docetaxel Teva vil blive administreret af personale med en sundhedsfaglig uddannelse.

Den sædvanlige dosis er

Dosis vil afhænge af din vægt og din almene tilstand. Din læge vil beregne din legemsoverflade i m² og bestemme den dosis, du skal have.

Metode og måden at give medicinen på

Docetaxel Teva gives som infusion i en vene (intravenøs anvendelse). Infusionen tager ca. en time, mens du er på hospitalet.

Hvor ofte gives medicinen

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

Din læge kan ændre dosis og dosisfrekvensen afhængig af dine blodprøver, din almene helbredstilstand og din reaktion på Docetaxel Teva. Kontakt specielt lægen, hvis du får diarré, sår i munden, følelsesløshed, stikken og prikkende fornemmelser eller feber, og giv lægen resultatet af dine blodprøver. Denne information vil give lægen mulighed for at vurdere om en nedsættelse af dosis er nødvendig. Hvis du har yderligere spørgsmål om anvendelsen af denne medicin, så spørg din læge eller hospitalsfarmaceut.

4. Bivirkninger

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

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

De mest almindelige bivirkninger ved Docetaxel Teva givet alene er: Fald i antallet af røde og hvide blodlegemer, hårtab, kvalme, opkastning, sår i munden, diarré og træthed.

Alvorligheden af bivirkningerne ved Docetaxel Teva kan forøges, når Docetaxel Teva gives i kombination med andre kemoterapeutiske lægemidler.

Følgende allergiske reaktioner kan forekomme (**kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter**) kan optræde under infusionen på hospitalet:

- Rødme, hudreaktioner, kløe,
- trykken for brystet, besvær med at trække vejret,
- feber eller kulderystelser,
- rygsmerter
- lavt blodtryk.

Mere alvorlige reaktioner kan forekomme.

Din tilstand vil blive nøje kontrolleret af hospitalspersonalet under behandlingen. Hvis du får nogle af disse bivirkninger, så fortæl det straks til lægen.

Følgende kan ske mellem Docetaxel Teva-infusionerne. Hyppigheden kan variere alt efter kombinationen af den medicin, du får:

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

- Infektioner, fald i antallet af røde blodlegemer (anæmi), eller hvide blodlegemer (som er vigtige for at bekæmpe infektioner) og blodplader
- Feber: Hvis dette forekommer, skal du straks fortælle det til din læge
- Allergiske reaktioner som beskrevet ovenfor
- Tab af appetit (anoreksi)
- Søvnløshed
- Følelsesløshed eller stikkende og prikkende fornemmelse eller smerter i led eller muskler
- Hovedpine
- Smagsforstyrrelser
- Betændelse i øjet eller øget tåreflåd
- Hævelse forårsaget af mangelfuld drænage af lymfe
- Kortåndethed
- Næseflåd, betændelse i hals og næse, hoste
- Næseblod
- Mundsår
- Opstød fra maven inklusive kvalme, opkastning og diarré, forstoppelse
- Mavesmerter
- Fordøjelsesbesvær
- Hårtab: i de fleste tilfælde vil normal hårvækst vende tilbage. I nogle tilfælde (frekvens ikke kendt) er permanent hårtab blevet observeret.
- Rødme og hævelse af håndflader eller fodsåler, hvilket kan få huden til at skalle af (dette kan også forekomme på arme, ansigt eller krop)
- Ændring af neglenes farve, som også kan løsne sig
- Muskelømhed og smerter, rygsmerter eller knoglesmerter
- Ændring eller udeblivelse af menstruationer
- Hævelse af hænder, fødder, ben
- Træthed eller influenza-lignende symptomer
- Vægtforøgelse eller vægttab
- Infektioner i de øvre luftveje.

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

- Betændelse i munden med hvid skimmelsvamp (Candida Albicans)
- Dehydrering
- Svimmelhed
- Nedsat hørelse
- Fald i blodtrykket, uregelmæssig eller hurtig hjerterytme
- Hjertesvigt
- Betændelse i spiserøret
- Mundtørhed
- Synkebesvær eller smerter ved synkning
- Blødninger
- Forhøjede leverenzymen (derfor behovet for regelmæssige blodprøver)
- Stigning i blodsukterniveauet (diabetes)
- Reduktion af kalium, calcium og/eller fosfat i dit blod.

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til patienter)

- Besvimelse
- Hudreaktioner på injektionsstedet, betændelse eller hævelse af venen (flebitis)
- Blodpropper.
- Akut myeloid leukæmi og myelodysplastisk syndrom (typer af blodkræft) kan forekomme hos patienter, som behandles med docetaxel sammen med visse andre behandlinger mod kræft.

Sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter):

- Betændelse i tyktarm, tyndtarm, som kan være dødelig (hyppighed ikke kendt); perforering af tarmene.

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- Interstitiel lungesygdom (betændelse i lungerne, der forårsager hoste og vejrtrækningsbesvær. Betændelse i lungerne kan også udvikles, når docetaxelbehandling anvendes sammen med strålebehandling).
- Pneumoni (lungebetændelse)
- Lungefibrose (ardannelse og fortykkelse i lungerne samt åndenød)
- Sløret syn pga. hævet nethinde (cystoidt makulødem)
- Nedsat indhold af natrium, magnesium i blodet (forstyrrelse i elektrolytbalancen).
- Ventrikulær arytmi eller ventrikulær takykardi (manifesteret som uregelmæssig og / eller hurtig hjerterytme, alvorlig åndenød, svimmelhed og / eller besvimelse). Nogle af disse symptomer kan være alvorlige. Hvis dette sker, skal du omgående fortælle det til lægen.
- Reaktionen på injektionsstedet på stedet for en tidligere reaktion
- Non-Hodgkin lymfom (en kræftform, som påvirker immunsystemet) og andre kræftformer kan forekomme hos patienter, der behandles med docetaxel sammen med visse andre behandlinger mod kræft.
- Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse (blærer, afskrælling eller blødning på dele af huden (herunder dine læber, øjne, mund, næse, kønsorganer, hænder eller fødder) med eller uden udslæt. Du kan også have influenzalignende symptomer på samme tid, såsom feber, kulderystelser eller ømme muskler.)
- Akut generaliseret eksantematøs pustulose (rødt skællende udbredt udslæt med knopper under den hævede hud (herunder dine hudfolder, mave og øvre ekstremiteter) og blærer ledsaget af feber).

Tal med lægen eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre eller du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke fremgår af denne indlægsseddel.

- Tumorlysesyndrom er en alvorlig tilstand afsløret af ændringer i blodprøve såsom forøget niveau af urinsyre, kalium, fosfor og nedsat niveau af calcium; og resulterer i symptomer,

- såsom krampeanfald, nyresvigt (reduceret mængde urin eller mørkere urin) og forstyrrelse i hjerterytmen. Hvis dette sker, skal du straks fortælle det til din læge.
- Myositis (betændelse i musklerne-varme, røde og hævede - som forårsager muskelsmerter og svaghed).

Indberetning af bivirkninger

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

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på pakningen og hætteglassene efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Må ikke fryses.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Præmixen skal bruges straks efter tilberedning. Dog har præmixen vist sig kemisk og fysisk stabil i en 8 timers periode, når den blev opbevaret enten ved temperatur mellem 2 °C og 8 °C eller ved stuetemperatur (under 25 °C).

Infusionsvæsken skal bruges inden for 4 timer ved stuetemperatur (under 25 °C).

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Docetaxel Teva koncentrat i hætteglas indeholder:

- Aktivt stof: Docetaxel. Hvert hætteglas med Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml koncentrat indeholder 80 mg docetaxel. En ml koncentrat indeholder 27,73 mg docetaxel.
- Øvrige indholdsstoffer: Polysorbat 80 og 25,1 % (w/w) vandfri ethanol (se punkt 2).

Hætteglas med solvens indeholder:

Vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Docetaxel Teva koncentrat til infusionsvæske, opløsning, er en klar viskøs, gul til gulbrun opløsning.

Hver æske indeholder:

- et 15 ml klart hætteglas med afrivningshætte indeholdende 2,88 ml koncentrat og
- et 15 ml klart hætteglas med afrivningshætte indeholdende 5,12 ml solvens.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Teva B.V.

Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

Fremstiller

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

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

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Docetaxel Teva, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 5 266 02 03

България

Активис ЕАД
Тел.: +359 2 489 95 85

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 19127700

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 211 880 5000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97007 0

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 91 387 32 80

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 19127700

Ísland

Teva Finland Oy
Sími: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 211 880 5000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +40 21 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Denne indlægsseddel blev senest ændret { MM/ÅÅÅÅ }

Du kan finde yderligere information om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

<-----
--

Følgende oplysninger er tiltænkt læger og sundhedspersonale:

FREMSTILLINGSVEJLEDNING TIL BRUG VED DOCETAXEL TEVA 80 mg/2,88 ml KONCENTRAT OG SOLVENS TIL INFUSIONSVÆSKE, OPLØSNING

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

1. SAMMENSÆTNING

Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, er en klar viskøs, gul til gulbrun opløsning, som indeholder 27,73 mg/ml docetaxel i polysorbat 80. Solvens (opløsningsvæske) til Docetaxel Teva er vand til injektionsvæsker.

2. PAKNINGEN

Docetaxel Teva leveres som enkeltdosis-hætteglas.

Hver karton indeholder et Docetaxel Teva hætteglas (80 mg/2,88 ml) og et tilsvarende hætteglas med solvens til Docetaxel Teva.

Docetaxel Teva hætteglas må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C) og skal beskyttes mod lys.

Docetaxel Teva må ikke anvendes efter udløbsdatoen, som er anført på karton og hætteglas.

2.1 Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml hætteglas:

- Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml hætteglas er et 15 ml klart hætteglas med brombutylgummiprop og afrivningshætte.
- Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml hætteglas indeholder en opløsning af docetaxel i polysorbat 80 med en koncentration på 27,73 mg/ml.

Hvert hætteglas indeholder 80 mg af en 27,73 mg/ml docetaxel-opløsning i polysorbat 80 (indeholder 94,4 mg/3,40 ml). Dette volumen er blevet fastlagt under udviklingen af docetaxel for at kompensere for væsketab ved fremstillingen af præmixen (se pkt. 4) Dette tab skyldes skumdannelse, væske der klæber på siderne af hætteglasset og "rest-volumen", som ikke kan udtages. Dette overskud sikrer, at der efter fortynding med hele indholdet af den medfølgende solvens til docetaxel hætteglas kan udtages et præmix-volumen på mindst 8 ml, som indeholder 10 mg/ml docetaxel, hvilket svarer til den mængde, der er angivet på pakningen på 80 mg/2,88 ml pr. hætteglas.

2.2 Hætteglas med solvens til Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml:

- Hætteglas med solvens til Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml er et 15 ml klart hætteglas med brombutylgummiprop og afrivningshætte.
- Sammensætningen af solvens til Docetaxel Teva er vand til injektionsvæsker

Hvert hætteglas med solvens indeholder 5,12 ml vand til injektionsvæsker (påfyldningsvolumen 6,29 ml). Tilsætning af hele indholdet fra hætteglassene med solvens til indholdet af Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, sikrer en præmix-koncentration på 10 mg/ml docetaxel.

3. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE SIKKER HÅNDTERING

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

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

4. FORBEREDELSE TIL DEN INTRAVENØSE ADMINISTRATION

4.1 Fremstilling af Docetaxel Teva præmix-opløsning (10 mg docetaxel/ml)

- 4.1.1** Hvis hætteglassene opbevares i køleskab, skal det nødvendige antal Docetaxel Teva-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 Docetaxel Teva ved at holde hætteglasset på skrå.
- 4.1.3** Injicer hele indholdet fra sprøjten i det tilsvarende Docetaxel Teva-hætteglas.

- 4.1.4** Fjern sprøjten og bland miksturen manuelt ved at vende hætteglasset gentagne gange i mindst 45 sekunder. Må ikke rystes.
- 4.1.5** Lad præmixen stå i 5 minutter ved stuetemperatur (under 25 °C) og kontroller så, at opløsningen er homogen og klar. (Skumdannelse er almindelig, selv efter 5 minutter på grund af polysorbat 80 i blandingen).

Præmixen indeholder 10 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 anvende mere end et hætteglas præmix for at opnå den dosis, der er nødvendig til patienten. I henhold til den beregnede dosis udtrykt i mg udtages det tilsvarende volumen præmix indeholdende 10 mg/ml docetaxel aseptisk med en gradueret sprøjte med påsat kanyle. For eksempel skal der til en beregnet dosis på 140 mg docetaxel udtages 14 ml præmix.
- 4.2.2** Injicer derefter den beregnede mængde præmix i en 250 ml ikke-PVC-infusionspose eller -flaske med enten 5 % glucoseinfusionsvæske eller natriumchloridinfusionsvæske 9 mg/ml (0,9 %). 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** Docetaxel Teva 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 Docetaxel Teva 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. Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet.