

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrat og solvens til infusionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert enkeltdosis-hætteglas med TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrat indeholder docetaxel (som trihydrat) svarende til 20 mg docetaxel (vandfri). Den viskøse opløsning indeholder 40 mg/ml docetaxel (vandfri).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hvert enkeltdosis-hætteglas med solvens indeholder 13 % (w/w) ethanol 95 % v/v i vand til injektionsvæsker (252 mg ethanol 95 % v/v).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat og solvens til infusionsvæske, opløsning.

Koncentratet er en klar viskøs, gul til brunliggul opløsning.

Solvensen er en farveløs opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Brystkræft

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

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

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

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

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

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

TAXOTERE 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

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

TAXOTERE 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

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

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

Gastrisk adenokarcinom

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

Hoved- og halskræft

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

4.2 Dosering og administration

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

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 per 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 og lymfeknude-negativ brystkræft er 75 mg/m² hver 3. uge i 6 perioder, administreret 1 time efter doxorubicin 50 mg/m² og cyclophosphamid 500 mg/m² (TAC-regime) (se også: Dosisjustering under behandling).

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

I kombination med trastuzumab er den anbefalede dosis af docetaxel 100 mg/m² hver 3. uge med en ugentlig administration af trastuzumab. I 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 TAXOTERE-dosis 75 mg/m² hver 3. uge kombineret med capecitabin 1250 mg/m² to gange daglig (indenfor 30 minutter efter et måltid) i 2 uger efterfulgt af en uges pause. For beregning af capecitabin-dosis i overensstemmelse med legemsoverflade se capecitabin-produktresuméet.

Ikke-småcellet lungekræft

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

Prostatakræft

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 adenokarcinom

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

Hoved-og hals-kræft

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

- Induktions kemoterapi efterfulgt af strålebehandling (TAX 323)
Til den indledende behandling af inoperabel, lokalt fremskredne 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.
- Induktions kemoterapi efterfulgt af kemo-stråleterapi (TAX 324)
Til den indledende behandling af patienter med lokalt fremskreden pladecellecarcinom i hoved og hals (SCCHN) (ikke muligt af resektore, 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 1.000 mg/m² som en kontinuerlig infusion fra dag

1 til dag 4. Dette regime administreres hver 3. uge i 3 cyklusser. Patienter bør modtage kemostrålingsterapi efter kemoterapi.

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

Dosisjustering under behandling:

Generelt

Docetaxel kan gives, når neutrocyttallet er ≥ 1.500 celler/mm³.

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

Adjuverende behandling til brystkræft

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

I kombination med cisplatin

I de følgende tilfælde bør docetaxel-dosis reduceres til 65 mg/m² i de følgende behandlingsrunder: 1) hos patienter med en initialdosis på 75 mg/m² docetaxel i kombination med cisplatin, med en minimum blodpladeværdi under den tidligere behandlingsrunde på < 25000 celler/mm³, 2) hos patienter, der får febril neutropeni, 3) hos patienter, med alvorlig, ikke-hæmatologisk toksicitet. For cisplatin-dosisjustering se tilsvarende produktresumé

I kombination med capecitabin

- For capecitabin dosis-justeringer 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: 1) febril neutropeni, 2) prolongeret neutropeni, 3) eller neutropenisk infektion. I tilfælde af efterfølgende episoder med kompliceret neutropeni, bør dosis af docetaxel reduceres fra 60 mg/m² til 45 mg/m². I tilfælde af grad 4-trombocytopeni bør dosis af docetaxel reduceres fra 75 mg/m² til 60 mg/m². Patienter bør ikke genbehandles med efterfølgende cyklusser af docetaxel indtil neutrofil-antallet gendannes til et niveau > 1.500 celler/mm³ og blodplader gendannes til et niveau > 100.000 celler/mm³. Afbryd behandlingen, hvis disse toksiciteter varer ved (se pkt. 4.4). De anbefalede dosis-modifikationer 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 adenokarcinom ekskluderede pivotalstudiet patienter med ALAT og/eller ASAT > 1,5 gange ULN associeret med alkalisk fosfatase > 2,5 x ULN, og bilirubin > 1 x ULN. Hos disse patienter kan det ikke anbefales at reducere dosis. I sådanne tilfælde bør docetaxel kun anvendes på tvingende indikation. Der foreligger ingen data for patienter med nedsat leverfunktion i kombinationsbehandling ved andre indikationer.

Pædiatrisk population

TAXOTEREs 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 TAXOTERE 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 personer. 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. 6.1.

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

Docetaxel må ikke anvendes til patienter med svær leverinsufficiens, da der ikke findes data for denne patientgruppe (se pkt. 4.2 og 4.4).

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

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

Hæmatologi

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

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

Hos de patienter, der blev behandlet med docetaxel i kombination med cisplatin og 5-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 kan opstå inden for få minutter efter infusion af docetaxel er påbegyndt. Der bør derfor være adgang til behandling af hypotension og bronkospasmer. Ved lette symptomer på overfølsomhed såsom lokal rødme eller lokaliserede kutane reaktioner, er det ikke nødvendigt at afbryde behandlingen. Derimod kræver svære overfølsomhedsreaktioner såsom svær hypotension, eller bronkospasme eller generaliseret udslæt/erythem, øjeblikkelig afbrydelse af docetaxel-infusion og passende terapi. Patienter, som har udviklet svære overfølsomhedsreaktioner, bør ikke genbehandles med docetaxel. 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 erythem på ekstremiteterne (håndflader og fodsåler) med ødem efterfulgt af afskalning. Der er rapporteret om alvorlige symptomer såsom udslæt efterfulgt af afskalning, som har ført til afbrydelse eller ophør med docetaxel-behandlingen (se pkt. 4.2).

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 fosfatase-værdier overstiger den øvre normalværdi 2,5 gange, er der en større risiko for udvikling af alvorlige bivirkninger. Bivirkningerne kan omfatte toksisk dødsfald inklusive sepsis og maveblødning, som kan blive letal, febril neutropeni, infektioner, trombocytopeni, stomatitis og asteni. Derfor er den anbefalede dosis docetaxel 75 mg/m² til de patienter, der har forhøjet leverfunktionstest (LFT), og LFT skal måles ved start og før hver behandlingscyklus (se pkt. 4.2).

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

I kombinationsbehandling med cisplatin og 5-fluoruracil til behandling af patienter med gastrisk adenokarcinom ekskluderede pivotalstudiet patienter med ALAT og/eller ASAT > 1,5 gange ULN associeret med alkalisk fosfatase > 2,5 gange ULN, og bilirubin > 1 gange ULN. Hos disse patienter kan det ikke anbefales at reducere dosis. I sådanne tilfælde bør docetaxel kun anvendes på tvingende indikation.

Der foreligger ingen data for patienter med nedsat leverfunktion i kombinationsbehandling ved andre indikationer.

Patienter med nedsat nyrefunktion

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

Nervesystemet

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

Kardiotoksicitet

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

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

Ventrikulær arythmi inklusive ventrikulær takykardi (undertiden dødelig) er rapporteret hos patienter behandlet med docetaxel i kombinationsregimer inklusive doxorubicin, 5-fluoruracil og/eller cyclofosfamid (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 anden primær malignitet. 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).

Tumorlyse syndrom

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

Andet

Kvinder i den fertile alder skal bruge svangerskabsforebyggende midler under behandlingen og 2 måneder efter seponering af docetaxel. Mænd skal bruge svangerskabsforebyggende midler under behandlingen og 4 måneder efter seponering af docetaxel (se pkt. 4.6).

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

Yderligere forsigtighedsregler for anvendelse ved adjuverende behandling af brystkræft

Kompliceret neutropeni

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

Gastrointestinale reaktioner

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

Kongestivt hjertesvigt (CHF)

Patienter bør monitoreres for symptomer på kongestivt hjertesvigt under behandlingen og i 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 sygdomsfri overlevelse (DFS) og total overlevelse (OS), blev det positive *benefit/risk*-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 cyclophosphamid til patienter over 70 år.

Forsigtighedsregler ved behandling af kastrationsresistent prostatakræft

Ud af 333 patienter behandlet med docetaxel hver tredje uge i et prostatakræftstudium (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 patienter i forhold til gruppen med de yngre patienter. Forekomsten af de følgende bivirkninger (alle grader): Letargi, stomatitis, neutropenisk infektion opstod $\geq 10\%$ oftere hos de patienter, som var 65 år eller derover end hos de yngre patienter. Ældre patienter, som behandles med TCF, bør monitoreres nøje.

Hjælpesoffer

Dette lægemiddel indeholder 13 % (w/w) ethanol 95 % v/v (alkohol), dvs. op til 252 mg ethanol 95 % v/v per solvens-hætteglas, svarende til 6 ml øl eller 2,6 ml vin.

Skadeligt for dem, der lider af alkoholisme.

Skal tages i betragtning hos gravide og ammende kvinder, hos børn og hos patienter i højrisikogruppe, såsom patienter med leversygdom eller epilepsi.

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

I tilfælde af kombination med CYP3A4-hæmmere kan forekomsten af docetaxelrelaterede bivirkninger stige som et resultat af reduceret metabolisme. Hvis 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 cyclophosphamid påvirkede ikke deres farmakokinetik. Begrænsede data fra et enkelt, ukontrolleret studie antydede en interaktion mellem docetaxel og carboplatin. Ved kombination med docetaxel var carboplatins clearance ca. 50 % højere end de værdier, der tidligere er rapporteret for carboplatin-monoterapi.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception til mænd og kvinder

Kvinder i den fertile alder og mænd, som behandles med docetaxel, skal rådes til at undgå graviditet og til ikke at blive fædre, og til straks at informere den behandlende læge, hvis dette skulle ske.

Kvinder i den fertile alder skal bruge en effektiv kontraceptionsmetode under behandlingen og 2 måneder efter seponering af docetaxel på grund af docetaxels genotoksiske risiko (se pkt. 5.3). Mænd skal bruge en effektiv kontraceptionsmetode under behandlingen og 4 måneder efter seponering af docetaxel.

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. 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.

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

Studier i dyr har vist, at docetaxel kan ændre fertiliteten hos hanner (se pkt. 5.3). Mænd, som er i behandling med docetaxel, skal derfor 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 af docetaxel som enkeltstof.
- 258 patienter, som fik docetaxel i kombinationsbehandling med doxorubicin.
- 406 patienter, som fik docetaxel i kombination med cisplatin.
- 92 patienter, som fik docetaxel i kombination med trastuzumab.
- 255 patienter, som fik docetaxel i kombination med capecitabin.
- 332 patienter (TAX327), som fik docetaxel i kombination med prednison eller prednisolon (klinisk relevante behandlingsrelaterede bivirkninger er medtaget).
- 1.276 patienter (744 i TAX 316 og 532 i GEICAM 9805), som fik docetaxel i kombination med doxorubicin og cyclophosphamid (bivirkninger til klinisk vigtig behandling er præsenteret).
- 300 gastrisk adenokarcinoma-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 hals-kraft-patienter, 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), COSTART-termerne og MEdDRA-termerne. Hyppigheder defineres som: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra tilgængelige 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/ mm^3) var 7 dage), anæmi, alopeci, kvalme, opkastning, stomatitis, diarré og asteni. Bivirkningerne for docetaxel kan blive mere alvorlige, når docetaxel gives i kombination med andre kemoterapeutiske midler.

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

I kombination med capecitabin er de mest almindelige behandlingsrelaterede bivirkninger ($\geq 5\%$), som blev rapporteret i et fase III-studium 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 fod syndrom), men også arme, ansigt og thorax. Reaktionerne var ofte associerede med kløe. Udbruddene opstår ofte inden for en uge efter docetaxel-infusion.

Der er rapporter om mindre hyppige, alvorlige reaktioner såsom udslæt efterfulgt af afskalning, der sjældent førte til afbrydelse eller ophør med docetaxel-behandlingen (se pkt. 4.2 og 4.4). Svære negleforandringer er karakteriseret ved hypo- eller hyperpigmentering og sommetider smerter og onykolyse.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Reaktionerne ved infusionsstedet var almindeligvis milde og bestod af hyperpigmentering, inflammation, rødmen eller tørhed, flebitis eller blodudtrækninger og hævelse af venen. Der er rapporter om tilfælde af væskeretention såsom perifert ødem og sjældnere pleura- og perikardieekssudat, ascites og vægtøgning. Det perifere ødem starter sædvanligvis i

underekstremiteterne og kan blive generaliseret med vægtstigning på 3 kg eller mere. Væskeretention er kumulativ i forekomst og sværhedsgrad (se pkt. 4.4).

Tabel over bivirkninger ved behandling af brystkræft med TAXOTERE 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, letal 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 %)	
Immunsystemet	Overfølsomhed (G3/4: 5,3 %)		
Metabolisme og ernæring	Anoreksi		
Nervesystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3: 4,1 %); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 4 %) Dysgeusi (alvorlig: 0,07 %)		
Hjerte		Arytmi (G3/4: 0,7 %)	Hjertesvigt
Vaskulære sygdomme		Hypotension; Hypertension; Hæmoragi	
Luftveje, thorax og mediastinum	Dyspnø (alvorlig: 2,7 %)		
Mave-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 Hæmoragi (alvorlig: 0,3 %)	Oesophagitis (alvorlig: 0,4 %)
Hud og subkutane væv	Alopeci; Hudlidelser (G3/4: 5,9 %); Neglesygdomme (alvorlig: 2,6 %)		
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi (alvorlig: 1,4 %)	Artralgi	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Væskeretention (alvorlig: 6,5 %) Asteni (alvorlig: 11,2 %); smerter	Reaktioner på infusionsstedet; Ikke-kardiale bryst-smerter (alvorlig: 0,4 %)	

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger	Ikke almindelige bivirkninger
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 TAXOTERE 100 mg/m² enkeltstof:

Blod og lymfesystem

Sjældent: Blødningsepisoder associeret med grad 3/4 trombocytopeni.

Nervesystemet

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

Hud og subkutane væv

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

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

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

Tabel over bivirkninger ved behandling af ikke-småcellet lungekræft med TAXOTERE 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 TAXOTERE 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	Infektioner (G3/4: 7,8 %)		
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G4: 91,7 %); Anæmi (G3/4: 9,4 %); Febril neutropeni; Trombocytopeni (G4: 0,8 %)		
Immunsystemet		Overfølsomhed (G3/4: 1,2 %)	
Metabolisme og ernæring		Anoreksi	
Nervesystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3: 0,4 %)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0,4 %)	
Hjerte		Hjertesvigt; Arytmi (ikke alvorlig)	
Vaskulære sygdomme			Hypotension
Mave-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 TAXOTERE 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	Infektioner (G3/4: 5,7 %)		
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G4: 51,5 %); Anæmi (G3/4: 6,9 %); Trombocytopeni (G4: 0,5 %)	Febril neutropeni	
Immunsystemet	Overfølsomhed (G3/4: 2,5 %)		
Metabolisme og ernæring	Anoreksi		
Nervesystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3: 3,7 %); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 2 %)		
Hjerte		Arytmi (G3/4: 0,7 %)	Hjertesvigt
Vaskulære sygdomme		Hypotension (G3/4: 0,7 %)	
Mave-tarm-kanalen	Kvalme (G3/4: 9,6 %); Opkastning (G3/4: 7,6 %); Diarré (G3/4: 6,4 %); Stomatitis (G3/4: 2 %)	Konstipation	
Hud og subkutane væv	Alopeci; Neglesygdomme (alvorlig 0,7 %); 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 TAXOTERE 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 (inclusive 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	
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; erythema; udslæt; neglesygdomme	
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi; artralgi; smerter i ekstremiteterne; knoglesmerter; rygsmerter	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Asteni; periferalt ødem; pyrexia; træthed; inflammation i slimhinderne; smerter; influenzalignende symptomer; brystmerter; kulderystelser	Letargi
Undersøgelser	Vægtforøgelse	

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

Hjerte

Symptomatisk hjertesvigt blev rapporteret hos 2,2 % af patienterne, som fik docetaxel plus trastuzumab i forhold til 0 % af de patienter, som fik docetaxel alene. I 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 TAXOTERE 75 mg/m² i kombination med capecitabin:

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme		Oral candidiasis (G3/4: < 1 %)
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G3/4: 63 %); Anæmi (G3/4: 10 %)	Trombocytopeni (G3/4: 3 %)
Metabolisme og ernæring	Anoreksi (G3/4: 1 %); Nedsat appetit	Dehydrering (G3/4: 2 %);
Nervesystemet	Dysgeusi (G3/4: < 1 %); Paræsthesi (G3/4: < 1 %)	Svimmelhed; Hovedpine (G3/4: < 1 %); Perifer neuropati
Øjne	Forhøjet lakrimation	
Luftveje, thorax og mediastinum	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; Erythematøst udslæt (G3/4: < 1 %); Misfarvning af negle; Onycholysis (G3/4: 1 %)
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi (G3/4: 2 %); Artralgi (G3/4: 1 %)	Smerter i ekstremiteterne (G3/4: < 1 %); Rygsmarter (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 prostatakraft med TAXOTERE 75 mg/m² i kombination med prednison eller prednisolon:

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektioner (G3/4: 3,3 %)	
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G3/4: 32 %); Anæmi (G3/4: 4,9 %)	Trombocytopeni; (G3/4: 0,6 %); Febril neutropeni
Immunsystemet		Overfølsomhed (G3/4: 0,6 %)
Metabolisme og ernæring	Anoreksi (G3/4: 0,6 %)	
Nervesystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 1,2 %); Dysgeusi (G3/4: 0 %)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0 %)
Øjne		Forhøjet lakrimation (G3/4: 0,6 %)
Hjerte		Nedsat venstre ventrikelfunktion (G3/4: 0,3 %)
Luftveje, thorax og mediastinum		Epistaxis (G3/4: 0 %); Dyspnø (G3/4: 0,6 %); Hoste (G3/4: 0 %)
Mave-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	Alopeeci; Neglesygdomme (ikke alvorlig)	Eksfoliativt udslæt (G3/4: 0,3 %)
Knogler, led, muskler og bindevæv		Artralgi (G3/4: 0,3 %); Myalgi (G3/4: 0,3 %)
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed (G3/4: 3,9 %); Væskeretention (alvorlig: 0,6 %)	

Tabel over bivirkninger i højrisiko lokalt avanceret eller metastatisk hormonfølsom prostatakraft med TAXOTERE 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-tarm-kanalen	Diarré (G3: 3 %) Stomatitis (G3: 0 %) Forstoppelse (G3: 0 %) Kvalme (G3: 1 %) Dyspepsi Abdominalsmerter (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 Hypocalcæmi (G3: 0 %) Hypofosfatæmi (G3-4: 1 %) Hypokaliæmi (G3: 0 %)

^a fra GETUG AFU15 studiet

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

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

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

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger ved adjuverende behandling med TAXOTERE 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 TAX 316 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 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 GEICAM 9805 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 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 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 (2,2 %).

I studiet GEICAM 9805 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 studielægemidlet 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 TAX 316 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 GEICAM 9805 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 GEICAM 9805-studiet forekom akut leukæmi hos 1 ud af 532 (0,2%) patienter i TAC-armen. Der blev ikke set nogen tilfælde hos patienter i FAC-armen. Myelodysplastisk syndrom blev ikke diagnosticeret i nogen af behandlingsgrupperne.

Neutropeniske komplikationer

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

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

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

Tabel over bivirkninger ved behandling af gastrisk adenokarcinom med TAXOTERE 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 %); Oesophagitis/dysfagi/odynofagi (G3/4: 0,7 %)
Hud og subkutane væv	Alopeci (G3/4: 4,0 %)	Kløende udslæt (G3/4: 0,7 %); Neglesygdomme (G3/4: 0,7 %); Hudafskalning (G3/4: 0 %)
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Letargi (G3/4: 19,0 %); Fever (G3/4: 2,3 %); Væskeretention (alvorlig/livstruende: 1 %)	

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

Blod og lymfesystem

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

Tabel over bivirkninger ved behandling af hoved- og halskræft med TAXOTERE 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)		Kræft smerter (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; Oesophagitis/dysfagi/odynofagi (G3/4: 0,6 %); Gastrointestinale smerter; Dyspepsi; Gastrointestinale blødninger (G3/4: 0,6 %)	

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger	Ikke almindelige bivirkninger
Hud og subkutane væv	Alopeeci (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 polyper)		Cancersmerter (G3/4: 1,2 %)	
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G3/4: 83,5 %); Anæmi (G3/4: 12,4 %); Trombocytopeni (G3/4: 4,0 %); Febril neutropeni		
Immunsystemet			Overfølsomhed
Metabolisme og ernæring	Anoreksi (G3/4: 12,0 %)		
Nervesystemet	Dysgeusi/parosmi (G3/4: 0,4%); Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 1,2 %)	Svimmelhed (G3/4: 2,0 %); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0,4 %)	
Øjne		Forhøjet lakrimation	Konjunktivitis
Øre og labyrint	Nedsat hørelse (G3/4: 1,2 %)		
Hjerte		Arytmi (G3/4: 2,0 %)	Iskæmisk hjertesygdom

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger	Ikke almindelige bivirkninger
Vaskulære lidelser			Venesygdomme
Mave-tarm-kanalen	Kvalme (G3/4: 13,9 %); Stomatitis (G3/4: 20,7 %); Opkastning (G3/4: 8,4 %) Diarré (G3/4: 6,8 %); Esophagitis/dysphagi/odynophagi (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 % Ødeme (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 multiorgan-svigt.

Immunsystemet

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

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 overfølsomheds-reaktioner. Disse var reversible ved ophør af behandlingen. Tilfælde af lakrimation med eller uden konjunktivitis, da der er sjældne rapporter om tilfælde af obstruktion af tårekanalerne, som resulterede i usædvanlig kraftig tåreflåd. Tilfælde af cystoidt makulødem (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 arytmie inklusive ventrikulær takykardi (hyppighed ikke kendt), undertiden dødelig, er rapporteret hos patienter behandlet med docetaxel i kombinationsregimer, herunder doxorubicin, 5-fluoruracil og/eller cyclofosfamid.

Vaskulære sygdomme

Venøse tromboemboliske tilfælde er sjældent rapporteret.

Luftveje, thorax og mediastinum

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

Mave-tarm-kanalen

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 sjældent 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 letale, 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 sklerodermi-lignende forandringer, som oftest forudgået af perifert 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 pulmonalt 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-tarm-kanalen og især med diarré. Tumorlyse syndrom, der er potentielt dødeligt, er rapporteret (hyppighed ikke kendt).

Sygdomme i bevægeapparatet

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

Klinisk virkning og sikkerhed

Brystkræft

TAXOTERE i kombination med doxorubicin og cyclophosphamid: 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 cyclophosphamid 500 mg/m² (TAC-arm), eller doxorubicin 50 mg/m², fulgt af fluoruracil 500 mg/m² og cyclophosphamid 500 mg/m² (FAC-arm). Begge regimer blev administreret en gang hver 3. uge i 6 perioder. Docetaxel blev administreret som en 1-times infusion. Alle andre lægemidler blev givet som intravenøs bolus på dag 1. G-CSF blev administreret som sekundær profylakse til patienter, som fik kompliceret neutropeni (febril neutropeni, forlænget neutropen eller infektion). Patienter på TAC-armen fik antibiotisk profylakse med ciprofloxacin 500 mg oralt 2 gange daglig i 10 dage, startende på dag 5 af hver periode, eller lignende. Efter den sidste cyklus af kemoterapi, fik patienter i begge arme, der havde positive østrogen- og/eller progesteron-receptorer tamoxifen 20 mg daglig i op til 5 år. Adjuverende stråleterapi blev givet i henhold til eksisterende vejledninger på de deltagende centre og blev givet til 69 % af patienterne, som fik TAC, og 72 % af patienterne som fik FAC. 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 sygdomsfri overlevelser (DFS), hvilket førte til en median opfølgningstid på 55 måneder. Den endelige analyse blev udført, da alle patienter havde nået deres 10 års opfølgningsbesøg (medmindre de havde DFS eller udgik tidligere fra opfølgning). DFS var det primære effektendepunkt, og total overlevelse (OS) var det sekundære effektendepunkt.

Der blev udført en endelig analyse med en aktuel median opfølgning 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/risk*-fordeling for TAC sammenlignet med FAC.

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

Patient fordeling	Antal patienter	Sygdomsfri overlevelse			Total overlevelse		
		Hazard ratio*	95 %CI	P =	Hazard ratio*	95 %CI	p =
Antal positive lymfeknuder							
I alt	745	0,80	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 studium støtter anvendelsen af TAXOTERE som adjuverende behandling til patienter med operabel, lymfeknude-negativ brystkræft, der er egnede til kemoterapibehandling. 1.060 patienter blev randomiseret til at få enten TAXOTERE 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. TAXOTERE 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 opfølgningsperiode 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)). Overlevelseshøjden 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 opfølgningsperiode på 77 måneder) (se tabel nedenfor):

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

Undergruppe	Antal patienter i TAC-gruppen	Sygdomsfri overlevelse	
		Hazard ratio*	95 % CI
Samlet	539	0,68	0,49-0,93
Alderskategori 1			
< 50 år	260	0,67	0,43-1,05
≥ 50 år	279	0,67	0,43-1,05
Alderskategori 2			
< 35 år	42	0,31	0,11-0,89
≥ 35 år	497	0,73	0,52-1,01
Hormonel receptorstatus			
Negativ	195	0,7	0,45-1,1
Positiv	344	0,62	0,4-0,97
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 (n = 539)	FAC (n = 521)	Hazard ratio (TAC/FAC) (95% CI)	p-værdi
Undergruppe				
Opfylder relativ indikation for kemoterapi ^a				
Nej	18/214 (8,4%)	26/227 (11,5%)	0,796 (0,434-1,459)	0,4593
Ja	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0,606 (0,42-0,877)	0,0072

TAC = docetaxel, doxorubicin og cyclophosphamid

FAC = 5-fluoruracil, doxorubicin and cyclophosphamid

CI = Konfidensinterval; ER = østrogenreceptor

PR = progesteronreceptor

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

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

TAXOTERE som enkeltstof

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

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

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

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 median-tiden til progression (24,6 uger vs. 15,6 uger; $p < 0,01$) og median-overlevelse (15,3 måneder vs. 12,7 måneder; $p = 0,03$) uden at påvirke det primære endepunkt (32 % vs. 25 %, $p = 0,10$), samlet responsrate (32 % vs. 25 %, $p = 0,10$).

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

TAXOTERE i kombination med doxorubicin

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

- Tiden til progression (TTP) var signifikant længere i AT-armen i forhold til AC-armen, $p = 0,0138$. TTP-medianen var 37,3 uger (95 %CI: 33,4 – 42,1) i AT-armen og 31,9 uger (95 %CI: 27,4 – 36,0) i AC-armen.
- Den totale responshyppighed var signifikant højere i AT-armen i forhold til AC-armen, $p = 0,009$. Total responshyppighed var 59,3 % (95 %CI: 52,8 – 65,9) i AT 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 hjertetoksicitet: Hjersteinsufficiens (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 i 4 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.

TAXOTERE i kombination med trastuzumab

Docetaxel i kombination med trastuzumab blev undersøgt til behandling af patienter med metastatisk brystkræft, hvis tumorer var HER2-positive, og som ikke tidligere havde fået kemoterapi for metastatisk sygdom. 186 patienter blev randomiseret til at få docetaxel (100 mg/m²) med eller uden trastuzumab. 60 % af patienter fik først anthracyclinbaseret adjuverende kemoterapi. docetaxel + trastuzumab var effektivt til patienterne, uanset om de havde fået adjuverende anthracyclin eller ikke. Den primære testmetode, som blev anvendt til at bestemme HER2-positivitet i dette pivotal-studie var immunohistokemi (IHC). En mindre del af patienterne blev testet ved hjælp af fluorescens 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 ¹ (17,6-28,9)

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

¹Fuldt analysesæt (intent to treat)

²Estimeret median overlevelse.

TAXOTERE i kombination med capecitabin

Data fra et randomiseret, kontrolleret, klinisk fase 3-multicenterstudie understøtter anvendelsen af capecitabin i kombination med docetaxel til behandling af patienter med lokal fremskreden eller metastatisk brystkræft hos hvem cytotoxisk kemoterapi med et anthracyclin, har været uden effekt. I dette kliniske 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 Xeloda + docetaxel (p < 0,0001). Den mediane tid indtil progression var 186 dage (docetaxel+ capecitabin) vs. 128 dage (docetaxel alene).

Ikke-småcellet lungekræft

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

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

Der var mindre brug af smertestillende morfika ($p < 0,01$), smertestillende ikke-morfika ($p < 0,01$), andre ikke-sygdomsrelaterede lægemidler ($p = 0,06$) 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.

TAXOTERE 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 per min) administreret i løbet af 30-60 minutter hver 3. uge, vinorelbin (V) 25 mg/m² administreret i løbet af 6 til 10 minutter på dag 1, 8, 15, 22 efterfulgt af cisplatin 100 mg/m² administreret på dag 1 af cyklusser gentaget hver 4. uge (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	<i>Hazard ratio: 1,122</i> (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	<i>Hazard ratio: 1,032</i> (95 %CI:0,876;1,216)
Total responsrate (%)	31,6	24,5	Behandlingsforskel (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-symptom skala, og forandringer i *Karnofsky performance status*. Resultater på disse endepunkter understøttede de primære endepunkter-resultater.

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

Prostatakræft

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-kontrol-armen. Effekt-endepunkter for docetaxel-armene *versus* kontrol-armen er vist i nedenstående tabel:

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

[†]Stratificeret log rank test

*Tærskel for statistisk signifikans = 0,0175

**PSA: 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 gnidningsfrit fase II/III design (STAMPEDE- MRC PR08). I alt blev 1.776 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 prednison eller prednisolon 5 mg 2 gange dagligt kontinuerligt.

Blandt de 1.776 randomiserede patienter, havde 1.086 (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 prostatakraft-patienter	362	724
Median samlede overlevelse (måneder)	62	43
95 % CI	51-73	40-48
Justeret <i>hazard</i> 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 <i>hazard</i> 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 (undtagen center og planlagt hormonbehandling) og stratificeret efter studieperiode.

^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 % konfidensinterval (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 <i>hazard</i> ratio	0,61	--
95% CI	(0,47-0,80)	--
p-værdi ^a	0,0003	--
Progressionsfri overlevelse		
Median (måneder)	19,8	11,6
95 % CI	16,7-22,8	10,8-14,3
Justeret <i>hazard</i> 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 <i>hazard</i> 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 <i>hazard</i> ratio	0,61	--
95 % CI	(0,50-0,75)	--
p-værdi ^{a*}	< 0,0001	--

^aTid til hændelsesvariabler: stratificeret log-rank test.

Responratiovariabler: Fisher's Exact test

* p-værdi for beskrivende formål

**PSA-respons: 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 symptomatiske 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 symptomatiske knoglemetastaser, progression ifølge (RECIST) kriterier, eller klinisk forværring grundet kræft pr. *Investigator's opinion*).

Gastrisk adenokarcinom

Et multicenter, åbent, randomiseret studie har evalueret sikkerhed og effekt af docetaxel til behandling af patienter med metastatisk gastrisk adenokarcinom, inklusive adenokarcinom af den gastrooesophageale forbindelse. Patienterne havde ikke tidligere fået 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). Behandlingscyklus var på 3 uger for TCF-armen og 4 uger for CF-armen. Median-antallet af cyklusser administreret pr. patient var 6 (med en range på 1-16) for TCF-armen sammenlignet med 4 (med en range på 1-12) for CF-armen. Progressionstid (TTP) var det primære endepunkt. Nedsættelsen af risikoen for progression var 32,1 % og blev associeret med en signifikant længere TTP (p = 0,0004) til fordel for TCF-armen. Overlevelse i alt var også signifikant længere (p = 0,0201) til fordel for TCF-armen med en nedsættelse af risikoen for død på 22,7 %. Effektræsultater er vist i den følgende tabel:

Effekten af docetaxel ved behandling af patienter med gastrisk adenokarcinom

Endepunkt	TCF n = 221	CF n = 224
Median TTP (måneder) (95 %CI)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Hazard ratio (95 %CI) *p-værdi	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	
Median overlevelse (måneder) (95 %CI)	9,2 (8,38-10,58)	8,6 (7,16-9,46)
2-års estimat (%)	18,4	8,8
Hazard ratio (95 %CI) *p-værdi	1,293 (1,041-1,606) 0,0201	
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 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

- Induktions kemoterapi 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 (TAX 323). 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 fik docetaxel (T) 75 mg/m² efterfulgt af cisplatin (P) 75 mg/m² efterfulgt af 5-fluoruracil 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 todimensionelt målte tumorstørrelse) efter 2 cyklusser. Ved slutningen af kemoterapi fik patienter, hvis sygdomstilstand ikke var forværret, strålebehandling i 7 uger med et interval på mindst 4 uger og maksimalt 7 uger, udført efter fastlagte retningslinjer (TPF/RT) I komparator-armen af studiet fik patienterne cisplatin (P) 100 mg/m² efterfulgt af 5-fluoruracil (F) 1.000 mg/m² (PF) 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 todimensionelt målte tumor størrelse). Efter endt kemoterapi, med et minimum interval på 4 uger og et maksimum interval på 7 uger, blev de patienter, hvis sygdom ikke forværredes, strålebehandlet (RT) i 7 uger i henhold til de fastlagte 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 OS: 18,6 vs. 14,5 måneder respektivt) med en 28 % reduktion af risikoen for død, $p = 0,0128$. Effekteresultaterne er vist i tabellen nedenfor:

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

ENDEPUNKT	Docetaxel+ Cis+5-FU n = 177	Cis+5-FU n = 181
Median progression fri overlevelse (måneder) (95 %CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Tilpasset <i>hazard</i> ratio (95 %CI)	0,70 (0,55-0,89)	
*p-værdi	0,0042	
Median overlevelse (måneder) (95 %CI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
<i>Hazard</i> ratio (95 %CI)	0,72 (0,56-0,93)	
**p-værdi	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 studiebehandling [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)
<i>Hazard</i> ratio (95 %CI)	0,72 (0,52-0,99)	
**p-værdi	0,0457	

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

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

**Logrank test

*** Chi-square-test

Livskvalitetsparametre

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

Kliniske fordelsparametre

Statusskalaen for hoved- og 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.

- Induktions kemoterapi efterfulgt af kemostråleterapi (TAX 324)

Sikkerheden og effekten af docetaxel i den indledende behandling af patienter med lokalt fremskredent pladecellecarcinom 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 uresekterbar 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 fik docetaxel (T) 75 mg/m² ved intravenøs infusion på dag 1, efterfulgt af cisplatin (P) 100 mg/m² administreret som en 30 minutter til 3 timers intravenøs infusion, efterfulgt af kontinuerlig intravenøs infusion af 5-fluoruracil(F) 1.000 mg/m²/dag fra dag 1 til dag 4. Disse cyklusser blev gentaget hver 3. uge i 3 cyklusser. Patienter uden forværret sygdom skulle ifølge protokollen modtage CRT (PF/CRT). Patienter i komparator-armen modtog cisplatin (P) 100 mg/m² administreret som en 30 minutter til 3 timers intravenøs infusion på dag 1, efterfulgt af kontinuerlig intravenøs infusion af 5-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 induktions-kemoterapi skulle patienter i begge behandlingsarme modtage 7 ugers CRT med et minimumsinterval på 3 uger, og ikke senere end 8 uger efter påbegyndelse af sidste cyklus (dag 22 til dag 56 af sidste cyklus). Under strålebehandlingsforløbet blev der givet carboplatin (AUC 1,5) ugentligt som en 1-times intravenøs infusion med et maksimum på 7 doser. Stråling blev udført med megavolt udstyr, med en daglig fraktionering (2 Gy pr. dag, 5 dage om ugen i 7 uger, dosis i alt 70-72 Gy). Kirurgisk indgreb på det primære sygdomssted og/eller hals kunne overvejes når som helst efter endt CRT. Alle patienter i studiets docetaxel-arm modtog profylaktisk antibiotika. Det primære endepunkt for effektivitet i dette studie, overlevelse i alt (OS), var signifikant længere (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) <i>Hazard ratio:</i> (95 % CI) *p-værdi	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Median progressionsfri overlevelse (måneder) (95 % CI) <i>Hazard ratio</i> (95 % CI) **p-værdi	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6-20,2)
	0,71 (0,56-0,90) 0,004	
Bedste respons i alt på kemoterapi (%) (95 % CI) ***p-værdi	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
	0,070	
Bedste respons i alt 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* < 1 kan docetaxel + cisplatin+5-FU 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: Not Applicable

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med TAXOTERE i alle undergrupper af den pædiatriske population med 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 profil er dosis-uafhængig og i overensstemmelse med en 3-compartment farmakokinetisk model, med halveringstider for α , β og γ (terminal) faserne på henholdsvis 4 min., 36 min. og mellem 11,1 timer og 17,5 timer, ved prøvetagning i op til 24 timer. Et yderligere studie, der har undersøgt docetaxels farmakokinetiske egenskaber hos patienter ved lignende doser (75-100 mg/m²), men over et længere tidsinterval (over 22 dage), fandt en længere gennemsnitlig terminal eliminationshalveringstid mellem 91 og 120 timer. Den sene fase skyldes til dels den relativt langsomme refordeling af docetaxel fra perifere compartments.

Fordeling

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* fordelingsvolumen var henholdsvis

21 l/h/m² og 113 l. Den interindividuelle variation i totalclearance var ca. 50 %. Docetaxels plasmaproteinbinding er > 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 metabolisme af tert-butyl estergruppen. Inden for 7 dage udgjorde ekskretion i urin og fæces henholdsvis 6 % og 75 % af radioaktiviteten. Ca. 80 % af radioaktiviteten i fæces er udskilt efter 48 timer i form af en større inaktiv og tre mindre inaktive metabolitter samt meget lave koncentrationer af uomdannet lægemiddel.

Specielle populationer

Alder og køn

En farmakokinetisk populationsanalyse af docetaxel er blevet gennemført hos 577 patienter. De farmakokinetiske parametre i modellen lå tæt på det, der blev 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 (ASAT og ALAT $\geq$ 1,5 gange øvre normalværdi og basisk fosfatase $\geq$ 2,5 gange øvre normalværdi), var clearance nedsat med gennemsnitlig 27 %. (se pkt. 4.2).

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 cyclophosphamid påvirkede ikke deres farmakokinetik.

Capecitabin

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

Cisplatin

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

Cisplatin og 5-fluoruracil

Den kombinerede administration af docetaxel, cisplatin og 5-fluoruracil 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 prednison præmedicinering er undersøgt hos 42 patienter.

Prednison

Der blev ikke observeret effekt af prednison på docetaxels farmakokinetik.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Karcinogeniciteten af docetaxel er ikke undersøgt.

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

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Koncentrat i hætteglas: polysorbat 80, citronsyre.
Solvens i hætteglas: ethanol 95 %, 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

- 2 år.
- Præmix-opløsning: Præmix-opløsningen indeholder 10 mg/ml docetaxel og skal bruges straks efter tilberedning. Dog har præmix-opløsningen 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).
- Infusionsopløsning: Infusionsopløsningen skal bruges inden for 4 timer ved stuetemperatur (under 25 °C).

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C eller under 2 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.
For opbevaringsforhold for det fortyndede lægemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hver blisterpakning indeholder:

- et enkeltdosis-hætteglas med koncentrat og
- et enkeltdosis-hætteglas med solvens.

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning hætteglas

7 ml klart Type I-hætteglas med en grøn afrivningshætte.

Hætteglasset indeholder en docetaxel-opløsning i 0,5 ml polysorbat 80 med en koncentration på 40 mg/ml (indhold: 24,4 mg/0,61 ml). Dette indhold er blevet fastlagt under udvikling af TAXOTERE 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 af den medfølgende solvens til TAXOTERE 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/0,5 ml per hætteglas.

Hætteglas med solvens

7 ml klart Type I hætteglas med en klar afrivningshætte.

Hætteglasset indeholder 1,5 ml af en 13 % ethanol opløsning i vand til injektionsvæsker (indhold: 1,98 ml). Tilsætning af hele indholdet fra hætteglasset med solvens til indholdet i hætteglasset med TAXOTERE 20 mg/0,5 ml, koncentrat til infusionsvæske, opløsning, sikrer en præmixkoncentration på 10 mg/ml docetaxel.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

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

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

Tilberedning af infusionsvæsken

a) Tilberedning af TAXOTERE præmix (10 mg docetaxel/ml)

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

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

Injicer hele indholdet af sprøjten i det tilsvarende hætteglas med TAXOTERE.

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 TAXOTERE-præmix i en 250 ml infusionspose 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.

TAXOTERE 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 TAXOTERE præmix og infusionsvæske kontrolleres for uklarheder, og opløsninger med udfældning skal i givet fald kasseres.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i overensstemmelse med lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/95/002/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 27. november 1995

Dato for seneste fornyelse: 24. januar 2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

1. LÆGEMIDLETS NAVN

TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrat og solvens til infusionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert enkeltdosis-hætteglas med TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrat indeholder docetaxel (som trihydrat) svarende til 80 mg docetaxel (vandfri). Den viskøse opløsning indeholder 40 mg/ml docetaxel (vandfri).

Hjælpestoffer som behandleren skal være opmærksom på:

Hvert enkeltdosis-hætteglas med solvens indeholder ethanol 13 % (w/w) ethanol 95 % v/v i vand til injektionsvæsker (932 mg ethanol 95 % v/v).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat og solvens til infusionsvæske, opløsning.

Koncentratet er en klar viskøs, gul til brunliggul opløsning.

Solvensen er en farveløs opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Brystkræft

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

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

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

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

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

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

TAXOTERE 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

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

TAXOTERE 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

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

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

Gastrisk adenokarcinom

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

Hoved- og halskræft

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

4.2 Dosering og administration

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

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 per 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 og lymfeknude-negativ brystkræft er 75 mg/m² hver 3. uge i 6 perioder, administreret 1 time efter doxorubicin 50 mg/m² og cyclophosphamid 500 mg/m² (TAC-regime) (se også: Dosisjustering under behandling).

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

I kombination med trastuzumab er den anbefalede dosis af docetaxel 100 mg/m² hver 3. uge med en ugentlig administration af trastuzumab. I 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 TAXOTERE-dosis 75 mg/m² hver 3. uge kombineret med capecitabin 1250 mg/m² to gange daglig (indenfor 30 minutter efter et måltid) i 2 uger efterfulgt af en uges pause. For beregning af capecitabin-dosis i overensstemmelse med legemsoverflade se capecitabin-produktresuméet.

Ikke-småcellet lungekræft

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

Prostatakræft

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 adenokarcinom

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

Hoved-og hals-kræft

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

- Induktions kemoterapi efterfulgt af strålebehandling (TAX 323)
Til den indledende behandling af inoperabel, lokalt fremskredne pladecellecarcinom i hoved og hals (SCCHN) er den anbefalede dosis docetaxel 75 mg/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.
- Induktions kemoterapi efterfulgt af kemo-stråleterapi (TAX 324)
Til den indledende behandling af patienter med lokalt fremskreden pladecellecarcinom i hoved og hals (SCCHN) (ikke muligt af resektore, 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 1.000 mg/m² som en kontinuerlig infusion fra

dag 1 til dag 4. Dette regime administreres hver 3. uge i 3 cyklusser. Patienter bør modtage kemostrålingsterapi efter kemoterapi.

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

Dosisjustering under behandling:

Generelt

Docetaxel kan gives, når neutrocyttallet er ≥ 1.500 celler/mm³.

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

Adjuverende behandling til brystkræft

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

I kombination med cisplatin

I de følgende tilfælde bør docetaxel-dosis reduceres til 65 mg/m² i de følgende behandlingsrunder: 1) hos patienter med en initialdosis på 75 mg/m² docetaxel i kombination med cisplatin, med en minimum blodpladeværdi under den tidligere behandlingsrunde på < 25.000 celler/mm³, 2) hos patienter, der får febril neutropeni, 3) hos patienter, med alvorlig, ikke-hæmatologisk toksicitet. For cisplatin-dosisjustering se tilsvarende produktresumé

I kombination med capecitabin

- For capecitabin dosis-justeringer 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: 1) febril neutropeni, 2) prolongeret neutropeni, 3) eller neutropenisk infektion. I tilfælde af efterfølgende episoder med kompliceret neutropeni, bør dosis af docetaxel reduceres fra 60 mg/m² til 45 mg/m². I tilfælde af grad 4-trombocytopeni bør dosis af docetaxel reduceres fra 75 mg/m² til 60 mg/m². Patienter bør ikke genbehandles med efterfølgende cyklusser af docetaxel indtil neutrofil-antallet gendannes til et niveau > 1.500 celler/mm³ og blodplader gendannes til et niveau > 100.000 celler/mm³. Afbryd behandlingen, hvis disse toksiciteter varer ved (se pkt. 4.4). De anbefalede dosis-modifikationer 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 adenokarcinom ekskluderede pivotalstudiet patienter med ALAT og/eller ASAT > 1,5 gange ULN associeret med alkalisk fosfatase > 2,5 x ULN, og bilirubin > 1 x ULN. Hos disse patienter kan det ikke anbefales at reducere dosis. I sådanne tilfælde bør docetaxel kun anvendes på tvingende indikation. Der foreligger ingen data for patienter med nedsat leverfunktion i kombinationsbehandling ved andre indikationer.

Pædiatrisk population

TAXOTEREs 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 TAXOTERE 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 personer. 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. 6.1.

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

Docetaxel må ikke anvendes til patienter med svær leverinsufficiens, da der ikke findes data for denne patientgruppe (se pkt. 4.2 og 4.4).

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

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

Hæmatologi

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

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

Hos de patienter, der blev behandlet med docetaxel i kombination med cisplatin og 5-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 kan opstå inden for få minutter efter infusion af docetaxel er påbegyndt. Der bør derfor være adgang til behandling af hypotension og bronkospasmer. Ved lette symptomer på overfølsomhed såsom lokal rødme eller lokaliserede kutane reaktioner, er det ikke nødvendigt at afbryde behandlingen. Derimod kræver svære overfølsomhedsreaktioner såsom svær hypotension, eller bronkospasme eller generaliseret udslæt/erythem, øjeblikkelig afbrydelse af docetaxel-infusion og passende terapi. Patienter, som har udviklet svære overfølsomhedsreaktioner, bør ikke genbehandles med docetaxel. 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 erythem på ekstremiteterne (håndflader og fodsåler) med ødem efterfulgt af afskalning. Der er rapporteret om alvorlige symptomer såsom udslæt efterfulgt af afskalning, som har ført til afbrydelse eller ophør med docetaxel-behandlingen (se pkt. 4.2).

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 synes 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 fosfatase-værdier overstiger den øvre normalværdi 2,5 gange, er der en større risiko for udvikling af alvorlige bivirkninger. Bivirkningerne kan omfatte toksisk dødsfald inklusive sepsis og maveblødning, som kan blive letal, febril neutropeni, infektioner, trombocytopeni, stomatitis og asteni. Derfor er den anbefalede dosis docetaxel 75 mg/m² til de patienter, der har forhøjet leverfunktionstest (LFT), og LFT skal måles ved start og før hver behandlingscyklus (se pkt. 4.2).

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

I kombinationsbehandling med cisplatin og 5-fluoruracil til behandling af patienter med gastrisk adenokarcinom ekskluderede pivotalstudiet patienter med ALAT og/eller ASAT > 1,5 gange ULN associeret med alkalisk fosfatase > 2,5 gange ULN, og bilirubin > 1 gange ULN. Hos disse patienter kan det ikke anbefales at reducere dosis. I sådanne tilfælde bør docetaxel kun anvendes på tvingende indikation.

Der foreligger ingen data for patienter med nedsat leverfunktion i kombinationsbehandling ved andre indikationer.

Patienter med nedsat nyrefunktion

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

Nervesystemet

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

Kardiotoksicitet

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

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

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

Tumorlyse syndrom

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

Andet

Kvinder i den fertile alder skal bruge svangerskabsforebyggende midler under behandlingen og 2 måneder efter seponering af docetaxel. Mænd skal bruge svangerskabsforebyggende midler under behandlingen og i mindst 4 måneder efter seponering af docetaxel (se pkt. 4.6).

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

Yderligere forsigtighedsregler for anvendelse ved adjuverende behandling af brystkræft

Kompliceret neutropeni

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

Gastrointestinale reaktioner

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

Kongestivt hjertesvigt (CHF)

Patienter bør monitoreres for symptomer på kongestivt hjertesvigt under behandlingen og i 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 sygdomsfri overlevelse (DFS) og total overlevelse (OS), blev det positive *benefit/risk*-forhold for TAC-patienter med 4+ lymfeknuder ikke fuldt demonstreret i den endelige analyse (se pkt. 5.1).

Eldre

Forsigtighedsregler for anvendelse ved adjuverende behandling af brystkræft

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

Forsigtighedsregler ved behandling af kastrationsresistent prostatakræft

Ud af 333 patienter behandlet med docetaxel hver tredje uge i et prostatakræftstudium (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 patienter i forhold til gruppen med de yngre patienter. Forekomsten af de følgende bivirkninger (alle grader): Letargi, stomatitis, neutropenisk infektion opstod $\geq 10\%$ oftere hos de patienter, som var 65 år eller derover end hos de yngre patienter. Ældre patienter, som behandles med TCF, bør monitoreres nøje.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder 13 % (w/w) ethanol 95 % v/v (alkohol), dvs. op til 932 mg ethanol 95 % v/v per solvens-hætteglas, svarende til 23 ml øl eller 9,5 ml vin.

Skadeligt for dem, der lider af alkoholisme.

Skal tages i betragtning hos gravide og ammende kvinder, hos børn og hos patienter i højrisikogruppe, såsom patienter med leversygdom eller epilepsi.

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

I tilfælde af kombination med CYP3A4-hæmmere kan forekomsten af docetaxelrelaterede bivirkninger stige som et resultat af reduceret metabolisme. Hvis 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 cyclophosphamid påvirkede ikke deres farmakokinetik. Begrænsede data fra et enkelt, ukontrolleret studium antydte en interaktion mellem docetaxel og carboplatin. Ved kombination med docetaxel, var carboplatins clearance ca. 50 % højere end de værdier, der tidligere er rapporteret for carboplatin-monoterapi.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception til mænd og kvinder

Kvinder i den fertile alder og mænd, som behandles med docetaxel, skal rådes til at undgå graviditet og til ikke at blive fædre, og til straks at informere den behandlende læge, hvis dette skulle ske.

Kvinder i den fertile alder skal bruge en effektiv kontraceptionsmetode under behandlingen og 2 måneder efter seponering af docetaxel på grund af docetaxels genotoksiske risiko (se pkt. 5.3). Mænd skal bruge en effektiv kontraceptionsmetode under behandlingen og 4 måneder efter seponering af docetaxel.

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. 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.

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

Studier i dyr har vist, at docetaxel kan ændre fertiliteten hos hanner (se pkt. 5.3). Mænd, som er i behandling med docetaxel, skal derfor 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 af docetaxel som enkeltstof.
- 258 patienter, som fik docetaxel i kombinationsbehandling med doxorubicin.
- 406 patienter, som fik docetaxel i kombination med cisplatin.
- 92 patienter, som fik docetaxel i kombination med trastuzumab.
- 255 patienter, som fik docetaxel i kombination med capecitabin.
- 332 patienter (TAX327), som fik docetaxel i kombination med prednison eller prednisolon (klinisk relevante behandlingsrelaterede bivirkninger er medtaget).
- 1.276 patienter (744 i TAX 316 og 532 i GEICAM 9805), som fik docetaxel i kombination med doxorubicin og cyclophosphamid (bivirkninger til klinisk vigtig behandling er præsenteret).
- 300 gastrisk adenokarcinoma-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 hals-kræft-patienter, 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), COSTART-termerne og MEdDRA-termerne. Hyppigheder defineres som: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra tilgængelige 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-studium 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 fod syndrom), men også arme, ansigt og thorax. Reaktionerne var ofte associerede med kløe. Udbruddene opstår ofte inden for en uge efter docetaxel-infusion.

Der er rapporter om mindre hyppige, alvorlige reaktioner såsom udslæt efterfulgt af afskalning, der sjældent førte til afbrydelse eller ophør med docetaxel-behandlingen (se pkt. 4.2 og 4.4). Svære negleforandringer er karakteriseret ved hypo- eller hyperpigmentering og sommetider smerter og onykolyse.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

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

Tabel over bivirkninger ved behandling af brystkræft med TAXOTERE 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, letal hos 1,7 %)	Infektion associeret med G4-neutropeni (G3/4: 4,6 %)	

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger	Ikke almindelige bivirkninger
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G4: 76,4 %); Anæmi (G3/4: 8,9 %); Febril neutropeni	Trombocytopeni (G4: 0,2 %)	
Immunsystemet	Overfølsomhed (G3/4: 5,3 %)		
Metabolisme og ernæring	Anoreksi		
Nervesystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3: 4,1 %); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 4 %) Dysgeusi (alvorlig: 0,07 %)		
Hjerte		Arytmi (G3/4: 0,7 %)	Hjertesvigt
Vaskulære sygdomme		Hypotension; Hypertension; 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 Hæmoragi (alvorlig: 0,3 %)	Oesophagitis (alvorlig: 0,4%)
Hud og subkutane væv	Alopeci; Hudlidelser (G3/4: 5,9 %); Neglesygdomme (alvorlig: 2,6 %)		
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi (alvorlig: 1,4 %)	Artralgi	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Væskeretention (alvorlig: 6,5 %) Asteni (alvorlig: 11,2 %); smerter	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 TAXOTERE 100 mg/m² enkeltstof:

Blod og lymfesystem

Sjældent: Blødningsepisoder associeret med grad 3/4 trombocytopeni.

Nervesystemet

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

Hud og subkutane væv

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

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Den mediane kumulative dosis til behandlingsophør var mere end 1.000 mg/m² og median-tiden til reversibilitet af væskeretention var 16,4 uger (range 0 til 42 uger). Begyndelsen af moderat og alvorlig retention var forsinket hos patienter (median kumulativ dosis: 818,9 mg/m²) med præmedicinering set i forhold til patienter uden præmedicinering (median kumulativ dosis: 489,7 mg/m²). Det har imidlertid været rapporteret hos nogle patienter under de tidlige kure af behandlingen.

Tabel over bivirkninger ved behandling af ikke-småcellet lungekræft med TAXOTERE 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 TAXOTERE 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	Infektioner (G3/4: 7,8 %)		
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G4: 91,7 %); Anæmi (G3/4: 9,4 %); Febril neutropeni; Trombocytopeni (G4: 0,8 %)		
Immunsystemet		Overfølsomhed (G3/4: 1,2 %)	
Metabolisme og ernæring		Anoreksi	
Nervesystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3: 0,4 %)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0,4 %)	
Hjerte		Hjertesvigt; Arytmi (ikke alvorlig)	
Vaskulære sygdomme			Hypotension
Mave-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 TAXOTERE 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	Infektioner (G3/4: 5,7 %)		
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G4: 51,5 %); Anæmi (G3/4: 6,9 %); Trombocytopeni (G4: 0,5 %)	Febril neutropeni	
Immunsystemet	Overfølsomhed (G3/4: 2,5 %)		
Metabolisme og ernæring	Anoreksi		
Nervesystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3: 3,7 %); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 2 %)		
Hjerte		Arytmi (G3/4: 0,7 %)	Hjertesvigt
Vaskulære sygdomme		Hypotension (G3/4: 0,7 %)	
Mave-tarm-kanalen	Kvalme (G3/4: 9,6 %); Opkastning (G3/4: 7,6 %); Diarré (G3/4: 6,4 %); Stomatitis (G3/4: 2 %)	Konstipation	
Hud og subkutane væv	Alopeci; Neglesygdomme (alvorlig 0,7 %); 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 TAXOTERE 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 (inclusive 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	
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; erythema; udslæt; neglesygdomme	
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi; artralgi; smerter i ekstremiteterne; knoglesmerter; rygsmerter	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Asteni; periferalt ødem; pyrexia; træthed; inflammation i slimhinderne; smerter; influenzalignende symptomer; brystmerter; kulderystelser	Letargi
Undersøgelser	Vægtforøgelse	

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

Hjerte

Symptomatisk hjertesvigt blev rapporteret hos 2,2 % af patienterne, som fik docetaxel plus trastuzumab i forhold til 0 % af de patienter, som fik docetaxel alene. I 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 TAXOTERE 75 mg/m² i kombination med capecitabin:

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme		Oral candidiasis (G3/4: < 1 %)
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G3/4: 63 %); Anæmi (G3/4: 10 %)	Trombocytopeni (G3/4: 3 %)
Metabolisme og ernæring	Anoreksi (G3/4: 1 %); Nedsat appetit	Dehydrering (G3/4: 2 %);
Nervesystemet	Dysgeusi (G3/4: < 1 %); Paræsthesi (G3/4: < 1 %)	Svimmelhed; Hovedpine (G3/4: < 1 %); Perifer neuropati
Øjne	Forhøjet lakrimation	
Luftveje, thorax og mediastinum	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; Erythematøst udslæt (G3/4: < 1 %); Misfarvning af negle; Onycholysis (G3/4: 1 %)
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi (G3/4: 2 %); Artralgi (G3/4: 1 %)	Smerter i ekstremiteterne (G3/4: < 1 %); Rygsmarter (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 prostatakraft med TAXOTERE 75 mg/m² i kombination med prednison eller prednisolon:

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektioner (G3/4: 3,3 %)	
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G3/4: 32 %); Anæmi (G3/4: 4,9 %)	Trombocytopeni; (G3/4: 0,6 %); Febril neutropeni
Immunsystemet		Overfølsomhed (G3/4: 0,6 %)
Metabolisme og ernæring	Anoreksi (G3/4: 0,6 %)	
Nervesystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 1,2 %); Dysgeusi (G3/4: 0 %)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0 %)
Øjne		Forhøjet lakrimation (G3/4: 0,6 %)
Hjerte		Nedsat venstre ventrikelfunktion (G3/4: 0,3 %)
Luftveje, thorax og mediastinum		Epistaxis (G3/4: 0 %); Dyspnø (G3/4: 0,6 %); Hoste (G3/4: 0 %)
Mave-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	Alopeeci; Neglesygdomme (ikke alvorlig)	Eksfoliativt udslæt (G3/4: 0,3 %)
Knogler, led, muskler og bindevæv		Artralgi (G3/4: 0,3 %); Myalgi (G3/4: 0,3 %)
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed (G3/4: 3,9 %); Væskeretention (alvorlig: 0,6 %)	

Tabel over bivirkninger i højrisiko lokalt avanceret eller metastatisk hormonfølsom prostatakkræft med TAXOTERE 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-tarm-kanalen	Diarré (G3: 3 %) Stomatitis (G3: 0 %) Forstoppelse (G3: 0 %) Kvalme (G3: 1 %) Dyspepsi Abdominalsmerter (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 Hypocalcæmi (G3: 0 %) Hypofosfatæmi (G3-4: 1 %) Hypokaliæmi (G3: 0 %)

^a fra GETUG AFU15 studiet

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

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

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

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger ved adjuverende behandling med TAXOTERE 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 TAX 316 forekom perifer sensorisk neuropati i løbet af behandlingsperioden og fortsatte ind i opfølgningsperioden hos 84 patienter (11,3 %) i TAC-armen og 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 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 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 GEICAM 9805 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 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 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 (2,2 %).

I studiet GEICAM 9805 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 studielægemidlet 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 TAX 316 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 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 86 FAC-patienter (11,7 %).

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

Neutropeniske komplikationer

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

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

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

Tabel over bivirkninger ved behandling af gastrisk adenokarcinom med TAXOTERE 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 %); Oesophagitis/dysfagi/odynofagi (G3/4: 0,7 %)
Hud og subkutane væv	Alopeci (G3/4: 4,0 %)	Kløende udslæt (G3/4: 0,7 %); Neglesygdomme (G3/4: 0,7 %); Hudafskalning (G3/4: 0 %)
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Letargi (G3/4: 19,0 %); Fever (G3/4: 2,3 %); Væskeretention (alvorlig/livstruende: 1 %)	

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

Blod og lymfesystem

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

Tabel over bivirkninger ved behandling af hoved- og halskræft med TAXOTERE 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)		Kræftsmærter (G3/4: 0,6 %)	
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G3/4: 76,3 %); Anæmi (G3/4: 9,2 %); Trombocytopeni (G3/4: 5,2 %)	Febril neutropeni	
Immunsystemet		Overfølsomhed (ikke alvorlig)	
Metabolisme og ernæring	Anoreksi (G3/4: 0,6 %)		
Nervesystemet	Dysgeusi/parosmi Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 0,6 %)	Svimmelhed	
Øjne		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; Oesophagitis/dysfagi/odynofagi (G3/4: 0,6 %); Gastrointestinale smerter; Dyspepsi; Gastrointestinale blødninger (G3/4: 0,6 %)	

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger	Ikke almindelige bivirkninger
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		Forhøjet lakrimation	Konjunktivitis
Øre og labyrint	Nedsat hørelse (G3/4: 1,2 %)		
Hjerte		Arytmi (G3/4: 2,0 %)	Iskæmisk hjertesygdom

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger	Ikke almindelige bivirkninger
Vaskulære lidelser			Venesygdomme
Mave-tarm-kanalen	Kvalme (G3/4: 13,9 %); Stomatitis (G3/4: 20,7 %); Opkastning (G3/4: 8,4 %) Diarré (G3/4: 6,8 %); Esophagitis/dysphagi/odynophagi (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 % Ødeme (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 multiorgan-svigt.

Immunsystemet

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

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 overfølsomheds-reaktioner. Disse var reversible ved ophør af behandlingen. Tilfælde af lakrimation med eller uden konjunktivitis, da der er sjældne rapporter om tilfælde af obstruktion af tårekanalerne, som resulterede i usædvanlig kraftig tåreflåd. Tilfælde af cystoidt makulødem (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 arytmie inklusive ventrikulær takykardi (hyppighed ikke kendt), undertiden dødelig, er rapporteret hos patienter behandlet med docetaxel i kombinationsregimer, herunder doxorubicin, 5-fluoruracil og/eller cyclofosfamid.

Vaskulære sygdomme

Venøse tromboemboliske tilfælde er sjældent rapporteret.

Luftveje, thorax og mediastinum

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

Mave-tarm-kanalen

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 er rapporteret om meget sjældne tilfælde af hepatitis, nogle gange letale, 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 sklerodermi-lignende forandringer, som oftest forudgået af perifert 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 pulmonalt 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-tarm-kanalen og især med diarré. Tumorlyse syndrom, potentielt dødeligt, er blevet rapporteret (hyppighed ikke kendt).

Sygdomme i bevægeapparatet

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

Klinisk virkning og sikkerhed

Brystkræft

TAXOTERE i kombination med doxorubicin og cyclophosphamid: 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 cyclophosphamid 500 mg/m² (TAC-arm), eller doxorubicin 50 mg/m², fulgt af fluoruracil 500 mg/m² og cyclophosphamid 500 mg/m² (FAC-arm). Begge regimer blev administreret en gang hver 3. uge i 6 perioder. Docetaxel blev administreret som en 1-times infusion. Alle andre lægemidler blev givet som intravenøs bolus på dag 1. G-CSF blev administreret som sekundær profylakse til patienter, som fik kompliceret neutropeni (febril neutropeni, forlænget neutropen eller infektion). Patienter på TAC-armen fik antibiotisk profylakse med ciprofloxacin 500 mg oralt 2 gange daglig i 10 dage, startende på dag 5 af hver periode, eller lignende. Efter den sidste cyklus af kemoterapi, fik patienter i begge arme, der havde positive østrogen- og/eller progesteron-receptorer tamoxifen 20 mg daglig i op til 5 år. Adjuverende stråleterapi blev givet i henhold til eksisterende vejledninger på de deltagende centre og blev givet til 69 % af patienterne, som fik TAC, og 72 % af patienterne som fik FAC. 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 sygdomsfri overlevelser (DFS), hvilket førte til en median opfølgningstid på 55 måneder. Den endelige analyse blev udført, da alle patienter havde nået deres 10 års opfølgningsbesøg (medmindre de havde DFS eller udgik tidligere fra opfølgning). DFS var det primære effektendepunkt og total overlevelse (OS) var det sekundære effektendepunkt.

Der blev udført en endelig analyse med en aktuel median opfølgning 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/risk*-fordeling for TAC sammenlignet med FAC.

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

Patient fordeling	Antal patienter	Sygdomsfri overlevelse			Total overlevelse		
		Hazard ratio*	95 %CI	P =	Hazard ratio*	95 %CI	p =
Antal positive lymfeknuder							
I alt	745	0,80	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 studium støtter anvendelsen af TAXOTERE som adjuverende behandling til patienter med operabel, lymfeknude-negativ brystkræft, der er egnede til kemoterapibehandling. 1.060 patienter blev randomiseret til at få enten TAXOTERE 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. TAXOTERE 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 opfølgningsperiode 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)). Overlevelseshøjden 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 opfølgningsperiode på 77 måneder) (se tabel nedenfor):

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

Undergruppe	Antal patienter i TAC-gruppen	Sygdomsfri overlevelse	
		Hazard ratio*	95 % CI
Samlet	539	0,68	0,49-0,93
Alderskategori 1			
< 50 år	260	0,67	0,43-1,05
≥ 50 år	279	0,67	0,43-1,05
Alderskategori 2			
<35 år	42	0,31	0,11-0,89
≥35 år	497	0,73	0,52-1,01
Hormonel receptorstatus			
Negativ	195	0,7	0,45-1,1
Positiv	344	0,62	0,4-0,97
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 relativ indikation for kemoterapi ^a				
Nej	18/214 (8,4 %)	26/227 (11,5 %)	0,796 (0,434-1,459)	0,4593
Ja	48/325 (14,8 %)	69/294 (23,5 %)	0,606 (0,42-0,877)	0,0072

TAC = docetaxel, doxorubicin og cyclophosphamid

FAC = 5-fluoruracil, doxorubicin and cyclophosphamid

CI = Konfidensinterval; ER = østrogenreceptor

PR = progesteronreceptor

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

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

TAXOTERE 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 letal hjersteinsufficiens).

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 median-tiden til progression (24,6 uger vs. 15,6 uger; $p < 0,01$) og median-overlevelse (15,3 måneder vs. 12,7 måneder; $p = 0,03$) uden at påvirke det primære endepunkt (32 % vs. 25 %, $p = 0,10$), samlet responsrate (32 % vs. 25 %, $p = 0,10$).

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

TAXOTERE i kombination med doxorubicin

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

- Tiden til progression (TTP) var signifikant længere i AT-armen i forhold til AC-armen, $p = 0,0138$. TTP-medianen var 37,3 uger (95 %CI: 33,4 – 42,1) i AT-armen og 31,9 uger (95 %CI: 27,4 – 36,0) i AC-armen.
- Den totale responshyppighed var signifikant højere i AT-armen i forhold til AC-armen, $p = 0,009$. Total responshyppighed var 59,3 % (95 %CI: 52,8 – 65,9) i AT 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 hjertetoksicitet: Hjersteinsufficiens (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 i 4 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.

TAXOTERE i kombination med trastuzumab

Docetaxel i kombination med trastuzumab blev undersøgt til behandling af patienter med metastatisk brystkræft, hvis tumorer var HER2-positive, og som ikke tidligere havde fået kemoterapi for metastatisk sygdom. 186 patienter blev randomiseret til at få docetaxel (100 mg/m²) med eller uden trastuzumab. 60 % af patienter fik først anthracyclinbaseret adjuverende kemoterapi. docetaxel + trastuzumab var effektivt til patienterne, uanset om de havde fået adjuverende anthracyclin eller ikke. Den primære testmetode, som blev anvendt til at bestemme HER2-positivitet i dette pivotal-studie var immunohistokemi (IHC). En mindre del af patienterne blev testet ved hjælp af fluorescens 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 ¹ (17,6-28,9)

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

¹Fuldt analysesæt (intent to treat)

²Estimeret median overlevelse.

TAXOTERE i kombination med capecitabin

Data fra et randomiseret, kontrolleret, klinisk fase 3-multicenterstudie understøtter anvendelsen af capecitabin i kombination med docetaxel til behandling af patienter med lokal fremskreden eller metastatisk brystkræft hos hvem cytotoxisk kemoterapi med et anthracyclin, har været uden effekt. I dette kliniske 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 Xeloda + docetaxel (p < 0,0001). Den mediane tid indtil progression var 186 dage (docetaxel + capecitabin) *vs.* 128 dage (docetaxel alene).

Ikke-småcellet lungekræft

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

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

Der var mindre brug af smertestillende morfika ($p < 0,01$), smertestillende ikke-morfika ($p < 0,01$), andre ikke-sygdomsrelaterede lægemidler ($p = 0,06$) 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.

TAXOTERE 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 per min) administreret i løbet af 30-60 minutter hver 3. uge, vinorelbin (V) 25 mg/m² administreret i løbet af 6 til 10 minutter på dag 1, 8, 15, 22 efterfulgt af cisplatin 100 mg/m² administreret på dag 1 af cyklusser gentaget hver 4. uge (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	<i>Hazard ratio: 1,122 (97,2 %CI:0,937;1,342)*</i>
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	<i>Hazard ratio: 1,032 (95 %CI:0,876;1,216)</i>
Total responsrate (%)	31,6	24,5	Behandlingsforskel (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-symptom skala, og forandringer i *Karnofsky performance status*. Resultater på disse endepunkter understøttede de primære endepunkter-resultater.

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

Prostatakræft

Metastatisk kastrationsresistent prostatakræft

Sikkerheden og effekten af docetaxel i kombination med prednison eller prednisolon hos patienter med metastatisk kastrationsresistent prostatakræft. prostatakræft blev undersøgt i et randomiseret multicenter fase III-studium (TAX 327). I alt 1.006 patienter med KPS ≥ 60 blev randomiseret i følgende behandlingsgrupper:

- Docetaxel 75 mg/m² hver 3. uge i 10 behandlingsrunder.
- Docetaxel 30 mg/m² administreret ugentlig i de første 5 uger i en 6 ugers behandlingsrunde i 5 behandlingsrunder.
- 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-kontrol-armen. Effekt-endepunkter for docetaxel-armene *versus* kontrol-armen er vist i nedenstående tabel:

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

[†]Stratificeret log rank test

*Tærskel for statistisk signifikans = 0,0175

**PSA: 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 gnidningsfrit fase II/III design (STAMPEDE- MRC PR08). I alt blev 1.776 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 prednison eller prednisolon 5 mg 2 gange dagligt kontinuerligt.

Blandt de 1.776 randomiserede patienter, havde 1.086 (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 prostatakraft-patienter	362	724
Median samlede overlevelse (måneder)	62	43
95 % CI	51-73	40-48
Justeret <i>hazard</i> 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 <i>hazard</i> 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 (undtagen center og planlagt hormonbehandling) og stratificeret efter studieperiode.

^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 % konfidensinterval (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 prostatakraft (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 <i>hazard</i> ratio	0,61	--
95 % CI	(0,47-0,80)	--
p-værdi ^a	0,0003	--
Progressionsfri overlevelse		
Median (måneder)	19,8	11,6
95 % CI	16,7-22,8	10,8-14,3
Justeret <i>hazard</i> 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 prostatakraft ^b		
Median (måneder)	20,2	11,7
95 % CI	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Justeret <i>hazard</i> 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 <i>hazard</i> ratio	0,61	--
95 % CI	(0,50-0,75)	--
p-værdi ^{a*}	<0,0001	--

^aTid til hændelsesvariabler: stratificeret log-rank test.

Responratiovariabler: Fisher's Exact test

*p-værdi for beskrivende formål

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

^bTid til kastrationsresistent prostatakraft = tiden fra randomisering til PSA-progression eller klinisk progression (dvs. øget symptomatiske 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 symptomatiske knoglemetastaser, progression ifølge (RECIST) kriterier, eller klinisk forværring grundet kræft pr. *Investigator's opinion*).

Gastrisk adenokarcinom

Et multicenter, åbent, randomiseret studie har evalueret sikkerhed og effekt af docetaxel til behandling af patienter med metastatisk gastrisk adenokarcinom, inklusive adenokarcinom af den gastrooesophageale forbindelse. Patienterne havde ikke tidligere fået 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). Behandlingscyklus var på 3 uger for TCF-armen og 4 uger for CF-armen. Median-antallet af cyklusser administreret pr. patient var 6 (med en range på 1-16) for TCF-armen sammenlignet med 4 (med en range på 1-12) for CF-armen. Progressionstid (TTP) var det primære endepunkt. Nedsættelsen af risikoen for progression var 32,1 % og blev associeret med en signifikant længere TTP (p = 0,0004) til fordel for TCF-armen. Overlevelse i alt var også signifikant længere (p = 0,0201) til fordel for TCF-armen med en nedsættelse af risikoen for død på 22,7 %. Effekteresultater er vist i den følgende tabel:

Effekten af docetaxel ved behandling af patienter med gastrisk adenokarcinom

Endepunkt	TCF n = 221	CF n = 224
Median TTP (måneder) (95 %CI)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Hazard ratio (95 %CI) *p-værdi	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	
Median overlevelse (måneder) (95 %CI)	9,2 (8,38-10,58)	8,6 (7,16-9,46)
2-års estimat (%)	18,4	8,8
Hazard ratio (95 %CI) *p-værdi	1,293 (1,041-1,606) 0,0201	
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 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

- Induktions kemoterapi 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 (TAX 323). 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 fik docetaxel (T) 75 mg/m² efterfulgt af cisplatin (P) 75 mg/m² efterfulgt af 5-fluoruracil 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 todimensionelt målte tumorstørrelse) efter 2 cyklusser. Ved slutningen af kemoterapi fik patienter, hvis sygdomstilstand ikke var forværret, strålebehandling i 7 uger med et interval på mindst 4 uger og maksimalt 7 uger, udført efter fastlagte retningslinjer (TPF/RT) I komparator-armen af studiet fik patienterne cisplatin (P) 100 mg/m² efterfulgt af 5-fluoruracil (F) 1.000 mg/m² (PF) 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 todimensionelt målte tumor størrelse). Efter endt kemoterapi, med et minimum interval på 4 uger og et maksimum interval på 7 uger, blev de patienter, hvis sygdom ikke forværredes, strålebehandlet (RT) i 7 uger i henhold til de fastlagte 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 OS: 18,6 vs. 14,5 måneder respektivt) med en 28 % reduktion af risikoen for død, $p = 0,0128$. Effekteresultaterne er vist i tabellen nedenfor:

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

ENDEPUNKT	Docetaxel+ Cis+5-FU n = 177	Cis+5-FU n = 181
Median progression fri overlevelse (måneder) (95 %CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Tilpasset <i>hazard</i> ratio (95 %CI)	0,70 (0,55-0,89)	
*p-værdi	0,0042	
Median overlevelse (måneder) (95 %CI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
<i>Hazard</i> ratio (95 %CI)	0,72 (0,56-0,93)	
**p-værdi	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 studiebehandling [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)
<i>Hazard</i> ratio (95 %CI)	0,72 (0,52-0,99)	
**p-værdi	0,0457	

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

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

**Logrank test

***Chi-square-test

Livskvalitetsparametre

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

Kliniske fordelsparametre

Statusskalaen for hoved- og 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.

- Induktions kemoterapi efterfulgt af kemostråleterapi (TAX 324)

Sikkerheden og effekten af docetaxel i den indledende behandling af patienter med lokalt fremskredent pladecellecarcinom 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 uresekterbar 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 fik docetaxel (T) 75 mg/m² ved intravenøs infusion på dag 1, efterfulgt af cisplatin (P) 100 mg/m² administreret som en 30 minutter til 3 timers intravenøs infusion, efterfulgt af kontinuerlig intravenøs infusion af 5-fluoruracil(F) 1.000 mg/m²/dag fra dag 1 til dag 4. Disse cyklusser blev gentaget hver 3. uge i 3 cyklusser. Patienter uden forværret sygdom skulle ifølge protokollen modtage CRT (PF/CRT). Patienter i komparator-armen modtog cisplatin (P) 100 mg/m² administreret som en 30 minutter til 3 timers intravenøs infusion på dag 1, efterfulgt af kontinuerlig intravenøs infusion af 5-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 induktions-kemoterapi skulle patienter i begge behandlingsarme modtage 7 ugers CRT med et minimumsinterval på 3 uger, og ikke senere end 8 uger efter påbegyndelse af sidste cyklus (dag 22 til dag 56 af sidste cyklus). Under strålebehandlingsforløbet blev der givet carboplatin (AUC 1,5) ugentligt som en 1-times intravenøs infusion med et maksimum på 7 doser. Stråling blev udført med megavolt udstyr, med en daglig fraktionering (2 Gy pr. dag, 5 dage om ugen i 7 uger, dosis i alt 70-72 Gy). Kirurgisk indgreb på det primære sygdomssted og/eller hals kunne overvejes når som helst efter endt CRT. Alle patienter i studiets docetaxel-arm modtog profylaktisk antibiotika. Det primære endepunkt for effektivitet i dette studie, overlevelse i alt (OS), var signifikant længere (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) <i>Hazard ratio:</i> (95 % CI) *p-værdi	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Median progressionsfri overlevelse (måneder) (95 % CI) <i>Hazard ratio</i> (95 % CI) **p-værdi	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6-20,2)
	0,71 (0,56-0,90) 0,004	
Bedste respons i alt på kemoterapi (%) (95 % CI) ***p-værdi	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
	0,070	
Bedste respons i alt 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* < 1 kan docetaxel + cisplatin+5-FU 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: Not Applicable

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge af resultaterne af studier med TAXOTERE i alle undergrupper af den pædiatriske population med 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 profil er dosis-uafhængig og i overensstemmelse med en 3-compartment farmakokinetisk model, med halveringstider for α , β og γ (terminal) faserne på henholdsvis 4 min., 36 min. og mellem 11,1 timer og 17,5 timer, ved prøvetagning i op til 24 timer. Et yderligere studie, der har undersøgt docetaxels farmakokinetiske egenskaber hos patienter ved lignende doser (75-100 mg/m²), men over et længere tidsinterval (over 22 dage), fandt en længere gennemsnitlig terminal eliminationshalveringstid mellem 91 og 120 timer. Den sene fase skyldes til dels den relativt langsomme refordeling af docetaxel fra perifere compartments.

Fordeling

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* fordelingsvolumen var henholdsvis

21 l/h/m² og 113 l. Den interindividuelle variation i totalclearance var ca. 50 %. Docetaxels plasmaproteinbinding er > 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 metabolisme af tert-butyl estergruppen. Inden for 7 dage udgjorde ekskretion i urin og fæces henholdsvis 6 % og 75 % af radioaktiviteten. Ca. 80 % af radioaktiviteten i fæces er udskilt efter 48 timer i form af en større inaktiv og tre mindre inaktive metabolitter samt meget lave koncentrationer af uomdannet lægemiddel.

Specielle populationer

Alder og køn

En farmakokinetisk populationsanalyse af docetaxel er blevet gennemført hos 577 patienter. De farmakokinetiske parametre i modellen lå tæt på det, der blev 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 (ASAT og ALAT $\geq$ 1,5 gange øvre normalværdi og basisk fosfatase $\geq$ 2,5 gange øvre normalværdi), var clearance nedsat med gennemsnitlig 27 %. (se pkt. 4.2).

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 cyclophosphamid påvirkede ikke deres farmakokinetik.

Capecitabin

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

Cisplatin

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

Cisplatin og 5-fluoruracil

Den kombinerede administration af docetaxel, cisplatin og 5-fluoruracil 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 prednison præmedicinering er undersøgt hos 42 patienter.

Prednison

Der blev ikke observeret effekt af prednison på docetaxels farmakokinetik.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Karcinogeniciteten af docetaxel er ikke undersøgt.

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

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Koncentrat hætteglas: polysorbat 80, citronsyre.
Solvens hætteglas: ethanol 95 %
vand til injektionsvæsker.

6.2 Uforligeligheder

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

6.3 Opbevaringstid

- 3 år.
- Præmix-opløsning: Præmix-opløsningen indeholder 10 mg/ml docetaxel og skal bruges straks efter tilberedning. Dog har præmix-opløsningen 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).
- Infusionsopløsning: Infusionsopløsningen skal bruges inden for 4 timer ved stuetemperatur (under 25 °C).

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C eller under 2 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.
For opbevaringsforhold for det fortyndede lægemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hver blisterpakning indeholder:

- et enkeltdosis hætteglas TAXOTERE 80 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning og
- et enkeltdosis hætteglas solvens til TAXOTERE 80 mg.

TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning hætteglas

15 ml klart Type I-hætteglas med en rød afrivningshætte.

Hætteglasset indeholder en docetaxel-opløsning i 2 ml polysorbat 80 med en koncentration på 40 mg/ml (indhold: 94,4 mg/2,36 ml). Dette indhold er blevet fastlagt under udvikling af TAXOTERE 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 af den medfølgende solvens til TAXOTERE 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 ml per hætteglas.

Hætteglas med solvens

15 ml klart Type I hætteglas med en klar afrivningshætte.

Hætteglasset indeholder 6 ml af en 13 % ethanol opløsning 95 % i vand til injektionsvæsker (indhold: 7,33 ml). Tilsætning af hele indholdet fra hætteglasset med solvens til indholdet i hætteglasset med TAXOTERE 80 mg/2 ml, koncentrat til infusionsvæske, opløsning, sikrer en præmixkoncentration på 10 mg/ml docetaxel.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

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

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

Tilberedning af infusionsvæsken

a) Tilberedning af TAXOTERE præmix (10 mg docetaxel/ml)

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

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

Injicer hele indholdet af sprøjten i det tilsvarende hætteglas med TAXOTERE.

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 TAXOTERE-præmix i en 250 ml infusionspose 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.

TAXOTERE 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 TAXOTERE præmix og infusionsvæske kontrolleres for uklarheder, og opløsninger med udfældning skal i givet fald kasseres.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i overensstemmelse med lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/95/002/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 27. november 1995

Dato for seneste fornyelse: 24. januar 2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

1. LÆGEMIDLETS NAVN

TAXOTERE 20 mg/1 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

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

1 hætteglas på 1 ml koncentrat indeholder 20 mg docetaxel.

Hjælpestoffer som behandleren skal være opmærksom på: Hvert hætteglas med koncentrat indeholder 0,5 ml ethanol, vandfri (395 mg).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat).

Koncentratet er en lys gul til brunliggul opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Brystkræft

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

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

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

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

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

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

TAXOTERE 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

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

TAXOTERE 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

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

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

Gastrisk adenokarcinom

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

Hoved- og halskræft

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

4.2 Dosering og administration

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

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 per 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 og lymfeknude-negativ brystkræft er 75 mg/m² hver 3. uge i 6 perioder, administreret 1 time efter doxorubicin 50 mg/m² og cyclophosphamid 500 mg/m² (TAC-regime) (se også: Dosisjustering under behandling).

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

I kombination med trastuzumab er den anbefalede dosis af docetaxel 100 mg/m² hver 3. uge med en ugentlig administration af trastuzumab. I 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 TAXOTERE-dosis 75 mg/m² hver 3. uge kombineret med capecitabin 1250 mg/m² to gange daglig (indenfor 30 minutter efter et måltid) i 2 uger efterfulgt af en uges pause. For beregning af capecitabin-dosis i overensstemmelse med legemsoverflade se capecitabin-produktresuméet.

Ikke-småcellet lungekræft

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

Prostatakræft

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 adenokarcinom

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

Hoved-og hals-kræft

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

- Induktions kemoterapi efterfulgt af strålebehandling (TAX 323)
Til den indledende behandling af inoperabel, lokalt fremskredne pladecellecarcinom i hoved og hals (SCCHN) er den anbefalede dosis docetaxel 75 mg/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.
- Induktions kemoterapi efterfulgt af kemo-stråleterapi (TAX 324)
Til den indledende behandling af patienter med lokalt fremskreden pladecellecarcinom i hoved og hals (SCCHN) (ikke muligt af resektore, 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 1.000 mg/m² som en kontinuerlig infusion fra dag 1 til dag 4. Dette regime administreres hver 3. uge i 3 cyklusser. Patienter bør modtage kemo-strålingsterapi efter kemoterapi.

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

Dosisjustering under behandling:

Generelt

Docetaxel kan gives, når neutrocyttallet er ≥ 1.500 celler/mm³.

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

Adjuverende behandling til brystkræft

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

I kombination med cisplatin

I de følgende tilfælde bør docetaxel-dosis reduceres til 65 mg/m² i de følgende behandlingsrunder: 1) hos patienter med en initialdosis på 75 mg/m² docetaxel i kombination med cisplatin, med en minimum blodpladeværdi under den tidligere behandlingsrunde på < 25.000 celler/mm³, 2) hos patienter, der får febril neutropeni, 3) hos patienter, med alvorlig, ikke-hæmatologisk toksicitet. For cisplatin-dosisjustering se tilsvarende produktresumé

I kombination med capecitabin

- For capecitabin dosis-justeringer 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: 1) febril neutropeni, 2) prolongeret neutropeni, 3) eller neutropenisk infektion. I tilfælde af efterfølgende episoder med kompliceret neutropeni, bør dosis af docetaxel reduceres fra 60 mg/m² til 45 mg/m². I tilfælde af grad 4-trombocytopeni bør dosis af docetaxel reduceres fra 75 mg/m² til 60 mg/m².

Patienter bør ikke genbehandles med efterfølgende cyklusser af docetaxel indtil neutrofil-antallet gendannes til et niveau > 1.500 celler/mm³ og blodplader gendannes til et niveau > 100.000 celler/mm³. Afbryd behandlingen, hvis disse toksiciteter varer ved (se pkt. 4.4).

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

Pædiatrisk population

TAXOTEREs 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 TAXOTERE i den pædiatriske population til indikationerne brystkræft, ikke-småcellet lungekræft, prostatakarcin, 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 personer. 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. 6.1.

Patienter med en udgangsværdi for neutrofile værdier på < 1.500 celler/mm³.

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

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

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

Hæmatologi

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

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

Hos de patienter, der blev behandlet med docetaxel i kombination med cisplatin og 5-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 kan opstå inden for få minutter efter infusion af docetaxel er påbegyndt. Der bør derfor være adgang til behandling af hypotension og bronkospasmer. Ved lette symptomer på overfølsomhed såsom lokal rødme eller lokaliserede kutane reaktioner, er det ikke nødvendigt at afbryde behandlingen. Derimod kræver svære overfølsomhedsreaktioner såsom svær hypotension, eller bronkospasme eller generaliseret udslæt/erythem, øjeblikkelig afbrydelse af docetaxel-infusion og passende terapi. Patienter, som har udviklet svære overfølsomhedsreaktioner, bør ikke genbehandles med docetaxel. 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 erythem på ekstremiteterne (håndflader og fodsåler) med ødem efterfulgt af afskalning. Der er rapporteret om alvorlige symptomer såsom udslæt efterfulgt af afskalning, som har ført til afbrydelse eller ophør med docetaxel-behandlingen (se pkt. 4.2).

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 synes 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/m^2 , 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 fosfatase-værdier overstiger den øvre normalværdi 2,5 gange, er der en større risiko for udvikling af alvorlige bivirkninger. Bivirkningerne kan omfatte toksisk dødsfald inklusive sepsis og maveblødning, som kan blive letal, febril neutropeni, infektioner, trombocytopeni, stomatitis og asteni. Derfor er den anbefalede dosis docetaxel 75 mg/m^2 til de patienter, der har forhøjet leverfunktionstest (LFT), og LFT skal måles ved start og før hver behandlingscyklus (se pkt. 4.2).

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

I kombinationsbehandling med cisplatin og 5-fluoruracil til behandling af patienter med gastrisk adenokarcinom ekskluderede pivotalstudiet patienter med ALAT og/eller ASAT $> 1,5$ gange ULN associeret med alkalisk fosfatase $> 2,5$ gange ULN, og bilirubin > 1 gange ULN. Hos disse patienter kan det ikke anbefales at reducere dosis. I sådanne tilfælde bør docetaxel kun anvendes på tvingende indikation.

Der foreligger ingen data for patienter med nedsat leverfunktion i kombinationsbehandling ved andre indikationer.

Patienter med nedsat nyrefunktion

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

Nervesystemet

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

Kardiotoksicitet

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

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

Ventrikulær arythmi inklusive ventrikulær takykardi (undertiden dødelig) er rapporteret hos patienter behandlet med docetaxel i kombinationsregimer inklusive doxorubicin, 5-fluoruracil 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 anden primær malignitet (se pkt. 4.8).

Tumorlyse syndrom

Tumorlyse syndrom er blevet rapporteret med docetaxel efter første eller anden cyklus (se pkt. 4.8). Patienter med risiko for tumorlyse syndrom (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

Kvinder i den fertile alder skal bruge svangerskabsforebyggende midler under behandlingen og 2 måneder efter seponering af docetaxel. Mænd skal bruge svangerskabsforebyggende midler under behandlingen og 4 måneder efter seponering af docetaxel (se pkt. 4.6).

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

Yderligere forsigtighedsregler for anvendelse ved adjuverende behandling af brystkræft

Kompliceret neutropeni

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

Gastrointestinale reaktioner

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

Kongestivt hjertesvigt (CHF)

Patienter bør monitoreres for symptomer på kongestivt hjertesvigt under behandlingen og i 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 sygdomsfri overlevelse (DFS) og total overlevelse (OS), blev det positive *benefit/risk*-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 cyclophosphamid til patienter over 70 år.

Forsigtighedsregler ved behandling af kastrationsresistent prostatakræft

Ud af 333 patienter behandlet med docetaxel hver tredje uge i et prostatakræftstudium (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 patienter i forhold til gruppen med de yngre patienter. Forekomsten af de følgende bivirkninger (alle grader): Letargi, stomatitis, neutropenisk infektion opstod $\geq 10\%$ oftere hos de patienter, som var 65 år eller derover end hos de yngre patienter. Ældre patienter, som behandles med TCF, bør monitoreres nøje.

Hjælpemidler

Dette lægemiddel indeholder 50% vol. ethanol, vandfri (alkohol) dvs. op til 395 mg ethanol, vandfri pr. hætteglas, svarende til 10 ml øl eller 4 ml vin.

Kan være skadelig for alkoholikere.

Bør overvejes hos gravide og ammende kvinder, børn samt patienter i højrisikogrupper såsom patienter med leversygdom, eller epilepsi.

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

I tilfælde af kombination med CYP3A4-hæmmere kan forekomsten af docetaxelrelaterede bivirkninger stige som et resultat af reduceret metabolisme. Hvis 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 cyclophosphamid påvirkede ikke deres farmakokinetik. Begrænsede data fra et enkelt, ukontrolleret studium antydede en interaktion mellem docetaxel og carboplatin. Ved kombination med docetaxel, var carboplatins clearance ca. 50 % højere end de værdier, der tidligere er rapporteret for carboplatin-monoterapi.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception til mænd og kvinder

Kvinder i den fertile alder og mænd, som behandles med docetaxel, skal rådes til at undgå graviditet og til ikke at blive fædre, og til straks at informere den behandlende læge, hvis dette skulle ske.

Kvinder i den fertile alder skal bruge en effektiv kontraceptionsmetode under behandlingen og 2 måneder efter seponering af docetaxel på grund af docetaxels genotoksiske risiko (se pkt. 5.3). Mænd skal bruge en effektiv kontraceptionsmetode under behandlingen og 4 måneder efter seponering af docetaxel.

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. Som andre cytotoksiske lægemidler kan docetaxel være fosterskadeligt, hvis det gives til gravide. Docetaxel må derfor ikke anvendes til gravide, medmindre det er tydeligt indikeret.

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

Studier i dyr har vist, at docetaxel kan ændre fertiliteten hos hanner (se pkt. 5.3). Mænd, som er i behandling med docetaxel, skal derfor 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 af docetaxel som enkeltstof.
- 258 patienter, som fik docetaxel i kombinationsbehandling med doxorubicin.
- 406 patienter, som fik docetaxel i kombination med cisplatin.
- 92 patienter, som fik docetaxel i kombination med trastuzumab.
- 255 patienter, som fik docetaxel i kombination med capecitabin.
- 332 patienter (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 cyclophosphamid (bivirkninger til klinisk vigtig behandling er præsenteret).
- 300 gastrisk adenokarcinoma-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 hals-kræft-patienter, 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), COSTART-termerne og MEdDRA-termerne. Hyppigheder defineres som: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra tilgængelige 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 $\geq 10\%$. Der var en forøget forekomst af meget alvorlige bivirkninger (40 % mod 31 %) og grad 4 alvorlige bivirkninger (34 % mod 23 %) i kombinationsarmen trastuzumab sammenlignet med docetaxel enkeltbehandling.

I kombination med capecitabin er de mest almindelige behandlingsrelaterede bivirkninger ($\geq 5\%$), som blev rapporteret i et fase III-studium 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 jævnlige 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 fod syndrom), men også arme, ansigt og thorax. Reaktionerne var ofte associerede med kløe. Udbruddene opstår ofte inden for en uge efter docetaxel-infusion.

Der er rapporter om mindre hyppige, alvorlige reaktioner såsom udslæt efterfulgt af afskalning, der sjældent førte til afbrydelse eller ophør med docetaxel-behandlingen (se pkt. 4.2 og 4.4). Svære negleforandringer er karakteriseret ved hypo- eller hyperpigmentering og sommetider smerter og onykolyse.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Reaktionerne ved infusionsstedet var almindeligvis milde og bestod af hyperpigmentering, inflammation, rødmen eller tørhed, flebitis eller blodudtrækninger og hævelse af venen.

Der er rapporter om tilfælde af væskeretention såsom perifert ødem og sjældnere pleura- og perikardieekssudat, ascites og vægtøgning. Det perifere ødem starter sædvanligvis i underekstremiteterne og kan blive generaliseret med vægtstigning på 3 kg eller mere. Væskeretention er kumulativ i forekomst og sværhedsgrad (se pkt. 4.4).

Tabel over bivirkninger ved behandling af brystkræft med TAXOTERE 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, letal 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 %)	
Immunsystemet	Overfølsomhed (G3/4: 5,3 %)		
Metabolisme og ernæring	Anoreksi		
Nervesystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3: 4,1 %); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 4 %) Dysgeusi (alvorlig: 0,07 %)		
Hjerte		Arytmi (G3/4: 0,7 %)	Hjertesvigt
Vaskulære sygdomme		Hypotension; Hypertension; Hæmoragi	
Luftveje, thorax og mediastinum	Dyspnø (alvorlig: 2,7 %)		
Mave-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 Hæmoragi (alvorlig: 0,3 %)	Oesophagitis (alvorlig: 0,4 %)
Hud og subkutane væv	Alopeci; Hudlidelser (G3/4: 5,9 %); Neglesygdomme (alvorlig: 2,6 %)		
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi (alvorlig: 1,4 %)	Artralgi	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Væskeretention (alvorlig: 6,5 %) Asteni (alvorlig: 11,2 %); smerter	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 for TAXOTERE 100 mg/m² enkeltstof

Blod og lymfesystem

Sjældent: Blødningsepisoder associeret med grad 3/4 trombocytopeni.

Nervesystemet

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

Hud og subkutane væv

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

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Den mediane kumulative dosis til behandlingsophør var mere end 1.000 mg/m² og median-tiden til reversibilitet af væskeretention var 16,4 uger (range 0 til 42 uger). Begyndelsen af moderat og alvorlig retention var forsinket hos patienter (median kumulativ dosis: 818,9 mg/m²) med præmedicinering set i forhold til patienter uden præmedicinering (median kumulativ dosis: 489,7 mg/m²). Det har imidlertid været rapporteret hos nogle patienter under de tidlige kure af behandlingen.

Tabel over bivirkninger ved behandling af ikke-småcellet lungekræft med TAXOTERE 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 TAXOTERE 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	Infektioner (G3/4: 7,8 %)		
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G4: 91,7 %); Anæmi (G3/4: 9,4 %); Febril neutropeni; Trombocytopeni (G4: 0,8 %)		
Immunsystemet		Overfølsomhed (G3/4: 1,2 %)	
Metabolisme og ernæring		Anoreksi	
Nervesystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3: 0,4 %)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0,4 %)	
Hjerte		Hjertesvigt; Arytmi (ikke alvorlig)	
Vaskulære sygdomme			Hypotension
Mave-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 TAXOTERE 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	Infektioner (G3/4: 5,7 %)		
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G4: 51,5 %); Anæmi (G3/4: 6,9 %); Trombocytopeni (G4: 0,5 %)	Febril neutropeni	
Immunsystemet	Overfølsomhed (G3/4: 2,5 %)		
Metabolisme og ernæring	Anoreksi		
Nervesystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3: 3,7 %); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 2 %)		
Hjerte		Arytmi (G3/4: 0,7 %)	Hjertesvigt
Vaskulære sygdomme		Hypotension (G3/4: 0,7 %)	
Mave-tarm-kanalen	Kvalme (G3/4: 9,6 %); Opkastning (G3/4: 7,6 %); Diarré (G3/4: 6,4 %); Stomatitis (G3/4: 2 %)	Konstipation	
Hud og subkutane væv	Alopeci; Neglesygdomme (alvorlig 0,7 %); 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 TAXOTERE 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 (inclusive 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	
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; erythema; udslæt; neglesygdomme	
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi; artralgi; smerter i ekstremiteterne; knoglesmerter; rygsmerter	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Asteni; periferalt ødem; pyrexia; træthed; inflammation i slimhinderne; smerter; influenzalignende symptomer; brystmerter; kulderystelser	Letargi
Undersøgelser	Vægtforøgelse	

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

Hjerte

Symptomatisk hjertesvigt blev rapporteret hos 2,2 % af patienterne, som fik docetaxel plus trastuzumab i forhold til 0 % af de patienter, som fik docetaxel alene. I 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 TAXOTERE 75 mg/m² i kombination med capecitabin:

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme		Oral candidiasis (G3/4: < 1 %)
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G3/4: 63 %); Anæmi (G3/4: 10 %)	Trombocytopeni (G3/4: 3 %)
Metabolisme og ernæring	Anoreksi (G3/4: 1 %); Nedsat appetit	Dehydrering (G3/4: 2 %);
Nervesystemet	Dysgeusi (G3/4: < 1 %); Paræsthesi (G3/4: < 1 %)	Svimmelhed; Hovedpine (G3/4: < 1 %); Perifer neuropati
Øjne	Forhøjet lakrimation	
Luftveje, thorax og mediastinum	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; Erythematøst udslæt (G3/4: < 1 %); Misfarvning af negle; Onycholysis (G3/4: 1 %)
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi (G3/4: 2 %); Artralgi (G3/4: 1 %)	Smerter i ekstremiteterne (G3/4: < 1 %); Rygsmarter (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 prostatakraft med TAXOTERE 75 mg/m² i kombination med prednison eller prednisolon:

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektioner (G3/4: 3,3 %)	
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G3/4: 32 %); Anæmi (G3/4: 4,9 %)	Trombocytopeni; (G3/4: 0,6 %); Febril neutropeni
Immunsystemet		Overfølsomhed (G3/4: 0,6 %)
Metabolisme og ernæring	Anoreksi (G3/4: 0,6 %)	
Nervesystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 1,2 %); Dysgeusi (G3/4: 0 %)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0 %)
Øjne		Forhøjet lakrimation (G3/4: 0,6 %)
Hjerte		Nedsat venstre ventrikelfunktion (G3/4: 0,3 %)
Luftveje, thorax og mediastinum		Epistaxis (G3/4: 0 %); Dyspnø (G3/4: 0,6 %); Hoste (G3/4: 0 %)
Mave-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	Alopeeci; Neglesygdomme (ikke alvorlig)	Eksfoliativt udslæt (G3/4: 0,3 %)
Knogler, led, muskler og bindevæv		Artralgi (G3/4: 0,3 %); Myalgi (G3/4: 0,3 %)
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed (G3/4: 3,9 %); Væskeretention (alvorlig: 0,6 %)	

Tabel over bivirkninger i højrisiko lokalt avanceret eller metastatisk hormonfølsom prostatakkræft med TAXOTERE 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-tarm-kanalen	Diarré (G3: 3 %) Stomatitis (G3: 0 %) Forstoppelse (G3: 0 %) Kvalme (G3: 1 %) Dyspepsi Abdominalsmerter (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 Hypocalcæmi (G3: 0 %) Hypofosfatæmi (G3-4: 1 %) Hypokaliæmi (G3: 0 %)

^a fra GETUG AFU15 studiet

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

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

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

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger ved adjuverende behandling med TAXOTERE 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 TAX 316 forekom perifer sensorisk neuropati i løbet af behandlingsperioden og fortsatte ind i opfølgningsperioden hos 84 patienter (11,3 %) i TAC-armen og 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 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 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 GEICAM 9805 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 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 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 (2,2 %).

I studiet GEICAM 9805 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 studielægemidlet 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 TAX 316 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 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 86 FAC-patienter (11,7 %).

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

Neutropeniske komplikationer

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

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

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

Tabel over bivirkninger ved behandling af gastrisk adenokarcinom med TAXOTERE 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 %); Oesophagitis/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 TAXOTERE 75 mg/m² i kombination med cisplatin og 5-fluoruracil:

Blod og lymfesystem

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

Tabel over bivirkninger ved behandling af hoved- og halskræft med TAXOTERE 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	

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger	Ikke almindelige bivirkninger
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; Oesophagitis/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 %)		

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger	Ikke almindelige bivirkninger
Nervesystemet	Dysgeusi/parosmi (G3/4: 0,4 %); Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 1,2 %)	Svimmelhed (G3/4: 2,0 %); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0,4 %)	
Øjne		Forhøjet lakrimation	Konjunktivitis
Øre og labyrint	Nedsat hørelse (G3/4: 1,2 %)		
Hjerte		Arytmi (G3/4: 2,0 %)	Iskæmisk hjertesygdom
Vaskulære lidelser			Venesygdomme
Mave-tarm-kanalen	Kvalme (G3/4: 13,9 %); Stomatitis (G3/4: 20,7 %); Opkastning (G3/4: 8,4 %) Diarré (G3/4: 6,8 %); Esophagitis/dysphagi/o dynophagi (G3/4: 12,0 %) Konstipation (G3/4: 0,4 %)	Dyspepsi (G3/4: 0,8 %) Gastrointestinal smerte (G3/4: 1,2 %) Gastrointestinal blødning (G3/4: 0,4 %)	
Hud og subkutane væv	Alopeci (G3/4: 4,0 %) Kløende udslæt	Tør hud; Afskalning	
Knogler, led, muskler og bindevæv		Myalgi (G3/4: 0,4 %)	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Letargi (G3/4: 4,0 %); Febril tilstand (G3/4: 3,6 %) Væskeretention G3/4: 1,2 %) Ødemer (G3/4: 1,2 %)		
Undersøgelser	Vægttab		Vægtøgning

Erfaringer efter markedsføring:

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

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 multiorgan-svigt.

Immunsystemet

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

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 kraftig tåreflåd. Tilfælde af cystoidt makulødem (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-fluoruracil og/eller cyclofosamid.

Vaskulære sygdomme

Venøse tromboemboliske tilfælde er sjældent rapporteret.

Luftveje, thorax og mediastinum

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

Mave-tarm-kanalen

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 er rapporteret om meget sjældne tilfælde af hepatitis, nogle gange letale, 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 sklerodermi-lignende forandringer, som oftest forudgået af perifert 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 pulmonalt 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-tarm-kanalen og især med diarré. Tumorlyse syndrom, potentielt dødeligt, er blevet rapporteret (hyppighed ikke kendt).

Sygdomme i bevægeapparatet

Myositis er blevet rapporteret (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 sundhedspersoner 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: L01CD02

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 udtaget væv i klonogene assays. Docetaxel opnår høje

intracellulære koncentrationer og forbliver længe intracellulært. Docetaxel fandtes ydermere at være aktivt over for nogle, men ikke alle cellelinjer, der udviste overekspression af p-glycoprotein, hvis tilstedeværelse er bestemt af "multidrug resistance"-genet (MDR-genet). *In vivo* er docetaxels aktivitet uafhængig af behandlingsregimet og har eksperimentelt vist et bredt spektrum af antineoplastisk aktivitet over for murine og transplanterede humane tumorer.

Klinisk virkning og sikkerhed

Brystkræft

TAXOTERE i kombination med doxorubicin og cyclophosphamid: 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 cyclophosphamid 500 mg/m² (TAC-arm), eller doxorubicin 50 mg/m², fulgt af fluoruracil 500 mg/m² og cyclophosphamid 500 mg/m² (FAC-arm). Begge regimer blev administreret en gang hver 3. uge i 6 perioder. Docetaxel blev administreret som en 1-times infusion. Alle andre lægemidler blev givet som intravenøs bolus på dag 1. G-CSF blev administreret som sekundær profylakse til patienter, som fik kompliceret neutropeni (febril neutropeni, forlænget neutropen eller infektion). Patienter på TAC-armen fik antibiotisk profylakse med ciprofloxacin 500 mg oralt 2 gange daglig i 10 dage, startende på dag 5 af hver periode, eller lignende. Efter den sidste cyklus af kemoterapi, fik patienter i begge arme, der havde positive østrogen- og/eller progesteron-receptorer tamoxifen 20 mg daglig i op til 5 år. Adjuverende stråleterapi blev givet i henhold til eksisterende vejledninger på de deltagende centre og blev givet til 69 % af patienterne, som fik TAC, og 72 % af patienterne som fik FAC. Der blev udført to interim-analyser og en endelig analyse. Den første interim-analyse var planlagt til 3 år efter datoen for opnåelse af halvdelen af tilmeldingen til studiet. Den anden interim-analyse blev udført efter optagelse af i alt 400 DFS-hændelser, hvilket førte til en median-opfølgning ved 55 måneder. Den endelige analyse blev udført, da alle patienter havde nået deres 10 års opfølgningsbesøg (medmindre de havde en DFS-hændelse eller tidligere udgik af opfølgning). Sygdomsfri overlevelse (DFS) var det primære effektendepunkt og total overlevelse (OS) var det sekundære effektendepunkt.

Der blev udført en endelig analyse med en aktuel median opfølgning 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 reduktion i risikoen for død på 7 % ($p = 0,002$). Da fordelingen observeret 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/risk*-fordeling for TAC sammenlignet med FAC.

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

Patient fordeling	Antal patienter	Sygdomsfri overlevelse			Total overlevelse		
		Hazard ratio*	95 %CI	P =	Hazard ratio*	95 %CI	p =

Antal positive lymfeknuder							
I alt	745	0,80	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 studium støtter anvendelsen af TAXOTERE som adjuverende behandling til patienter med operabel, lymfeknude-negativ brystkræft, der er egnede til kemoterapibehandling. 1.060 patienter blev randomiseret til at få enten TAXOTERE 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. TAXOTERE 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 opfølgningsperiode 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 opfølgningsperiode 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
Hormonel receptorstatus			
Negativ	195	0,7	0,45-1,1
Positiv	344	0,62	0,4-0,97
Tumorstørrelse			
≤ 2 cm	285	0,69	0,43-1,1
> 2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Histologisk grad			
Grad 1 (inklusive grader, der ikke er fastsat)	64	0,79	0,24-2,6
Grad 2	216	0,77	0,46-1,3
Grad 3	259	0,59	0,39-0,9
Menopausal status			
Præ-menopausal	285	0,64	0,40-1
Post-menopausal	254	0,72	0,47-1,12

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

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

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

TAC = docetaxel, doxorubicin og cyclophosphamid

FAC = 5-fluoruracil, doxorubicin and cyclophosphamid

CI = Konfidensinterval; ER = østrogenreceptor

PR = progesteronreceptor

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

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

TAXOTERE 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 letal hjerteinsufficiens).

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 median-tiden til progression (24,6 uger vs. 15,6 uger; $p < 0,01$) og median-overlevelse (15,3 måneder vs. 12,7 måneder; $p = 0,03$) uden at påvirke det primære endepunkt (32 % vs. 25 %, $p = 0,10$), samlet responsrate (32 % vs. 25 %, $p = 0,10$).

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

TAXOTERE i kombination med doxorubicin

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

- Tiden til progression (TTP) var signifikant længere i AT-armen i forhold til AC-armen, $p = 0,0138$. TTP-medianen var 37,3 uger (95 %CI: 33,4 – 42,1) i AT-armen og 31,9 uger (95 %CI: 27,4 – 36,0) i AC-armen.
- Den totale responsfrekvens var signifikant højere i AT-armen i forhold til AC-armen, $p = 0,009$. Total responsfrekvens 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 i 4 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.

TAXOTERE i kombination med trastuzumab

Docetaxel i kombination med trastuzumab blev undersøgt til behandling af patienter med metastatisk brystkræft, hvis tumorer var HER2-positive, og som ikke tidligere havde fået kemoterapi for metastatisk sygdom. 186 patienter blev randomiseret til at få docetaxel (100 mg/m²) med eller uden trastuzumab. 60 % af patienter fik først anthracyclinbaseret adjuverende kemoterapi. docetaxel + trastuzumab var effektivt til patienterne, uanset om de havde fået adjuverende anthracyclin eller ikke. Den primære testmetode, som blev anvendt til at bestemme HER2-positivitet i dette pivotal-studie var immunohistokemi (IHC). En mindre del af patienterne blev testet ved hjælp af fluoroscence 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 ¹ (17,6-28,9)

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

¹Fuldt analysesæt (intent to treat)

²Estimeret median overlevelse.

TAXOTERE i kombination med capecitabin

Data fra et randomiseret, kontrolleret, klinisk fase 3-multicenterstudie understøtter anvendelsen af capecitabin i kombination med docetaxel til behandling af patienter med lokal fremskreden eller metastatisk brystkræft hos hvem cytotoxisk kemoterapi med et anthracyclin, har været uden effekt. I dette kliniske 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 Xeloda + docetaxel (p < 0,0001). Den mediane tid indtil progression var 186 dage (docetaxel+ capecitabin) *vs.* 128 dage (docetaxel alene).

Ikke-småcellet lungekræft

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

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

Der var mindre brug af smertestillende morfika ($p < 0,01$), smertestillende ikke-morfika ($p < 0,01$), andre ikke-sygdomsrelaterede lægemidler ($p = 0,06$) 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.

TAXOTERE 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 per min) administreret i løbet af 30-60 minutter hver 3. uge, vinorelbin (V) 25 mg/m² administreret i løbet af 6 til 10 minutter på dag 1, 8, 15, 22 efterfulgt af cisplatin 100 mg/m² administreret på dag 1 af cyklusser gentaget hver 4. uge (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	<i>Hazard ratio: 1,122</i> (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	<i>Hazard ratio: 1,032</i> (95 %CI:0,876;1,216)
Total responsrate (%)	31,6	24,5	Behandlingsforskel (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-symptom skala, og forandringer i *Karnofsky performance status*. Resultater på disse endepunkter understøttede de primære endepunkter-resultater.

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

Prostatakræft

Metastatisk kastrationsresistent prostatakæft

Sikkerheden og effekten af docetaxel i kombination med prednison eller prednisolon hos patienter med metastatisk kastrationsresistentprostatakæft 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-kontrol-armen. Effekt-endepunkter for docetaxel-armene *versus* kontrol-armen er vist i nedenstående tabel:

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

[†]Stratificeret log rank test

*Tærskel for statistisk signifikans = 0,0175

**PSA: 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 prostatakæft

STAMPEDE studie

Sikkerheden og effekten af docetaxel administreret samtidig med standardpleje (androgen deprivationsbehandling) hos patienter med højrisiko lokalt avanceret eller metastatisk hormonfølsom prostatakæft, blev evalueret i et randomiseret multicenter, multiarm, multi-stage (MAMS) studie, med et gnidningsfrit fase II/III design (STAMPEDE- MRC PR08). I alt blev 1.776 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 prednison eller prednisolon 5 mg 2 gange dagligt kontinuerligt.

Blandt de 1.776 randomiserede patienter, havde 1.086 (61 %), metastatisk sygdom, 362 var randomiseret til docetaxel i kombination med standardpleje, 724 modtog standardpleje alene.

Hos disse metastatiske prostatakraft patienter, var medianen af 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 prostatakraft-patienter	362	724
Median samlede overlevelse (måneder)	62	43
95 % CI	51-73	40-48
Justeret <i>hazard</i> 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 <i>hazard</i> 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 (undtagen center og planlagt hormonbehandling) og stratificeret efter studieperiode.

^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 % konfidensinterval (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 prostatakraft (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 <i>hazard</i> ratio	0,61	--
95 % CI	(0,47-0,80)	--
p-værdi ^a	0,0003	--
Progressionsfri overlevelse		
Median (måneder)	19,8	11,6
95 % CI	16,7-22,8	10,8-14,3
Justeret <i>hazard</i> 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 prostatakraft ^b		
Median (måneder)	20,2	11,7
95 % CI	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Justeret <i>hazard</i> 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 <i>hazard</i> ratio	0,61	--
95 % CI	(0,50-0,75)	--
p-værdi ^{a*}	< 0,0001	--

^aTid til hændelsesvariabler: stratificeret log-rank test.

Responratiovariabler: Fisher's Exact test

* p-værdi for beskrivende formål

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

^bTid til kastrationsresistent prostatakraft = tiden fra randomisering til PSA-progression eller klinisk progression (dvs. øget symptomatiske 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 symptomatiske knoglemetastaser, progression ifølge (RECIST) kriterier, eller klinisk forværring grundet kræft pr. *Investigator's opinion*).

Gastrisk adenokarcinom

Et multicenter, åbent, randomiseret studie har evalueret sikkerhed og effekt af docetaxel til behandling af patienter med metastatisk gastrisk adenokarcinom, inklusive adenokarcinom af den gastrooesophageale forbindelse. Patienterne havde ikke tidligere fået 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 en range på 1-16) for TCF-armen sammenlignet med 4 (med en range på 1-12) for CF-armen. Progressionstid (TTP) var det primære endepunkt. Nedsættelsen af risikoen for progression var 32,1 % og blev associeret med en signifikant længere TTP ($p = 0,0004$) til fordel for TCF-armen. Overlevelse i alt var også signifikant længere ($p = 0,0201$) til fordel for TCF-armen med en nedsættelse af risikoen for død på 22,7 %. Effektræsultater er vist i den følgende tabel:

Effekten af docetaxel ved behandling af patienter med gastrisk adenokarcinom

Endepunkt	TCF n = 221	CF n = 224
Median TTP (måneder) (95 %CI)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Hazard ratio (95 %CI) *p-værdi	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	
Median overlevelse (måneder) (95 %CI)	9,2 (8,38-10,58)	8,6 (7,16-9,46)
2-års estimat (%)	18,4	8,8
Hazard ratio (95 %CI) *p-værdi	1,293 (1,041-1,606) 0,0201	
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 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

- Induktions kemoterapi efterfulgt af strålebehandling (TAX 323)
Sikkerheden og effekten af docetaxel i den indledende behandling af patienter med pladecellegarcinom i hovedet og halsen (SCCHN) blev evalueret i et fase III, multicenter, åbent, randomiseret studie (TAX 323). 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 fik docetaxel (T) 75 mg/m² efterfulgt af cisplatin (P) 75 mg/m² efterfulgt af 5-fluoruracil 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 ($\geq 25\%$ reduktion i den todimensionelt målte tumorstørrelse) efter 2 cyklusser. Ved slutningen af kemoterapi fik patienter, hvis sygdomstilstand ikke var forværret, strålebehandling i 7 uger med et interval på mindst 4 uger og maksimalt 7 uger, udført efter fastlagte retningslinjer (TPF/RT) I komparator-armen af studiet fik patienterne cisplatin (P) 100 mg/m² efterfulgt af 5-fluoruracil (F) 1.000 mg/m² (PF) 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 todimensionelt målte tumor

størrelse). Efter endt kemoterapi, med et minimum interval på 4 uger og et maksimum interval på 7 uger, blev de patienter, hvis sygdom ikke forværredes, strålebehandlet (RT) i 7 uger i henhold til de fastlagte 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 OS: 18,6 vs. 14,5 måneder respektivt) med en 28 % reduktion af risikoen for død, $p = 0,0128$. Effekteresultaterne er vist i tabellen nedenfor:

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

ENDEPUNKT	Docetaxel+ Cis+5-FU n = 177	Cis+5-FU n = 181
Median progression fri overlevelse (måneder) (95 %CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Tilpasset hazard ratio (95 %CI)	0,70 (0,55-0,89)	
*p-værdi	0,0042	
Median overlevelse (måneder) (95 %CI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Hazard ratio (95 %CI)	0,72 (0,56-0,93)	
**p-værdi	0,0128	
Bedste respons 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 studiebehandling [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.

- Induktions kemoterapi efterfulgt af kemostråleterapi (TAX 324)

Sikkerheden og effekten af docetaxel i den indledende behandling af patienter med lokalt fremskredent pladecelleglacarcinom i hoved og hals (SCCHN) blev evalueret i et randomiseret, multicenter, open-label fase III-studie (TAX 324). I dette studie blev 501 patienter med lokalt fremskredent SCCHN og en WHO funktionsstatus på 0 eller 1, randomiseret i en af to arme. Studiepopulationen bestod af patienter med teknisk uresektabel sygdom, patienter med lav chance for kirurgisk helbredelse og patienter med bevarelse af organer som mål. Evaluering af effekt og sikkerhed blev foretaget udelukkende ud fra kriterier om overlevelse. Succesrig organbevarelse indgik ikke formelt som succeskriterium. Patienter i docetaxel-armen fik docetaxel (T) 75 mg/m² ved intravenøs infusion på dag 1, efterfulgt af cisplatin (P) 100 mg/m² administreret som en 30 minutter til 3 timers intravenøs infusion, efterfulgt af kontinuerlig intravenøs infusion af 5-fluoruracil(F) 1.000 mg/m²/dag fra dag 1 til dag 4. Disse cyklusser blev gentaget hver 3. uge i 3 cyklusser. Patienter uden forværret sygdom skulle ifølge protokollen modtage CRT (PF/CRT). Patienter i komparator-armen modtog cisplatin (P) 100 mg/m² administreret som en 30 minutter til 3 timers intravenøs infusion på dag 1, efterfulgt af kontinuerlig intravenøs infusion af 5-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 induktions-kemoterapi skulle patienter i begge behandlingsarme modtage 7 ugers CRT med et minimumsinterval på 3 uger, og ikke senere end 8 uger efter påbegyndelse af sidste cyklus (dag 22 til dag 56 af sidste cyklus). Under strålebehandlingsforløbet blev der givet carboplatin (AUC 1,5) ugentligt som en 1-times intravenøs infusion med et maksimum på 7 doser. Stråling blev udført med megavolt udstyr, med en daglig fraktionering (2 Gy pr. dag, 5 dage om ugen i 7 uger, dosis i alt 70-72 Gy). Kirurgisk indgreb på det primære sygdomssted og/eller hals kunne overvejes når som helst efter endt CRT. Alle patienter i studiets docetaxel-arm modtog profylaktisk antibiotika. Det primære endepunkt for effektivitet i dette studie, overlevelse i alt (OS), var signifikant længere (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) <i>Hazard ratio:</i> (95 % CI) *p-værdi	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Median progressionsfri overlevelse (måneder) (95 % CI) <i>Hazard ratio</i> (95 % CI) **p-værdi	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6-20,2)
	0,71 (0,56-0,90) 0,004	
Bedste respons i alt på kemoterapi (%) (95 % CI) ***p-værdi	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
	0,070	
Bedste respons i alt 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* < 1 kan docetaxel + cisplatin+5-FU 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: Not Applicable

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med TAXOTERE 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 profil er dosis-uafhængig og i overensstemmelse med en 3-compartment farmakokinetisk model, med halveringstider for α , β og γ (terminal) faserne på henholdsvis 4 min., 36 min. og mellem 11,1 timer og 17,5 timer, ved prøvetagning i op til 24 timer. Et yderligere studie, der har undersøgt docetaxels farmakokinetiske egenskaber hos patienter ved lignende doser (75-100 mg/m²), men over et længere tidsinterval (over 22 dage), fandt en længere gennemsnitlig terminal eliminationshalveringstid mellem 91 og 120 timer. Den sene fase skyldes til dels den relativt langsomme refordeling af docetaxel fra perifere compartments.

Fordeling

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* fordelingsvolumen var henholdsvis

21 l/h/m² og 113 l. Den interindividuelle variation i totalclearance var ca. 50 %. Docetaxels plasmaproteinbinding er > 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 metabolisme af tert-butyl estergruppen. Inden for 7 dage udgjorde ekskretion i urin og fæces henholdsvis 6 % og 75 % af radioaktiviteten. Ca. 80 % af radioaktiviteten i fæces er udskilt efter 48 timer i form af en større inaktiv og tre mindre inaktive metabolitter samt meget lave koncentrationer af uomdannet lægemiddel.

Specielle populationer

Alder og køn

En farmakokinetisk populationsanalyse af docetaxel er blevet gennemført hos 577 patienter. De farmakokinetiske parametre i modellen lå tæt på det, der blev 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 (ASAT og ALAT ≥ 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

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 cyclophosphamid påvirkede ikke deres farmakokinetik.

Capecitabin

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

Cisplatin

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

Cisplatin og 5-fluoruracil

Den kombinerede administration af docetaxel, cisplatin og 5-fluoruracil 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 prednison præmedicinering er undersøgt hos 42 patienter.

Prednison

Der blev ikke observeret effekt af prednison på docetaxels farmakokinetik.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Karcinogeniciteten af docetaxel er ikke undersøgt.

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

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Polysorbat 80
Ethanol, vandfri
Citronsyre

6.2 Uforligeligheder

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

6.3 Opbevaringstid

Uåbnede hætteglas
2 år

Efter anbrud af hætteglasset

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

Efter tilsætning til infusionspose

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

Efter den anbefalede tilsætning til infusionsposen er docetaxel-infusionsopløsningen stabil i 6 timer, hvis den opbevares ved temperaturer under 25 °C. Den bør anvendes inden for 6 timer (inklusive den ene time til i.v.-infusion).

Endvidere er infusionsvæsken, tilberedt som anbefalet i infusionsposer uden indhold af PVC, påvist at være fysisk og kemisk stabil i op til 48 timer ved opbevaring mellem 2 °C og 8 °C.

Docetaxel-infusionsvæsken er overmættet, den kan derfor udkrystallisere over tid. Hvis der forekommer krystaller, må opløsningen ikke længere anvendes, men skal kasseres.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

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

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

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

7 ml klart glas (type I) hætteglas indeholdende 1 ml koncentrat med en grøn afrivningshætte.

Hver karton indeholder et hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

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

Hvis TAXOTERE infusionskoncentrat eller infusionsvæske skulle komme på huden, så vask omgående og grundigt med sæbe og vand. Hvis TAXOTERE infusionskoncentrat eller infusionsvæske skulle komme i kontakt med slimhinderne, så vask omgående og grundigt med vand.

Tilberedning for intravenøs administration

Tilberedning af infusionsvæsken

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

TAXOTERE 20 mg/1 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning kræver INGEN forudgående fortynding med en solvens, men er klar til tilsætning til infusionsvæske.

Hvert hætteglas er til engangsbrug og bør anvendes straks.

Hvis hætteglassene opbevares i køleskab, skal det nødvendige antal pakninger med TAXOTERE koncentrat til infusionsvæske, opløsning, stå ved stuetemperatur (under 25 °C) i 5 minutter før brug. For at kunne udtage den korrekte dosis til patienten kan det være nødvendigt at anvende mere end et hætteglas TAXOTERE koncentrat til infusionsvæske, opløsning. Udtag aseptisk den ønskede mængde TAXOTERE koncentrat til infusionsvæske, opløsning, med en kalibreret sprøjte påsat en 21G-kanylen.

Koncentrationen af docetaxel i TAXOTERE 20 mg/1 ml er 20 mg/ml

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

Hvis det er nødvendigt at anvende doser, som er større end 190 mg docetaxel, skal der anvendes et større volumen af infusionsvæsken, så man ikke overstiger en koncentration på 0,74 mg docetaxel/ml.

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

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

Som ved alle andre parenterale lægemidler skal TAXOTERE infusionsvæske kontrolleres visuelt for uklarheder, og opløsninger med udfældning skal kasseres.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i overensstemmelse med lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/95/002/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 27. november 1995
Dato for seneste fornyelse: 24. januar 2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

1. LÆGEMIDLETS NAVN

TAXOTERE 80 mg/4 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

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

1 hætteglas på 4 ml koncentrat indeholder 80 mg docetaxel.

Hjælpestoffer som behandleren skal være opmærksom på: Hvert hætteglas med koncentrat indeholder 2 ml ethanol, vandfri (1,58 g).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat).

Koncentratet er en lys gul til brunliggul opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Brystkræft

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

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

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

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

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

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

TAXOTERE 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

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

TAXOTERE 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

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

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

Gastrisk adenokarcinom

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

Hoved- og halskræft

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

4.2 Dosering og administration

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

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 per 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 og lymfeknude-negativ brystkræft er 75 mg/m² hver 3. uge i 6 perioder, administreret 1 time efter doxorubicin 50 mg/m² og cyclophosphamid 500 mg/m² (TAC-regime) (se også: Dosisjustering under behandling).

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

I kombination med trastuzumab er den anbefalede dosis af docetaxel 100 mg/m² hver 3. uge med en ugentlig administration af trastuzumab. I 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 TAXOTERE-dosis 75 mg/m² hver 3. uge kombineret med capecitabin 1.250 mg/m² to gange daglig (indenfor 30 minutter efter et måltid) i 2 uger efterfulgt af en uges pause. For beregning af capecitabin-dosis i overensstemmelse med legemsoverflade se capecitabin-produktresuméet.

Ikke-småcellet lungekræft

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

Prostatakræft

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 adenokarcinom

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

Hoved-og hals-kræft

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

- Induktions kemoterapi efterfulgt af strålebehandling (TAX 323)
Til den indledende behandling af inoperabel, lokalt fremskredne pladecellecarcinom i hoved og hals (SCCHN) er den anbefalede dosis docetaxel 75 mg/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.
- Induktions kemoterapi efterfulgt af kemo-stråleterapi (TAX 324)
Til den indledende behandling af patienter med lokalt fremskreden pladecellecarcinom i hoved og hals (SCCHN) (ikke muligt af resektore, 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 1.000 mg/m² som en kontinuerlig infusion fra dag 1 til dag 4. Dette regime administreres hver 3. uge i 3 cyklusser. Patienter bør modtage kemo-strålingsterapi efter kemoterapi.

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

Dosisjustering under behandling:

Generelt

Docetaxel kan gives, når neutrocyttallet er ≥ 1.500 celler/mm³.

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

Adjuverende behandling til brystkræft

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

I kombination med cisplatin

I de følgende tilfælde bør docetaxel-dosis reduceres til 65 mg/m² i de følgende behandlingsrunder: 1) hos patienter med en initialdosis på 75 mg/m² docetaxel i kombination med cisplatin, med en minimum blodpladeværdi under den tidligere behandlingsrunde på < 25.000 celler/mm³, 2) hos patienter, der får febril neutropeni, 3) hos patienter, med alvorlig, ikke-hæmatologisk toksicitet. For cisplatin-dosisjustering se tilsvarende produktresumé

I kombination med capecitabin

- For capecitabin dosis-justeringer 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: 1) febril neutropeni, 2) prolongeret neutropeni, 3) eller neutropenisk infektion. I tilfælde af efterfølgende episoder med kompliceret neutropeni, bør dosis af docetaxel reduceres fra 60 mg/m² til 45 mg/m². I tilfælde af grad 4-trombocytopeni bør dosis af docetaxel reduceres fra 75 mg/m² til 60 mg/m².

Patienter bør ikke genbehandles med efterfølgende cyklusser af docetaxel indtil neutrofil-antallet gendannes til et niveau > 1.500 celler/mm³ og blodplader gendannes til et niveau > 100.000 celler/mm³. Afbryd behandlingen, hvis disse toksiciteter varer ved (se pkt. 4.4).

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

Pædiatrisk population

TAXOTEREs 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 TAXOTERE i den pædiatriske population til indikationerne brystkræft, ikke-småcellet lungekræft, prostatakarcin, 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 personer. 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. 6.1.

Patienter med en udgangsværdi for neutrofile værdier på < 1.500 celler/mm³.

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

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

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

Hæmatologi

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

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

Hos de patienter, der blev behandlet med docetaxel i kombination med cisplatin og 5-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 kan opstå inden for få minutter efter infusion af docetaxel er påbegyndt. Der bør derfor være adgang til behandling af hypotension og bronkospasmer. Ved lette symptomer på overfølsomhed såsom lokal rødme eller lokaliserede kutane reaktioner, er det ikke nødvendigt at afbryde behandlingen. Derimod kræver svære overfølsomhedsreaktioner såsom svær hypotension, eller bronkospasme eller generaliseret udslæt/erythem, øjeblikkelig afbrydelse af docetaxel-infusion og passende terapi. Patienter, som har udviklet svære overfølsomhedsreaktioner, bør ikke genbehandles med docetaxel. 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 erythem på ekstremiteterne (håndflader og fodsåler) med ødem efterfulgt af afskalning. Der er rapporteret om alvorlige symptomer såsom udslæt efterfulgt af afskalning, som har ført til afbrydelse eller ophør med docetaxel-behandlingen (se pkt. 4.2).

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 synes 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/m^2 , 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 fosfatase-værdier overstiger den øvre normalværdi 2,5 gange, er der en større risiko for udvikling af alvorlige bivirkninger. Bivirkningerne kan omfatte toksisk dødsfald inklusive sepsis og maveblødning, som kan blive letal, febril neutropeni, infektioner, trombocytopeni, stomatitis og asteni. Derfor er den anbefalede dosis docetaxel 75 mg/m^2 til de patienter, der har forhøjet leverfunktionstest (LFT), og LFT skal måles ved start og før hver behandlingscyklus (se pkt. 4.2).

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

I kombinationsbehandling med cisplatin og 5-fluoruracil til behandling af patienter med gastrisk adenokarcinom ekskluderede pivotalstudiet patienter med ALAT og/eller ASAT $> 1,5$ gange ULN associeret med alkalisk fosfatase $> 2,5$ gange ULN, og bilirubin > 1 gange ULN. Hos disse patienter kan det ikke anbefales at reducere dosis. I sådanne tilfælde bør docetaxel kun anvendes på tvingende indikation.

Der foreligger ingen data for patienter med nedsat leverfunktion i kombinationsbehandling ved andre indikationer.

Patienter med nedsat nyrefunktion

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

Nervesystemet

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

Kardiotoksicitet

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

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

Ventrikulær arythmi inklusive ventrikulær takykardi (undertiden dødelig) er rapporteret hos patienter behandlet med docetaxel i kombinationsregimer inklusive doxorubicin, 5-fluoruracil 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 anden primær malignitet (se pkt. 4.8).

Tumorlyse syndrom

Tumorlyse syndrom er blevet rapporteret med docetaxel efter første eller anden cyklus (se pkt. 4.8). Patienter med risiko for tumorlyse syndrom (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

Kvinder i den fertile alder skal bruge svangerskabsforebyggende midler under behandlingen og 2 måneder efter seponering af docetaxel. Mænd skal bruge svangerskabsforebyggende midler under behandlingen og 4 måneder efter seponering af docetaxel (se pkt. 4.6).

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

Yderligere forsigtighedsregler for anvendelse ved adjuverende behandling af brystkræft

Kompliceret neutropeni

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

Gastrointestinale reaktioner

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

Kongestivt hjertesvigt (CHF)

Patienter bør monitoreres for symptomer på kongestivt hjertesvigt under behandlingen og i 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 sygdomsfri overlevelse (DFS) og total overlevelse (OS), blev det positive *benefit/risk*-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 cyclophosphamid til patienter over 70 år.

Forsigtighedsregler ved behandling af kastrationsresistent prostatakræft

Ud af 333 patienter behandlet med docetaxel hver tredje uge i et prostatakræftstudium (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 patienter i forhold til gruppen med de yngre patienter. Forekomsten af de følgende bivirkninger (alle grader): Letargi, stomatitis, neutropenisk infektion opstod $\geq 10\%$ oftere hos de patienter, som var 65 år eller derover end hos de yngre patienter. Ældre patienter, som behandles med TCF, bør monitoreres nøje.

Hjælpemidler

Dette lægemiddel indeholder 50% vol. ethanol, vandfri (alkohol) dvs. op til 1,58 g ethanol, vandfri pr. hætteglas, svarende til 40 ml øl eller 17 ml vin.

Kan være skadelig for alkoholikere.

Bør overvejes hos gravide og ammende kvinder, børn samt patienter i højrisikogrupper såsom patienter med leversygdom, eller epilepsi.

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

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

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception til mænd og kvinder

Kvinder i den fertile alder og mænd, som behandles med docetaxel, skal rådes til at undgå graviditet og til ikke at blive fædre, og til straks at informere den behandlende læge, hvis dette skulle ske.

Kvinder i den fertile alder skal bruge en effektiv kontraceptionsmetode under behandlingen og 2 måneder efter seponering af docetaxel på grund af docetaxels genotoksiske risiko (se pkt. 5.3). Mænd skal bruge en effektiv kontraceptionsmetode under behandlingen og 4 måneder efter seponering af docetaxel.

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. 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.

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

Studier i dyr har vist, at docetaxel kan ændre fertiliteten hos hanner (se pkt. 5.3). Mænd, som er i behandling med docetaxel, skal derfor 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:

- 1312 og 121 patienter, som fik henholdsvis 100 mg/m² og 75 mg/m² af docetaxel som enkeltstof.
- 258 patienter, som fik docetaxel i kombinationsbehandling med doxorubicin.
- 406 patienter, som fik docetaxel i kombination med cisplatin.
- 92 patienter, som fik docetaxel i kombination med trastuzumab.
- 255 patienter, som fik docetaxel i kombination med capecitabin.
- 332 patienter (TAX327), som fik docetaxel i kombination med prednison eller prednisolon (klinisk relevante behandlingsrelaterede bivirkninger er medtaget).
- 1.276 patienter (744 i TAX 316 og 532 i GEICAM 9805), som fik docetaxel i kombination med doxorubicin og cyclophosphamid (bivirkninger til klinisk vigtig behandling er præsenteret).
- 300 gastrisk adenokarcinoma-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 hals-kræft-patienter, 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), COSTART-termerne og MEdDRA-termerne. Hyppigheder defineres som: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra tilgængelige 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-studium 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 jævnlige 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 fod syndrom), men også arme, ansigt og thorax. Reaktionerne var ofte associerede med kløe. Udbruddene opstår ofte inden for en uge efter docetaxel-infusion. Der er rapporter om mindre hyppige, alvorlige reaktioner såsom udslæt efterfulgt af afskalning, der sjældent førte til afbrydelse eller ophør med docetaxel-behandlingen (se pkt. 4.2 og 4.4). Svære negleforandringer er karakteriseret ved hypo- eller hyperpigmentering og sommetider smerter og onykolyse.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

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

Tabel over bivirkninger ved behandling af brystkræft med TAXOTERE 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, letal hos 1,7 %)	Infektion associeret med G4-neutropeni (G3/4: 4,6 %)	

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger	Ikke almindelige bivirkninger
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G4: 76,4 %); Anæmi (G3/4: 8,9 %); Febril neutropeni	Trombocytopeni (G4: 0,2 %)	
Immunsystemet	Overfølsomhed (G3/4: 5,3 %)		
Metabolisme og ernæring	Anoreksi		
Nervesystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3: 4,1 %); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 4 %) Dysgeusi (alvorlig: 0,07 %)		
Hjerte		Arytmi (G3/4: 0,7 %)	Hjertesvigt
Vaskulære sygdomme		Hypotension; Hypertension; 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 Hæmoragi (alvorlig: 0,3 %)	Oesophagitis (alvorlig: 0,4%)
Hud og subkutane væv	Alopeci; Hudlidelser (G3/4: 5,9 %); Neglesygdomme (alvorlig: 2,6 %)		
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi (alvorlig: 1,4 %)	Artralgi	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Væskeretention (alvorlig: 6,5 %) Asteni (alvorlig: 11,2 %); smerter	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 for TAXOTERE 100 mg/m² enkeltstof:

Blod og lymfesystem

Sjældent: Blødningsepisoder associeret med grad 3/4 trombocytopeni.

Nervesystemet

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

Hud og subkutane væv

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

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Den mediane kumulative dosis til behandlingsophør var mere end 1.000 mg/m² og median-tiden til reversibilitet af væskeretention var 16,4 uger (range 0 til 42 uger). Begyndelsen af moderat og alvorlig retention var forsinket hos patienter (median kumulativ dosis: 818,9 mg/m²) med præmedicinering set i forhold til patienter uden præmedicinering (median kumulativ dosis: 489,7 mg/m²). Det har imidlertid været rapporteret hos nogle patienter under de tidlige kure af behandlingen.

Tabel over bivirkninger ved behandling af ikke-småcellet lungekræft med TAXOTERE 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 TAXOTERE 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	Infektioner (G3/4: 7,8 %)		
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G4: 91,7 %); Anæmi (G3/4: 9,4 %); Febril neutropeni; Trombocytopeni (G4: 0,8 %)		
Immunsystemet		Overfølsomhed (G3/4: 1,2 %)	
Metabolisme og ernæring		Anoreksi	
Nervesystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3: 0,4 %)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0,4 %)	
Hjerte		Hjertesvigt; Arytmi (ikke alvorlig)	
Vaskulære sygdomme			Hypotension
Mave-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 TAXOTERE 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	Infektioner (G3/4: 5,7 %)		
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G4: 51,5 %); Anæmi (G3/4: 6,9 %); Trombocytopeni (G4: 0,5 %)	Febril neutropeni	
Immunsystemet	Overfølsomhed (G3/4: 2,5 %)		
Metabolisme og ernæring	Anoreksi		
Nervesystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3: 3,7 %); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 2 %)		
Hjerte		Arytmi (G3/4: 0,7 %)	Hjertesvigt
Vaskulære sygdomme		Hypotension (G3/4: 0,7 %)	
Mave-tarm-kanalen	Kvalme (G3/4: 9,6 %); Opkastning (G3/4: 7,6 %); Diarré (G3/4: 6,4 %); Stomatitis (G3/4: 2 %)	Konstipation	
Hud og subkutane væv	Alopeci; Neglesygdomme (alvorlig 0,7 %); 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 TAXOTERE 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 (inclusive 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	
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; erythema; udslæt; neglesygdomme	
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi; artralgi; smerter i ekstremiteterne; knoglesmerter; rygsmerter	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Asteni; periferalt ødem; pyrexia; træthed; inflammation i slimhinderne; smerter; influenzalignende symptomer; brystmerter; kulderystelser	Letargi
Undersøgelser	Vægtforøgelse	

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

Hjerte

Symptomatisk hjertesvigt blev rapporteret hos 2,2 % af patienterne, som fik docetaxel plus trastuzumab i forhold til 0 % af de patienter, som fik docetaxel alene. I 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 TAXOTERE 75 mg/m² i kombination med capecitabin:

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme		Oral candidiasis (G3/4: < 1 %)
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G3/4: 63 %); Anæmi (G3/4: 10 %)	Trombocytopeni (G3/4: 3 %)
Metabolisme og ernæring	Anoreksi (G3/4: 1 %); Nedsat appetit	Dehydrering (G3/4: 2 %);
Nervesystemet	Dysgeusi (G3/4: < 1 %); Paræsthesi (G3/4: < 1 %)	Svimmelhed; Hovedpine (G3/4: < 1 %); Perifer neuropati
Øjne	Forhøjet lakrimation	
Luftveje, thorax og mediastinum	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; Erythematøst udslæt (G3/4: < 1 %); Misfarvning af negle; Onycholysis (G3/4: 1 %)
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi (G3/4: 2 %); Artralgi (G3/4: 1 %)	Smerter i ekstremiteterne (G3/4: < 1 %); Rygsmarter (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 prostatakæft med TAXOTERE 75 mg/m² i kombination med prednison eller prednisolon:

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

Tabel over bivirkninger i højrisiko lokalt avanceret eller metastatisk hormonfølsom prostatakkræft med TAXOTERE 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-tarm-kanalen	Diarré (G3: 3 %) Stomatitis (G3: 0 %) Forstoppelse (G3: 0 %) Kvalme (G3: 1 %) Dyspepsi Abdominalsmerter (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 Hypocalcæmi (G3: 0 %) Hypofosfatæmi (G3-4: 1 %) Hypokaliæmi (G3: 0 %)

^a fra GETUG AFU15 studiet

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

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

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger	Ikke almindelige bivirkninger
Undersøgelser		Vægtforøgelse (G3/4: 0 %); Vægttab (G3/4: 0,2 %)	

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger ved adjuverende behandling med TAXOTERE 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 TAX 316 forekom perifer sensorisk neuropati i løbet af behandlingsperioden og fortsatte ind i opfølgningsperioden hos 84 patienter (11,3 %) i TAC-armen og 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 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 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 GEICAM 9805 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 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 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 (2,2 %).

I studiet GEICAM 9805 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 studielægemidlet 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 TAX 316 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 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 86 FAC-patienter (11,7 %).

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

Neutropeniske komplikationer

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

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

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

Tabel over bivirkninger ved behandling af gastrisk adenokarcinom med TAXOTERE 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 %); Oesophagitis/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 TAXOTERE 75 mg/m² i kombination med cisplatin og 5-fluoruracil:

Blod og lymfesystem

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

Tabel over bivirkninger ved behandling af hoved- og halskræft med TAXOTERE 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; Oesophagitis/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 %)	

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger	Ikke almindelige bivirkninger
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		Forhøjet lakrimation	Konjunktivitis
Øre og labyrint	Nedsat hørelse (G3/4: 1,2 %)		
Hjerte		Arytmi (G3/4: 2,0 %)	Iskæmisk hjertesygdom
Vaskulære lidelser			Venesygdomme

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger	Ikke almindelige bivirkninger
Mave-tarm-kanalen	Kvalme (G3/4: 13,9 %); Stomatitis (G3/4: 20,7 %); Opkastning (G3/4: 8,4 %) Diarré (G3/4: 6,8 %); Esophagitis/dysphagi/odynophagi (G3/4: 12,0 %) Konstipation (G3/4: 0,4 %)	Dyspepsi (G3/4: 0,8 %) Gastrointestinal smerte (G3/4: 1,2 %) Gastrointestinal blødning (G3/4: 0,4 %)	
Hud og subkutane væv	Alopeci (G3/4: 4,0 %) Kløende udslæt	Tør hud; Afskalning	
Knogler, led, muskler og bindevæv		Myalgi (G3/4: 0,4 %)	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Letargi (G3/4: 4,0 %); Febril tilstand (G3/4: 3,6 %) Væskeretention G3/4: 1,2 %) Ødemer (G3/4: 1,2 %)		
Undersøgelser	Vægttab		Vægtøgning

Erfaringer efter markedsføring:

Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og 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 multiorgan-svigt.

Immunsystemet

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

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 kraftig tåreflåd. 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-fluoruracil og/eller cyclofosamid.

Vaskulære sygdomme

Venøse tromboemboliske tilfælde er sjældent rapporteret.

Luftveje, thorax og mediastinum

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

Mave-tarm-kanalen

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 er rapporteret om meget sjældne tilfælde af hepatitis, nogle gange letale, 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 sklerodermi-lignende forandringer, som oftest forudgået af perifert 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 pulmonalt 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-tarm-kanalen og især med diarré. Tumorlyse syndrom, potentielt dødeligt, er blevet rapporteret (hyppighed ikke kendt).

Sygdomme i bevægeapparatet

Myositis er blevet rapporteret (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 sundhedspersoner 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: L01CD02

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

Klinisk virkning og sikkerhed

Brystkræft

TAXOTERE i kombination med doxorubicin og cyclophosphamid: 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 cyclophosphamid 500 mg/m² (TAC-arm), eller doxorubicin 50 mg/m², fulgt af fluoruracil 500 mg/m² og cyclophosphamid 500 mg/m² (FAC-arm). Begge regimer blev administreret en gang hver 3. uge i 6 perioder. Docetaxel blev administreret som en 1-times infusion. Alle andre lægemidler blev givet som intravenøs bolus på dag 1. G-CSF blev administreret som sekundær

profylakse til patienter, som fik kompliceret neutropeni (febril neutropeni, forlænget neutropen eller infektion). Patienter på TAC-armen fik antibiotisk profylakse med ciprofloxacin 500 mg oralt 2 gange daglig i 10 dage, startende på dag 5 af hver periode, eller lignende. Efter den sidste cyklus af kemoterapi, fik patienter i begge arme, der havde positive østrogen- og/eller progesteron-receptorer tamoxifen 20 mg daglig i op til 5 år. Adjuverende stråleterapi blev givet i henhold til eksisterende vejledninger på de deltagende centre og blev givet til 69 % af patienterne, som fik TAC, og 72 % af patienterne som fik FAC. 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 sygdomsfri overlevelser (DFS), hvilket førte til en median opfølgningstid på 55 måneder. Den endelige analyse blev udført, da alle patienter havde nået deres 10 års opfølgningsbesøg (medmindre de havde DFS eller udgik tidligere fra opfølgningen). DFS var det primære effektendepunkt, og total overlevelse (OS) var det sekundære effektendepunkt.

Der blev udført en endelig analyse med en aktuel median opfølgning 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/risk*-fordeling for TAC sammenlignet med FAC.

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

Patient fordeling	Antal patienter	Sygdomsfri overlevelse			Total overlevelse		
		Hazard ratio*	95 %CI	P =	Hazard ratio*	95 %CI	p =
Antal positive lymfeknuder							
I alt	745	0,80	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 studium støtter anvendelsen af TAXOTERE som adjuverende behandling til patienter med operabel, lymfeknude-negativ brystkræft, der er egnede til kemoterapibehandling. 1.060 patienter blev randomiseret til at få enten TAXOTERE 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. TAXOTERE 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 opfølgningsperiode 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)). Overlevelseshesprocenten 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 opfølgningsperiode på 77 måneder) (se tabel nedenfor):

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

Undergruppe	Antal patienter i TAC-gruppen	Sygdomsfri overlevelse	
		<i>Hazard ratio</i> *	95 % CI
Samlet	539	0,68	0,49-0,93
Alderskategori 1			
< 50 år	260	0,67	0,43-1,05
≥ 50 år	279	0,67	0,43-1,05
Alderskategori 2			
< 35 år	42	0,31	0,11-0,89
≥ 35 år	497	0,73	0,52-1,01
Hormonel receptorstatus			
Negativ	195	0,7	0,45-1,1
Positiv	344	0,62	0,4-0,97
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	<i>Hazard ratio</i> (TAC/FAC)	
Undergruppe	(n = 539)	(n = 521)	(95 % CI)	p-værdi
Opfylder relativ indikation for kemoterapi ^a				
Nej	18/214 (8,4 %)	26/227 (11,5 %)	0,796 (0,434-1,459)	0,4593
Ja	48/325 (14,8 %)	69/294 (23,5 %)	0,606 (0,42-0,877)	0,0072

TAC = docetaxel, doxorubicin og cyclophosphamid

FAC = 5-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.

TAXOTERE 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 overlevelsestiden (docetaxel 15 måneder mod doxorubicin 14 måneder, p = 0,38) eller tiden til progression (docetaxel 27 uger mod doxorubicin 23 uger, p = 0,54), øgede docetaxel responsraten (52 % mod 37 %, p = 0,01) og gav hurtigere respons (12 uger mod 23 uger, p = 0,007).

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

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 median-tiden til progression (24,6 uger vs. 15,6 uger; $p < 0,01$) og median-overlevelse (15,3 måneder vs. 12,7 måneder; $p = 0,03$) uden at påvirke det primære endepunkt (32 % vs. 25 %, $p = 0,10$), samlet responsrate (32 % vs. 25 %, $p = 0,10$).

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

TAXOTERE i kombination med doxorubicin

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

- Tiden til progression (TTP) var signifikant længere i AT-armen i forhold til AC-armen, $p = 0,0138$. TTP-medianen var 37,3 uger (95 %CI: 33,4 – 42,1) i AT-armen og 31,9 uger (95 %CI: 27,4 – 36,0) i AC-armen.
- Den totale responshyppighed var signifikant højere i AT-armen i forhold til AC-armen, $p = 0,009$. Total responshyppighed var 59,3 % (95 %CI: 52,8 – 65,9) i AT 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 hjertetoksicitet: 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 i 4 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.

TAXOTERE i kombination med trastuzumab

Docetaxel i kombination med trastuzumab blev undersøgt til behandling af patienter med metastatisk brystkræft, hvis tumorer var HER2-positive, og som ikke tidligere havde fået kemoterapi for metastatisk sygdom. 186 patienter blev randomiseret til at få docetaxel (100 mg/m²) med eller uden trastuzumab. 60 % af patienter fik først anthracyclinbaseret adjuverende kemoterapi. docetaxel + trastuzumab var effektivt til patienterne, uanset om de havde fået adjuverende anthracyclin eller ikke. Den primære testmetode, som blev anvendt til at bestemme HER2-positivitet i dette pivotal-studie var immunohistokemi (IHC). En mindre del af patienterne blev testet ved hjælp af fluoroscence 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
Responsrate (95 %CI)	61 % (50-71)	34 % (25-45)
Gennemsnitlig varighed af respons (måneder) (95 %CI)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
Gennemsnitlig TTP (måneder) (95 %CI)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Gennemsnitlig overlevelse (måneder) (95 %CI)	30,5 ² (26,8-ne)	22,1 ¹ (17,6-28,9)

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

¹Fuldt analysesæt (intent to treat)

²Estimeret median overlevelse.

TAXOTERE 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 Xeloda + docetaxel (p < 0,0001). Den mediane tid indtil progression var 186 dage (docetaxel+ capecitabin) vs. 128 dage (docetaxel alene).

Ikke-småcellet lungekræft

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

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

Der var mindre brug af smertestillende morfika (p < 0,01), smertestillende ikke-morfika (p < 0,01), andre ikke-sygdomsrelaterede lægemidler (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.

TAXOTERE 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 per min) administreret i løbet af 30-60 minutter hver 3. uge, vinorelbin (V) 25 mg/ m² administreret i løbet af 6

til 10 minutter på dag 1, 8, 15, 22 efterfulgt af cisplatin 100 mg/m² administreret på dag 1 af cyklusser gentaget hver 4. uge (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	<i>Hazard ratio: 1,122</i> (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	<i>Hazard ratio: 1,032</i> (95 %CI:0,876;1,216)
Total responsrate (%)	31,6	24,5	Behandlingsforskel (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-symptom skala, og forandringer i *Karnofsky performance status*. Resultater på disse endepunkter understøttede de primære endepunkter-resultater.

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

Prostatakræft

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 ≥ 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-kontrol-armen. Effekt-endepunkter for docetaxel-armene *versus* kontrol-armen er vist i nedenstående tabel:

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

[†]Stratificeret log rank test

*Tærskel for statistisk signifikans = 0,0175

**PSA: 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, var evalueret i et randomiseret multicenter, multiarm, multi-stage (MAMS) studie, med et gnidningsfrit fase II/III design (STAMPEDE- MRC PR08). I alt blev 1.776 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 prednison eller prednisolon 5 mg 2 gange dagligt kontinuerligt.

Blandt de 1.776 randomiserede patienter, havde 1.086 (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 prostatakraft-patienter	362	724
Median samlede overlevelse (måneder)	62	43
95 % CI	51-73	40-48
Justeret <i>hazard</i> 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 <i>hazard</i> 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 (undtagen center og planlagt hormonbehandling) og stratificeret efter studieperiode.

^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 % konfidensinterval (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 prostatakraft (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 <i>hazard</i> ratio	0,61	--
95 % CI	(0,47-0,80)	--
p-værdi ^a	0,0003	--
Progressionsfri overlevelse		
Median (måneder)	19,8	11,6
95 % CI	16,7-22,8	10,8-14,3
Justeret <i>hazard</i> ratio	0,60	--
95 % CI	0,51-0,72	--
p-værdi*	P < 0,0001	--

PSA-respons** ved 6 måneder – N(%) p-værdi ^{a*}	127 (32,0) < 0,0001	77 (19,6) --
PSA-respons** ved 12 måneder – N(%) p-værdi ^{a*}	110 (27,7) < 0,0001	66 (16,8) --
Tid til kastrationsresistent prostatakræft ^b Median (måneder) 95 % CI Justeret <i>hazard</i> ratio 95 % CI p-værdi ^{a*}	20,2 (17,2-23,6) 0,61 (0,51-0,72) < 0,0001	11,7 (10,8-14,7) -- -- --
Tid til klinisk progression ^c Median (måneder) 95 % CI Justeret <i>hazard</i> ratio 95 % CI p-værdi ^{a*}	33,0 (27,3-41,2) 0,61 (0,50-0,75) < 0,0001	19,8 (17,9-22,8) -- -- --

^aTid til hændelsesvariabler: stratificeret log-rank test.

Responratiovariabler: Fisher's Exact test

*p-værdi for beskrivende formål

**PSA-respons: 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 symptomatiske 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 symptomatiske knoglemetastaser, progression ifølge (RECIST) kriterier, eller klinisk forværring grundet kræft pr. *Investigator's opinion*).

Gastrisk adenokarcinom

Et multicenter, åbent, randomiseret studie har evalueret sikkerhed og effekt af docetaxel til behandling af patienter med metastatisk gastrisk adenokarcinom, inklusive adenokarcinom af den gastrooesophageale forbindelse. Patienterne havde ikke tidligere fået 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 (1000 mg/m² pr. dag i 5 dage). Behandlingscyklus var på 3 uger for TCF-armen og 4 uger for CF-armen. Median-antallet af cyklusser administreret pr. patient var 6 (med en range på 1-16) for TCF-armen sammenlignet med 4 (med en range på 1-12) for CF-armen. Progressionstid (TTP) var det primære endepunkt. Nedsættelsen af risikoen for progression var 32,1 % og blev associeret med en signifikant længere TTP (p = 0,0004) til fordel for TCF-armen. Overlevelse i alt var også signifikant længere (p = 0,0201) til fordel for TCF-armen med en nedsættelse af risikoen for død på 22,7 %. Effektrésultater er vist i den følgende tabel:

Effekten af docetaxel ved behandling af patienter med gastrisk adenokarcinom

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	
Responsrate 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

- Induktions kemoterapi efterfulgt af strålebehandling (TAX 323)
Sikkerheden og effekten af docetaxel i den indledende behandling af patienter med pladecellekarcinom i hovedet og halsen (SCCHN) blev evalueret i et fase III, multicenter, åbent, randomiseret studie (TAX 323). 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 fik docetaxel (T) 75 mg/m² efterfulgt af cisplatin (P) 75 mg/m² efterfulgt af 5-fluoruracil 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 todimensionelt målte tumorstørrelse) efter 2 cyklusser. Ved slutningen af kemoterapi fik patienter, hvis sygdomstilstand ikke var forværret, strålebehandling i 7 uger med et interval på mindst 4 uger og maksimalt 7 uger, udført efter fastlagte retningslinjer (TPF/RT) I komparator-armen af studiet fik patienterne cisplatin (P) 100 mg/m² efterfulgt af 5-fluoruracil (F) 1.000 mg/m² (PF) 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 todimensionelt målte tumor størrelse). Efter endt kemoterapi, med et minimum interval på 4 uger og et maksimum interval på 7 uger, blev de patienter, hvis sygdom ikke forværredes, strålebehandlet (RT) i 7 uger i henhold til de fastlagte 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 OS: 18,6 vs. 14,5 måneder respektivt) med en 28 % reduktion af risikoen for død, $p = 0,0128$. Effektrésultatene er vist i tabellen nedenfor:

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

ENDEPUNKT	Docetaxel+ Cis+5-FU n = 177	Cis+5-FU n = 181
Median progression fri overlevelse (måneder) (95 %CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Tilpasset <i>hazard</i> 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)
<i>Hazard</i> 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)
Bedste respons i alt til studiebehandling [kemoterapi +/- strålebehandling] (%) (95 %CI) ***p-værdi	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
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)
<i>Hazard</i> 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.

- Induktions kemoterapi efterfulgt af kemostråleterapi (TAX 324)

Sikkerheden og effekten af docetaxel i den indledende behandling af patienter med lokalt fremskredent pladecelleglacarcinom i hoved og hals (SCCHN) blev evalueret i et randomiseret, multicenter, open-label fase III-studie (TAX 324). I dette studie blev 501 patienter med lokalt fremskredent SCCHN og en WHO funktionsstatus på 0 eller 1, randomiseret i en af to arme. Studiepopulationen bestod af patienter med teknisk uresektabel sygdom, patienter med lav chance for kirurgisk helbredelse og patienter med bevarelse af organer som mål. Evaluering af effekt og sikkerhed blev foretaget udelukkende ud fra kriterier om overlevelse. Succesrig organbevarelse indgik ikke formelt som succeskriterium. Patienter i docetaxel-armen fik docetaxel (T) 75 mg/m² ved intravenøs infusion på dag 1, efterfulgt af cisplatin (P) 100 mg/m² administreret som en 30 minutter til 3 timers intravenøs infusion, efterfulgt af kontinuerlig intravenøs infusion af 5-fluoruracil(F) 1.000 mg/m²/dag fra dag 1 til dag 4. Disse cyklusser blev gentaget hver 3. uge i 3 cyklusser. Patienter uden forværret sygdom skulle ifølge protokollen modtage CRT (PF/CRT). Patienter i komparator-armen modtog cisplatin (P) 100 mg/m² administreret som en 30 minutter til 3 timers intravenøs infusion på dag 1, efterfulgt af kontinuerlig intravenøs infusion af 5-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 induktions-kemoterapi skulle patienter i begge behandlingsarme modtage 7 ugers CRT med et minimumsinterval på 3 uger, og ikke senere end 8 uger efter påbegyndelse af sidste cyklus (dag 22 til dag 56 af sidste cyklus). Under strålebehandlingsforløbet blev der givet carboplatin (AUC 1,5) ugentligt som en 1-times intravenøs infusion med et maksimum på 7 doser. Stråling blev udført med megavolt udstyr, med en daglig fraktionering (2 Gy pr. dag, 5 dage om ugen i 7 uger, dosis i alt 70-72 Gy). Kirurgisk indgreb på det primære sygdomssted og/eller hals kunne overvejes når som helst efter endt CRT. Alle patienter i studiets docetaxel-arm modtog profylaktisk antibiotika. Det primære endepunkt for effektivitet i dette studie, overlevelse i alt (OS), var signifikant længere (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) <i>Hazard ratio:</i> (95 % CI) *p-værdi	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Median progressionsfri overlevelse (måneder) (95 % CI) <i>Hazard ratio</i> (95 % CI) **p-værdi	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6-20,2)
	0,71 (0,56-0,90) 0,004	
Bedste respons i alt på kemoterapi (%) (95 % CI) ***p-værdi	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
	0,070	
Bedste respons i alt 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* < 1 kan docetaxel + cisplatin+5-FU 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: Not Applicable

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med TAXOTERE 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 profil er dosis-uafhængig og i overensstemmelse med en 3-compartment farmakokinetisk model, med halveringstider for α , β og γ (terminal) faserne på henholdsvis 4 min., 36 min. og mellem 11,1 timer og 17,5 timer, ved prøvetagning i op til 24 timer. Et yderligere studie, der har undersøgt docetaxels farmakokinetiske egenskaber hos patienter ved lignende doser (75-100 mg/m²), men over et længere tidsinterval (over 22 dage), fandt en længere gennemsnitlig terminal eliminationshalveringstid mellem 91 og 120 timer. Den sene fase skyldes til dels den relativt langsomme refordeling af docetaxel fra perifere compartments.

Fordeling

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* fordelingsvolumen var henholdsvis 21 l/h/m² og 113 l. Den interindividuelle variation i totalclearance var ca. 50 %. Docetaxels plasmaproteinbinding er > 95 %.

Elimination

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

Specielle populationer

Alder og køn

En farmakokinetisk populationsanalyse af docetaxel er blevet gennemført hos 577 patienter. De farmakokinetiske parametre i modellen lå tæt på det, der blev 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 (ASAT og ALAT $\geq 1,5$ gange øvre normalværdi og basisk fosfatase $\geq 2,5$ gange øvre normalværdi), var clearance nedsat med gennemsnitlig 27 %. (se pkt. 4.2).

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 cyclophosphamid påvirkede ikke deres farmakokinetik.

Capecitabin

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

Cisplatin

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

Cisplatin og 5-fluoruracil

Den kombinerede administration af docetaxel, cisplatin og 5-fluoruracil 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 prednison præmedicinering er undersøgt hos 42 patienter.

Prednison

Der blev ikke observeret effekt af prednison på docetaxels farmakokinetik.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Karcinogeniciteten af docetaxel er ikke undersøgt.

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

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Polysorbat 80
Vandfri ethanol
Citronsyre

6.2 Uforligeligheder

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

6.3 Opbevaringstid

Uåbnede hætteglas

3 år

Efter anbrud af hætteglasset

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

Efter tilsætning til infusionspose

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

Efter den anbefalede tilsætning til infusionsposen er docetaxel-infusionsopløsningen stabil i 6 timer, hvis den opbevares ved temperaturer under 25 °C. Den bør anvendes inden for 6 timer (inklusive den ene time til i.v.-infusion).

Endvidere er infusionsvæsken, tilberedt som anbefalet i infusionsposer uden indhold af PVC, påvist at være fysisk og kemisk stabil i op til 48 timer ved opbevaring mellem 2 °C og 8 °C.

Docetaxel-infusionsvæsken er overmættet, den kan derfor udkrystallisere over tid. Hvis der forekommer krystaller, må opløsningen ikke længere anvendes, men skal kasseres.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

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

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

7 ml klart glas (type I) hætteglas indeholdende 4 ml koncentrat med en magenta afrivningshætte.

Hver karton indeholder et hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

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

Hvis TAXOTERE infusionskoncentrat eller infusionsvæske skulle komme på huden, så vask omgående og grundigt med sæbe og vand. Hvis TAXOTERE infusionskoncentrat eller infusionsvæske skulle komme i kontakt med slimhinderne, så vask omgående og grundigt med vand.

Tilberedning for intravenøs administration

Tilberedning af infusionsvæsken:

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

TAXOTERE 80 mg/4 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning kræver INGEN forudgående fortynding med en solvens, men er klar til tilsætning til infusionsvæske.

Hvert hætteglas er til engangsbrug og bør anvendes straks.

Hvis hætteglassene opbevares i køleskab, skal det nødvendige antal pakninger med TAXOTERE koncentrat til infusionsvæske, opløsning, stå ved stuetemperatur (under 25 °C) i 5 minutter før brug. For at kunne udtage den korrekte dosis til patienten kan det være nødvendigt at anvende mere end et hætteglas TAXOTERE koncentrat til infusionsvæske, opløsning. Udtag aseptisk den ønskede mængde af TAXOTERE koncentrat til infusionsvæske, opløsning, med en kalibreret sprøjte påsat en 21 G-kanylen.

Koncentrationen af docetaxel i TAXOTERE 80 mg/4 ml er 20 mg/ml

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

Hvis det er nødvendigt at anvende doser, som er større end 190 mg docetaxel, skal der anvendes et større volumen af infusionsvæsken, så man ikke overstiger en koncentration på 0,74 mg docetaxel/ml.

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

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

Som ved alle andre parenterale lægemidler skal TAXOTERE infusionsvæske kontrolleres visuelt for uklarheder, og opløsninger med udfældning skal kasseres.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i overensstemmelse med lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/95/002/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 27. november 1995

Dato for seneste fornyelse: 24. januar 2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

1. LÆGEMIDLETS NAVN

TAXOTERE 160 mg/8 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

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

1 hætteglas på 8 ml koncentrat indeholder 160 mg docetaxel.

Hjælpestoffer som behandleren skal være opmærksom på: Hvert hætteglas med koncentrat indeholder 4 ml ethanol, vandfri (3,16 g).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat).

Koncentratet er en lys gul til brunliggul opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Brystkræft

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

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

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

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

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

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

TAXOTERE 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

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

TAXOTERE 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

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

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

Gastrisk adenokarcinom

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

Hoved- og halskræft

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

4.2 Dosering og administration

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

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 per 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 og lymfeknude-negativ brystkræft er 75 mg/m² hver 3. uge i 6 perioder, administreret 1 time efter doxorubicin 50 mg/m² og cyclophosphamid 500 mg/m² (TAC-regime) (se også: Dosisjustering under behandling).

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

I kombination med trastuzumab er den anbefalede dosis af docetaxel 100 mg/m² hver 3. uge med en ugentlig administration af trastuzumab. I 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 TAXOTERE-dosis 75 mg/m² hver 3. uge kombineret med capecitabin 1.250 mg/m² to gange daglig (indenfor 30 minutter efter et måltid) i 2 uger efterfulgt af en uges pause. For beregning af capecitabin-dosis i overensstemmelse med legemsoverflade se capecitabin-produktresuméet.

Ikke-småcellet lungekræft

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

Prostatakræft

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 adenokarcinom

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

Hoved-og hals-kræft

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

- Induktions kemoterapi efterfulgt af strålebehandling (TAX 323)
Til den indledende behandling af inoperabel, lokalt fremskredne pladecellecarcinom i hoved og hals (SCCHN) er den anbefalede dosis docetaxel 75 mg/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.
- Induktions kemoterapi efterfulgt af kemo-stråleterapi (TAX 324)
Til den indledende behandling af patienter med lokalt fremskreden pladecellecarcinom i hoved og hals (SCCHN) (ikke muligt af resektore, 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 1.000 mg/m² som en kontinuerlig infusion fra dag 1 til dag 4. Dette regime administreres hver 3. uge i 3 cyklusser. Patienter bør modtage kemo-strålingsterapi efter kemoterapi.

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

Dosisjustering under behandling:

Generelt

Docetaxel kan gives, når neutrocyttallet er ≥ 1.500 celler/mm³.

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

Adjuverende behandling til brystkræft

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

I kombination med cisplatin

I de følgende tilfælde bør docetaxel-dosis reduceres til 65 mg/m² i de følgende behandlingsrunder: 1) hos patienter med en initialdosis på 75 mg/m² docetaxel i kombination med cisplatin, med en minimum blodpladeværdi under den tidligere behandlingsrunde på < 25.000 celler/mm³, 2) hos patienter, der får febril neutropeni, 3) hos patienter, med alvorlig, ikke-hæmatologisk toksicitet. For cisplatin-dosisjustering se tilsvarende produktresumé

I kombination med capecitabin

- For capecitabin dosis-justeringer 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: 1) febril neutropeni, 2) prolongeret neutropeni, 3) eller neutropenisk infektion. I tilfælde af efterfølgende episoder med kompliceret neutropeni, bør dosis af docetaxel reduceres fra 60 mg/m² til 45 mg/m². I tilfælde af grad 4-trombocytopeni bør dosis af docetaxel reduceres fra 75 mg/m² til 60 mg/m².

Patienter bør ikke genbehandles med efterfølgende cyklusser af docetaxel indtil neutrofil-antallet gendannes til et niveau > 1.500 celler/mm³ og blodplader gendannes til et niveau > 100.000 celler/mm³. Afbryd behandlingen, hvis disse toksiciteter varer ved (se pkt. 4.4).

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

Pædiatrisk population

TAXOTEREs 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 TAXOTERE i den pædiatriske population til indikationerne brystkræft, ikke-småcellet lungekræft, prostatakarcin, 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 personer. 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. 6.1.

Patienter med en udgangsværdi for neutrofile værdier på < 1.500 celler/mm³.

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

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

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

Hæmatologi

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

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

Hos de patienter, der blev behandlet med docetaxel i kombination med cisplatin og 5-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 kan opstå inden for få minutter efter infusion af docetaxel er påbegyndt. Der bør derfor være adgang til behandling af hypotension og bronkospasmer. Ved lette symptomer på overfølsomhed såsom lokal rødme eller lokaliserede kutane reaktioner, er det ikke nødvendigt at afbryde behandlingen. Derimod kræver svære overfølsomhedsreaktioner såsom svær hypotension, eller bronkospasme eller generaliseret udslæt/erythem, øjeblikkelig afbrydelse af docetaxel-infusion og passende terapi. Patienter, som har udviklet svære overfølsomhedsreaktioner, bør ikke genbehandles med docetaxel. 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 erythem på ekstremiteterne (håndflader og fodsåler) med ødem efterfulgt af afskalning. Der er rapporteret om alvorlige symptomer såsom udslæt efterfulgt af afskalning, som har ført til afbrydelse eller ophør med docetaxel-behandlingen (se pkt. 4.2).

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 synes 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 fosfatase-værdier overstiger den øvre normalværdi 2,5 gange, er der en større risiko for udvikling af alvorlige bivirkninger. Bivirkningerne kan omfatte toksisk dødsfald inklusive sepsis og maveblødning, som kan blive letal, febril neutropeni, infektioner, trombocytopeni, stomatitis og asteni. Derfor er den anbefalede dosis docetaxel 75 mg/m² til de patienter, der har forhøjet leverfunktionstest (LFT), og LFT skal måles ved start og før hver behandlingscyklus (se pkt. 4.2).

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

I kombinationsbehandling med cisplatin og 5-fluoruracil til behandling af patienter med gastrisk adenokarcinom ekskluderede pivotalstudiet patienter med ALAT og/eller ASAT > 1,5 gange ULN associeret med alkalisk fosfatase > 2,5 gange ULN, og bilirubin > 1 gange ULN. Hos disse patienter kan det ikke anbefales at reducere dosis. I sådanne tilfælde bør docetaxel kun anvendes på tvingende indikation.

Der foreligger ingen data for patienter med nedsat leverfunktion i kombinationsbehandling ved andre indikationer.

Patienter med nedsat nyrefunktion

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

Nervesystemet

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

Kardiotoksicitet

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

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

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

Tumorlyse syndrom

Tumorlyse syndrom er blevet rapporteret med docetaxel efter første eller anden cyklus (se pkt. 4.8). Patienter med risiko for tumorlyse syndrom (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

Kvinder i den fertile alder skal bruge svangerskabsforebyggende midler under behandlingen og 2 måneder efter seponering af docetaxel. Mænd skal bruge svangerskabsforebyggende midler under behandlingen og 4 måneder efter seponering af docetaxel (se pkt. 4.6).

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

Yderligere forsigtighedsregler for anvendelse ved adjuverende behandling af brystkræft

Kompliceret neutropeni

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

Gastrointestinale reaktioner

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

Kongestivt hjertesvigt (CHF)

Patienter bør monitoreres for symptomer på kongestivt hjertesvigt under behandlingen og i 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 sygdomsfri overlevelse (DFS) og total overlevelse (OS), blev det positive *benefit/risk*-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 cyclophosphamid til patienter over 70 år.

Forsigtighedsregler ved behandling af kastrationsresistent prostatakræft

Ud af 333 patienter behandlet med docetaxel hver tredje uge i et prostatakræftstudium (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 patienter i forhold til gruppen med de yngre patienter. Forekomsten af de følgende bivirkninger (alle grader): Letargi, stomatitis, neutropenisk infektion opstod $\geq 10\%$ oftere hos de patienter, som var 65 år eller derover end hos de yngre patienter. Ældre patienter, som behandles med TCF, bør monitoreres nøje.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder 50% vol. ethanol, vandfri (alkohol) dvs. op til 3,16 g ethanol, vandfri pr. hætteglas, svarende til 80 ml øl eller 33 ml vin.

Kan være skadelig for alkoholikere.

Der skal tages hensyn hertil ved behandling af gravide og ammende kvinder, børn samt patienter i højrisikogrupper såsom patienter med leversygdom, eller epilepsi.

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

I tilfælde af kombination med CYP3A4-hæmmere kan forekomsten af docetaxelrelaterede bivirkninger stige som et resultat af reduceret metabolisme. Hvis samtidige anvendelse af en potent CYP3A4-hæmmer (f.eks. ketoconazol, itraconazol, clarithromycin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin og voriconazol) ikke kan undgås, er tæt klinisk overvågning nødvendig, og 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. Docetaxal 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*-interaktions-studier 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 cyclophosphamid påvirkede ikke deres farmakokinetik. Begrænsede data fra et enkelt, ukontrolleret studium antydede en interaktion mellem docetaxel og carboplatin. Ved kombination med docetaxel, var carboplatins clearance ca. 50 % højere end de værdier, der tidligere er rapporteret for carboplatin-monoterapi.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception til mænd og kvinder

Kvinder i den fertile alder og mænd, som behandles med docetaxel, skal rådes til at undgå graviditet og til ikke at blive fædre, og til straks at informere den behandlende læge, hvis dette skulle ske.

Kvinder i den fertile alder skal bruge en effektiv kontraceptionsmetode under behandlingen og 2 måneder efter seponering af docetaxel på grund af docetaxels genotoksiske risiko (se pkt. 5.3). Mænd skal bruge en effektiv kontraceptionsmetode under behandlingen og 4 måneder efter seponering af docetaxel.

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. 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.

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.

Fertilitet

Studier i dyr har vist, at docetaxel kan ændre fertiliteten hos hanner (se pkt. 5.3). Mænd, som er i behandling med docetaxel, skal derfor 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 af docetaxel som enkeltstof.
- 258 patienter, som fik docetaxel i kombinationsbehandling med doxorubicin.
- 406 patienter, som fik docetaxel i kombination med cisplatin.
- 92 patienter, som fik docetaxel i kombination med trastuzumab.
- 255 patienter, som fik docetaxel i kombination med capecitabin.
- 332 patienter (TAX327), som fik docetaxel i kombination med prednison eller prednisolon (klinisk relevante behandlingsrelaterede bivirkninger er medtaget).
- 1.276 patienter (744 i TAX 316 og 532 i GEICAM 9805), som fik docetaxel i kombination med doxorubicin og cyclophosphamid (bivirkninger til klinisk vigtig behandling er præsenteret).
- 300 gastrisk adenokarcinoma-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 hals-kræft-patienter, 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), COSTART-terminerne og MEdDRA-terminerne. Hyppigheder defineres som: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra tilgængelige 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-studium 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 fod syndrom), men også arme, ansigt og thorax. Reaktionerne var ofte associerede med kløe. Udbruddene opstår ofte inden for en uge efter docetaxel-infusion.

Der er rapporter om mindre hyppige, alvorlige reaktioner såsom udslæt efterfulgt af afskalning, der sjældent førte til afbrydelse eller ophør med docetaxel-behandlingen (se pkt. 4.2 og 4.4). Svære negleforandringer er karakteriseret ved hypo- eller hyperpigmentering og sommetider smerter og onykolyse.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Reaktionerne ved infusionsstedet var almindeligvis milde og bestod af hyperpigmentering, inflammation, rødmen eller tørhed, flebitis eller blodudtrækninger og hævelse af venen.

Der er rapporter om tilfælde af væskeretention såsom perifert ødem og sjældnere pleura- og perikardieekssudat, ascites og vægtøgning. Det perifere ødem starter sædvanligvis i underekstremiteterne og kan blive generaliseret med vægtstigning på 3 kg eller mere. Væskeretention er kumulativ i forekomst og sværhedsgrad (se pkt. 4.4).

Tabel over bivirkninger ved behandling af brystkræft med TAXOTERE 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, letal hos 1,7 %)	Infektion associeret med G4-neutropeni (G3/4: 4,6 %)	
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G4: 76,4 %);	Trombocytopeni (G4: 0,2 %)	

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger	Ikke almindelige bivirkninger
	Anæmi (G3/4: 8,9 %); Febril neutropeni		
Immunsystemet	Overfølsomhed (G3/4: 5,3 %)		
Metabolisme og ernæring	Anoreksi		
Nervesystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3: 4,1 %); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 4 %) Dysgeusi (alvorlig: 0,07 %)		
Hjerte		Arytmi (G3/4: 0,7 %)	Hjertesvigt
Vaskulære sygdomme		Hypotension; Hypertension; Hæmoragi	
Luftveje, thorax og mediastinum	Dyspnø (alvorlig: 2,7 %)		
Mave-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 Hæmoragi (alvorlig: 0,3 %)	Oesophagitis (alvorlig: 0,4 %)
Hud og subkutane væv	Alopeci; Hudlidelser (G3/4: 5,9 %); Neglesygdomme (alvorlig: 2,6 %)		
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi (alvorlig: 1,4 %)	Artralgi	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Væskeretention (alvorlig: 6,5 %) Asteni (alvorlig: 11,2 %); smerter	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 TAXOTERE 100 mg/m² enkeltstof:

Blod og lymfesystem

Sjældent: Blødningsepisoder associeret med grad 3/4 trombocytopeni.

Nervesystemet

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

Hud og subkutane væv

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

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Den mediane kumulative dosis til behandlingsophør var mere end 1.000 mg/m² og median-tiden til reversibilitet af væskeretention var 16,4 uger (range 0 til 42 uger). Begyndelsen af moderat og alvorlig retention var forsinket hos patienter (median kumulativ dosis: 818,9 mg/m²) med præmedicinering set i forhold til patienter uden præmedicinering (median kumulativ dosis: 489,7 mg/m²). Det har imidlertid været rapporteret hos nogle patienter under de tidlige kure af behandlingen.

Tabel over bivirkninger ved behandling af ikke-småcellet lungekræft med TAXOTERE 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 TAXOTERE 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	Infektioner (G3/4: 7,8 %)		
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G4: 91,7 %); Anæmi (G3/4: 9,4 %); Febril neutropeni; Trombocytopeni (G4: 0,8 %)		
Immunsystemet		Overfølsomhed (G3/4: 1,2 %)	
Metabolisme og ernæring		Anoreksi	
Nervesystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3: 0,4 %)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0,4 %)	
Hjerte		Hjertesvigt; Arytmi (ikke alvorlig)	
Vaskulære sygdomme			Hypotension
Mave-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 TAXOTERE 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	Infektioner (G3/4: 5,7 %)		
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G4: 51,5 %); Anæmi (G3/4: 6,9 %); Trombocytopeni (G4: 0,5 %)	Febril neutropeni	
Immunsystemet	Overfølsomhed (G3/4: 2,5 %)		
Metabolisme og ernæring	Anoreksi		
Nervesystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3: 3,7 %); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 2 %)		
Hjerte		Arytmi (G3/4: 0,7 %)	Hjertesvigt
Vaskulære sygdomme		Hypotension (G3/4: 0,7 %)	
Mave-tarm-kanalen	Kvalme (G3/4: 9,6 %); Opkastning (G3/4: 7,6 %); Diarré (G3/4: 6,4 %); Stomatitis (G3/4: 2 %)	Konstipation	
Hud og subkutane væv	Alopeci; Neglesygdomme (alvorlig 0,7 %); 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 TAXOTERE 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 (inclusive 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	
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; erythema; udslæt; neglesygdomme	
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi; artralgi; smerter i ekstremiteterne; knoglesmerter; rygsmerter	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Asteni; periferalt ødem; pyrexia; træthed; inflammation i slimhinderne; smerter; influenzalignende symptomer; brystmerter; kulderystelser	Letargi
Undersøgelser	Vægtforøgelse	

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

Hjerte

Symptomatisk hjertesvigt blev rapporteret hos 2,2 % af patienterne, som fik docetaxel plus trastuzumab i forhold til 0 % af de patienter, som fik docetaxel alene. I 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 TAXOTERE 75 mg/m² i kombination med capecitabin:

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme		Oral candidiasis (G3/4: < 1 %)
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G3/4: 63 %); Anæmi (G3/4: 10 %)	Trombocytopeni (G3/4: 3 %)
Metabolisme og ernæring	Anoreksi (G3/4: 1 %); Nedsat appetit	Dehydrering (G3/4: 2 %);
Nervesystemet	Dysgeusi (G3/4: < 1 %); Paræsthesi (G3/4: < 1 %)	Svimmelhed; Hovedpine (G3/4: < 1 %); Perifer neuropati
Øjne	Forhøjet lakrimation	
Luftveje, thorax og mediastinum	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; Erythematøst udslæt (G3/4: < 1 %); Misfarvning af negle; Onycholysis (G3/4: 1 %)
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi (G3/4: 2 %); Artralgi (G3/4: 1 %)	Smerter i ekstremiteterne (G3/4: < 1 %); Rygsmarter (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 prostatakæft med TAXOTERE 75 mg/m² i kombination med prednison eller prednisolon:

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

Tabel over bivirkninger i højrisiko lokalt avanceret eller metastatisk hormonfølsom prostatakraft med TAXOTERE 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-tarm-kanalen	Diarré (G3: 3 %) Stomatitis (G3: 0 %) Forstoppelse (G3: 0 %) Kvalme (G3: 1 %) Dyspepsi Abdominalsmerter (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 Hypocalcæmi (G3: 0 %) Hypofosfatæmi (G3-4: 1 %) Hypokaliæmi (G3: 0 %)

^a fra GETUG AFU15 studiet

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

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger	Ikke almindelige bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektioner (G3/4: 2,4 %); Neutropenisk infektion (G3/4: 2,6 %)		
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 %); Dødsighed (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 %); Obstipation (G3/4: 0,5 %)	Mavesmerter (G3/4: 0,4 %)	
Hud og subkutane væv	Alopeci (persisterende: < 3 %); Hudsygdomme (G3/4: 0,6 %) Neglesygdomme (G3/4: 0,4 %)		
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi (G3/4: 0,7 %); Artralgi (G3/4: 0,2 %)		
Det reproduktive system og mammae	Amenorré (G3/4: NA)		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Asteni (G3/4: 10,0 %); Feber (G3/4: NA); Perifert ødem (G3/4: 0,2 %)		

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger	Ikke almindelige bivirkninger
Undersøgelser		Vægtforøgelse (G3/4: 0 %); Vægttab (G3/4: 0,2 %)	

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger ved adjuverende behandling med TAXOTERE 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 TAX 316 forekom perifer sensorisk neuropati i løbet af behandlingsperioden og fortsatte ind i opfølgningsperioden hos 84 patienter (11,3 %) i TAC-armen og 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 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 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 GEICAM 9805 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 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 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 (2,2 %).

I studiet GEICAM 9805 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 studielægemidlet 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 TAX 316 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 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 86 FAC-patienter (11,7 %).

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

Neutropeniske komplikationer

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

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

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

Tabel over bivirkninger ved behandling af gastrisk adenokarcinom med TAXOTERE 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 %); Oesophagitis/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 TAXOTERE 75 mg/m² i kombination med cisplatin og 5-fluoruracil:

Blod og lymfesystem

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

Tabel over bivirkninger ved behandling af hoved- og halskræft med TAXOTERE 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)		Kræftsmærter (G3/4: 0,6 %)	
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G3/4: 76,3 %); Anæmi (G3/4: 9,2 %); Trombocytopeni (G3/4: 5,2 %)	Febril neutropeni	
Immunsystemet		Overfølsomhed (ikke alvorlig)	
Metabolisme og ernæring	Anoreksi (G3/4: 0,6 %)		
Nervesystemet	Dysgeusi/parosmi Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 0,6 %)	Svimmelhed	
Øjne		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; Oesophagitis/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;	

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger	Ikke almindelige bivirkninger
		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 uspecifiserede tumorer (inkl. cyster og polypper)		Cancersmerter (G3/4: 1,2 %)	
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G3/4: 83,5 %); Anæmi (G3/4: 12,4 %); Trombocytopeni (G3/4: 4,0 %); Febril neutropeni		
Immunsystemet			Overfølsomhed
Metabolisme og ernæring	Anoreksi (G3/4: 12,0 %)		
Nervesystemet	Dysgeusi/parosmi (G3/4: 0,4%); Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 1,2 %)	Svimmelhed (G3/4: 2,0 %); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0,4 %)	
Øjne		Forhøjet lakrimation	Konjunktivitis
Øre og labyrint	Nedsat hørelse (G3/4: 1,2 %)		
Hjerte		Arytmi (G3/4: 2,0 %)	Iskæmisk hjertesygdom
Vaskulære lidelser			Venesygdomme

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger	Ikke almindelige bivirkninger
Mave-tarm-kanalen	Kvalme (G3/4: 13,9 %); Stomatitis (G3/4: 20,7 %); Opkastning (G3/4: 8,4 %) Diarré (G3/4: 6,8 %); Esophagitis/dysphagi/odynophagi (G3/4: 12,0 %) Konstipation (G3/4: 0,4 %)	Dyspepsi (G3/4: 0,8 %) Gastrointestinal smerte (G3/4: 1,2 %) Gastrointestinal blødning (G3/4: 0,4 %)	
Hud og subkutane væv	Alopeci (G3/4: 4,0 %) Kløende udslæt	Tør hud; Afskalning	
Knogler, led, muskler og bindevæv		Myalgi (G3/4: 0,4 %)	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Letargi (G3/4: 4,0 %); Febril tilstand (G3/4: 3,6%) Væskeretention G3/4: 1,2 %) Ødemer (G3/4: 1,2 %)		
Undersøgelser	Vægttab		Vægtøgning

Erfaringer efter markedsføring:

Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og 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 multiorgan-svigt.

Immunsystemet

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

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 kraftig tåreflåd. 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-fluoruracil og/eller cyclofosamid.

Vaskulære sygdomme

Venøse tromboemboliske tilfælde er sjældent rapporteret.

Luftveje, thorax og mediastinum

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

Mave-tarm-kanalen

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 er rapporteret om meget sjældne tilfælde af hepatitis, nogle gange letale, 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 sklerodermi-lignende forandringer, som oftest forudgået af perifert 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 pulmonalt 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-tarm-kanalen og især med diarré. Tumorlyse syndrom, potentielt dødeligt, er blevet rapporteret (hyppighed ikke kendt).

Sygdomme i bevægeapparatet

Myositis er blevet rapporteret (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 sundhedspersoner 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: L01CD02

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

Klinisk virkning og sikkerhed

Brystkræft

TAXOTERE i kombination med doxorubicin og cyclophosphamid: 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 $\geq$ 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 cyclophosphamid 500 mg/m² (TAC-arm), eller doxorubicin 50 mg/m², fulgt af fluoruracil 500 mg/m² og cyclophosphamid 500 mg/m² (FAC-arm). Begge regimer blev administreret en gang hver 3. uge i 6 perioder. Docetaxel blev administreret som en 1-times infusion. Alle andre lægemidler blev givet som intravenøs bolus på dag 1. G-CSF blev administreret som sekundær

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

Der blev udført en endelig analyse med en aktuel median opfølgning 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/risk*-fordeling for TAC sammenlignet med FAC.

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

Patient fordeling	Antal patienter	Sygdomsfri overlevelse			Total overlevelse		
		Hazard ratio*	95 %CI	P =	Hazard ratio*	95 %CI	p =
Antal positive lymfeknuder							
I alt	745	0,80	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 studium støtter anvendelsen af TAXOTERE som adjuverende behandling til patienter med operabel, lymfeknude-negativ brystkræft, der er egnede til kemoterapibehandling. 1.060 patienter blev randomiseret til at få enten TAXOTERE 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. TAXOTERE 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 samlede 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 opfølgningsperiode 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)). Overlevelseshesprocenten 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 opfølgningsperiode på 77 måneder) (se tabel nedenfor):

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

Undergruppe	Antal patienter i TAC-gruppen	Sygdomsfri overlevelse	
		<i>Hazard ratio</i> *	95 % CI
Samlet	539	0,68	0,49-0,93
Alderskategori 1			
< 50 år	260	0,67	0,43-1,05
≥ 50 år	279	0,67	0,43-1,05
Alderskategori 2			
< 35 år	42	0,31	0,11-0,89
≥ 35 år	497	0,73	0,52-1,01
Hormonel receptorstatus			
Negativ	195	0,7	0,45-1,1
Positiv	344	0,62	0,4-0,97
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	<i>Hazard</i> ratio (TAC/FAC)	
Undergruppe	(n = 539)	(n = 521)	(95 % CI)	p-værdi
Opfylder relativ indikation for kemoterapi ^a				
Nej	18/214 (8,4 %)	26/227 (11,5%)	0,796 (0,434-1,459)	0,4593
Ja	48/325 (14,8 %)	69/294 (23,5 %)	0,606 (0,42-0,877)	0,0072

TAC = docetaxel, doxorubicin og cyclophosphamid

FAC = 5-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.

TAXOTERE 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 overlevelsestiden (docetaxel 15 måneder mod doxorubicin 14 måneder, p = 0,38) eller tiden til progression (docetaxel 27 uger mod doxorubicin 23 uger, p = 0,54), øgede docetaxel responsraten (52 % mod 37 %, p = 0,01) og gav hurtigere respons (12 uger mod 23 uger, p = 0,007).

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

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 median-tiden til progression (24,6 uger vs. 15,6 uger; $p < 0,01$) og median-overlevelse (15,3 måneder vs. 12,7 måneder; $p = 0,03$) uden at påvirke det primære endepunkt (32 % vs. 25 %, $p = 0,10$), samlet responsrate (32 % vs. 25 %, $p = 0,10$).

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

TAXOTERE i kombination med doxorubicin

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

- Tiden til progression (TTP) var signifikant længere i AT-armen i forhold til AC-armen, $p = 0,0138$. TTP-medianen var 37,3 uger (95 %CI: 33,4 – 42,1) i AT-armen og 31,9 uger (95 %CI: 27,4 – 36,0) i AC-armen.
- Den totale responshyppighed var signifikant højere i AT-armen i forhold til AC-armen, $p = 0,009$. Total responshyppighed var 59,3 % (95 %CI: 52,8 – 65,9) i AT 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 hjertetoksicitet: 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 i 4 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.

TAXOTERE i kombination med trastuzumab

Docetaxel i kombination med trastuzumab blev undersøgt til behandling af patienter med metastatisk brystkræft, hvis tumorer var HER2-positive, og som ikke tidligere havde fået kemoterapi for metastatisk sygdom. 186 patienter blev randomiseret til at få docetaxel (100 mg/m²) med eller uden trastuzumab. 60 % af patienter fik først anthracyclinbaseret adjuverende kemoterapi. docetaxel + trastuzumab var effektivt til patienterne, uanset om de havde fået adjuverende anthracyclin eller ikke. Den primære testmetode, som blev anvendt til at bestemme HER2-positivitet i dette pivotal-studie var immunohistokemi (IHC). En mindre del af patienterne blev testet ved hjælp af fluoroscence 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
Responsrate (95 %CI)	61 % (50-71)	34 % (25-45)
Gennemsnitlig varighed af respons (måneder) (95 %CI)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
Gennemsnitlig TTP (måneder) (95 %CI)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Gennemsnitlig overlevelse (måneder) (95 %CI)	30,5 ² (26,8-ne)	22,1 ¹ (17,6-28,9)

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

¹Fuldt analysesæt (intent to treat)

²Estimeret median overlevelse.

TAXOTERE 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 Xeloda + docetaxel (p < 0,0001). Den mediane tid indtil progression var 186 dage (docetaxel+ capecitabin) vs. 128 dage (docetaxel alene).

Ikke-småcellet lungekræft

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

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

Der var mindre brug af smertestillende morfika (p < 0,01), smertestillende ikke-morfika (p < 0,01), andre ikke-sygdomsrelaterede lægemidler (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.

TAXOTERE 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 per min) administreret i løbet af 30-60 minutter hver 3. uge, vinorelbin (V) 25 mg/ m² administreret i løbet af 6

til 10 minutter på dag 1, 8, 15, 22 efterfulgt af cisplatin 100 mg/m² administreret på dag 1 af cyklusser gentaget hver 4. uge (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	<i>Hazard ratio: 1,122</i> (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	<i>Hazard ratio: 1,032</i> (95 %CI:0,876;1,216)
Total responsrate (%)	31,6	24,5	Behandlingsforskel (95 %CI:0,7;13,5)

*: rettet for multiple sammenligninger og justeret for stratifikationsfaktorer (stadie af sygdommen og behandlingsregion), baseret på beregnelig patientpopulation.

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

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

Prostatakræft

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 ≥ 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-kontrol-armen. Effekt-endepunkter for docetaxel-armene *versus* kontrol-armen er vist i nedenstående tabel:

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

[†]Stratificeret log rank test

*Tærskel for statistisk signifikans = 0,0175

**PSA: 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 gnidningsfrit fase II/III design (STAMPEDE- MRC PR08). I alt blev 1.776 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 prednison eller prednisolon 5 mg 2 gange dagligt kontinuerligt.

Blandt de 1.776 randomiserede patienter, havde 1.086 (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 <i>hazard</i> 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 <i>hazard</i> 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 (undtagen center og planlagt hormonbehandling) og stratificeret efter studieperiode.

^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.

CHAARTED studie

Sikkerheden og effekten af docetaxel administreret i begyndelsen af androgen deprivationsbehandling hos patienter med metastatisk hormonfølsom prostatakræft 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 % konfidensinterval (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 <i>hazard</i> ratio	0,61	--
95 % CI	(0,47-0,80)	--
p-værdi ^a	0,0003	--
Progressionsfri overlevelse		
Median (måneder)	19,8	11,6
95 % CI	16,7-22,8	10,8-14,3
Justeret <i>hazard</i> ratio	0,60	--
95 % CI	0,51-0,72	--
p-værdi*	P < 0,0001	--

PSA-respons** ved 6 måneder – N(%) p-værdi ^{a*}	127 (32,0) < 0,0001	77 (19,6) --
PSA-respons** ved 12 måneder – N(%) p-værdi ^{a*}	110 (27,7) < 0,0001	66 (16,8) --
Tid til kastrationsresistent prostatakræft ^b Median (måneder) 95 % CI Justeret <i>hazard</i> ratio 95 % CI p-værdi ^{a*}	20,2 (17,2-23,6) 0,61 (0,51-0,72) < 0,0001	11,7 (10,8-14,7) -- -- --
Tid til klinisk progression ^c Median (måneder) 95 % CI Justeret <i>hazard</i> ratio 95 % CI p-værdi ^{a*}	33,0 (27,3-41,2) 0,61 (0,50-0,75) < 0,0001	19,8 (17,9-22,8) -- -- --

^aTid til hændelsesvariabler: stratificeret log-rank test.

Responsratiovariabler: Fisher's Exact test

*p-værdi for beskrivende formål

**PSA-respons: 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 symptomatiske 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 symptomatiske knoglemetastaser, progression ifølge (RECIST) kriterier, eller klinisk forværring grundet kræft pr. *Investigator's opinion*).

Gastrisk adenokarcinom

Et multicenter, åbent, randomiseret studie har evalueret sikkerhed og effekt af docetaxel til behandling af patienter med metastatisk gastrisk adenokarcinom, inklusive adenokarcinom af den gastrooesophageale forbindelse. Patienterne havde ikke tidligere fået 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). Behandlingscyklus var på 3 uger for TCF-armen og 4 uger for CF-armen. Median-antallet af cyklusser administreret pr. patient var 6 (med en range på 1-16) for TCF-armen sammenlignet med 4 (med en range på 1-12) for CF-armen. Progressionstid (TTP) var det primære endepunkt. Nedsættelsen af risikoen for progression var 32,1 % og blev associeret med en signifikant længere TTP (p = 0,0004) til fordel for TCF-armen. Overlevelse i alt var også signifikant længere (p = 0,0201) til fordel for TCF-armen med en nedsættelse af risikoen for død på 22,7 %. Effektræsultater er vist i den følgende tabel:

Effekten af docetaxel ved behandling af patienter med gastrisk adenokarcinom

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	
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 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

- Induktions kemoterapi efterfulgt af strålebehandling (TAX 323)

Sikkerheden og effekten af docetaxel i den indledende behandling af patienter med pladecellekarcinom i hovedet og halsen (SCCHN) blev evalueret i et fase III, multicenter, åbent, randomiseret studie (TAX 323). 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 fik docetaxel (T) 75 mg/m² efterfulgt af cisplatin (P) 75 mg/m² efterfulgt af 5-fluoruracil 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 ($\geq 25\%$ reduktion i den todimensionelt målte tumorstørrelse) efter 2 cyklusser. Ved slutningen af kemoterapi fik patienter, hvis sygdomstilstand ikke var forværret, strålebehandling i 7 uger med et interval på mindst 4 uger og maksimalt 7 uger, udført efter fastlagte retningslinjer (TPF/RT) I komparator-armen af studiet fik patienterne cisplatin (P) 100 mg/m² efterfulgt af 5-fluoruracil (F) 1.000 mg/m² (PF) 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 todimensionelt målte tumor størrelse). Efter endt kemoterapi, med et minimum interval på 4 uger og et maksimum interval på 7 uger, blev de patienter, hvis sygdom ikke forværredes, strålebehandlet (RT) i 7 uger i henhold til de fastlagte 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 OS: 18,6 vs. 14,5 måneder respektivt) med en 28 % reduktion af risikoen for død, $p = 0,0128$. Effekteresultaterne er vist i tabellen nedenfor:

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

ENDEPUNKT	Docetaxel+ Cis+5-FU n = 177	Cis+5-FU n = 181
Median progression fri overlevelse (måneder) (95 %CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Tilpasset <i>hazard</i> 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)
<i>Hazard</i> 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)
Bedste respons i alt til studiebehandling [kemoterapi +/- strålebehandling] (%) (95 %CI) ***p-værdi	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
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)
<i>Hazard</i> 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.

- Induktions kemoterapi efterfulgt af kemostråleterapi (TAX 324)

Sikkerheden og effekten af docetaxel i den indledende behandling af patienter med lokalt fremskredent pladecellecarcinom 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 uresekterbar 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 fik docetaxel (T) 75 mg/m² ved intravenøs infusion på dag 1, efterfulgt af cisplatin (P) 100 mg/m² administreret som en 30 minutter til 3 timers intravenøs infusion, efterfulgt af kontinuerlig intravenøs infusion af 5-fluoruracil(F) 1.000 mg/m²/dag fra dag 1 til dag 4. Disse cyklusser blev gentaget hver 3. uge i 3 cyklusser. Patienter uden forværret sygdom skulle ifølge protokollen modtage CRT (PF/CRT). Patienter i komparator-armen modtog cisplatin (P) 100 mg/m² administreret som en 30 minutter til 3 timers intravenøs infusion på dag 1, efterfulgt af kontinuerlig intravenøs infusion af 5-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 induktions-kemoterapi skulle patienter i begge behandlingsarme modtage 7 ugers CRT med et minimumsinterval på 3 uger, og ikke senere end 8 uger efter påbegyndelse af sidste cyklus (dag 22 til dag 56 af sidste cyklus). Under strålebehandlingsforløbet blev der givet carboplatin (AUC 1,5) ugentligt som en 1-times intravenøs infusion med et maksimum på 7 doser. Stråling blev udført med megavolt udstyr, med en daglig fraktionering (2 Gy pr. dag, 5 dage om ugen i 7 uger, dosis i alt 70-72 Gy). Kirurgisk indgreb på det primære sygdomssted og/eller hals kunne overvejes når som helst efter endt CRT. Alle patienter i studiets docetaxel-arm modtog profylaktisk antibiotika. Det primære endepunkt for effektivitet i dette studie, overlevelse i alt (OS), var signifikant længere (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) <i>Hazard ratio:</i> (95 % CI) *p-værdi	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Median progressionsfri overlevelse (måneder) (95 % CI) <i>Hazard ratio</i> (95 % CI) **p-værdi	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6-20,2)
	0,71 (0,56-0,90) 0,004	
Bedste respons i alt på kemoterapi (%) (95 % CI) ***p-værdi	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
	0,070	
Bedste respons i alt 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* < 1 kan docetaxel + cisplatin+5-FU 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: Not Applicable

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om fremlæggelse af resultaterne af studier med TAXOTERE 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 information 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 (terminal) faserne på henholdsvis 4 min., 36 min. og mellem 11,1 timer og 17,5 timer, ved prøvetagning i op til 24 timer. Et yderligere studie, der har undersøgt docetaxels farmakokinetiske egenskaber hos patienter ved lignende doser (75-100 mg/m²), men over et længere tidsinterval (over 22 dage), fandt en længere gennemsnitlig terminal eliminationshalveringstid mellem 91 og 120 timer. Den sene fase skyldes til dels den relativt langsomme refordeling af docetaxel fra perifere compartments.

Fordeling

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* fordelingsvolumen var henholdsvis 21 l/h/m² og 113 l. Den interindividuelle variation i totalclearance var ca. 50 %. Docetaxels plasmaproteinbinding er > 95 %.

Elimination

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

Specielle populationer

Alder og køn

En farmakokinetisk populationsanalyse af docetaxel er blevet gennemført hos 577 patienter. De farmakokinetiske parametre i modellen lå tæt på det, der blev 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 (ASAT og ALAT $\geq 1,5$ gange øvre normalværdi og basisk fosfatase $\geq 2,5$ gange øvre normalværdi), var clearance nedsat med gennemsnitlig 27 %. (se pkt. 4.2).

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 cyclophosphamid påvirkede ikke deres farmakokinetik.

Capecitabin

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

Cisplatin

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

Cisplatin og 5-fluoruracil

Den kombinerede administration af docetaxel, cisplatin og 5-fluoruracil 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 prednison præmedicinering er undersøgt hos 42 patienter.

Prednison

Der blev ikke observeret effekt af prednison på docetaxels farmakokinetik.

5.3 Nonkliniske sikkerhedsdata

Karcinogeniciteten af docetaxel er ikke undersøgt.

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

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Polysorbat 80
Vandfri ethanol
Citronsyre

6.2 Uforligneligheder

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

6.3 Opbevaringstid

Uåbnede hætteglas

3 år

Efter anbrud af hætteglasset

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

Efter tilsætning til infusionspose

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

Efter tilsætning til infusionsposen på den anbefalede måde er docetaxel-infusionsopløsningen stabil i 6 timer, hvis den opbevares ved temperaturer under 25 °C. Den bør anvendes inden for 6 timer (inklusive den ene time til i.v.-infusion).

Endvidere er infusionsvæsken, tilberedt som anbefalet i infusionsposer uden indhold af PVC, påvist at være fysisk og kemisk stabil i op til 48 timer ved opbevaring mellem 2 °C og 8 °C.

Docetaxel-infusionsvæsken er overmættet, den kan derfor udkrystallisere over tid. Hvis der forekommer krystaller, må opløsningen ikke længere anvendes, men skal kasseres.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

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

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

15 ml klart glas (type I) hætteglas indeholdende 8 ml koncentrat med blå aluminiumforsegling og en blå plastik-afrivningshætte.

Hver karton indeholder et hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

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

Hvis TAXOTERE infusionskoncentrat eller infusionsvæske skulle komme på huden, så vask omgående og grundigt med sæbe og vand. Hvis TAXOTERE infusionskoncentrat eller infusionsvæske skulle komme i kontakt med slimhinderne, så vask omgående og grundigt med vand.

Tilberedning for intravenøs administration

Tilberedning af infusionsvæsken:

Anvend ikke andre docetaxel lægemidler bestående af 2 hætteglas (koncentrat og solvens) sammen med dette lægemiddel (TAXOTERE 160 mg/8 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, som kun indeholder kun 1 hætteglas).

TAXOTERE 160 mg/8 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning kræver INGEN forudgående fortynding med en solvens, men er klar til tilsætning til infusionsvæske.

Hvert hætteglas er til engangsbrug og bør anvendes straks.

Hvis hætteglassene opbevares i køleskab, skal det nødvendige antal pakninger med TAXOTERE koncentrat til infusionsvæske, opløsning, stå ved stuetemperatur (under 25 °C) i 5 minutter før brug. For at kunne udtage den korrekte dosis til patienten kan det være nødvendigt at anvende mere end et hætteglas TAXOTERE koncentrat til infusionsvæske, opløsning. Udtag den ønskede mængde TAXOTERE koncentrat til infusionsvæske, opløsning, aseptisk med en kalibreret sprøjte påsat en 21G-kanylen.

Koncentrationen af docetaxel i TAXOTERE 160 mg/8 ml er 20 mg/ml

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

Hvis det er nødvendigt at anvende doser, som er større end 190 mg docetaxel, skal der anvendes et større volumen af infusionsvæsken, så man ikke overstiger en koncentration på 0,74 mg docetaxel/ml.

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

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

Som ved alle andre parenterale lægemidler skal TAXOTERE infusionsvæske kontrolleres visuelt for uklarheder, og opløsninger med udfældning skal kasseres.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i overensstemmelse med lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/95/002/005

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 27. november 1995

Dato for seneste forlængelse: 24. januar 2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

BILAG II

- A. FREMSTILLERE 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. FREMSTILLERE ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

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

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Tyskland

Sanofi-Aventis Zrt.
(Harbor Park) 1, Campona utca
Budapest 1225
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 ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé; pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende PSUR'er 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)

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

En opdateret RMP skal fremsendes:

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

En opdateret RMP skal indsendes senest den 31. oktober 2019.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

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

KARTON/TAXOTERE 20 MG/0,5 ml

1. LÆGEMIDLETS NAVN

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrat og solvens til infusionsvæske, opløsning
docetaxel

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 hætteglas TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

20 mg docetaxel i 0,5 ml polysorbat 80 (40 mg/ml)

Indhold: 24,4 mg/0,61 ml

1 hætteglas solvens til TAXOTERE

13 % (w/w) ethanol 95 % i vand til injektionsvæsker

Indhold: 1,98 ml

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

TAXOTERE hætteglas: polysorbat 80, citronsyre.

Solvens-hætteglas: ethanol 95 % (læs indlægssedlen for yderligere information) i vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hver blisterpakning med TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrat og solvens til infusionsvæske, opløsning, indeholder:

- et enkeltdosis hætteglas koncentrat
- et enkeltdosis hætteglas solvens

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

BEMÆRK: Skal fortyndes med hele indholdet fra hætteglasset med solvens. Se den medfølgende vejledning.

Intravenøs anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG 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 eller under 2 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

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

Enkelt dosis hætteglas - kasser ubrugt indhold på passende måde.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/95/002/001

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

Ikke relevant.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP KONCENTRAT OG SOLVENS/TAXOTERE 20 MG/0,5 ml
--

1. LÆGEMIDLETS NAVN

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrat og solvens til infusionsvæske, opløsning
docetaxel

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Sanofi Winthrop Industrie

3. UDLØBSDATO

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. ANDET

TAXOTERE koncentrat

SOLVENS til TAXOTERE

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS/TAXOTERE 20 MG/0,5 ml****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
docetaxel
Intravenøs anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs brugervejledningen før brug.

3. UDLØBSDATO

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

0,5 ml (påfyldt 0,61 ml)

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS/ SOLVENS TIL TAXOTERE 20 MG/0,5 ml****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Solvens til TAXOTERE 20 mg/0,5 ml

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

13 % (w/w) ethanol 95 % i vand til injektionsvæsker
1,5 ml (påfyldt 1,98 ml)

6. ANDET

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

KARTON/TAXOTERE 80 MG/2 ml

1. LÆGEMIDLETS NAVN

TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrat og solvens til infusionsvæske, opløsning
docetaxel

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 hætteglas TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

80 mg docetaxel i 2 ml polysorbat 80 (40 mg/ml)

Indhold: 94,4 mg/2,36 ml

1 hætteglas solvens til TAXOTERE

13 % (w/w) ethanol 95 % i vand til injektionsvæsker

Indhold: 7,33 ml

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

TAXOTERE hætteglas: polysorbat 80, citronsyre.

Solvens-hætteglas: ethanol 95 % (læs indlægssedlen for yderligere information) i vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hver blisterpakning med TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrat og solvens til infusionsvæske, opløsning, indeholder:

- et enkeltdosis hætteglas koncentrat
- et enkeltdosis hætteglas solvens

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

BEMÆRK: Skal fortyndes med hele indholdet fra hætteglasset med solvens. Se den medfølgende vejledning.

Intravenøs anvendelse.

Læs indlægssedlen før brug.

**6. SÆRLIG 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 eller under 2 °C.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

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

Enkelt dosis hætteglas - kasser ubrugt indhold på passende måde.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/95/002/002

13. BATCHNUMMER

Lot:

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

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

Ikke relevant.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP KONCENTRAT OG SOLVENS/TAXOTERE 80 MG/2 ml
--

1. LÆGEMIDLETS NAVN

TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrat og solvens til infusionsvæske, opløsning

docetaxel

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Sanofi Winthrop Industrie

3. UDLØBSDATO

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. ANDET

TAXOTERE koncentrat

SOLVENS til TAXOTERE

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS/TAXOTERE 80 MG/2 ml****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
docetaxel
intravenøs anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs brugervejledningen før brug.

3. UDLØBSDATO

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

2 ml (påfyldt 2,36 ml)

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS/SOLVENS TIL TAXOTERE 80 MG/2 ml****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Solvens til TAXOTERE 80 mg/2 ml

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER13 % (w/w) ethanol 95 % i vand til injektionsvæsker 6 ml
6 ml (påfyldt 7,33 ml)**6. ANDET**

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON/TAXOTERE 20 mg/1 ml****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

TAXOTERE 20 mg/1 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
docetaxel

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml koncentrat indeholder 20 mg docetaxel som trihydrat.

Et hætteglas på 1 ml koncentrat indeholder 20 mg docetaxel.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: Polysorbat 80, vandfri ethanol (læs indlægssedlen for yderligere information) og citronsyre.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Klar for tilsætning til infusionsvæske.

BEMÆRK: Udtag den nødvendige mængde af dette docetaxel koncentrat (**20 mg/ml**) fra hætteglasset og tilsæt det direkte til infusionsvæsken. Se den medfølgende vejledning.

Hætteglas til engangsbrug.

Læs indlægssedlen før brug.

Intravenøs anvendelse.

**6. SÆRLIG 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:

For holdbarhed i infusionspose: Se indlægssedlen.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

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

Kasser ubrugt indhold på passende måde i henhold til gældende retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/95/002/003

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ikke relevant.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS ETIKET/TAXOTERE 20 mg/1 ml****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

TAXOTERE 20 mg/1 ml sterilt koncentrat
docetaxel
Intravenøs anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**6. ANDET**

Indeholder vandfri ethanol (læs indlægssedlen)

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON/TAXOTERE 80 mg/4 ml****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

TAXOTERE 80 mg/4 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
docetaxel

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml koncentrat indeholder 20 mg docetaxel som trihydrat.

Et hætteglas på 4 ml koncentrat indeholder 80 mg docetaxel.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: Polysorbat 80, vandfri ethanol (læs indlægssedlen for yderligere information) og citronsyre.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Klar for tilsætning til infusionsvæske.

BEMÆRK: Udtag den nødvendige mængde af dette docetaxel koncentrat (**20 mg/ml**) fra hætteglasset og tilsæt det direkte til infusionsvæsken. Se den medfølgende vejledning.

Hætteglas til engangsbrug.

Læs indlægssedlen før brug.

Intravenøs anvendelse.

**6. SÆRLIG 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:

For holdbarhed i infusionspose: Se indlægssedlen.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

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

Kasser ubrugt indhold på passende måde i henhold til gældende retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/95/002/004

13. BATCHNUMMER

Lot:

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

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ikke relevant.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS ETIKET/TAXOTERE 80 mg/4 ml****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

TAXOTERE 80 mg/4 ml sterilt koncentrat
docetaxel
intravenøs anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**6. ANDET**

Indeholder vandfri ethanol (læs indlægssedlen)

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON/TAXOTERE 160 mg/8 ml

1. LÆGEMIDLETS NAVN

TAXOTERE 160 mg/8 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
docetaxel

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml koncentrat indeholder 20 mg docetaxel som trihydrat.

Et hætteglas på 8 ml koncentrat indeholder 160 mg docetaxel.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: Polysorbat 80, vandfri ethanol (læs indlægssedlen for yderligere information) og citronsyre.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Klar for tilsætning til infusionsvæske.

BEMÆRK: Udtag den nødvendige mængde af dette docetaxelkoncentrat (**20 mg/ml**) fra hætteglasset og tilsæt det direkte til infusionsvæsken. Se den medfølgende vejledning.

Hætteglas til engangsbrug.

Læs indlægssedlen før brug.

Intravenøs anvendelse.

**6. SÆRLIG 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:

For holdbarhed i infusionspose: Se indlægssedlen.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

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

Kasser ubrugt indhold på passende måde i henhold til gældende retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/95/002/005

13. BATCHNUMMER

Lot:

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

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ikke relevant.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS ETIKET/TAXOTERE 160 mg/8 ml****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

TAXOTERE 160 mg/8 ml sterilt koncentrat
docetaxel
intravenøs anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**6. ANDET**

Indeholder vandfri ethanol (læs indlægssedlen)

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrat og solvens til infusionsvæske, opløsning docetaxel

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

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hospitalsfarmaceuten eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, hospitalsfarmaceuten eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen:

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

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

1. Virkning og anvendelse

Lægemidlet hedder TAXOTERE. Det er et handelsnavn for docetaxel. Docetaxel er et stof, der udvindes af nålene fra takstrær.

Docetaxel hører til gruppen af kræftmedicin, der kaldes taxoider.

TAXOTERE er ordineret af din læge til behandling af bryst- eller specielle former for lungekræft (ikke-småcellet lungekræft), prostata kræft, gastrisk kræft eller hoved- og hals-kræft:

- Ved behandling af fremskreden brystkræft kan TAXOTERE enten indgives alene eller i kombination med doxorubicin, trastuzumab eller capecitabin.
- Ved behandling af tidlig brystkræft med eller uden spredning til lymfeknuder kan TAXOTERE anvendes i kombination med doxorubicin eller cyclophosphamid.
- Ved behandling af lungekræft kan TAXOTERE enten indgives alene eller i kombination med cisplatin.
- Ved behandling af prostatakræft kan TAXOTERE indgives i kombination med prednison eller prednisolon.
- Ved behandling af metastatisk gastrisk kræft indgives TAXOTERE i kombination med cisplatin og 5-fluoruracil.
- Til behandling af hoved- og hals-kræft indgives TAXOTERE i kombination med cisplatin og 5-fluoruracil.

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

Brug ikke TAXOTERE

- hvis du er allergisk over for docetaxel eller et af de øvrige indholdsstoffer i TAXOTERE (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 TAXOTERE, vil du få taget blodprøver for at få kontrolleret, om du har nok blodceller og den nødvendige leverfunktion til at få TAXOTERE. I tilfælde af forstyrrelser af de hvide blodlegemer kan du få feber eller infektioner.

Kontakt straks lægen, hospitalsfarmaceuten eller sygeplejersken, hvis du oplever mavesmerter eller -ømhed, diarré, 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 sygeplejersken, 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.

Kontakt lægen, hospitalsfarmaceuten eller sygeplejersken, hvis du har haft en allergisk reaktion ved tidligere behandling med paclitaxel.

Kontakt lægen, hospitalsfarmaceuten eller sygeplejersken, hvis du har hjerteproblemer.

Hvis du udvikler akutte problemer med lungerne (feber, åndenød eller hoste), eller de bliver værre, skal du straks fortælle det til lægen eller sygeplejersken. 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 TAXOTERE-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 TAXOTERE. Specielt kan der være tale om bivirkninger som allergiske reaktioner og væskeansamlinger (hævede hænder, fødder, ben eller vægtøgning).

Under behandlingen kan du få andre lægemidler til at opretholde antallet af blodcellerne.

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

- 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, såsom 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 sygeplejersken, hvis du oplever alvorlige hudreaktioner eller nogen af reaktionerne nævnt ovenfor.

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

TAXOTERE indeholder alkohol. Tal med din læge, hvis du er afhængig af alkohol, lider af epilepsi, eller hvis din leverfunktion er nedsat. Se også "TAXOTERE indeholder ethanol (alkohol)" nedenfor.

Brug af andre lægemidler sammen med TAXOTERE

Informér din læge eller hospitalsfarmaceut, hvis du tager eller for nylig har taget nogen andre former for lægemidler, herunder også lægemidler, som ikke er på recept. Dette er fordi TAXOTERE eller det andet lægemiddel måske ikke virker så godt som forventet, og du måske lettere får bivirkninger. Mængden af alkohol i dette lægemiddel kan ændre virkningen af andre lægemidler.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Spørg din læge til råds, før du tager nogen former for lægemidler.

TAXOTERE må IKKE anvendes, hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid, medmindre din læge udtrykkelig ønsker det.

Du må ikke blive gravid under behandlingen og 2 måneder efter, at du har stoppet behandlingen med dette lægemiddel. Du skal bruge effektiv prævention under behandlingen og 2 måneder efter, at du har stoppet behandlingen, fordi TAXOTERE 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 TAXOTERE.

Hvis du er mand i behandling med TAXOTERE, må du ikke avle et barn, og du skal bruge effektiv prævention under behandlingen og 4 måneder efter, at du har stoppet behandlingen med dette lægemiddel. Det anbefales at søge vejledning om opbevaring af sæd inden behandling, fordi docetaxel kan nedsætte den mandlige fertilitet.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Mængden af alkohol i dette lægemiddel kan påvirke din evne 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, sygeplejersken eller hospitalsfarmaceuten.

TAXOTERE indeholder ethanol (alkohol)

Dette lægemiddel indeholder 13 % (w/w) ethanol 95 % v/v (alkohol), dvs. op til 252 mg ethanol 95 % v/v per hætteglas med solvens, svarende til 6 ml øl eller 2,6 ml vin.

Skadeligt for dem, der lider af alkoholisme.

Dette skal tages i betragtning hos gravide eller ammende, hos børn og hos patienter i højrisikogruppe, såsom patienter med leversygdom eller epilepsi.

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

3. Sådan skal du bruge TAXOTERE

TAXOTERE 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 lægemidlet på

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

Hvor ofte gives lægemidlet

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 TAXOTERE. Vær særlig opmærksom på at informere din læge, hvis du får diarré, sår i munden, følelsesløshed, stikkende og prikkende fornemmelser eller feber, og giv lægen resultatet af dine blodprøver. Denne information vil give lægen mulighed for at vurdere om en nedsættelse af dosis er nødvendig. Hvis du har yderligere spørgsmål om anvendelsen af dette lægemiddel, så spørg din læge eller hospitalsfarmaceut.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

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

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

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

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

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

Mere alvorlige reaktioner kan forekomme.

Hvis du har haft en allergisk reaktion over for paclitaxel kan du også få en allergisk reaktion over for docetaxel, som kan være mere alvorlig.

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 TAXOTERE-infusionerne. Hyppigheden kan variere alt efter kombinationen af de lægemidler, 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 muskelfæster
- Hovedpine
- Smagsforstyrrelser
- Betændelse i øjet eller øget tåreflåd
- Hævelse forårsaget af mangelfuld drænage af lymfe
- Åndedrætsbesvær
- 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 (hyppighed 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 eller ben
- Træthed eller influenzalignende 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 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 (cystoid 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, 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)
- Tumorlyse syndrom 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, hospitalsfarmaceut eller sygeplejerske. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine 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 æsken, blisterpakningen og hætteglassene efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C eller under 2 °C.

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).

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

TAXOTERE koncentrat hætteglas indeholder

- Aktivt stof: docetaxel (som trihydrat). Hver ml docetaxel opløsning indeholder 40 mg (vandfrit) docetaxel. Et hætteglas indeholder 20 mg/0,5 ml docetaxel.
- Øvrige indholdsstoffer: polysorbat 80 og citronsyre.

Hætteglas med solvens indeholder

13 % (w/w) ethanol 95 % (se punkt 2) i vand til injektionsvæsker

Udseende og pakningsstørrelser

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, er en klar viskøs, gul til brunliggul opløsning.

Hver blisterpakning indeholder:

- et enkeltdosis hætteglas med koncentrat til infusionsvæske og,
- et enkeltdosis hætteglas med solvens.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrig

Fremstiller

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Tyskland

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

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

sanofi S.r.l.
Tel: +39.800.536389

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

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

Følgende oplysninger er tiltænkt læger og sundhedspersoner:

FREMSTILLINGSVEJLEDNING TIL BRUG VED TAXOTERE 20 mg/0,5 ml KONCENTRAT TIL INFUSIONSVÆSKE, OPLØSNING OG SOLVENS TIL TAXOTERE

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

1. SAMMENSÆTNING

TAXOTERE 20 mg, koncentrat til infusionsvæske, opløsning, er en klar viskøs, gul til brunliggul opløsning, som indeholder 40 mg/ml docetaxel (vandfri) i polysorbat 80. Solvens (opløsningsvæske) til TAXOTERE er en 13 % (w/w) opløsning af ethanol 95 % i vand til injektionsvæsker.

2. PAKNINGEN

TAXOTERE leveres som enkeltdosis hætteglas.

Hver karton indeholder en blisterpakning med et TAXOTERE hætteglas (20 mg) og et tilsvarende hætteglas med solvens til TAXOTERE.

TAXOTERE hætteglas skal opbevares mellem +2 °C - +25 °C og beskyttes mod lys.

TAXOTERE må ikke anvendes efter udløbsdatoen vist på karton, blisterpakning og hætteglas.

2.1 TAXOTERE 20 mg/0,5 ml hætteglas:

- TAXOTERE 20 mg/0,5 ml hætteglas er et 7 ml klart hætteglas med en grøn afrivningshætte.
- TAXOTERE 20 mg/0,5 ml hætteglas indeholder en opløsning af docetaxel i polysorbat 80 med en koncentration på 40 mg/ml.
- Hver TAXOTERE 20 mg/0,5 ml hætteglas indeholder 0,5 ml af en 40 mg/ml docetaxel-opløsning i polysorbat 80 (indeholder 24,4 mg/0,61 ml). Dette volumen er blevet fastlagt under udviklingen af TAXOTERE 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 TAXOTERE 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/0,5 ml per hætteglas.

2.2 SOLVENS TIL TAXOTERE 20 mg/0,5 ml HÆTTEGLAS:

- Solvens til TAXOTERE 20 mg/0,5 ml er i et 7 ml klart hætteglas med en gennemsigtig, farveløs afrivningshætte.
- Sammensætningen af solvens til TAXOTERE er en 13 %(w/w) opløsning af ethanol 95 % i sterilt vand.
- Hvert hætteglas med solvens til TAXOTERE 20 mg/0,5 ml indeholder 1,98 ml. Dette volumen er blevet fastlagt på basis af fyldningsvolumen i TAXOTERE 20 mg/0,5 ml hætteglas. Tilsætningen af hele indholdet fra hætteglasset med solvens til indholdet af TAXOTERE 20 mg/0,5 ml hætteglasset sikrer en præmix-koncentration på 10 mg/ml docetaxel.

3. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE SIKKER HÅNDTERING

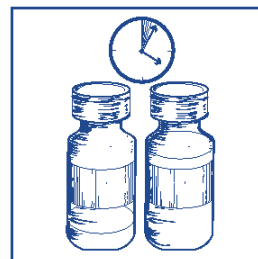
TAXOTERE er et antineoplastisk stof (cytostatikum), og som med andre potentielle toksiske lægemidler, skal man udvise forsigtighed ved brug og fremstilling af TAXOTERE-opløsninger. Det anbefales at bruge handsker.

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

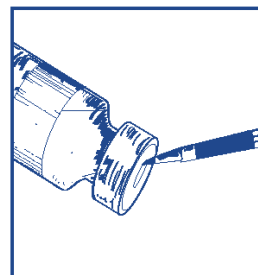
4. FORBEREDELSE TIL DEN INTRAVENØSE ADMINISTRATION

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

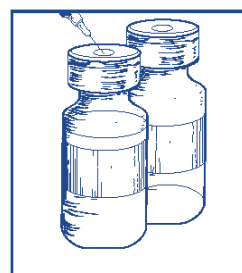
- 4.1.1 Hvis hætteglassene opbevares i køleskab, skal det nødvendige antal TAXOTERE æsker stå i stuetemperatur (under 25 °C) i 5 minutter før brug.



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



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

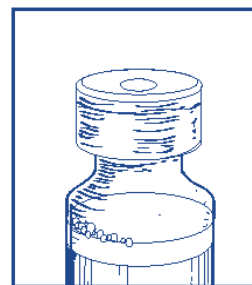


- 4.1.4 Fjern sprøjten og bland miksturen manuelt ved at vende hætteglasset gentagne gange i mindst 45 sekunder. Må ikke rystes.



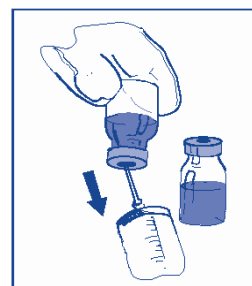
- 4.1.5** Lad præmixen stå i 5 minutter ved stuetemperatur (under 25 °C) og kontroller så, at opløsningen er homogen og klar. (Skumdannelse er almindelig, selv efter 5 minutter på grund af polysorbat 80 i blandingen).

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).

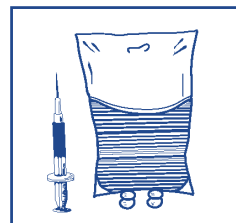


4.2 Fremstilling af infusionsvæsken

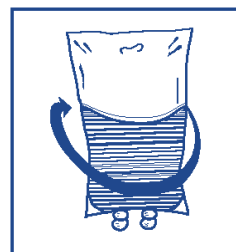
- 4.2.1** Det kan være nødvendigt at anvende mere end et hætteglas præmix for at opnå den dosis, der er nødvendig til patienten. I henhold til den beregnede dosis udtrykt i mg udtages det tilsvarende volumen præmix indeholdende 10 mg/ml docetaxel aseptisk med en gradueret sprøjte med påsat kanyler. For 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 infusionspose 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** TAXOTERE 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 TAXOTERE 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 apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet.

Indlægsseddel: Information til brugeren

TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrat og solvens til infusionsvæske, opløsning docetaxel

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

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hospitalsfarmaceuten eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, hospitalsfarmaceuten eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen:

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

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

1. Virkning og anvendelse

Lægemidlet hedder TAXOTERE. Det er et handelsnavn for docetaxel. Docetaxel er et stof, der udvindes af nålene fra takstræer.

Docetaxel hører til gruppen af kræftmedicin, der kaldes taxoider.

TAXOTERE er ordineret af din læge til behandling af bryst- eller specielle former for lungekræft (ikke-småcellet lungekræft), prostata kræft, gastrisk kræft eller hoved- og hals-kræft:

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

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

Brug ikke TAXOTERE

- hvis du er allergisk over for docetaxel eller et af de øvrige indholdsstoffer i TAXOTERE (angivet i punkt 6),
- hvis antallet af hvide blodlegemer er for lavt,
- hvis du har en alvorlig leverlidelse.

Advarsler og forsigtighedsregler

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

Kontakt straks lægen, hospitalsfarmaceuten eller sygeplejersken, hvis du oplever mavesmerter eller -ømhed, diarré, 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 sygeplejersken, 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.

Kontakt lægen, hospitalsfarmaceuten eller sygeplejersken, hvis du har haft en allergisk reaktion ved tidligere behandling med paclitaxel.

Kontakt lægen, hospitalsfarmaceuten eller sygeplejersken, hvis du har hjerteproblemer.

Hvis du udvikler akutte problemer med lungerne (feber, åndenød eller hoste), eller de bliver værre, skal du straks fortælle det til lægen eller sygeplejersken. 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 TAXOTERE-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 TAXOTERE. Specielt kan der være tale om bivirkninger som allergiske reaktioner og væskeansamlinger (hævede hænder, fødder, ben eller vægtøgning).

Under behandlingen kan du få andre lægemidler til at opretholde antallet af blodcellerne.

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

- 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, såsom 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 sygeplejersken, hvis du oplever alvorlige hudreaktioner eller nogen af reaktionerne nævnt ovenfor.

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

TAXOTERE indeholder alkohol. Tal med din læge, hvis du er afhængig af alkohol, lider af epilepsi, eller hvis din leverfunktion er nedsat. Se også "TAXOTERE indeholder ethanol (alkohol)" nedenfor.

Brug af andre lægemidler sammen med TAXOTERE

Informér din læge eller hospitalsfarmaceut, hvis du tager eller for nylig har taget nogen andre former for lægemidler, herunder også lægemidler, som ikke er på recept. Dette er fordi TAXOTERE eller det andet lægemiddel måske ikke virker så godt som forventet, og du måske lettere får bivirkninger. Mængden af alkohol i dette lægemiddel kan ændre virkningen af andre lægemidler.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Spørg din læge til råds, før du tager nogen former for lægemidler.

TAXOTERE må IKKE anvendes, hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid, medmindre din læge udtrykkelig ønsker det.

Du må ikke blive gravid under behandlingen og 2 måneder efter, at du har stoppet behandlingen med dette lægemiddel. Du skal bruge effektiv prævention under behandlingen og 2 måneder efter, at du har stoppet behandlingen, fordi TAXOTERE 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 TAXOTERE.

Hvis du er mand og i behandling med TAXOTERE, må du ikke avle et barn, og du skal bruge effektiv prævention under behandlingen og 4 måneder efter, at du har stoppet behandlingen med dette lægemiddel. Det anbefales at søge vejledning om opbevaring af sæd inden behandling, fordi docetaxel kan nedsætte den mandlige fertilitet.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Mængden af alkohol i dette lægemiddel kan påvirke din evne 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, sygeplejersken eller hospitalsfarmaceuten.

TAXOTERE indeholder ethanol (alkohol)

Dette lægemiddel indeholder 13 % (w/w) ethanol 95 % v/v (alkohol), dvs. op til 932 mg ethanol 95 % v/v per hætteglas med solvens, svarende til 23 ml øl eller 9,5 ml vin.

Skadeligt for dem, der lider af alkoholisme.

Dette skal tages i betragtning hos gravide eller ammende, hos børn og hos patienter i højrisikogruppe, såsom patienter med leversygdom eller epilepsi.

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

3. Sådan skal du bruge TAXOTERE

TAXOTERE 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 lægemidlet på

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

Hvor ofte gives lægemidlet

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 TAXOTERE. Vær særlig opmærksom på at informere din læge, hvis du får diarré, sår i munden, følelsesløshed, stikkende og prikkende fornemmelser eller feber, og giv lægen resultatet af dine blodprøver. Denne information vil give lægen mulighed for at vurdere om en nedsættelse af dosis er nødvendig. Hvis du har yderligere spørgsmål om anvendelsen af dette lægemiddel, så spørg din læge eller hospitalsfarmaceut.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

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

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

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

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

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

Mere alvorlige reaktioner kan forekomme.

Hvis du har haft en allergisk reaktion over for paclitaxel kan du også få en allergisk reaktion over for docetaxel, som kan være mere alvorlig.

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 TAXOTERE-infusionerne. Hyppigheden kan variere alt efter kombinationen af de lægemidler, 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 muskelfæster
- Hovedpine
- Smagsforstyrrelser
- Betændelse i øjet eller øget tåreflåd
- Hævelse forårsaget af mangelfuld drænage af lymfe
- Åndedrætsbesvær
- 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 (hyppighed 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 eller ben
- Træthed eller influenzalignende 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 blodsukterniveauet (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 makulaødem)
- Nedsat indhold af natrium, og/eller 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, 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)
- Tumorlyse syndrom 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 af 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, hospitalsfarmaceut eller sygeplejerske. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine 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 æsken, blisterpakningen og hætteglassene efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C eller under 2 °C.

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).

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

TAXOTERE koncentrat i hætteglas indeholder:

- Aktivt stof: docetaxel (som trihydrat). Hver ml docetaxel opløsning indeholder 40 mg (vandfrit) docetaxel. Et hætteglas indeholder 80 mg/2 ml docetaxel.
- Øvrige indholdsstoffer: polysorbat 80 og citronsyre.

Hætteglas med solvens indeholder:

13 % (w/w) ethanol 95 % (se punkt 2) i vand til injektionsvæsker

Udseende og pakningsstørrelser

TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, er en klar viskøs, gul til brunliggul opløsning.

Hver blisterpakning indeholder:

- et enkeltdosis hætteglas indeholdende koncentrat til infusionsvæske og,
- et enkeltdosis hætteglas indeholdende solvens

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrig

Fremstiller

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Tyskland

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

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

sanofi S.r.l.
Tel: +39.800.536389

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

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

Følgende oplysninger er tiltænkt læger og sundhedspersoner:

FREMSTILLINGSVEJLEDNING TIL BRUG VED TAXOTERE 80 mg/2 ml KONCENTRAT TIL INFUSIONSVÆSKE, OPLØSNING OG OPLØSNINGSVÆSKE TIL TAXOTERE

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

1. SAMMENSÆTNING

TAXOTERE 80 mg/2 ml, koncentrat til infusionsvæske, opløsning er en klar viskøs, gul til brunliggul opløsning, som indeholder 40 mg/ml docetaxel (vandfri) i polysorbat 80. Solvens (opløsningsvæske) til TAXOTERE er en 13 % (w/w) opløsning af ethanol 95 % i vand til injektionsvæsker

2. PAKNINGEN

TAXOTERE leveres som enkeltdosis hætteglas.

Hver karton indeholder en blisterpakning med et TAXOTERE hætteglas (80 mg/2 ml) og et tilsvarende hætteglas med solvens til TAXOTERE.

TAXOTERE hætteglas skal opbevares mellem +2 °C - +25 °C og beskyttes mod lys.

TAXOTERE må ikke anvendes efter udløbsdatoen på karton, blisterpakning og hætteglas.

2.1 TAXOTERE 80 mg/2 ml hætteglas:

- TAXOTERE 80 mg/2 ml hætteglas er et 15 ml klart hætteglas med en rød afrivningshætte.
- TAXOTERE 80 mg/2 ml hætteglas indeholder en opløsning af docetaxel i polysorbat 80 med en koncentration på 40 mg/ml.
- Hver TAXOTERE 80 mg/2 ml hætteglas indeholder 2 ml af en 40 mg/ml docetaxel opløsning i polysorbat 80 (indeholder 94,4 mg/2,36 ml). Dette volumen er blevet fastlagt under udviklingen af TAXOTERE 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 TAXOTERE 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 ml per hætteglas.

2.2 SOLVENS TIL TAXOTERE 80 mg/2 ml HÆTTEGLAS:

- Solvens til TAXOTERE 80 mg/2 ml er i et 15 ml klart hætteglas med en gennemsigtig, farveløs afrivningshætte.
- Sammensætningen af solvens til TAXOTERE er en 13 % (w/w) opløsning af ethanol 95 % i sterilt vand.
- Hvert hætteglas med solvens til TAXOTERE 80 mg/2 ml indeholder 7,33 ml. Dette volumen er blevet fastlagt på basis af fyldningsvolumen i TAXOTERE 80 mg/2 ml hætteglas. Tilsætningen af hele indholdet fra hætteglasset med solvens til indholdet af TAXOTERE 80 mg/2 ml hætteglasset sikrer en præmix-koncentration på 10 mg/ml docetaxel.

3. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE SIKKER HÅNDTERING

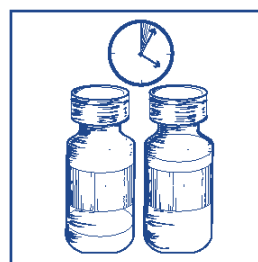
TAXOTERE er et antineoplastisk stof (cytostatikum), og som med andre potentielle toksiske lægemidler, skal man udvise forsigtighed ved brug og fremstilling af TAXOTERE-opløsninger. Det anbefales at bruge handsker.

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

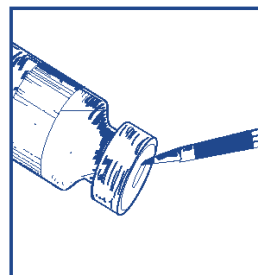
4. FORBEREDELSE TIL DEN INTRAVENØSE ADMINISTRATION

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

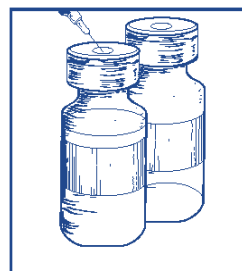
- 4.1.1 Hvis hætteglassene opbevares i køleskab, skal det nødvendige antal TAXOTERE æsker stå i stuetemperatur (under 25 °C) i 5 minutter før brug.



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



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

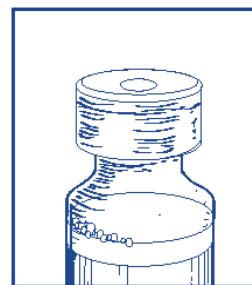


- 4.1.4 Fjern sprøjten og bland miksturen manuelt ved at vende hætteglasset gentagne gange i mindst 45 sekunder. Må ikke rystes.



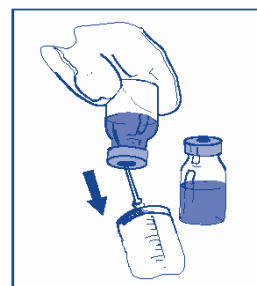
- 4.1.5** Lad præmixen stå i 5 minutter ved stuetemperatur (under 25 °C) og kontroller så, at opløsningen er homogen og klar. (Skumdannelse er almindelig, selv efter 5 minutter på grund af polysorbat 80 i blandingen).

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).

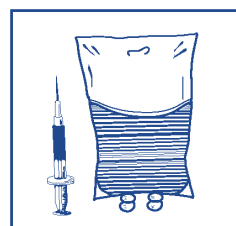


4.2 Fremstilling af infusionsvæsken

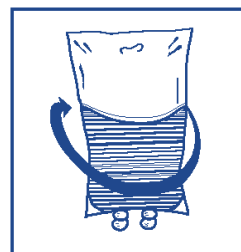
- 4.2.1** Det kan være nødvendigt at anvende mere end et hætteglas præmix for at opnå den dosis, der er nødvendig til patienten. I henhold til den beregnede dosis udtrykt i mg udtages det tilsvarende volumen præmix indeholdende 10 mg/ml docetaxel aseptisk med en gradueret sprøjte med påsat kanyle. For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



- 4.2.2** Injicer derefter den beregnede mængde TAXOTERE-præmix i en 250 ml infusionspose 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** TAXOTERE 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 TAXOTERE 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 apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet.

Indlægsseddel: Information til brugeren

TAXOTERE 20 mg/1 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning docetaxel

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

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hospitalsfarmaceuten eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, hospitalsfarmaceuten eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen:

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

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

1. Virkning og anvendelse

Lægemidlet hedder TAXOTERE. Det er et handelsnavn for docetaxel. Docetaxel er et stof, der udvindes af nålene fra takstræer.

Docetaxel hører til gruppen af kræftmedicin, der kaldes taxoider.

TAXOTERE er ordineret af din læge til behandling af bryst- eller specielle former for lungekræft (ikke-småcellet lungekræft), prostata kræft, gastrisk kræft eller hoved- og hals-kræft:

- Ved behandling af fremskreden brystkræft kan TAXOTERE enten indgives alene eller i kombination med doxorubicin, eller trastuzumab eller capecitabin.
- Ved behandling af tidlig brystkræft med eller uden spredning til lymfeknuder, kan TAXOTERE anvendes i kombination med doxorubicin eller cyclophosphamid.
- Ved behandling af lungekræft kan TAXOTERE enten indgives alene eller i kombination med cisplatin.
- Ved behandling af prostatakræft kan TAXOTERE indgives i kombination med prednison eller prednisolon.
- Ved behandling af metastatisk gastrisk kræft indgives TAXOTERE i kombination med cisplatin og 5-fluoruracil.
- Til behandling af hoved- og hals-kræft indgives TAXOTERE i kombination med cisplatin og 5-fluoruracil.

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

Brug ikke TAXOTERE

- hvis du er allergisk over for docetaxel eller et af de øvrige indholdsstoffer i TAXOTERE (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 TAXOTERE, vil du få taget blodprøver for at få kontrolleret, om du har nok blodceller og den nødvendige leverfunktion til at få TAXOTERE. I tilfælde af forstyrrelser af de hvide blodlegemer kan du få feber eller infektioner.

Kontakt straks lægen, hospitalsfarmaceuten eller sygeplejersken, hvis du oplever mavesmerter eller -ømhed, diarré, 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 sygeplejersken, 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.

Kontakt lægen, hospitalsfarmaceuten eller sygeplejersken, hvis du har haft en allergisk reaktion ved tidligere behandling med paclitaxel.

Kontakt lægen, hospitalsfarmaceuten eller sygeplejersken, hvis du har hjerteproblemer.

Hvis du udvikler akutte problemer med lungerne (feber, åndenød eller hoste), eller de bliver værre, skal du straks fortælle det til lægen eller sygeplejersken. 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 TAXOTERE-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 TAXOTERE. Specielt kan der være tale om bivirkninger som allergiske reaktioner og væskeansamlinger (hævede hænder, fødder, ben eller vægtøgning).

Under behandlingen kan du få andre lægemidler til at opretholde antallet af blodcellerne.

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

- 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, såsom 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.

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

TAXOTERE indeholder alkohol. Tal med din læge, hvis du lider af alkohol afhængighed, epilepsi eller sygdomme i leveren. Se også punktet "TAXOTERE indeholder ethanol (alkohol)" nedenfor.

Brug af andre lægemidler sammen med TAXOTERE

Informér din læge eller hospitalsfarmaceut, hvis du tager eller for nylig har taget nogen andre former for lægemidler, herunder også lægemidler, som ikke er på recept. Dette er fordi TAXOTERE eller det andet lægemiddel måske ikke virker så godt som forventet, og du måske lettere får bivirkninger. Mængden af alkohol i dette lægemiddel kan ændre virkningen af andre lægemidler.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Spørg din læge til råds, før du tager nogen former for lægemidler.

TAXOTERE må IKKE anvendes, hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid, medmindre din læge udtrykkelig ønsker det.

Du må ikke blive gravid under behandlingen og 2 måneder efter, at du har stoppet behandlingen med dette lægemiddel. Du skal bruge effektiv prævention under behandlingen og 2 måneder efter, at du har stoppet behandlingen, fordi TAXOTERE 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 TAXOTERE.

Hvis du er mand og i behandling med TAXOTERE, må du ikke avle et barn, og du skal bruge effektiv prævention under behandlingen og 4 måneder efter, at du har stoppet behandlingen med dette lægemiddel. Det anbefales at søge vejledning om opbevaring af sæd inden behandling, fordi docetaxel kan nedsætte den mandlige fertilitet.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Mængden af alkohol i dette lægemiddel kan påvirke din evne 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, sygeplejersken eller hospitalsfarmaceuten.

TAXOTERE indeholder ethanol (alkohol)

Dette lægemiddel indeholder 50 % vol. vandfri ethanol (alkohol) dvs. op til 395 mg vandfri ethanol pr. hætteglas, svarende til 10ml øl eller 4 ml vin.

Kan være skadelig for alkoholikere.

Bør overvejes hos gravide eller ammende, børn samt patienter i højrisikogrupper såsom patienter med leversygdomme eller epilepsi.

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

3. Sådan skal du bruge TAXOTERE

TAXOTERE 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 lægemidlet på

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

Hvor ofte gives lægemidlet

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

Din læge kan ændre dosis og dosisfrekvensen afhængig af dine blodprøver, din almene helbredstilstand og din reaktion på TAXOTERE. Vær særlig opmærksom på at informere din læge, hvis du får diarré, sår i munden, følelsesløshed, stikkende og prikkende fornemmelser eller feber, og giv lægen resultatet af dine blodprøver. Denne information vil give lægen mulighed for at vurdere om en nedsættelse af dosis er nødvendig. Hvis du har yderligere spørgsmål om anvendelsen af dette lægemiddel, så spørg din læge eller hospitalsfarmaceut.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

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

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

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

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

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

Mere alvorlige reaktioner kan forekomme.

Hvis du har haft en allergisk reaktion over for paclitaxel kan du også få en allergisk reaktion over for docetaxel, som kan være mere alvorlig.

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 TAXOTERE-infusionerne. Hyppigheden kan variere alt efter kombinationen af de lægemidler, 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 muskelfæster
- Hovedpine
- Smagsforstyrrelser
- Betændelse i øjet eller øget tåreflåd
- Hævelse forårsaget af mangelfuld drænage af lymfe
- Åndedrætsbesvær
- 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 (hyppighed 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 eller ben
- Træthed eller influenzalignende symptomer
- Vægtforøgelse eller vægttab
- Infektion 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 blodsukkerniveauet (diabetes)
- Reduktion af kalium, calcium og/eller fosfat i blodet.

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 (cystoid makulædem)
- Nedsat indhold af natrium, og/eller 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, 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)
- Tumorlyse syndrom 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, hospitalsfarmaceut eller sygeplejerske. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine 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 den ydre pakning og etiketten på hætteglasset efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Anvend hætteglasset umiddelbart efter åbning. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -forhold brugerens ansvar.

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

Anvend lægemidlet umiddelbart efter tilsætning til infusionsposen. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -forhold brugerens ansvar og vil normalt ikke være længere end 6 timer ved opbevaring under 25 °C inklusive den time, patienten får infusionen.

Den fysiske og kemiske stabilitet af infusionsvæsken tilberedt som anbefalet i infusionsposer uden indhold af PVC er påvist at være op til 48 timer ved opbevaring mellem 2 °C og 8 °C.

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

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

TAXOTERE indeholder:

- Aktivt stof: docetaxel (som trihydrat). Hver ml koncentrat til infusionsvæske indeholder 20 mg docetaxel.
- Øvrige indholdsstoffer: polysorbat 80, vandfri ethanol (se punkt 2) og citronsyre.

Udseende og pakningsstørrelser

TAXOTERE koncentrat til infusionsvæske, opløsning er en lys gul til brunliggul opløsning.

Koncentratet leveres i et 7 ml klart, farveløst hætteglas med en grøn aluminiumforsegling og en grøn plastik-afrivningshætte.

Hver karton indeholder et hætteglas med 1 ml koncentrat (20 mg) docetaxel.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrig

Fremstillere

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Tyskland

eller

Sanofi-Aventis Zrt.
(Harbor Park) 1, Campona utca
Budapest 1225
Ungarn

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

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

sanofi S.r.l.
Tel: +39.800.536389

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

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

Følgende oplysninger er tiltænkt læger og sundhedspersoner:

FREMSTILLINGSVEJLEDNING TIL BRUG VED TAXOTERE 20 mg/1 ml KONCENTRAT TIL INFUSIONSVÆSKE, OPLØSNING

Det er vigtigt at læse hele denne vejledning inden fremstilling af TAXOTERE infusionsvæske.

Anbefaling for sikker håndtering

Docetaxel er et antineoplastisk lægemiddel og, som med andre potentielt giftige lægemidler, skal der udvises forsigtighed under håndtering og tilberedning af opløsninger heraf. Det anbefales at bruge handsker.

Hvis TAXOTERE koncentratet eller infusionsvæske skulle komme i berøring med huden, skal man straks vaske sig grundigt med vand og sæbe. Hvis det skulle komme i berøring med slimhinderne, skal man straks skylle grundigt med vand.

Tilberedning til intravenøs administration

Tilberedning af infusionsvæske

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

TAXOTERE 20 mg/1 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning kræver INGEN forudgående fortynding med en solvens, men er klar til tilsætning til infusionsvæske.

- Hvert hætteglas er til engangsbrug og bør anvendes straks efter anbrud. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -forhold brugerens ansvar. For at kunne udtage den korrekte dosis til patienten, kan det være nødvendigt at anvende mere end et hætteglas TAXOTERE koncentrat til infusionsvæske, opløsning. En dosis på 140 mg docetaxel kræver f.eks. 7 ml docetaxel koncentrat til infusionsvæske.
- Udtag aseptisk den ønskede mængde TAXOTERE koncentrat til infusionsvæske, opløsning, med en kalibreret sprøjte påsat en 21G-kanylen.

Koncentration af docetaxel i TAXOTERE 20 mg/1 ml er 20 mg/ml.

- Injicer via en enkelt injektion (et stik) den nødvendige mængde TAXOTERE koncentrat til infusionsvæske, opløsning i en 250 ml infusionspose eller -flaske indeholdende enten en 5 % glucoseinfusionsvæske eller en 0,9 % natriumchloridinfusionsvæske. Hvis det er nødvendigt at anvende doser, som er større end 190 mg docetaxel, skal der anvendes et større volumen af infusionsvæsken, så man ikke overstiger en koncentration på 0,74 mg docetaxel/ml.
- Bland manuelt opløsningen i infusionsposen eller -flasken med vippende bevægelser. Fra et mikrobiologisk synspunkt skal rekonstitution/fortynding foretages under kontrollerede og aseptiske forhold og lægemidlet bør anvendes umiddelbart herefter. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -forhold brugerens ansvar. Efter den anbefalede tilsætning til infusionsposen er docetaxel-infusionsopløsningen stabil i 6 timer, hvis den opbevares under 25 °C. Den bør anvendes indenfor 6 timer (inklusive den time, patienten får infusionen). Endvidere er den fysiske og kemiske stabilitet af infusionsvæsken tilberedt som anbefalet i infusionsposer uden indhold af PVC påvist at være op til 48 timer ved opbevaring mellem 2 °C og 8 °C. Docetaxel infusionsvæske er overmættet, den kan derfor udkrystallisere over tid. Hvis der forekommer krystaller, må opløsningen ikke længere anvendes og den skal kasseres.
- Som ved alle andre parenterale lægemidler skal TAXOTERE infusionsvæske kontrolleres visuelt for uklarheder, og opløsninger med udfældning skal kasseres.

Affald

Alt materiale, som har været brugt i forbindelse med fortynding og infusion, skal destrueres i overensstemmelse med lokale retningslinjer. Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet.

Indlægsseddel: Information til brugeren

TAXOTERE 80 mg/4 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning docetaxel

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

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hospitalsfarmaceuten eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, hospitalsfarmaceuten eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen:

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

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

1. Virkning og anvendelse

Lægemidlet hedder TAXOTERE. Det er et handelsnavn for docetaxel. Docetaxel er et stof, der udvindes af nålene fra takstrær.

Docetaxel hører til gruppen af kræftmedicin, der kaldes taxoider.

TAXOTERE er ordineret af din læge til behandling af bryst- eller specielle former for lungekræft (ikke-småcellet lungekræft), prostata kræft, gastrisk kræft eller hoved- og hals-kræft:

- Ved behandling af fremskreden brystkræft kan TAXOTERE enten indgives alene eller i kombination med doxorubicin, eller trastuzumab eller capecitabin.
- Ved behandling af tidlig brystkræft med eller uden lymfeknuder, kan TAXOTERE anvendes i kombination med doxorubicin eller cyclophosphamid.
- Ved behandling af lungekræft kan TAXOTERE enten indgives alene eller i kombination med cisplatin.
- Ved behandling af prostatakræft kan TAXOTERE indgives i kombination med prednison eller prednisolon.
- Ved behandling af metastatisk gastrisk kræft indgives TAXOTERE i kombination med cisplatin og 5-fluoruracil.
- Til behandling af hoved- og hals-kræft indgives TAXOTERE i kombination med cisplatin og 5-fluoruracil.

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

Brug ikke TAXOTERE

- hvis du er allergisk over for docetaxel eller et af de øvrige indholdsstoffer i TAXOTERE (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 TAXOTERE, vil du få taget blodprøver for at få kontrolleret, om du har nok blodceller og den nødvendige leverfunktion til at få TAXOTERE. I tilfælde af forstyrrelser af de hvide blodlegemer kan du få feber eller infektioner.

Kontakt straks lægen, hospitalsfarmaceuten eller sygeplejersken, hvis du oplever mavesmerter eller -ømhed, diarré, 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 sygeplejersken, 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.

Kontakt lægen, hospitalsfarmaceuten eller sygeplejersken, hvis du har haft en allergisk reaktion ved tidligere behandling med paclitaxel.

Kontakt lægen, hospitalsfarmaceuten eller sygeplejersken, hvis du har hjerteproblemer.

Hvis du udvikler akutte problemer med lungerne (feber, åndenød eller hoste), eller de bliver værre, skal du straks fortælle det til lægen eller sygeplejersken. 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 TAXOTERE-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 TAXOTERE. Specielt kan der være tale om bivirkninger som allergiske reaktioner og væskeansamlinger (hævede hænder, fødder, ben eller vægtøgning).

Under behandlingen kan du få andre lægemidler til at opretholde antallet af blodcellerne.

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

- 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, såsom 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.

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

TAXOTERE indeholder alkohol. Tal med din læge, hvis du lider af alkohol afhængighed, epilepsi eller sygdomme i leveren. Se også punktet ”TAXOTERE indeholder ethanol (alkohol)” nedenfor.

Brug af andre lægemidler sammen med TAXOTERE

Informér din læge eller hospitalsfarmaceut, hvis du tager eller for nylig har taget nogen andre former for lægemidler, herunder også lægemidler, som ikke er på recept. Dette er fordi TAXOTERE eller det andet lægemiddel måske ikke virker så godt som forventet, og du måske lettere får bivirkninger. Mængden af alkohol i dette lægemiddel kan ændre virkningen af andre lægemidler.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Spørg din læge til råds, før du tager nogen former for lægemidler.

TAXOTERE må IKKE anvendes, hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid, medmindre din læge udtrykkelig ønsker det.

Du må ikke blive gravid under behandlingen og 2 måneder efter, at du har stoppet behandlingen med dette lægemiddel. Du skal bruge effektiv prævention under behandlingen og 2 måneder efter, at du har stoppet behandlingen, fordi TAXOTERE 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 TAXOTERE.

Hvis du er mand og i behandling med TAXOTERE, må du ikke avle et barn, og du skal bruge effektiv prævention under behandlingen og 4 måneder efter, at du har stoppet behandlingen med dette lægemiddel. Det anbefales at søge vejledning om opbevaring af sæd inden behandling, fordi docetaxel kan nedsætte den mandlige fertilitet.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Mængden af alkohol i dette lægemiddel kan påvirke din evne 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, sygeplejersken eller hospitalsfarmaceuten.

TAXOTERE indeholder ethanol (alkohol)

Dette lægemiddel indeholder 50 % vol. vandfri ethanol (alkohol) dvs. op til 1,58 g vandfri ethanol pr. hætteglas, svarende til 40 ml øl eller 17 ml vin.

Kan være skadelig for alkoholikere.

Bør overvejes hos gravide eller ammende, børn samt patienter i højrisikogrupper såsom patienter med leversygdomme eller epilepsi.

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

3. Sådan skal du bruge TAXOTERE

TAXOTERE 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 lægemidlet på

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

Hvor ofte gives lægemidlet

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

Din læge kan ændre dosis og dosisfrekvensen afhængig af dine blodprøver, din almene helbredstilstand og din reaktion på TAXOTERE. Vær særlig opmærksom på at informere din læge, hvis du får diarré, sår i munden, følelsesløshed, stikkende og prikkende fornemmelser eller feber, og giv lægen resultatet af dine blodprøver. Denne information vil give lægen mulighed for at vurdere om en nedsættelse af dosis er nødvendig. Hvis du har yderligere spørgsmål om anvendelsen af dette lægemiddel, så spørg din læge eller hospitalsfarmaceut.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

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

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

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

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

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

Mere alvorlige reaktioner kan forekomme.

Hvis du har haft en allergisk reaktion over for paclitaxel kan du også få en allergisk reaktion over for docetaxel, som kan være mere alvorlig.

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 TAXOTERE-infusionerne. Hyppigheden kan variere alt efter kombinationen af de lægemidler, 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 muskelfæster
- Hovedpine
- Smagsforstyrrelser
- Betændelse i øjet eller øget tåreflåd
- Hævelse forårsaget af mangelfuld drænage af lymfe
- Åndedrætsbesvær
- 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 (hyppighed 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 eller ben
- Træthed eller influenzalignende 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 blodsukkerniveauet (diabetes)
- Reduktion af kalium, calcium og/eller fosfat i blodet.

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 og/eller 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, 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)
- Tumorlyse syndrom 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, hospitalsfarmaceut eller sygeplejerske. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine 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 den ydre pakning og etiketten på hætteglasset efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Anvend hætteglasset umiddelbart efter åbning. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -forhold brugerens ansvar.

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

Anvend lægemidlet umiddelbart efter tilsætning til infusionsposen. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -forhold brugerens ansvar og vil normalt ikke være længere end 6 timer ved opbevaring under 25 °C inklusive den time, patienten får infusionen.

Den fysiske og kemiske stabilitet af infusionsvæsken tilberedt som anbefalet i infusionsposer uden indhold af PVC er påvist at være op til 48 timer ved opbevaring mellem 2 °C og 8 °C.

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

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

TAXOTERE indeholder:

- Aktivt stof: docetaxel (som trihydrat). Hver ml koncentrat til infusionsvæske indeholder 20 mg docetaxel.
- Øvrige indholdsstoffer: polysorbat 80, vandfri ethanol (se punkt 2) og citronsyre.

Udseende og pakningsstørrelser

TAXOTERE koncentrat til infusionsvæske, opløsning er en lys gul til brunliggul opløsning.

Koncentratet leveres i et 7 ml klart, farveløst hætteglas med en magenta aluminiumforsegling og en magenta plastik-afrivningshætte.

Hver karton indeholder et hætteglas med 4 ml koncentrat (80 mg) docetaxel.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrig

Fremstillere

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Tyskland

eller

Sanofi-Aventis Zrt.
(Harbor Park) 1, Campona utca
Budapest 1225
Ungarn

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

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

sanofi S.r.l.
Tel: +39.800.536389

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

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

Følgende oplysninger er tiltænkt læger og sundhedspersoner:

FREMSTILLINGSVEJLEDNING TIL BRUG VED TAXOTERE 80 mg/4 ml KONCENTRAT TIL INFUSIONSVÆSKE, OPLØSNING

Det er vigtigt at læse hele denne vejledning inden fremstilling af TAXOTERE infusionsvæske.

Anbefaling for sikker håndtering

Docetaxel er et antineoplastisk lægemiddel og, som med andre potentielt giftige lægemidler, skal der udvises forsigtighed under håndtering og tilberedning af opløsninger heraf. Det anbefales at bruge handsker.

Hvis TAXOTERE koncentratet eller infusionsvæske skulle komme i berøring med huden, skal man straks vaske sig grundigt med vand og sæbe. Hvis det skulle komme i berøring med slimhinderne, skal man straks skylle grundigt med vand.

Tilberedning til intravenøs administration

Tilberedning af infusionsvæske

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

TAXOTERE 80 mg/4 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning kræver INGEN forudgående fortynding med en solvens, men er klar til tilsætning til infusionsvæske.

- Hvert hætteglas er til engangsbrug og bør anvendes straks efter anbrud. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -forhold brugerens ansvar. For at kunne udtage den korrekte dosis til patienten, kan det være nødvendigt at anvende mere end et hætteglas TAXOTERE koncentrat til infusionsvæske, opløsning. En dosis på 140 mg docetaxel kræver f.eks. 7 ml docetaxel koncentrat til infusionsvæske.
- Udtag aseptisk den ønskede mængde TAXOTERE koncentrat til infusionsvæske, opløsning, med en kalibreret sprøjte påsat en 21G-kanylen.

Koncentration af docetaxel i TAXOTERE 80 mg/4 ml er 20 mg/ml.

- Injicer via en enkelt injektion (et stik) den nødvendige mængde TAXOTERE koncentrat til infusionsvæske, opløsning i en 250 ml infusionspose eller -flaske indeholdende enten en 5 % glucoseinfusionsvæske eller en 0,9 % natriumchloridinfusionsvæske. Hvis det er nødvendigt at anvende doser, som er større end 190 mg docetaxel, skal der anvendes et større volumen af infusionsvæsken, så man ikke overstiger en koncentration på 0,74 mg docetaxel/ml.
- Bland manuelt opløsningen i infusionsposen eller -flasken med vippende bevægelser. Fra et mikrobiologisk synspunkt skal rekonstitution/fortynding foretages under kontrollerede og aseptiske forhold og lægemidlet bør anvendes umiddelbart herefter. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -forhold brugerens ansvar.
Efter den anbefalede tilsætning til infusionsposen er docetaxel-infusionsopløsningen stabil i 6 timer, hvis den opbevares under 25 °C. Den bør anvendes indenfor 6 timer (inklusive den time, patienter får infusionen).
Endvidere er den fysiske og kemiske stabilitet af infusionsvæsken tilberedt som anbefalet i infusionsposer uden indhold af PVC påvist at være op til 48 timer ved opbevaring mellem 2 °C og 8 °C.
Docetaxel infusionsvæske er overmættet, den kan derfor udkrystallisere over tid. Hvis der forekommer krystaller, må opløsningen ikke længere anvendes og den skal kasseres.
- Som ved alle andre parenterale produkter, skal TAXOTERE infusionsvæske kontrolleres visuelt for uklarheder, og opløsninger med udfældning skal i givet fald kasseres.

Affald

Alt materiale, som har været brugt i forbindelse med fortynding og infusion, skal destrueres i overensstemmelse med lokale retningslinjer. Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet.

Indlægsseddel: Information til brugeren

TAXOTERE 160 mg/8 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning docetaxel

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

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hospitalsfarmaceuten eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, hospitalsfarmaceuten eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen:

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

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

1. Virkning og anvendelse

Lægemidlet hedder TAXOTERE. Det er et handelsnavn for docetaxel. Docetaxel er et stof, der udvindes af nålene fra takstrær.

Docetaxel hører til gruppen af kræftmedicin, der kaldes taxaner.

TAXOTERE er ordineret af din læge til behandling af bryst- eller specielle former for lungekræft (ikke-småcellet lungekræft), prostata kræft, gastrisk kræft eller hoved- og hals-kræft:

- Ved behandling af fremskreden brystkræft kan TAXOTERE enten indgives alene eller i kombination med doxorubicin, eller trastuzumab eller capecitabin.
- Ved behandling af tidlig brystkræft med eller uden lymfeknuder, kan TAXOTERE anvendes i kombination med doxorubicin eller cyclophosphamid.
- Ved behandling af lungekræft kan TAXOTERE enten indgives alene eller i kombination med cisplatin.
- Ved behandling af prostatakræft kan TAXOTERE indgives i kombination med prednison eller prednisolon.
- Ved behandling af metastatisk gastrisk kræft indgives TAXOTERE i kombination med cisplatin og 5-fluoruracil.
- Til behandling af hoved- og hals-kræft indgives TAXOTERE i kombination med cisplatin og 5-fluoruracil.

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

Brug ikke TAXOTERE

- hvis du er allergisk over for docetaxel eller et af de øvrige indholdsstoffer i TAXOTERE (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 TAXOTERE, vil du få taget blodprøver for at få kontrolleret, om du har nok blodceller og den nødvendige leverfunktion til at få TAXOTERE. I tilfælde af forstyrrelser af de hvide blodlegemer kan du få feber eller infektioner.

Kontakt straks lægen, hospitalsfarmaceuten eller sygeplejersken, hvis du oplever mavesmerter eller -ømhed, diarré, 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 sygeplejersken, 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.

Kontakt lægen, hospitalsfarmaceuten eller sygeplejersken, hvis du har haft en allergisk reaktion ved tidligere behandling med paclitaxel.

Kontakt lægen, hospitalsfarmaceuten eller sygeplejersken, hvis du har hjerteproblemer.

Hvis du udvikler akutte problemer med lungerne (feber, åndenød eller hoste), eller de bliver værre, skal du straks fortælle det til lægen eller sygeplejersken. 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 TAXOTERE-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 TAXOTERE. Specielt kan der være tale om bivirkninger som allergiske reaktioner og væskeansamlinger (hævede hænder, fødder, ben eller vægtøgning).

Under behandlingen kan du få andre lægemidler til at opretholde antallet af blodcellerne.

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

- 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, såsom feber, kulderystelser eller ømme muskler.
- AGEP-symptomer kan omfatte et rødt skællende udbredt udslæt med knopper under 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.

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

TAXOTERE indeholder alkohol. Tal med din læge, hvis du lider af alkoholafhængighed, epilepsi eller sygdomme i leveren. Se også punktet ”TAXOTERE indeholder ethanol (alkohol)” nedenfor.

Brug af andre lægemidler sammen med TAXOTERE

Informer din læge eller hospitalsfarmaceut, hvis du tager eller for nylig har taget nogen andre former for lægemidler, herunder også lægemidler, som ikke er på recept. Dette er fordi TAXOTERE eller det andet lægemiddel måske ikke virker så godt som forventet, og du måske lettere får bivirkninger. Mængden af alkohol i dette lægemiddel kan ændre virkningen af andre lægemidler.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Spørg din læge til råds, før du tager nogen former for lægemidler.

TAXOTERE må IKKE anvendes, hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid, medmindre din læge udtrykkelig ønsker det.

Du må ikke blive gravid under behandlingen og 2 måneder efter, at du har stoppet behandlingen med dette lægemiddel. Du skal bruge effektiv prævention under behandlingen og 2 måneder efter, at du har stoppet behandlingen, fordi TAXOTERE 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 TAXOTERE.

Hvis du er mand og i behandling med TAXOTERE, må du ikke avle et barn, og du skal bruge effektiv prævention under behandlingen og 4 måneder efter, at du har stoppet behandlingen med dette lægemiddel. Det anbefales at søge vejledning om opbevaring af sæd inden behandling, fordi docetaxel kan nedsætte den mandlige fertilitet.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Mængden af alkohol i dette lægemiddel kan påvirke din evne 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, sygeplejersken eller hospitalsfarmaceuten.

TAXOTERE indeholder ethanol (alkohol)

Dette lægemiddel indeholder 50 % vol. vandfri ethanol (alkohol) dvs. op til 3,16 g vandfri ethanol pr. hætteglas, svarende til 80 ml øl eller 33 ml vin.

Kan være skadelig for alkoholikere.

Der skal tages hensyn til dette hos gravide eller ammende, og ved behandling af børn eller patienter i højrisikogrupper såsom patienter med leversygdomme eller epilepsi.

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

3. Sådan skal du bruge TAXOTERE

TAXOTERE 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 lægemidlet på

TAXOTERE gives som infusion i en blodåre (intravenøs anvendelse). Infusionen tager ca. en time, hvor du skal være på hospitalet.

Hvor ofte gives lægemidlet

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

Din læge kan ændre dosis og dosisfrekvensen afhængig af dine blodprøver, din almene helbredstilstand og din reaktion på TAXOTERE. Vær særlig opmærksom på at informere din læge, hvis du får diarré, sår i munden, følelsesløshed, stikkende og prikkende fornemmelser eller feber, og giv lægen resultatet af dine blodprøver. Denne information vil give lægen mulighed for at vurdere om en nedsættelse af dosis er nødvendig. Hvis du har yderligere spørgsmål om anvendelsen af dette lægemiddel, så spørg din læge eller hospitalsfarmaceut.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

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

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

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

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

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

Mere alvorlige reaktioner kan forekomme.

Hvis du har haft en allergisk reaktion over for paclitaxel kan du også få en allergisk reaktion over for docetaxel, som kan være mere alvorlig.

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 TAXOTERE-infusionerne. Hyppigheden kan variere alt efter kombinationen af de lægemidler, 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 muskelfæster
- Hovedpine
- Smagsforstyrrelser
- Betændelse i øjet eller øget tåreflåd
- Hævelse forårsaget af mangelfuld drænage af lymfe
- Åndedrætsbesvær
- 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 (hyppighed 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 eller ben
- Træthed eller influenzalignende symptomer
- Vægtstigning 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 blodsukkerniveauet (diabetes)
- Reduktion af kalium, calcium og/eller fosfat i blodet.

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 (cystoid makulødem)
- Nedsat indhold af natrium og/eller 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, 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)
- Tumorlyse syndrom 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, hospitalsfarmaceut eller sygeplejerske. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine 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 den ydre pakning og etiketten på hætteglasset efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Anvend hætteglasset umiddelbart efter åbning. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -forhold brugerens ansvar.

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

Anvend lægemidlet umiddelbart efter tilsætning til infusionsposen. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -forhold brugerens ansvar og vil normalt ikke være længere end 6 timer ved opbevaring under 25 °C inklusive den time, patienten får infusionen.

Den fysiske og kemiske stabilitet af infusionsvæsken tilberedt som anbefalet i infusionsposer uden indhold af PVC er påvist at være op til 48 timer ved opbevaring mellem 2 °C og 8 °C.

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

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

TAXOTERE indeholder

- Aktivt stof: docetaxel (som trihydrat). Hver ml koncentrat til infusionsvæske indeholder 20 mg docetaxel.
- Øvrige indholdsstoffer: polysorbat 80, vandfri ethanol (se punkt 2) og citronsyre.

Udseende og pakningsstørrelser

TAXOTERE koncentrat til infusionsvæske, opløsning er en lys gul til brunliggul opløsning. Koncentratet leveres i et 15 ml klart, farveløst hætteglas med en blå aluminiumforsegling og en blå plastik-afrivningshætte.

Hver karton indeholder et hætteglas med 8 ml koncentrat (160 mg) docetaxel.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrig

Fremstillere

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Tyskland

eller

Sanofi-Aventis Zrt.
(Harbor Park) 1, Campona utca
Budapest 1225
Ungarn

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

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

sanofi S.r.l.
Tel: +39.800.536389

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

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

Følgende oplysninger er tiltænkt læger og sundhedspersoner:

FREMSTILLINGSVEJLEDNING TIL BRUG VED TAXOTERE 160 mg/8 ml KONCENTRAT TIL INFUSIONSVÆSKE, OPLØSNING

Det er vigtigt at læse hele denne vejledning inden fremstilling af TAXOTERE infusionsvæske.

Anbefaling for sikker håndtering

Docetaxel er et antineoplastisk lægemiddel og, som med andre potentielt giftige lægemidler, skal der udvises forsigtighed under håndtering og tilberedning af opløsninger heraf. Det anbefales at bruge handsker.

Hvis TAXOTERE koncentratet eller infusionsvæske skulle komme i berøring med huden, skal man straks vaske sig grundigt med vand og sæbe. Hvis det skulle komme i berøring med slimhinderne, skal man straks skylle grundigt med vand.

Tilberedning til intravenøs administration

Tilberedning af infusionsvæske

Anvend ikke andre docetaxel lægemidler bestående af 2 hætteglas (koncentrat og solvens) sammen med dette lægemiddel (TAXOTERE 160 mg/8 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, som kun indeholder 1 hætteglas).

TAXOTERE 160 mg/8 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning kræver INGEN forudgående fortynding med en solvens, men er klar til tilsætning til infusionsvæske.

- Hvert hætteglas er til engangsbrug og bør anvendes straks efter anbrud. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -forhold brugerens ansvar. For at kunne udtage den korrekte dosis til patienten, kan det være nødvendigt at anvende mere end et hætteglas TAXOTERE koncentrat til infusionsvæske, opløsning. En dosis på 140 mg docetaxel kræver f.eks. 7 ml docetaxel koncentrat til infusionsvæske.
- Udtag aseptisk den ønskede mængde TAXOTERE koncentrat til infusionsvæske, opløsning, med en kalibreret sprøjte påsat en 21G-kanylen.

Koncentration af docetaxel i TAXOTERE 160 mg/8 ml er 20 mg/ml.

- Injicer via en enkelt injektion (et stik) den nødvendige mængde TAXOTERE koncentrat til infusionsvæske, opløsning i en 250 ml infusionspose eller -flaske indeholdende enten en 5 % glucoseinfusionsvæske eller en 0,9 % natriumchloridinfusionsvæske. Hvis det er nødvendigt at anvende doser, som er større end 190 mg docetaxel, skal der anvendes et større volumen af infusionsvæsken, så man ikke overstiger en koncentration på 0,74 mg docetaxel/ml.
- Bland manuelt opløsningen i infusionsposen eller -flasken med vippende bevægelser. Fra et mikrobiologisk synspunkt skal rekonstitution/fortynding foretages under kontrollerede og aseptiske forhold og lægemidlet bør anvendes umiddelbart herefter. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -forhold brugerens ansvar. Efter den anbefalede tilsætning til infusionsposen er docetaxel-infusionsopløsningen stabil i 6 timer, hvis den opbevares under 25 °C. Den bør anvendes indenfor 6 timer (inklusive den time, patienter får infusionen). Endvidere er den fysiske og kemiske stabilitet af infusionsvæsken tilberedt som anbefalet i infusionsposer uden indhold af PVC påvist at være op til 48 timer ved opbevaring mellem 2 °C og 8 °C. Docetaxel infusionsvæske er overmættet, den kan derfor udkrystallisere over tid. Hvis der forekommer krystaller, må opløsningen ikke længere anvendes og den skal kasseres.
- Som ved alle andre parenterale produkter, skal TAXOTERE infusionsvæske kontrolleres visuelt for uklarheder, og opløsninger med udfældning skal i givet fald kasseres.

Affald

Alt materiale, som har været brugt i forbindelse med fortynding og infusion, skal destrueres i overensstemmelse med lokale retningslinjer. Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet.