

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
Docetaxel Accord 80 mg/4 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
Docetaxel Accord 160 mg/8 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml koncentrat indeholder 20 mg docetaxel.

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas på 1 ml koncentrat indeholder 20 mg docetaxel.

Docetaxel Accord 80 mg/4 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas på 4 ml koncentrat indeholder 80 mg docetaxel.

Docetaxel Accord 160 mg/8 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas på 8 ml koncentrat indeholder 160 mg docetaxel.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Hvert hætteglas med koncentrat indeholder 0,5 ml vandfri ætanol (395 mg).

Docetaxel Accord 160 mg/8 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Hvert hætteglas med koncentrat indeholder 2 ml vandfri ætanol (1,58 mg).

Docetaxel Accord 160 mg/8 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Hvert hætteglas med koncentrat indeholder 4 ml vandfri ætanol (3,16 mg).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat).

Koncentratet er en klar, lys gul til brunliggul opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Brystkræft

Docetaxel Accord 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)

Docetaxel Accord 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.

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

Docetaxel Accord 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.

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

Ikke-småcellet lungekræft

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

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

Prostatakræft

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

Gastrisk adenokarcinom

Docetaxel Accord 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

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

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

Brystkræft

Den anbefalede doxetaxel-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 doxetaxel i kombinationsbehandling med doxorubicin (50 mg/m²).

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

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

Ikke-småcellet lungekræft

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

Prostatakræft

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

Gastrisk adenokarcinom

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

Hoved- og halskræft

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

- 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 1000 mg/m² som en kontinuerlig infusion fra dag 1 til

dag 4. Dette regime administreres hver 3. uge i 3 cyklusser. Patienter bør modtage 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	Dosis justering
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-dosis justeringer: 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

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

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

Ældre

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

Administration

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

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhedsreaktioner forårsaget af det aktive stof eller et af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

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 dexamethasone 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). Patienter, som tidligere har haft en overfølsomhedsreaktion over for paclitaxel, kan være i risiko for at udvikle overfølsomhedsreaktion over for docetaxel, inklusive mere alvorlige overfølsomhedsreaktioner. Disse patienter skal monitoreres tæt ved initiering af docetaxelbehandling.

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.

Kutane reaktioner

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

Væskeretention

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

Respirationssygdomme

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

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

Patienter med nedsat leverfunktion

Hos patienter, der behandles med docetaxel som enkeltstof i dosis på 100 mg/m^2 , som har en serumtransaminase-værdi (ALAT og/eller ASAT) på mere end 1,5 gange den øvre normalværdi samtidig med, at de serum-basiske fosfatase-værdier overstiger den øvre normalværdi 2,5 gange, er der en større risiko for udvikling af alvorlige bivirkninger. Bivirkningerne kan omfatte toksisk dødsfald inklusive sepsis og 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-fluorouracil og/eller cyclofosamid (se pkt. 4.8).

Hjertefunktionen bør vurderes før behandlingsstart.

Øjne

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

Andet

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

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

Yderligere forsigtighedsregler for anvendelse ved adjuverende behandling af brystkræft.

Kompliceret neutropeni

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

Gastrointestinale reaktioner

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

Kongestivt hjertesvigt (CHF)

Patienter bør monitoreres for symptomer på kongestivt hjertesvigt under behandlingen og i opfølgingsperioden. 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).

Leukæmi

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

Patienter med 4+lymfeknuder

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

Ældre

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

Ud af 333 patienter behandlet med docetaxel hver tredje uge i et prostatakræftstudium, var 209 patienter 65 år eller derover og 68 patienter var ældre end 75 år. Blandt de patienter, der fik docetaxel hver tredje uge, var hyppigheden af relaterede negleforandringer $\geq 10\%$ højere i patientgruppen på 65

år og derover, end i gruppen af yngre patienter. Hyppigheden af relateret feber, diarré, anoreksi og perifere ødemer var $\geq 10\%$ højere hos patienter som var 75 år eller ældre end hos patienter under 65 år.

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

Hjælpesoffer

Dette lægemiddel indeholder 50 % vol. vandfri ætanol (alkohol), dvs. op til 395 mg vandfri ætanol 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 høj-risiko grupper såsom patienter med leversygdomme same epilepsi.

Mulige påvirkninger af centralnervesystemet bør tages i betragtning.

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

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, som behandles med docetaxel, skal rådes til at undgå graviditet og til straks at informere den behandlende læge, hvis graviditet indtræder. Der bør anvendes effektiv kontraception under behandlingen.

Graviditet

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

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke foretaget studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Mængden af alkohol i dette lægemiddel og bivirkningerne ved lægemidlet kan nedsætte evnen til at føre motorkøretøj 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 doceraxel som enkeltstof.
- 258 patienter, som fik docetaxel i kombinationsbehandling med doxorubicin.
- 406 patienter, som fik docetaxel i kombination med cisplatin.
- 92 patienter, som fik docetaxel i kombination med trastuzumab.
- 255 patienter, som fik docetaxel i kombination med capecitabin.
- 332 patienter, som fik docetaxel i kombination med prednison eller prednisolon (klinisk relevante behandlingsrelaterede bivirkninger er medtaget).
- 1.276 patienter (744 i TAX 316 og 532 i GEICAM 9805), som fik docetaxel i kombination med doxorubicin og cyclophosphamid (bivirkninger til klinisk vigtig behandling er præsenteret).
- 300 gastrisk 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).

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 ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1000$); meget sjældent ($< 1/10.000$); frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data).

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

De mest almindeligt rapporterede bivirkninger med docetaxel 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 (≥ 5 %), som blev rapporteret i et fase III-studium med brystkræftpatienter, hvor anthracyclinbehandling ikke havde haft effekt, medtaget (se: Produktresuméet for capecitabin).

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 inklusiv brændende fornemmelser. Neuromotoriske tilfælde er hovedsagligt karakteriseret ved svaghed.

Hud og subkutane væv:

Reversible kutane reaktioner blev observeret og de var almindeligvis milde til moderate. Reaktionerne var karakteriseret ved udslæt inklusive lokale udbrud, hovedsagelig på fødder og hænder (inklusive svært hånd og fod syndrom), men også arme, ansigt og thorax. Reaktionerne var ofte associerede med kløe. Udbruddene opstår ofte inden for en uge efter docetaxel-infusion.

Der er rapporter om mindre hyppige, alvorlige reaktioner såsom udslæt efterfulgt af afskalning, der sjældent førte til afbrydelse eller ophør med docetaxel-behandlingen (se pkt. 4.2 og 4.4). Svære negleforandringer er karakteriseret ved hypo- eller hyper-pigmentering 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 perikardiekkssudat, ascites og vægtøgning. Det perifere ødem starter sædvanligvis i underekstremiteterne og kan blive generaliseret med vægtstigning på 3 kg eller mere. Væskeretention er kumulativ i forekomst og sværhedsgrad (se pkt. 4.4).

Tabel over bivirkninger ved behandling af brystkræft med docetaxel 100 mg/m² enkeltstof:

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger	Ikke almindelige bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektioner (G3/4: 5,7 %; inklusive sepsis og pneumoni, 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-tarmkanalen	Stomatitis (G3/4: 5,3 %); Diarré (G3/4: 4 %); Kvalme (G3/4: 4 %); Opkastning (G3/4: 3 %)	Konstipation (alvorlig: 0,2 %); Mavesmerter (alvorlig: 1 %); Gastrointestinal Hæmoragi (alvorlig: 0,3 %)	Oesophagitis (alvorlig: 0,4%)
Hud og subkutane væv	Alopeeci; Hudlidelser (G3/4: 5,9 %); Neglesygdomme (alvorlig: 2,6 %)		
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi (alvorlig: 1,4 %)	Artralgi	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Væskeretention (alvorlig: 6,5 %) Asteni (alvorlig: 11,2 %); smerter	Reaktioner på infusionsstedet; Ikke-kardiale bryst-smerter (alvorlig: 0,4 %)	

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 for docetaxel 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 docetaxel 75 mg/m² enkeltstof:

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

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

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger	Ikke almindelige bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektioner (G3/4: 7,8 %)		
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G4: 91,7 %); Anæmi (G3/4: 9,4 %); Febril neutropeni; Trombocytopeni (G4: 0,8 %)		
Immunsystemet		Overfølsomhed (G3/4: 1,2 %)	
Metabolisme og ernæring		Anoreksi	
Nervesystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3: 0,4 %)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0,4 %)	
Hjerte		Hjertesvigt; Arytmi (ikke alvorlig)	
Vaskulære sygdomme			Hypotension
Mave-tarmkanalen	Kvalme (G3/4: 5 %); Stomatitis (G3/4: 7,8 %); Diarré (G3/4: 6,2 %); Opkastning (G3/4: 5 %); Konstipation		
Hud og subkutane væv	Alopeci; Neglesygdomme (alvorlig 0,4 %); Hudreaktioner (ikke alvorlig)		
Knogler, led, muskler og bindevæv		Myalgi	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Asteni (alvorlig: 8,1 %); Væskeretention (alvorlig 1,2 %); Smerter	Reaktioner på infusionsstedet	
Undersøgelser		G3/4 Forhøjet bilirubin i blodet (< 2,5 %); G3/4 Forhøjet alkalisk fosfatase i blodet (< 2,5 %)	G3/4 ASAT forhøjet (< 1 %); G3/4 ALAT forhøjet (< 1 %)

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

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger	Ikke almindelige bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	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 %)		
Metabolismer 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-tarmkanalen	Kvalme (G3/4: 9,6 %); Opkastning (G3/4: 7,6 %); Diarré (G3/4: 6,4 %); Stomatitis (G3/4: 2 %)	Konstipation	
Hud og subkutane væv	Alopeeci; 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 %)	Reaktiner på infusionsstedet; Smerter	
Undersøgelser		G3/4 Forhøjet bilirubin i blodet (2,1 %); G3/4 ALAT forhøjet (1,3 %)	G3/4 ASAT forhøjet (0,5 %); G3/4 Forhøjet alkalisk fosfatase i blodet (0,3 %)

Tabel over bivirkninger ved behandling af brystkræft med docetaxel 100 mg/m² i kombination med trastuzumab:

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G3/4: 32 %); Febril neutropeni (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-tarmkanalen	Kvalme; diarré; opkastning; konstipation; stomatitis; dyspepsi; mavesmerter	
Hud og subkutane væv	Alopeci; erythema; udslæt; neglesygdomme	
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi; artralgi; smerter i ekstremiteterne; knoglesmerter; rygsmerter	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Asteni; periferalt ødem; pyrexia; træthed; inflammation i slimhinderne; smerter; influenza-lignende symptomer; brystmerter; kulderystelser	Letargi
Undersøgelser	Vægtforøgelse	

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

Hjerte

Symptomatisk hjertesvigt blev rapporteret hos 2,2 % af patienterne, som 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 docetaxel 75 mg/m² i kombination med capecitabin:

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme		Oral candidiasis (G3/4: < 1 %)
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G3/4: 63 %); Anæmi (G3/4: 10 %)	Trombocytopeni (G3/4: 3 %)
Metabolisme og ernæring	Anoreksi (G3/4: 1 %); Nedsat appetit	Dehydrering (G3/4: 2 %);
Nervesystemet	Dysgeusi (G3/4: < 1 %); 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-tarmkanalen	Stomatitis (G3/4: 18 %); Diarré (G3/4: 14 %); Kvalme (G3/4: 6 %); Opkastning (G3/4: 4 %); Konstipation (G3/4: 1 %); Mavesmerter (G3/4: 2 %); Dyspepsi	Øvre mavesmerter; Tør mund
Hud og subkutane væv	Hånd- og fodsyndrom (G3/4: 24 %) Alopeci (G3/4: 6 %); Neglesygdomme (G3/4: 2 %)	Dermatitis; Erythematøst udslæt (G3/4: < 1 %); Misfarvning af negle; Onycholysis (G3/4: 1 %)
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi (G3/4: 2 %); Artralgi (G3/4: 1 %)	Smerter i ekstremiteterne (G3/4: < 1 %); 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 prostatakræft med docetaxel 75 mg/m² i kombination med prednison eller prednisolon:

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektioner (G3/4: 3,3 %)	
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G3/4: 32 %); Anæmi (G3/4: 4,9 %)	Trombocytopeni; (G3/4: 0,6 %); Febril neutropeni
Immunsystemet		Overfølsomhed (G3/4: 0,6 %)
Metabolisme og ernæring	Anoreksi (G3/4: 0,6 %)	
Nervesystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 1,2 %); Dysgeusi (G3/4: 0 %)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0 %)
Øjne		Forhøjet lakrimation (G3/4: 0,6 %)
Hjerte		Nedsat venstre ventrikelfunktion (G3/4: 0,3 %)
Luftveje, thorax og mediastinum		Epistaxis (G3/4: 0 %); Dyspnø (G3/4: 0,6 %); Hoste (G3/4: 0 %)
Mave-tarmkanalen	Kvalme (G3/4: 2,4 %); Diarré (G3/4: 1,2 %); Stomatitis/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 ved adjuverende behandling med docetaxel 75 mg/m² i kombination med doxorubicin og cyclophosphamid hos patienter med lymfeknude-positiv (TAX 316) og lymfeknude-negativ (GEICAM 9805) brystkræft – pooled data:

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger	Ikke almindelige bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	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 neuropeni (G3/4: NA)		
Immunsystemet		Overfølsomhed (G3/4: 0,6 %)	

Metabolisme og ernæring	Anoreksi (G3/4: 1,5 %)		
Nervesystemet	Dysgeusi (G3/4: 0,6 %); Perifer sensorisk neuropati (G3/4: < 0,1 %)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0 %);	Synkope (G3/4: 0 %) Neurotoksicitet (G3/4: 0 %); Døsighed (G3/4: 0 %)
Øjne	Konjunktivitis (G3/4: < 0,1 %)	Øget tåresekretion (G3/4: < 0,1 %);	
Hjerte		Arytmi (G3/4: 0,2 %);	
Vaskulære sygdomme	Hedeture (G3/4: 0,5%)	Hypotension (G3/4: 0 %); Flebitis (G3/4: 0 %)	Lymfødem (G3/4: 0 %)
Luftveje, thorax og mediastinum		Hoste (G3/4: 0 %)	
Mave-tarmkanalen	Kvalme (G3/4: 5,0 %) Stomatitis (G3/4: 6,0 %); Opkastning (G3/4: 4,2 %); Diarré (G3/4: 3,4 %); Obstipation (G3/4: 0,5 %)	Mavesmerter (G3/4: 0,4 %)	
Hud og subkutane væv	Alopeci (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 %)		
Undersøgelser		Vægtforøgelse (G3/4: 0%); Vægttab (G3/4: 0,2 %)	

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

Nervesystemet

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

Hjerte

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

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

Hud og subkutane væv

I studiet TAX 316 blev alopeci, der persisterede ind i opfølgingsperioden 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 opfølgingsperioden (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 GEICAM9805 fortsatte alopeci, som forekom i løbet af behandlingsperioden, og blev fortsat observeret hos 49 patienter (9,2%) i TAC-armen og hos 35 patienter (6,7%) i FAC-armen. Alopeci relateret til forsøgsmedicinen startede eller forværredes i løbet af opfølgingsperioden hos 42 patienter (7,9%) i TAC-armen og hos 30 patienter (5,8%) i FAC-armen. Ved afslutningen af opfølgingsperioden (median opfølgningstid på 10 år og 5 måneder) blev det observeret, at alopeci fortsatte hos 3 patienter (0,6 %) i TAC-armen og hos 1 patient (0,2 %) i FAC-armen.

Det reproduktive system og mammae

I studiet TAX316 forekom amenorré i løbet af behandlingsperioden og fortsatte ind i opfølgingsperioden 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 opfølgingsperioden (median opfølgningstid på 8 år) hos 121 af 744 TAC patienter (16,3 %) og hos 86 FAC patienter (11,7 %).

I studiet GEICAM9805 blev det observeret, at amenorré, som forekom i løbet af behandlingsperioden og fortsatte ind i opfølgingsperioden fortsat blev observeret hos 18 patienter (3,4 %) i TAC-armen og hos 5 patienter (1,0 %) i FAC-armen. Ved afslutningen af opfølgingsperioden (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 opfølgingsperioden 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 opfølgingsperioden (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 opfølgingsperioden 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 opfølgingsperioden 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 opfølgingsperioden 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 opfølgingsperioden 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 opfølgingsperioden hos 4 patienter (0,8 %) i TAC-armen og hos 2 patienter (0,4 %) i FAC-armen. Ved afslutningen af opfølgingsperioden (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 opfølgingsperioden hos 5 patienter (0,9 %) i TAC-armen og 2 patienter (0,4 %) i FAC-armen. I slutningen af opfølgingsperioden 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 opfølgingsperioden og blev fortsat observeret hos 12 patienter (2,3 %) i TAC-armen og hos 4 patienter (0,8 %) i FAC-armen. Ved afslutningen af opfølgingsperioden 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 opfølgingsperioden (median opfølgningstid på 8 år).

Myelodysplastisk syndrom blev rapporteret hos 2 ud af 744 TAC-patienter (0,3 %) og hos 1 ud af 735 FAC-patienter (0,1 %). Efter 10 års opfølgning i GEICAM9805-studiet forekom akut leukæmi hos 1 ud af 532 (0,2%) patienter i TAC-armen. Der blev ikke set nogen tilfælde 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 docetaxel 75 mg/m² i kombination med cisplatin og 5-fluoruracil:

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	Neutropenisk infektion; Infektion (G3/4: 11,7 %)	
Blod og lymfesystem	Anæmi (G3/4: 20,9 %); Neutropeni (G3/4: 83,2 %); Trombocytopeni (G3/4: 8,8 %); Febril neutropeni	
Immunsystemet	Overfølsomhed (G3/4: 1,7 %)	
Metabolisme og ernæring	Anoreksi (G3/4: 11,7 %)	
Nervesystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 8,7 %)	Svimmelhed (G3/4: 2,3 %); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 1,3 %)
Øjne		Forhøjet lakrimation (G3/4: 0 %)
Øre og labyrint		Nedsat hørelse (G3/4: 0 %)
Hjerte		Arytmi (G3/4: 1,0 %)
Mave-tarmkanalen	Diarré (G3/4: 19,7 %); Kvalme (G3/4: 16 %); Stomatitis (G3/4: 23,7 %); Opkastning (G3/4: 14,3 %)	Konstipation (G3/4: 1,0 %); Gastrointestinale smerter (G3/4: 1,0 %); 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 docetaxel 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 punkt 4.2).

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

- Induktionskemoterapi efterfulgt af strålebehandling (TAX 323)

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger	Ikke almindelige bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektion (G3/4: 6,3 %); Neutropenisk infektion		
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)		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-tarmkanalen	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 %)		
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-tarmkanalen	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	

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

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

Blod og lymfesystem

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

Immunsystemet

Der er rapporter om anafylaktisk shock, i nogle tilfælde letale. Overfølsomhedsreaktioner (hyppighed ikke kendt) er rapporteret for docetaxel hos patienter, der tidligere har haft overfølsomhedsreaktioner over for paclitaxel.

Nervesystemet

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

Øjne

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

Øre og labyrint

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

Hjerte

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

Vaskulære sygdomme

Venøse tromboemboliske tilfælde er sjældent rapporteret.

Luftveje, thorax og mediastinum

Akut respiratorisk 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-tarmkanalen

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

Der er rapporter om sjældnen 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 rapporter om meget sjældne tilfælde af bulløst udslæt, såsom erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse. Andre samtidige risikofaktorer kan muligvis have medvirket til udviklingen af disse virkninger. Ved behandling med docetaxel er der rapporteret om sklerodermi-lignende forandringer, som oftest forudgået af perifert lymfødeme. Der er rapporteret tilfælde af permanent alopeci (frekvens ikke kendt).

Nyre og urinveje

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

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Der er sjældne rapporter om radiation recall-fænomen.

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

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

Metabolisme og ernæring

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

Indberetning af formodede bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation : Antineoplastiske stoffer, plantealkaloider og andre naturprodukter, 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 eksperimentielt vist et bredt spektrum af antineoplastisk aktivitet over for murine og transplanterede humane tumorer.

Klinisk virkning og sikkerhed

Brystkræft

Docetaxel 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 1491 patienter randomiseret til enten at få enten docetaxel 75 mg/m² administreret en time efter doxorubicin 50 mg/m² og cyclophosphamid 500 mg/m² (TAC-arm), eller doxorubicin 50 mg/m², fulgt af 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 ialt 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 opfølgingsbesøg (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 sygdoms-fri overlevelse i TAC-armen end FAC-armen. Forekomsten af tilbagefald ved 10 år var reduceret hos de patienter som fik TAC, sammenlignet med dem, som fik FAC (henholdsvis 39 % *versus* 45 %). Det betyder en absolut risikoreduktion på 6 % (p = 0,0043). 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/risiko fordeling for TAC hos patienter med 4+lymfeknuder ikke helt demonstreret ved den endelige analyse.

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

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

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

* En Hazard ratio på mindre end 1 indikerer, at TAC kan associeres med længere sygdoms-fri 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 docetaxel som adjuverende behandling til patienter med operabel, lymfeknude-negativ brystkræft, der er egnede til kemoterapibehandling. 1.060 patienter blev randomiseret til at få enten docetaxel 75 mg/m² administreret 1 time efter doxorubicin 50 mg/m² og cyclophosphamid 500 mg/m² (539 patienter i TAC-armen) eller doxorubicin 50 mg/m² efterfulgt af fluoruracil 500 mg/m² og cyclophosphamid 500 mg/m² (521 patienter i FAC-armen) som adjuverende behandling. Patienterne havde operabel, lymfeknude-negativ brystkræft med høj risiko for tilbagefald ifølge 1998 St. Gallen-kriterierne (tumorstørrelse > 2 cm og/eller negative østrogenreceptorer (ER) og progesteronreceptorer (PR) og/eller høj histologisk/nukleær grad (grad 2 til 3) og/eller alder < 35 år). Begge regimer blev administreret en gang hver 3. uge i 6 cykler. Docetaxel blev administreret som infusion over 1 time, alle andre lægemidler blev givet intravenøst på dag 1 hver 3. uge. Primær G-CSF-profylakse blev gjort obligatorisk i TAC-armen, efter 230 patienter var blevet randomiseret. Hyppigheden af grad 4 neutropeni, febril neutropeni og neutropenisk infektion blev reduceret hos patienter der fik primær G-CSF-profylakse (se pkt. 4.8). I begge arme fik patienter med ER + og/eller PR+ tumorer 20 mg tamoxifen en gang daglig i op til 5 år efter den sidste kemoterapicyklus. Adjuverende strålebehandling blev administreret i henhold til guidelines på de deltagende behandlingssteder og blev givet til 57,3 % af de patienter, der fik TAC, og til 51,2 % af de patienter, der fik FAC.

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

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

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

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

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.

Docetaxel som enkeltstof

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

Hos de patienter, der tidligere havde fået behandling med alkylerende 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 vinblastine (12 mg/m² hver 6. uge og 6 mg/m² hver 3. uge). Docetaxel øgede responsraten (33 % mod 12 %, p < 0,0001), forlængede tiden til progression (19 uger mod 11 uger, p = 0,0004), samt forlængede overlevelsen (11 måneder mod 9 måneder, p = 0,01).

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

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

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

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

Docetaxel i kombination med doxorubicin

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

- Tiden til progression (TTP) var signifikant længere i AT-armen i forhold til AC-armen, $p = 0,0138$. TTP-medianen var 37,3 uger (95 %CI: 33,4 – 42,1) i AT-armen og 31,9 uger (95 %CI: 27,4 – 36,0) i AC-armen.
- Den totale respons hyppighed var signifikant højere i AT-armen i forhold til AC-armen, $p = 0,009$. Total respons hyppighed var 59,3 % (95 %CI : 52,8 – 65,9) i AT arm i forhold til 46,5 % (95 %CI : 39,8 – 53,2) i AC arm.

I dette studie viste AT-armen en hyppigere forekomst af alvorlig neutropeni (90 % *versus* 68,6 %), febril neutropeni (33,3 % *versus* 10 %), infektion (8 % *versus* 2,4 %), diarré (7,5 % *versus* 1,4 %), asteni (8,5 % *versus* 2,4 %) og smerter ((2,4 % *versus* 0 %) end AC-armen. På den anden side viste AC-armen en hyppigere forekomst af alvorlig anæmi (15,8 % *versus* 8,5 %) end AT-armen og tillige en hyppigere forekomst af alvorlig hjerte toksicitet: 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.

Docetaxel i kombination med trastuzumab

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

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

¹Fuldt analysesæt (intent-to-treat)

²Estimeret median overlevelse.

Docetaxel i kombination med capecitabin

Data fra et randomiseret, kontrolleret, klinisk fase 3-multicenterstudie understøtter anvendelsen af capecitabin i kombination med docetaxel til behandling af patienter med lokal fremskreden eller metastatisk brystkræft hos hvem cytotoxisk kemoterapi med et anthracyclin, har været uden effekt. I

dette kliniske studium randomiseredes 255 patienter til behandling med docetaxel (75 mg/m² som en 1-times intravenøs infusion hver 3. uge) og capecitabin (1250 mg/m² to gange daglig i 2 uger efterfulgt af en uges pause). 256 patienter blev randomiseret til behandling med docetaxel alene (100 mg/m² som 1 times intravøs infusion hver 3. uge). Overlevelsen var bedre i kombinationsarmen med docetaxel + capecitabin (p = 0,0126). Den mediane overlevelse var 442 dage (docetaxel + capecitabin) vs. 352 dage (docetaxel alene). De objektive responsrater i den randomiserede population (investigators vurdering) var 41,6 % (docetaxel+capecitabin) vs. 29,7 % (docetaxel alene); p = 0,0058. Tid indtil progressiv sygdom var længere i kombinationsarmen med Xeloda + docetaxel (p < 0,0001). Den mediane tid indtil progression var 186 dage (docetaxel+ capecitabin) vs. 128 dage (docetaxel alene).

Ikke-småcellet lungekræft.

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

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

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

Den samlede overlevelseshastighed var 6,8 % i de evaluerbare patienter, og median-varigheden for respons var 26,1 uge.

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

1218 patienter med inoperabel ikke-småcellet lungekræft stadium IIIB eller IV med KPS på 70 % eller mere og som ikke tidligere havde fået kemoterapi mod denne tilstand, blev i et fase III-studie randomiseret til enten docetaxel (T) 75 mg/m² administreret som 1-times infusion umiddelbart efterfulgt af cisplatin (Cis) 75 mg/m² administreret i løbet af 30-60 minutter hver 3. uge (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 (måned)	11,3	10,1	Hazard ratio: 1,122 (97,2 %CI:0,937;1,342)*
1-års overlevelse (%)	46	41	Behandlingsforskel 5,4 % (95 %CI:-1,1;12,0)
2-års overlevelse (%)	21	14	Behandlingsforskel 6,2 % (95 %CI:0,2;12,3)
Gennemsnitlig tid til progression (uger)	22,0	23,0	Hazard ratio: 1,032 (95 %CI:0,876;1,216)
Total response rate (%)	31,6	24,5	Behandlingsforskel (95 %CI:0,7;13,5)

*: rettet for multiple sammenligninger og justeret for stratification faktorer (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 karnosfkys performance status. Resultater på disse endepunkter understøttede de primære endepunkter-resultater.

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

Prostatakræft

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

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

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

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

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

[†]Stratificeret log rank test

*Tærskel for statistisk signifikans = 0,0175

**PSA: Prostata-Specific Antigen

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

Ingen statistiske forskelle blev observeret mellem behandlingsgrupperne i Global-livskvalitet.

Gastrisk adenokarcinom

En multicenter, åben, randomiseret studie har evalueret sikkerhed og effekt af docetaxel til behandling af patienter med metastatisk gastrisk adenokarcinom, inklusive adenokarcinom af den gastrooesophagele 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 cykluser 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 (TAX323). I denne 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 bidimensionelt målte tumorstørrelse) efter 2 cyklusser. Ved slutningen af kemoterapi fik patienter, hvis sygdomstilstand ikke var forværret, strålebehandling i 7 uger med et interval på mindst 4 uger og maksimalt 7 uger, udført efter fastlagte retningslinier (TPF/RT) I komparator-armen af studiet fik patienterne cisplatin (P) 100 mg/m² efterfulgt af 5-fluoruracil (F) 1000 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 bidimensionalt målte tumor størrelse). Efter endt kemoterapi, med et minimum interval på 4 uger og et maksimum interval på 7 uger, blev de patienter, hvis sygdom ikke forværredes, strålebehandlet (RT) i 7 uger i henhold til de fastlagte retningslinier (PF/RT). Lokoregional behandling med stråling blev givet enten med en konventionel fraktion (1,8 Gy-2,0 Gy en gang daglig, 5 dage om ugen til en total dosis på 66 til 70 Gy), eller accelererede/hyperfraktionerede regimer af strålebehandling (to gange daglig, med et minimum interfraktion-interval på 6 timer, 5 dage pr. uge). I alt 70 Gy blev anbefalet til accelererede regimer og 74 Gy for hyperfraktionerede systemer. Kirurgisk resektion blev tilladt efter kemoterapi,

før eller efter strålebehandling. Patienter fra TPF-armen blev behandlet med profylaktisk antibiotika med ciprofloxacin 500 mg oralt 2 gange daglig i 10 dage. Behandlingen begyndte på dag 5 i hver cyklus, eller tilsvarende. Det primære endepunkt i 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 (intent-to-treat-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 studie behandling [kemoterapi +/- strålebehandling] (%) (95 %CI)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
***p-værdi	0,006	
Median varighed af respons til kemoterapi ± strålebehandling (måneder) (95 %CI)	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
Hazard ratio (95 %CI)	0,72 (0,52-0,99)	
**p-værdi	0,0457	

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

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

**Logrank test

*** Chi-square-test

Livskvalitetsparametre

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

Kliniske fordelsparametre

Statusskalaen for hoved- og 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) 1000 mg/m²/dag fra dag 1 til dag 4. Disse cyklusser blev gentaget hver 3. uge i 3 cyklusser. Patienter uden forværret sygdom skulle ifølge protokollen modtage CRT (PF/CRT). Patienter i komparator-armen modtog cisplatin (P) 100 mg/m² administreret som en 30 minutter til 3 timers intravenøs infusion på dag 1, efterfulgt af kontinuerlig intravenøs infusion af 5-fluoruracil(F) 1000 mg/m²/dag fra dag 1 til dag 5. Disse cyklusser blev gentaget hver 3. uge i 3 cyklusser. Alle patienter uden forværret sygdom skulle ifølge protokollen modtage CRT (PF/CRT).

Efter induktions-kemoterapi skulle patienter i begge behandlingsarme modtage 7 ugers CRT med et minimumsinterval på 3 uger, og ikke senere end 8 uger efter påbegyndelse af sidste cyklus (dag 22 til dag 56 af sidste cyklus). Under strålebehandlingsforløbet blev der givet carboplatin (AUC 1,5) ugentligt som en 1-times intravenøs infusion med et maksimum på 7 doser. Stråling blev udført med megavolt udstyr, med en daglig fraktionering (2 Gy pr. dag, 5 dage om ugen i 7 uger, dosis i alt 70-72 Gy). Kirurgisk indgreb på det primære sygdomssted og/eller hals kunne overvejes når som helst efter endt CRT. Alle patienter i studiets docetaxel-arm modtog profylaktisk antibiotika. Det primære endepunkt for effektivitet i dette studie, overlevelse i alt (OS), var signifikant længere (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
(intent-to-treat--analyse)

ENDEPUNKT	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Median overlevelse i alt (måneder) (95% CI)	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
Hazard ratio: (95% CI) *p-værdi	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Median progressionsfri overlevelse (måneder) (95% CI)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6-20,2)
Hazard ratio (95% CI) **p-værdi	0,71 (0,56-0,90) 0,004	
Bedste respons 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 studie behandling [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 Docetaxel 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 faserne på henholdsvis 4 min., 36 min. og 11,1 time. Den sene fase skyldes til dels den relativt langsomme redistribution af docetaxel fra perifere compartments.

Distribution

Efter administration af docetaxel 100 mg/m² givet som infusion over 1 time, fandtes den gennemsnitlige maksimale plasmakoncentration at være 3,7 mg/ml med et AUC på 4,6 h.µg/ml. Gennemsnitsværdierne for den totale clearance og steady-state distributionsvolumen var henholdsvis 21 l/h/m² og 113 l. Den interindividuelle variation i totalclearance var ca 50 %. Docetaxels plasmaproteinbinding er > 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. 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 Prækliniske sikkerhedsdata

Karcinogeniciteten af docetaxel er ikke undersøgt.

Docetaxel har vist sig at være mutagen *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
Vandfri ætanol
Citronsyre, vandfri

6.2 Uforlideligheder

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 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). Infusionsopløsningen må ikke være forbundet med infusionssættet i mere end 6 timer ved 25 °C.

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.

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

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

Klart glas (type I) hætteglas med fluorotec plus (ethyltetrafluoroethylenfilm) gummilukning og aluminiumforsegling og en orange afrivningshætte, indeholdende 1 ml koncentrat.

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

Klart glas (type I) hætteglas med fluorotec plus (ethyltetrafluoroethylenfilm) gummilukning og aluminiumforsegling og en rød afrivningshætte, indeholdende 4 ml koncentrat.

Docetaxel Accord 160 mg/8 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Klart glas (type I) hætteglas med fluorotec plus (ethyltetrafluoroethylenfilm) gummilukning og aluminiumforsegling og en rød afrivningshætte, indeholdende 8 ml koncentrat.

Hver karton indeholder et hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

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

Hvis Docetaxel Accord infusionskoncentrat eller infusionsvæske skulle komme på huden, så vask omgående og grundigt med sæbe og vand. Hvis Docetaxel Accord 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, der kun indeholder 1 hætteglas med koncentrat. Docetaxel Accord 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 Docetaxel Accord 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 Docetaxel Accord koncentrat til infusionsvæske, opløsning. Udtag aseptisk den ønskede mængde Docetaxel Accord koncentrat til infusionsvæske, opløsning, med en kalibreret sprøjte påsat en 21G-kanyle.

Koncentrationen af docetaxel i Docetaxel Accord 20 mg/1 ml er 20 mg/ml

Den nødvendige mængde Docetaxel Accord koncentrat til infusionsvæske, opløsning, skal via en enkelt injektion (et skud) injiceres i en 250 ml infusionspose 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 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 Docetaxel Accord infusionsvæske kontrolleres visuelt for uklarheder, og opløsninger med udfældning skal kasseres.

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

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 22 maj 2012
Dato for seneste fornyelse: 23 februar 2017

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

BILAG II

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

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

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

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

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

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

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

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

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

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

Ikke relevant.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
docetaxel

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml koncentrat indeholder 20 mg docetaxel.

Et hætteglas på 1 ml koncentrat indeholder 20 mg docetaxel.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: Polysorbat 80, vandfri ætanol (se indlægssedlen for yderligere information)
og vandfri citronsyre.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

BEMÆRK: Klar til tilsætning til infusionsvæske.

Intravenøs anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.
Hætteglas til engangsbrug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

CYTOTOKSISK

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 ANVENDTLÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/769/001

13. FREMSTILLERENS 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

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS ETIKET

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

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml sterilt koncentrat
docetaxel
Intravenøs anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

Exp:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

6. ANDET

CYTOTOKSISK

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Docetaxel Accord 80 mg/4 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
docetaxel

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml koncentrat indeholder 20 mg docetaxel.

Et hætteglas på 4 ml koncentrat indeholder 80 mg docetaxel.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: Polysorbat 80, vandfri ætanol (se indlægssedlen for yderligere information) og vandfri citronsyre.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

BEMÆRK: Klar til tilsætning til infusionsvæske.

Intravenøs anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.
Hætteglas til engangsbrug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

CYTOTOKSISK

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/769/002

13. FREMSTILLERENS 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

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS ETIKET

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

Docetaxel Accord 80 mg/4 ml sterilt koncentrat
docetaxel
intravenøs anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

Exp:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

6. ANDET

CYTOTOKSISK

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Docetaxel Accord 160 mg/8 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
docetaxel

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml koncentrat indeholder 20 mg docetaxel.

Et hætteglas på 8 ml koncentrat indeholder 160 mg docetaxel.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: Polysorbat 80, vandfri ætanol (se indlægssedlen for yderligere information) og vandfri citronsyre.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

BEMÆRK: Klar for tilsætning til infusionsvæske.

Intravenøs anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.
Hætteglas til engangsbrug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

CYTOTOKSISK

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/769/003

13. FREMSTILLERENS 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

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS ETIKET

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

Docetaxel Accord 160 mg/8 ml sterilt koncentrat
docetaxel
intravenøs anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

Exp:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

6. ANDET

CYTOTOKSISK

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren
Docetaxel Accord 20 mg/1 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Docetaxel Accord 80 mg/4 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Docetaxel Accord 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 sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen:

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

1. Virkning og anvendelse

Medicinen hedder Docetaxel Accord. 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.

Docetaxel Accord 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 docetaxel enten indgives alene eller i kombination med doxorubicin, eller trastuzumab eller capecitabin.
- Ved behandling af tidlig brystkræft med eller uden spredning til lymfeknuder, kan docetaxel anvendes i kombination med doxorubicin eller cyclophosphamid.
- Ved behandling af lungekræft kan docetaxel enten indgives alene eller i kombination med cisplatin.
- Ved behandling af prostatakræft kan docetaxel indgives i kombination med prednison eller prednisolon.
- Ved behandling af metastatisk gastrisk kræft indgives docetaxel i kombination med cisplatin og 5-fluoruracil.
- Til behandling af hoved- og hals-kræft indgives docetaxel i kombination med cisplatin og 5-fluoruracil.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Docetaxel Accord

Brug ikke Docetaxel Accord

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

Advarsler og forsigtighedsregler

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

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

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

Kontakt lægen, hospitalsfarmaceuten eller sundhedspersonalet, hvis du har haft en allergisk reaktion ved tidligere behandling med paclitaxel.

Kontakt lægen, hospitalsfarmaceuten eller sundhedspersonalet, 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 sundhedspersonalet. Lægen vil måske stoppe din behandling med det samme.

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

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

Docetaxel Accord indeholder alkohol. Tal med din læge, hvis du lider af alkohol afhængighed, epilepsi eller sygdomme i leveren. Se også punktet ”Docetaxel Accord indeholder ætanol (alkohol)” nedenfor.

Brug af anden medicin sammen med Docetaxel Accord

Informér din læge eller hospitalsfarmaceut, hvis du tager eller for nylig har taget nogen anden form for medicin, herunder også medicin, som ikke er på recept. Dette er fordi Docetaxel Accord eller den anden medicin måske ikke virker så godt som forventet, og du måske lettere får bivirkninger.

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

Graviditet, amning og frugtbarhed

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

Docetaxel Accord må IKKE anvendes, hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid, medmindre din læge udtrykkelig ønsker det.

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

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

Amning:

Du må IKKE amme, mens du behandles med docetaxel.

Trafik- og arbejdssikkerhed:

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

Docetaxel Accord indeholder ætanol (alkohol)

Docetaxel Accord 20 mg/1 ml indeholder 50 % vol. vandfri ætanol (alkohol), dvs. op til 395 mg vandfri ætanol pr. hætteglas, svarende til 10 ml øl eller 4 ml vin.

Docetaxel Accord 80 mg/4 ml indeholder 50 % vol. vandfri ætanol (alkohol), dvs. op til 1,58 g vandfri ætanol pr. hætteglas, svarende til 40 ml øl eller 17 ml vin.

Docetaxel Accord 160 mg/8 ml indeholder 50 % vol. vandfri ætanol (alkohol), dvs. op til 3,16 g vandfri ætanol pr. hætteglas, svarende til 80 ml øl eller 33 ml vin.

Kan være skadeligt for alkoholikere.

Dette skal tages i betragtning hos gravide eller ammende, hos børn samt hos patienter i højrisikogrupper såsom patienter med leversygdomme samt epilepsi.

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

3. Sådan skal du bruge Docetaxel Accord

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

Anbefalet dosis

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

Metode og måden at give medicinen på

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

Hvor ofte gives medicinen

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 Docetaxel Accord. Vær særlig opmærksom på at informere din læge, hvis du får diarré, sår i munden, følelseløshed, 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 al anden medicin 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 docetaxel givet alene er: Fald i antallet af røde og hvide blodlegemer, hårtab, kvalme, opkastning, sår i munden, diarré og træthed.

Alvorligheden af bivirkningerne ved docetaxel kan forøges, når docetaxel 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 docetaxel-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 der observeret permanent hårtab
- 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 influenza-lignende symptomer

- Vægtforøgelse eller vægttab

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)

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

- Besvimelse
- Hudreaktioner på injektionsstedet, betændelse eller hævelse af venen (flebitis)
- Blodpropper

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 makulædem)
- Nedsat indhold af natrium, kalium, magnesium og/eller calcium 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.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. 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 pakningen 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.

Præparer infusionsopløsningen efter retningslinjerne. Infusionsopløsningen må ikke være forbundet med infusionssettet i mere end 6 timer ved opbevaring ved 25°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 på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Docetaxel Accord indeholder:

- Aktivt stof: docetaxel. Hver ml koncentrat til infusionsvæske indeholder 20 mg docetaxel.
Et hætteglas med 1 ml koncentrat indeholder 20 mg docetaxel.
Et hætteglas med 4 ml koncentrat indeholder 80 mg docetaxel.
Et hætteglas med 8 ml koncentrat indeholder 160 mg docetaxel.
- Øvrige indholdsstoffer: polysorbat 80, vandfri ætanol (pkt. 2) og vandfri citronsyre.

Udseende og pakningsstørrelser

Docetaxel Accord koncentrat til infusionsvæske, opløsning er en klar, lys gul til brunliggul opløsning. Docetaxel Accord 20 mg/1 ml leveres i et 5 ml klart glashætteglas med fluorotec plus gummilukning og aluminiumforsegling og en orange afrivningshætte.

Docetaxel Accord 80 mg/4 ml leveres i et 5 ml klart glashætteglas med fluorotec plus gummilukning og aluminiumforsegling og en rød afrivningshætte.

Docetaxel Accord 160 mg/8 ml leveres i et 10 ml klart glashætteglas med fluorotec plus gummilukning og aluminiumforsegling og en rød afrivningshætte.

Pakningsstørrelse:

Hver karton indeholder et hætteglas med 1 ml koncentrat.

Hver karton indeholder et hætteglas med 4 ml koncentrat

Hver karton indeholder et hætteglas med 8 ml koncentrat

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller:

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

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 sundhedspersonale:

FREMSTILLINGSVEJLEDNING TIL BRUG VED DOCETAXEL ACCORD KONCENTRAT TIL INFUSIONSVÆSKE, OPLØSNING

Det er vigtigt at læse hele denne vejledning inden fremstilling af Docetaxel Accord 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 Docetaxel Accord 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 (Docetaxel Accord 20 mg/1 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, som kun indeholder 1 hætteglas).

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

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

Docetaxel Accord 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 Docetaxel Accord koncentrat til infusionsvæske, opløsning. En dosis på 140 mg docetaxel kræver f.eks. 7 ml docetaxel koncentrat til infusionsvæske.
- Udtag aseptisk den ønskede mængde Docetaxel Accord koncentrat til infusionsvæske, opløsning, med en kalibreret sprøjte påsat en 21G-kanyle.

Koncentration af docetaxel i Docetaxel Accord er 20 mg/ml.

- Injicer via en enkelt injektion (et stik) den nødvendige mængde Docetaxel Accord koncentrat til infusionsvæske, opløsning i en 250 ml infusionspose 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 med vippende bevægelser. Fra et mikrobiologisk synspunkt skal 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 Docetaxel Accord 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 overrensstemmelse med lokale retningslinjer. Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet.