

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrat och vätska till infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska för engångsbruk med TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrat innehåller docetaxel (som trihydrat) motsvarande 20 mg docetaxel (vattenfritt). Den viskösa lösningen innehåller 40 mg/ml docetaxel (vattenfritt).

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje injektionsflaska för engångsbruk med spädningsvätska innehåller 13% (w/w) etanol (95% v/v) i vatten för injektionsvätskor (252 mg av etanol 95% v/v).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat och vätska till infusionsvätska, lösning.

Koncentratet är en klar viskös, gul till gulbrun lösning.
Spädningsvätskan är en ofärgad lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Bröstcancer

TAXOTERE i kombination med doxorubicin och cyklofosfamid är indicerat för adjuvant behandling av patienter med:

- operabel nodpositiv bröstcancer
- operabel nodnegativ bröstcancer

För patienter med operabel nodnegativ bröstcancer, ska adjuvant behandling begränsas till de patienter som enl. internationellt etablerade kriterier bedöms som lämpliga att erhålla kemoterapi för primär behandling av tidig bröstcancer (se avsnitt 5.1).

TAXOTERE i kombination med doxorubicin är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer som tidigare inte behandlats med cytostatika för denna sjukdom.

TAXOTERE monoterapi är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer efter svikt på tidigare cytostatikabehandling. Cytostatikabehandlingen bör ha inkluderat ett antracyclin eller ett alkylterande medel.

TAXOTERE i kombination med trastuzumab är indicerat för behandling av patienter med metastaserad bröstcancer vilkas tumörer överuttrycker HER2 och som inte tidigare fått kemoterapi mot metastaserad sjukdom.

TAXOTERE i kombination med capecitabin är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer efter svikt på cytostatikabehandling. Tidigare terapi bör ha inkluderat ett antracyclinpreparat.

Icke-småcellig lungcancer

TAXOTERE är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer, efter behandlingssvikt på tidigare kemoterapi.

TAXOTERE i kombination med cisplatin är indicerat för behandling av patienter med icke resektabel, lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer som tidigare ej behandlats med cytostatika för denna sjukdom.

Prostatacancer

TAXOTERE i kombination med prednison eller prednisolon är indicerat för behandling av patienter med metastaserande kastrationsresistent prostatacancer.

TAXOTERE i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT), med eller utan prednison eller prednisolon, är indicerat för behandling av patienter med metastaserande hormonkänslig prostatacancer.

Magsäckscancer av adenocarcinomtyp

TAXOTERE i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil är indicerat för behandling av patienter med metastaserande adenocarcinom i ventrikeln, inklusive adenocarcinom i den gastroesofagala övergången, vilken inte behandlats med cytostatika för metastaserande sjukdom tidigare.

Huvud- och halscancer

TAXOTERE i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil är indicerat för induktionsbehandling av patienter med lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud- halsregionen.

4.2 Dosering och administreringsätt

Användningen av docetaxel bör begränsas till enheter specialiserade på behandling med cytostatika och bör endast administreras under överinseende av legitimerad läkare med särskild erfarenhet av kemoterapi hos cancerpatienter (se avsnitt 6.6).

Dosering

För bröstcancer, icke-småcellig lung-, magsäcks-, och huvud- halscancer, kan premedicinering i form av en peroral kortikosteroid, såsom dexametason 16 mg per dag (t ex 8 mg två gånger dagligen) i 3 dagar med början en dag före administrering av docetaxel användas om ej kontraindicerat (se avsnitt 4.4).

För metastaserande kastrationsresistent prostatacancer, är den rekommenderade premedicineringen, vid samtidig administrering av prednison eller prednisolon, 8 mg peroralt dexametason 12 timmar, 3 timmar och 1 timme före infusionen av docetaxel (se avsnitt 4.4).

För metastaserande hormonkänslig prostatacancer, är den rekommenderade premedicineringen, oavsett samtidig administrering av prednison eller prednisolon, 8 mg peroral dexametason 12 timmar, 3 timmar och 1 timme före infusionen av docetaxel (se avsnitt 4.4).

G-CSF kan ges profylaktiskt för att minska risken för hematologiska toxiciteter.

Docetaxel ges som infusion under en timme var tredje vecka.

Bröstcancer

För adjuvant behandling av operabel nodpositiv och nodnegativ bröstcancer är den rekommenderade dosen av docetaxel 75 mg/m² administrerat 1 timme efter doxorubicin 50 mg/m² och cyklofosamid 500 mg/m² var tredje vecka i 6 cykler (TAC regim) (se Dosjustering under behandling).

För behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer är den rekommenderade dosen av docetaxel monoterapi 100 mg/m². I första linjens behandling ges 75 mg/m² docetaxel i kombination med doxorubicin (50 mg/m²).

I kombination med trastuzumab är den rekommenderade dosen av docetaxel 100 mg/m² var tredje vecka, med trastuzumab som administreras varje vecka. I den pivotala studien gavs den första infusionen av docetaxel dagen efter den första dosen av trastuzumab. De följande doserna av docetaxel gavs omedelbart efter slutförd infusion av trastuzumab, om den förgående dosen av trastuzumab tolererades väl. För dosering och administrering av trastuzumab, se produktresumén.

I kombination med capecitabin är den rekommenderade dosen av docetaxel 75 mg/m² var tredje vecka, kombinerat med capecitabin i dosen 1250 mg/m² två gånger dagligen (inom 30 minuter efter måltid) i två veckor följt av en veckas viloperiod. För beräkning av capecitabin dos baserad på kroppsytan, se produktresumé för capecitabin.

Icke-småcellig lungcancer

För patienter som tidigare ej fått kemoterapi och behandlas mot icke-småcellig lungcancer är den rekommenderade doseringen 75 mg/m² docetaxel omedelbart följt av 75 mg/m² cisplatin under 30-60 minuter. Vid behandling efter svikt på tidigare platinabaserad kemoterapi är den rekommenderade dosen 75 mg/m² som monoterapi.

Prostatacancer

Metastaserande kastrationsresistent prostatacancer

Den rekommenderade dosen är 75 mg/m² docetaxel. Administrering av 5 mg prednison eller prednisolon peroralt två gånger dagligen sker fortlöpande (se avsnitt 5.1).

Metastaserande hormonkänslig prostatacancer

Den rekommenderade dosen är 75 mg/m² docetaxel var tredje vecka i sex behandlingsomgångar. Administrering av 5 mg prednison eller prednisolon peroralt två gånger dagligen kan ske fortlöpande.

Magsäckscancer av adenocarcinomtyp

Den rekommenderade dosen är 75 mg/m² docetaxel givet som en en-timmes infusion, följt av cisplatin 75 mg/m², som en 1-3 timmars infusion (båda endast dag 1) följt av 5-fluorouracil 750 mg/m² dagligen givet som en 24-timmars kontinuerlig infusion under 5 dagar som startar efter cisplatin infusionen. Behandlingen upprepas var tredje vecka. Patienter måste premedicineras med antiemetika och lämplig hydrering före cisplatin infusion. G-CSF bör ges profylaktiskt för att minska risken för hematologisk toxicitet (se även Dosjustering under behandling).

Huvud- och halscancer

Patienter måste premedicineras med antiemetika och lämplig hydrering (före och efter administrering av cisplatin). G-CSF bör ges profylaktiskt för att minska risken för hematologisk toxicitet. Antibiotika gavs profylaktiskt till alla patienter i docetaxel-armen i TAX 323 och TAX 324 studierna.

- Induktionsbehandling med cytostatika följt av radioterapi (TAX 323)
Vid induktionsbehandling av inoperabel lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud- och halsregionen, rekommenderas dosen 75 mg/m² docetaxel givet som en en-timmes infusion, följt av cisplatin 75 mg/m², som en en-timmes infusion dag ett, följt av 5-fluorouracil 750 mg/m² givet som en kontinuerlig infusion under 5 dagar. Denna behandlingsregim administreras var 3:e vecka i 4 cykler. Efter behandling med cytostatika bör patienterna behandlas med radioterapi.
- Induktionsbehandling med cytostatika följt av kemoradioterapi (TAX 324)
Vid induktionsbehandling av lokalt avancerad (icke resektabel, låg sannolikhet för kirurgisk bot, organsparande syfte) skivepitelcancer i huvud- och halsregionen, rekommenderas dosen 75 mg/m² docetaxel givet som en en-timmes infusion, följt av cisplatin 100 mg/m², som en 30-minuters till 3-timmars infusion dag ett, följt av 5-fluorouracil 1000 mg/m² givet som en kontinuerlig infusion från dag 1 till dag 4. Denna behandlingsregim administreras var 3:e

vecka i 3 cykler. Efter behandling med cytostatika bör patienterna behandlas med kemoradioterapi.

För dosjusteringar av cisplatin och 5-fluorouracil, se motsvarande produktresuméer.

Dosjustering under behandling:

Allmänt

Docetaxel skall ges när antalet neutrofila granulocyter är $\geq 1,5 \times 10^9/l$.

Reducerad dos skall ges till patienter som får febril neutropeni, neutrofila granulocyter $< 0,5 \times 10^9/l$ i mer än en vecka, svåra eller kumulativa hudreaktioner eller svår perifer neutropati under docetaxel-behandling. Dosen skall då reduceras från 100 mg/m^2 till 75 mg/m^2 och/eller från 75 till 60 mg/m^2 . Om patienten fortsätter att visa dessa reaktioner vid 60 mg/m^2 skall behandlingen avbrytas.

Adjuvant behandling för bröstcancer

Primär G-CSF profylax bör övervägas till patienter som får adjuvant behandling med docetaxel, doxorubicin och cyklofosamid (TAC) för bröstcancer. För patienter med febril neutropeni och/eller neutropena infektioner, bör en dosreduktion av docetaxel göras till 60 mg/m^2 för alla påföljande cykler (se avsnitten 4.4 och 4.8). För patienter med stomatit grad 3 eller 4, bör en dosreduktion av docetaxel göras till 60 mg/m^2 .

I kombination med cisplatin

För patienter som initialt får dosen 75 mg/m^2 docetaxel i kombination med cisplatin och som efter föregående behandling uppvisat trombocyt-nadir $< 25 \times 10^9/l$ eller hos patienter som får febril neutropeni eller hos patienter med allvarliga icke hematologiska biverkningar skall docetaxeldosen i påföljande cykler reduceras till 65 mg/m^2 . För dosjustering för cisplatin se produktresumé för cisplatin.

I kombination med capecitabin

- För dosjustering av capecitabin, se produktresumé för capecitabin.
- När patienten första gången utvecklar grad 2 toxicitet som består när det är dags för nästa docetaxel/capecitabin behandling, skjut upp behandlingen tills biverkningarna har avtagit till grad 0-1, fortsatt sedan med 100% av den ursprungliga dosen.
- När patienten andra gången utvecklar grad 2 toxicitet eller första gången utvecklar grad 3 toxicitet vid något tillfälle under behandlingscykeln, skjut upp behandlingen tills biverkningarna har avtagit till grad 0-1, och återuppta sedan behandlingen med docetaxel i dosen 55 mg/m^2 .
- Vid påföljande utveckling av toxicitet eller utveckling av grad 4 toxicitet, avbryt docetaxel doseringen.

För dosändringar av trastuzumab, se produktresumé för trastuzumab.

I kombination med cisplatin och 5-fluorouracil

Om en episod av febril neutropeni, långdragen neutropeni eller neutropen infektion inträffar trots G-CSF behandling, bör docetaxeldosen reduceras från 75 till 60 mg/m^2 . Vid upprepade episoder av komplicerad neutropeni, bör docetaxeldosen reduceras från 60 till 45 mg/m^2 . Vid trombocytopeni av grad 4 bör docetaxeldosen reduceras från 75 till 60 mg/m^2 . Patienter bör inte behandlas igen med upprepade cykler av docetaxel förrän neutrofiler återhämtat sig till en nivå $> 1.500 \text{ celler/mm}^3$ och trombocyter återhämtat sig till en nivå $> 100\,000 \text{ celler/mm}^3$. Avsluta behandlingen om dessa toxiciteter blir långvariga. (Se avsnitt 4.4).

Rekommenderad dosjustering för toxicitet hos patienter som behandlas med docetaxel i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil (5-FU):

Toxicitet	Dosjustering
Diarré grad 3	Första episoden: reducera 5-FU med 20%. Andra episoden: reducera docetaxel dosen med 20%.
Diarré grad 4	Första episoden: reducera docetaxel och 5-FU med 20%. Andra episoden: avbryt behandlingen.

Stomatit/mukositis grad 3	Första episoden: reducera 5-FU med 20%. Andra episoden: avsluta endast 5-FU, vid alla upprepade cykler. Tredje episoden: reducera docetaxel dosen med 20%.
Stomatit/mukositis grad 4	Första episoden: avsluta endast 5-FU, vid alla upprepade cykler. Andra episoden: reducera docetaxel dosen med 20%.

För dosändringar av cisplatin och 5-fluorouracil, se motsvarande produktresuméer.

I de huvudsakliga kliniska prövningarna på patienter med lokalt avancerad skivepitelcancer i huvudhalsregionen och som fick komplicerad neutropeni (inklusive förlängd neutropeni, febril neutropeni eller infektion), rekommenderades G-CSF som profylaktisk behandling (t ex dag 6-15) i alla påföljande cykler.

Särskilda patientgrupper:

Patienter med nedsatt leverfunktion

Baserat på farmakokinetiska data med docetaxel 100 mg/m² som monoterapi, är den rekommenderade dosen av docetaxel 75 mg/m² till patienter med både förhöjda transaminaser (ALAT och/eller ASAT) mer än 1,5 gånger den övre normalvärdesgränsen (ULN) och alkaliska fosfataser (ALP) högre än 2,5 gånger övre normalvärdesgränsen (se avsnitt 4.4 och 5.2). Till patienter med serumbilirubin högre än övre normalvärdesgränsen och/eller ALAT och ASAT-värden på mer än 3,5 gånger den övre normalvärdesgränsen samtidigt med alkaliska fosfataser högre än 6 gånger den övre normalvärdesgränsen, kan ingen rekommendation angående dosreduktion ges och docetaxel bör ej användas om inte strikt indikation föreligger.

I kombination med cisplatin och 5-fluorouracil vid behandling av adenocarcinom i ventrikeln exkluderade den kliniska prövningen patienter med ALAT och/eller ASAT > 1,5 x ULN i association med alkaliska fosfataser > 2,5 x ULN, och bilirubin > 1 x ULN; För dessa patienter rekommenderas ingen dosreduktion och docetaxel skall endast användas på strikt indikation. Inga data finns tillgängliga för patienter med nedsatt leverfunktion som behandlats med docetaxel i kombination, vid de övriga indikationerna.

Pediatrisk population

Säkerheten och effekten av Taxotere vid nasofaryngeal cancer hos barn i åldrarna 1 månad upp till 18 år har ännu inte fastställts. Det är inte relevant att använda Taxotere till barn för indikationerna bröstcancer, icke-småcellig lungcancer, prostatacancer, magsäckscancer och huvudhalscancer som inte inkluderar typ II och III lågt differentierad nasofaryngeal cancer.

Äldre

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys föreligger inga särskilda rekommendationer för behandling av äldre.

I kombination med capecitabin rekommenderas en reduktion av startdosen av capecitabin till 75% av beräknad fulldos hos patienter som är 60 år eller äldre (se produktresumé för capecitabin).

Administreringsätt

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Docetaxel skall inte ges till patienter med antal neutrofila granulocyter < 1,5 x 10⁹/l.

Docetaxel skall inte användas hos patienter med grav leverinsufficiens då ingen dokumentation finns tillgänglig. (Se avsnitt 4.2 och 4.4).

Kontraindikationer för andra läkemedel ska beaktas då dessa läkemedel kombineras med docetaxel.

4.4 Varningar och försiktighet

För bröstcancer och icke-småcellig lungcancer kan premedicinering i form av en peroral kortikosteroid såsom dexametason 16 mg per dag (t.ex. 8 mg två gånger dagligen) i 3 dagar med början en dag före administrering av docetaxel, om ej kontraindicerat, minska incidensen och svårighetsgraden av vätskeretention liksom svårighetsgraden av överkänslighetsreaktioner. För prostatacancer är premedicineringen dexametason 8 mg peroralt 12 timmar, 3 timmar och 1 timme före infusion med docetaxel (se avsnitt 4.2).

Hematologi

Neutropeni är den vanligast förekommande biverkan av docetaxel. Nadir för neutrofiler inträffar efter en mediantid på 7 dagar, men detta intervall kan vara kortare hos patienter som tidigare erhållit tung behandling. Täta kontroller av fullständigt blodstatus bör göras på alla patienter som behandlas med docetaxel. Ny behandlingskur skall ges när antalet neutrofila granulocyter återgått till en nivå $\geq 1,5 \times 10^9/l$. (Se avsnitt 4.2).

Hos patienter med uttalad neutropeni ($< 0,5 \times 10^9/l$ under 7 dagar eller mer) under docetaxel-behandling rekommenderas att dosen reduceras under påföljande cykler eller att lämpliga symptomatiska åtgärder vidtas (se avsnitt 4.2).

Hos patienter som behandlats med docetaxel i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil (TCF), har febril neutropeni och neutropen infektion inträffat mer sällan då patienterna erhållit profylaktisk G-CSF. Patienter som behandlas med TCF bör erhålla profylaktisk G-CSF för att minska risken för komplicerad neutropeni (febril neutropeni, förlängd neutropeni eller neutropen infektion). Patienter som erhåller TCF bör övervakas noga, (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Hos patienter som behandlades med docetaxel i kombination med doxorubicin och cyklofosamid (TAC), inträffade febril neutropeni och neutropena infektioner i lägre grad, om patienterna erhöll primär G-CSF profylax. Primär G-CSF profylax bör övervägas till patienter som får adjuvant behandling med TAC för bröstcancer, för att på så sätt minska risken för komplicerad neutropeni (febril neutropeni, förlängd neutropeni eller neutropen infektion). Patienter som erhåller TAC bör övervakas noga (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Gastrointestinala reaktioner

Försiktighet rekommenderas för patienter med neutropeni, vilka särskilt riskerar att utveckla gastrointestinala komplikationer. Även om majoriteten av fallen inträffade under den första eller andra behandlingscykeln i en docetaxelinhållande behandlingsregim kunde enterokolit utvecklas när som helst och leda till döden redan på insättningsdagen. Patienterna ska noggrant övervakas avseende tidiga manifestationer av allvarlig gastrointestinal toxicitet (se avsnitt 4.2, 4.4 Hematologi och 4.8).

Överkänslighet

Patienter bör övervakas noga avseende överkänslighetsreaktioner, särskilt under den första och andra infusionen. Överkänslighetsreaktioner kan inträffa inom några minuter efter att infusionen av docetaxel påbörjats. Därför bör utrustning för att behandla hypotoni och bronkospasm finnas tillgänglig. Milda överkänslighetsreaktioner såsom rodnad eller lokala hudreaktioner, kräver ej att behandlingen avbryts. Om däremot svåra reaktioner uppträder, såsom svår hypotoni, bronkospasm eller generaliserat utslag/erytem, måste behandlingen med docetaxel avbrytas omedelbart och adekvat terapi inledas. Patienter som har utvecklat svåra överkänslighetsreaktioner bör ej på nytt få docetaxel. Patienter som tidigare har haft en överkänslighetsreaktion mot paklitaxel kan vara i riskzonen för att utveckla överkänslighetsreaktion mot docetaxel, inklusive en mer allvarlig överkänslighetsreaktion. Dessa patienter bör noggrant övervakas vid initiering av docetaxelbehandling.

Hud

Lokal hudrodnad på extremiteterna (handflata och fotsula) med ödem följt av avfjällning av huden har observerats. Svåra symptom, såsom hudutslag följt av avfjällning av huden, vilka lett till uppehåll eller avbrott av docetaxelbehandlingen har rapporterats (se avsnitt 4.2).

Allvarliga hudbiverkningar (SCAR) såsom Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) har rapporterats vid docetaxelbehandling. Patienter ska informeras om tecken och symptom på allvarliga hudmanifestationer och noga övervakas. Om tecken och symptom som tyder på dessa reaktioner uppträder bör utsättning av docetaxel övervägas.

Vätskeretention

Patienter med svår vätskeretention såsom pleurautgjutning, perikardiell utgjutning och ascites bör övervakas noga.

Andningspåverkan

Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), interstitiell pneumoni/pneumonit, interstitiell lungsjukdom, lungfibros och respiratorisk svikt har rapporterats och kan associeras med dödlig utgång. Fall med strålningspneumonit har rapporterats hos patienter som fått samtidig radioterapi.

Om nya eller förvärrade pulmonella symptom utvecklas, bör patienter övervakas noga, utredas snabbt och behandlas på lämpligt sätt. Docetaxelterapin rekommenderas att avbrytas tills diagnos ställts. Tidig användning av stödjande vårdåtgärder kan bidra till att förbättra tillståndet. Nyttan med att återuppta behandling med docetaxel måste noga utvärderas.

Patienter med leverinsufficiens

Patienter som behandlas med docetaxel vid en dos av 100 mg/m² som monoterapi och som har transaminaser (ALAT och/eller ASAT) högre än 1,5 gånger den övre normalvärdesgränsen samtidigt med alkaliska fosfater på mer än 2,5 gånger den övre normalvärdesgränsen, löper högre risk att utveckla svåra biverkningar såsom »toxic deaths» inkluderande sepsis och gastrointestinal blödning vilken kan vara livshotande, febril neutropeni, infektioner, trombocytopeni, stomatit och asteni. Därför är den rekommenderade dosen av docetaxel till patienter med förhöjda levervärden 75 mg/m² och leverfunktionstester bör göras innan behandlingen påbörjas och före varje cykel (se avsnitt 4.2). Till patienter med serumbilirubin högre än normalvärdesgränsen och/eller ASAT/ALAT-värden på mer än 3,5 gånger den övre normalvärdesgränsen som samtidigt har alkaliska fosfater högre än 6 gånger övre normalvärdesgränsen, kan ingen rekommendation angående dosreduktion ges och docetaxel bör ej användas om inte strikt indikation föreligger.

I den pivotala kliniska prövningen där man kombinerade cisplatin och 5-fluorouracil för behandling av patienter med adenocarcinom i magsäcken, exkluderades patienter med ALAT och/eller ASAT > 1,5 x ULN i kombination med alkaliska fosfater > 2,5 x ULN, och bilirubin > 1 x ULN; För dessa patienter, kan ingen dosreduktion rekommenderas och docetaxel bör endast användas om strikt indikation föreligger.

Inga data finns tillgängliga för patienter med nedsatt leverfunktion som behandlats med docetaxel i kombination vid de övriga indikationerna.

Patienter med njurinsufficiens

Inga data finns tillgängliga för patienter med gravt nedsatt njurfunktion som behandlats med docetaxel.

Centrala nervsystemet

Utveckling av svår perifer neurotoxicitet kräver dosreduktion (se avsnitt 4.2).

Hjärttoxicitet

Hjärtsvikt har observerats hos patienter som behandlats med docetaxel i kombination med trastuzumab, speciellt efter antracyklinnehållande (doxorubicin eller epirubicin) kemoterapi. Den kan vara måttlig till allvarlig och har varit förenad med dödsfall (se avsnitt 4.8).

Alla patienter som bedöms lämpliga för behandling med docetaxel i kombination med trastuzumab ska genomgå initial hjärtundersökning. Hjärtfunktionen bör kontrolleras ytterligare under behandling (t ex var tredje månad) för att underlätta identifieringen av patienter som utvecklar hjärtsvikt. För mer detaljer, se produktresumé för trastuzumab.

Ventrikulär arytmi inklusive ventrikulär takykardi (ibland dödlig) har rapporterats hos patienter som behandlats med docetaxel i kombinationsregimer innehållande doxorubicin, 5-fluorouracil och/eller cyklofosamid (se avsnitt 4.8). Initial hjärtanalys rekommenderas innan behandlingsstart.

Ögonpåverkan

Cystiskt makulaödem (CMO) har rapporterats hos patienter som behandlats med docetaxel. Patienter med nedsatt syn ska snarast genomgå en noggrann oftalmologisk undersökning. I fall där CMO diagnosticeras ska behandlingen med docetaxel avslutas och lämplig behandling sättas in (se avsnitt 4.8).

Sekundära primära maligniteter

Sekundära primära maligniteter har rapporterats när docetaxel gavs i kombination med cancerbehandlingar som är kända för att vara associerade med sekundära primära maligniteter. Sekundära primära maligniteter (inklusive akut myeloid leukemi, myelodysplastiskt syndrom och non-Hodgkins lymfom) kan inträffa flera månader eller år efter behandling med docetaxel. Patienterna bör övervakas för sekundära primära maligniteter (se avsnitt 4.8).

Tumörlyssyndrom

Tumörlyssyndrom har rapporterats med docetaxel efter den första eller den andra cykeln (se avsnitt 4.8). Patienter med risk för tumörlyssyndrom (t.ex. med nedsatt njurfunktion, hyperuricemi, stor tumörbörda, snabb progression) bör övervakas noggrant. Korrigering av dehydrering och behandling av höga urinsyranivåer rekommenderas innan behandlingen påbörjas.

Övrigt

Fertila kvinnor måste använda preventivmedel under behandlingen och i 2 månader efter att behandlingen med docetaxel har upphört. Män måste använda preventivmedel under behandlingen och i 4 månader efter att behandlingen med docetaxel har upphört (se avsnitt 4.6).

Undvik samtidig behandling med potenta CYP3A4-hämmare (t ex ketokonazol, itraconazol, klaritromycin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telitromycin och voriconazol) (se avsnitt 4.5).

Ytterligare försiktighetsåtgärder vid adjuvant behandling av bröstcancer

Svåra neutropenier

För patienter som får svåra neutropenier (långvarig neutropeni, febril neutropeni eller infektion) bör profylaktisk G-CSF och dosreduktion övervägas (se avsnitt 4.2).

Gastrointestinala reaktioner

Symtom såsom tidig buksmärta och ömhet, feber, diarré med eller utan neutropeni kan vara tidiga tecken på allvarlig gastrointestinal toxicitet och bör utvärderas och behandlas snarast.

Kronisk hjärtinsufficiens (CHF)

Patienter bör undersökas för symtom av kronisk hjärtinsufficiens under behandling och uppföljningsperiod. Hos patienter behandlade med TAC-regim för lymfkörtelpositiv bröstcancer har risken för kronisk hjärtinsufficiens (CHF) varit högre under det första året efter behandling (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Patienter med 4+ noder

Eftersom fördelen som observerades hos patienter med 4+ noder inte var statistiskt signifikant vad gäller sjukdomsfri överlevnad (DFS) och total överlevnad (OS) är det positiva förhållandet mellan nytta och risk för TAC hos patienter med 4+ noder inte fullt definierat vid den finala analysen (se avsnitt 5.1).

Äldre

Försiktighetsåtgärder vid adjuvant behandling av bröstcancer

Tillgänglig data är begränsad avseende patienter äldre än 70 år och behandling med docetaxel i kombination med doxorubicin och cyklofosamid.

Försiktighetsåtgärder vid behandling av kastrationsresistent prostatacancer

Av de 333 patienter som behandlades med docetaxel var tredje vecka i en prostatacancerstudie, var 209 patienter 65 år eller äldre och 68 patienter äldre än 75 år. Incidensen av relaterade nagelförändringar var $\geq 10\%$ högre hos patienter ≥ 65 år jämfört med yngre patienter som behandlades med docetaxel var tredje vecka. Incidensen av relaterad feber, diarré, anorexi och perifert ödem var $\geq 10\%$ högre hos patienter som var 75 år eller äldre jämfört med patienter yngre än 65 år.

Försiktighetsåtgärder vid behandling av hormonkänslig prostatacancer

Av de 545 patienter som behandlades med docetaxel var tredje vecka i en hormonkänslig prostatacancerstudie (STAMPEDE) var 296 patienter 65 år eller äldre och 48 patienter var 75 år eller äldre. Fler patienter i åldern ≥ 65 år i docetaxelarmen rapporterade överkänslighetsreaktion, neutropeni, anemi, vätskeretention, dyspné och nagelförändringar jämfört med patienter under 65 år. Ingen av dessa frekvensökningar nådde 10% skillnad mot kontrollarmen. Hos patienter som var 75 år eller äldre rapporterades, i jämförelse med yngre patienter, neutropeni, anemi, diarré, dyspné och övre luftvägsinfektioner med en större förekomst (minst 10% högre).

Försiktighetsåtgärder vid behandling av adenocarcinom i magsäcken

Av de 300 (221 patienter i fas III delen och 79 patienter i fas II delen av studien) patienter som behandlades med docetaxel i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil i magsäckscancer studien, var 74 patienter 65 år eller äldre och 4 patienter var 75 år eller äldre. Incidensen av allvarliga biverkningar var högre hos de äldre jämfört med yngre patienter. Incidensen av följande biverkningar (alla grader): letargi, stomatit, neutropena infektioner förekom med en frekvens $\geq 10\%$ högre hos patienter som var 65 år eller äldre jämfört med yngre patienter.

Äldre som behandlas med TCF bör övervakas noga.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 13% (w/w) etanol 95% v/v (alkohol), d.v.s. upp till 252 mg etanol 95% v/v per injektionsflaska, vilket motsvarar 6 ml öl eller 2,6 ml vin.

Skadligt för personer som lider av alkoholism.

Ska uppmärksammas av gravida eller ammande kvinnor, barn och högriskgrupper såsom patienter med leversjukdom eller epilepsi.

Hänsyn bör tas till möjliga effekter på det centrala nervsystemet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Mängden alkohol i detta läkemedel kan påverka effekten av andra läkemedel.

In vitro studier har visat att metabolismen av docetaxel kan modifieras vid samtidig administrering av medel som inducerar, hämmar eller metaboliseras via (och sålunda kan hämma enzymet kompetitivt) cytokrom P450-3A, såsom ciklosporin, ketokonazol och erytromycin. Försiktighet skall därför iaktas vid samtidig behandling med docetaxel och dessa läkemedel, då det finns en potentiell risk för interaktion av betydelse.

Vid kombination med CYP3A4-hämmare, kan förekomsten av docetaxelrelaterade biverkningar öka, som en följd av minskad metabolism. Om samtidig användning av en potent CYP3A4-hämmare (t ex ketokonazol, itraconazol, klaritromycin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telitromycin och vorikonazol) inte kan undvikas, är noggrann klinisk övervakning motiverad och en dosjustering av docetaxel kan vara lämpligt vid samtidig behandling med den potenta CYP3A4-hämmaren (se avsnitt 4.4). I en farmakokinetisk studie med 7 patienter ledde samtidig administrering av docetaxel och den kraftiga CYP3A4-hämmaren ketokonazol till en signifikant minskning av docetaxels clearance med 49%.

Farmakokinetiken av docetaxel i närvaro av prednison har studerats hos patienter med metastaserande prostatacancer. Docetaxel metaboliseras av CYP3A4 och det är känt att prednison inducerar CYP3A4. Någon statistiskt signifikant effekt av prednison på docetaxels farmakokinetik har ej observerats.

Docetaxel är höggradigt proteinbundet (> 95%). Eventuella *in vivo* interaktioner mellan docetaxel och andra samtidigt administrerade läkemedel har inte undersökts. Emellertid har *in vitro* interaktioner med starkt proteinbundna substanser, såsom erytromycin, difenhydramin, propranolol, propafenon, fenytoin, salicylat, sulfametoxazol och natriumvalproat, inte visat sig påverka proteinbindningen av docetaxel. Detta gäller även dexametason. Docetaxel påverkar inte bindningen av digitoxin.

Farmakokinetiken för docetaxel, doxorubicin och cyklofosamid påverkades inte vid samtidig administrering. Begränsade data från en okontrollerad studie tydde på en interaktion mellan docetaxel och karboplatin. När karboplatin kombinerades med docetaxel ökade clearance av karboplatin till värden ca 50% högre än vad som tidigare rapporterats vid karboplatin monoterapi

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Preventivmedel till män och kvinnor

Fertila kvinnor och män som får docetaxel skall avrådas från att bli gravida och från att skaffa barn samt rådas att omedelbart informera behandlande läkare om detta skulle inträffa.

På grund av risken för genotoxicitet med docetaxel (se avsnitt 5.3) måste fertila kvinnor använda en effektiv preventivmetod under behandlingen och i 2 månader efter att behandlingen med docetaxel har upphört. Män måste använda en effektiv preventivmetod under behandlingen och i 4 månader efter att behandlingen med docetaxel har upphört.

Graviditet

Ingen information finns beträffande användningen av docetaxel till gravida kvinnor. Docetaxel har visats vara både embryotoxiskt och fetotoxiskt hos kanin och råtta. Liksom andra cytotoxiska läkemedel kan docetaxel orsaka fosterskada när det ges till gravida kvinnor. Docetaxel skall användas under graviditet endast då det är absolut indicerat.

Amning

Docetaxel är en lipofil substans men det är inte känt om docetaxel utsöndras i modersmjölk. På grund av den potentiella risken för biverkningar hos det diande barnet skall amning avbrytas så länge behandling med docetaxel pågår.

Fertilitet

Djurstudier har visat att docetaxel kan påverka den manliga fertiliteten (se avsnitt 5.3). Män som behandlas med docetaxel måste därför söka rådgivning om bevarande av sperma innan behandlingen påbörjas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts på förmågan att köra bil eller framföra fordon. Mängden alkohol i detta läkemedel och läkemedlets biverkningar kan försämra förmågan att framföra fordon eller använda maskiner (se avsnitt 4.4 och 4.8). Patienter ska därför varnas för möjlig påverkan av förmågan att framföra fordon eller använda maskiner som mängden alkohol i detta läkemedel och läkemedlets biverkningar kan ge. Patienter ska avrådas från att framföra fordon eller använda maskiner om de upplever dessa biverkningar under behandling.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil för alla indikationer

Rapporter om biverkningar som bedömts vara troligen eller möjligen relaterade till behandling med docetaxel har inhämtats hos:

- 1312 respektive 121 patienter som behandlats med 100 mg/m² respektive 75 mg/m² TAXOTERE som monoterapi
- 258 patienter som erhöll docetaxel i kombination med doxorubicin
- 406 patienter som erhöll docetaxel i kombination med cisplatin
- 92 patienter som erhöll docetaxel i kombination med trastuzumab
- 255 patienter som erhöll docetaxel i kombination med capecitabin
- 332 patienter (TAX327) som erhöll docetaxel i kombination med prednison eller prednisolon (kliniskt viktiga behandlingsrelaterade biverkningar redovisas)
- 1276 patienter (744 och 532 i TAX 316 respektive GEICAM 9805) som erhöll docetaxel i kombination med doxorubicin och cyklofosamid (kliniskt viktiga behandlingsrelaterade oönskade händelser är presenterade).
- 300 magsäckscancerpatienter (221 patienter i fas III delen och 79 patienter i fas II delen av studien) som erhöll docetaxel i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil (kliniskt viktiga behandlingsrelaterade oönskade händelser är presenterade).
- 174 och 251 huvud- och halscancerpatienter som erhöll docetaxel i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil (kliniskt viktiga behandlingsrelaterade oönskade händelser är presenterade).
- 545 patienter (STAMPEDE-studien) som erhöll docetaxel i kombination med prednison eller prednisolon och ADT.

Reaktionerna har beskrivits genom användande av NCI Common Toxicity Criteria (grad 3 = G3; grad 3-4 = G3/4; grad 4 = G4), COSTART och MedDRA termerna.

Frekvenserna definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

De vanligaste rapporterade biverkningarna av docetaxel i singelterapi är: neutropeni (som var reversibel och icke kumulativ: mediantiden till nadirvärde var 7 dagar och medianturationen av allvarlig neutropeni (< 500 celler/ mm^3) var 7 dagar), anemi, alopeci, illamående, kräkning, stomatit, diarré och asteni. Svårighetsgraden av biverkningar av docetaxel kan öka när docetaxel ges i kombination med andra cytostatiska medel.

Vid kombination med trastuzumab redovisas oönskade händelser (alla grader) som rapporterats i $\geq 10\%$. En ökad incidens av allvarliga oönskade händelser (40% jämfört med 31%) och oönskade händelser grad 4 (34% jämfört med 23%) vid kombination med trastuzumab jämfört med docetaxel i monoterapi.

Vid kombination med capecitabin redovisas de vanligaste behandlingsrelaterade biverkningar ($\geq 5\%$) som rapporterats i en fas III-studie på bröstcancer hos patienter som sviktat på antracyclinbehandling (se produktresumé för capecitabin).

Vid kombination med ADT och med prednison eller prednisolon (STAMPEDE-studien) redovisas biverkningar som inträffade under de sex behandlingscyklerna med docetaxel och som har minst 2% högre incidens i docetaxelbehandlingsarmen jämfört med kontrollarmen med användning av CTCAE-betygsskalan.

Följande biverkningar observeras vanligen för docetaxel:

Immunsystemet

Överkänslighetsreaktioner har vanligen uppträtt inom några minuter efter start av infusion med docetaxel. Reaktionerna var oftast milda till måttliga. De vanligast rapporterade symtomen var blodvallningar, utslag med eller utan klåda, tryck över bröstet, ryggsmärta, dyspné, feber eller frossa. Svåra reaktioner utgjordes av hypotoni och/eller bronkospasm eller generaliserat utslag/erytem (se avsnitt 4.4).

Centrala och perifera nervsystemet

Utveckling av svår perifer neurotoxicitet kräver dosreduktion (se avsnitt 4.2 och 4.4). Milda till måttliga neurosensoriska symptom karaktäriseras av parestesi, dysestesi eller smärta inklusive brännande känsla. Neuromotoriska symptom är i huvudsak karaktäriserade av svaghetskänsla.

Hud och subkutan vävnad

Reversibla hudbiverkningar har observerats och bedömdes vanligen som milda till måttliga. Reaktionerna karaktäriseras av utslag med lokala utslag främst på händer och fötter (inklusive allvarliga hand- och fotsyndrom), men också på armar, ansikte, bröstorg och ofta associerat med klåda. Utslagen kom oftast inom en vecka efter docetaxelinfusionen. Mindre vanligt förekommande var svåra symptom såsom utslag följt av avfjällning, vilket i sällsynta fall har lett till uppehåll eller avbrott i docetaxel-behandlingen (se avsnitt 4.2 och 4.4). Kraftiga nagelförändringar karaktäriserade av hypo- eller hyperpigmentering och ibland smärta och onykolys.

Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället

Reaktioner på infusionsstället var i allmänhet milda och utgjordes av hyperpigmentering, inflammation, rodnad eller torrhet i huden, flebit eller extravasering samt svullnad av venen. Vätskeretention i form av perifera ödem, samt mer sällsynt pleurautgjutning, perikardiell utgjutning, ascites och viktökning har rapporterats. Det perifera ödemet startar vanligen i de nedre extremiteterna och kan bli generaliserat med en viktökning på 3 kg eller mer. Vätskeretentionen är kumulativ med avseende på incidens och svårighetsgrad (se avsnitt 4.4).

Tabell över biverkningar vid bröstcancer för TAXOTERE 100 mg/m² monoterapi

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektioner (G3/4: 5,7%; inklusive sepsis och pneumoni, dödlig utgång hos 1,7%)	Infektion associerad med G4 neutropeni (G3/4: 4,6%)	
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G4: 76,4%); Anemi (G3/4: 8,9%); Febril neutropeni	Trombocytopeni (G4: 0,2%)	
Immunsystemet	Hypersensitivitet (G3/4: 5,3%)		
Metabolism och nutrition	Anorexi		
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3: 4,1%); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 4%); Smakförändring (svår 0,07%)		
Hjärtat		Arytmi (G3/4: 0,7%)	Hjärtsvikt
Blodkärlet		Hypotoni; Hypertension; Blödning	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné (svår 2,7%)		
Magtarmkanalen	Stomatit (G3/4: 5,3%); Diarré (G3/4: 4%); Illamående (G3/4: 4%); Kräkning (G3/4: 3%)	Förstoppning (svår 0,2%); Buksmärta (svår 1%); Gastrointestinal blödning (svår 0,3%)	Esofagit (svår 0,4%)
Hud och subkutan vävnad	Alopeci; Hudreaktioner (G3/4: 5,9%); Nagelförändringar (svåra 2,6%)		
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi (svår 1,4%)	Artralgi	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vätskeretention (svår 6,5%); Asteni (svår 11,2%); Smärta	Reaktion på infusionsstället; bröstsmärta utan hjärtpåverkan (svår 0,4%)	
Undersökningar		G3/4 bilirubin stegring (< 5%); G3/4 stegring av alkaliska fosfataser (< 4%); G3/4 ASAT stegring (< 3%); G3/4 ALAT stegring (< 2%)	

Beskrivning av utvalda biverkningar vid bröstcancer för TAXOTERE 100 mg/m² monoterapi

Blodet och lymfsystemet

Sällsynta: Blödningar associerade med G3/4 trombocytopeni.

Centrala och perifera nervsystemet

Dokumentation avseende reversibilitet finns tillgänglig för 35,3% av patienterna som utvecklat neurotoxicitet efter behandling med docetaxel monoterapi 100 mg/m². Biverkningarna var spontant reversibla inom 3 månader.

Hud och subkutan vävnad

Mycket sällsynta: ett fall av icke-reversibel alopeci i slutet av studien. 73% av hudreaktionerna var reversibla inom 21 dagar.

Allmänna symtom och/eller symptom vid administrationsstället

Kumulativ mediandos till avbrott i behandlingen var mer än 1000 mg/m² och tiden till dess att vätskeretentionen gick tillbaka var i median 16,4 veckor (spridning 0 - 42 veckor). Debuten av måttlig till svår vätskeretention är fördröjd hos patienter med premedicinering (kumulativ mediandos 818,9 mg/m²) jämfört med patienter utan premedicinering (kumulativ mediandos 489,7 mg/m²). Vätskeretention har dock rapporterats under tidiga behandlingscykler hos några patienter.

Tabell över biverkningar vid icke småcellig lungcancer för TAXOTERE 75 mg/m² monoterapi

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektioner (G3/4: 5%)	
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G4: 54,2%); Anemi (G3/4: 10,8%); Trombocytopeni (G4: 1,7%)	Febril neutropeni
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktioner (inga svåra)
Metabolism och nutrition	Anorexi	
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 0,8%)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 2,5%)
Hjärtat		Arytmi (inga svåra)
Blodkärl		Hypotoni
Magtarmkanalen	Illamående(G3/4: 3,3%); Stomatit (G3/4: 1,7%); Kräkning (G3/4: 0,8%); Diarré (G3/4: 1,7%)	Förstoppning
Hud och subkutan vävnad	Alopeci; Hudreaktioner (G3/4: 0,8%)	Nagelförändringar (svåra 0,8%)
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi
Allmänna symtom och/eller symptom vid administreringsstället	Asteni (svår 12,4%); Vätskeretention (svår 0,8%); Smärta	
Undersökningar		G3/4 bilirubin stegring (< 2%)

Tabell över biverkningar vid bröstcancer för TAXOTERE 75 mg/m² i kombination med doxorubicin

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektioner (G3/4: 7,8%)		
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G4: 91,7%); Anemi (G3/4: 9,4%); Febril neutropeni; Trombocytopeni (G4: 0,8%)		
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktioner (G3/4: 1,2%)	
Metabolism och nutrition		Anorexi	
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3: 0,4%)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0,4%)	
Hjärtat		Hjärtsvikt; Arytmi (inga svåra)	
Blodkärl			Hypotoni
Magtarmkanalen	Illamående (G3/4: 5%); Stomatit (G3/4: 7,8%); Diarré (G3/4: 6,2%); Kräkning (G3/4: 5%); Förstoppning		
Hud och subkutan vävnad	Alopeci; Nagelförändringar (svåra 0,4%); Hudreaktioner (inga svåra)		
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni (svår 8,1%); Vätskeretention (svår 1,2%); Smärta	Reaktion på infusionsstället	
Undersökningar		G3/4 bilirubin stegring (< 2,5%); G3/4 stegring av alkaliska fosfater (< 2,5%)	G3/4 ASAT stegring (< 1%); G3/4 ALAT stegring (< 1%)

Tabell över biverkningar vid småcellig lungcancer för TAXOTERE 75 mg/m² i kombination med cisplatin

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektioner (G3/4: 5,7%)		
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G4: 51,5%); Anemi (G3/4: 6,9%); Trombocytopeni	Febril neutropeni	

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
	(G4:0,5%)		
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner (G3/4: 2,5%)		
Metabolism och nutrition	Anorexi		
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3: 3,7%); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 2%)		
Hjärtat		Arytmi (G3/4: 0,7%)	Hjärtsvikt
Blodkärlet		Hypotoni (G3/4: 0,7%)	
Magtarmkanalen	Illamående (G3/4: 9,6%); Kräkning (G3/4: 7,6%); Diarré (G3/4: 6,4%); Stomatit (G3/4: 2%)	Förstoppning	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci; Nagelförändringar (svåra 0,7%); Hudreaktioner (G3/4: 0,2%)		
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi (svår 0,5%)		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni (svår 9,9%); Vätskeretention (svår 0,7%); Feber (G3/4: 1,2%)	Reaktion på infusionsstället; Smärta	
Undersökningar		G3/4 bilirubin stegring (2,1%); G3/4 ALAT stegring (1,3%)	G3/4 ASAT stegring (0,5%); G3/4 stegring av alkaliska fosfataser (0,3%)

Tabell över biverkningar vid bröstcancer för TAXOTERE 100 mg/m² i kombination med trastuzumab

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G3/4: 32%); Febril neutropeni (omfattande neutropeni associerad med feber och behandling med antibiotika) eller neutropen sepsis	
Metabolism och nutrition	Anorexi	
Psykiska störningar	Sömnlöshet	
Centrala och perifera nervsystemet	Parestesi; huvudvärk; förändring av smakkänsla; hypestesi	
Ögon	Ökat tårflöde; konjunktivit	
Hjärtat		Hjärtsvikt
Blodkärlet	Lymfödem	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Epistaxis; faryngolaryngeal smärta; nasofaryngit; dyspné; hosta; rinorré	

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
Magtarmkanalen	Illamående; diarré; kräkning; förstoppning; stomatit; dyspepsi; buksmärta	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci; erytem; hudutslag; nagelförändringar	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi; artralgi; smärta i extremiteterna; skelettsmärta; ryggsmärta	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni; perifert ödem; pyrexia; trötthet; slemhinneinflammation; smärta; influensaliknande symtom; bröstsmärta; frossa	Letargi
Undersökningar	Viktökning	

Beskrivning av utvalda biverkningar vid bröstcancer för TAXOTERE 100mg/m² i kombination med trastuzumab.

Hjärtat

Symtomatisk hjärtsvikt rapporterades hos 2,2% av de patienter som behandlades med docetaxel plus trastuzumab jämfört med 0% av de patienter som behandlades med docetaxel som monoterapi. I docetaxel plus trastuzumab armen hade 64% tidigare behandlats med antracyclin som adjuvant terapi jämfört med 55% i armen med docetaxel som monoterapi.

Blodet och lymfsystemet

Mycket vanliga: Hematologisk toxicitet var ökad hos patienter som behandlades med trastuzumab och docetaxel jämfört med docetaxel i monoterapi (32% neutropeni grad 3/4 mot 22%, vid användning av NCI-CTC kriterier). Notera att detta troligen är en underskattning då docetaxel i monoterapi vid en dos på 100 mg/m² resulterar i neutropeni hos 97% av patienterna, 76% av grad 4, baserat nadir. Incidensen av febril neutropeni/neutropen sepsis var också ökad hos patienter behandlade med trastuzumab plus docetaxel (23% mot 17% för patienter behandlade med docetaxel i monoterapi).

Tabell över biverkningar vid bröstcancer för TAXOTERE 75 mg/m² i kombination med capecitabin

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer		Oral candidiasis (G3/4: < 1%)
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G3/4: 63%); Anemi (G3/4: 10%)	Trombocytopeni (G3/4: 3%)
Metabolism och nutrition	Anorexi (G3/4: 1%); Minskad aptit	Dehydrering (G3/4: 2%)
Centrala och perifera nervsystemet	Smakförändringar (G3/4: < 1%); Parestesi (G3/4: < 1%)	Yrsel; Huvudvärk (G3/4: < 1%); Perifer neuropati
Ögon	Ökat tårflöde	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Halsont (G3/4: 2%)	Dyspné (G3/4: 1%); Hosta (G3/4: < 1%); Epistaxis (G3/4: < 1%)

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
Magtarmkanalen	Stomatit (G3/4: 18%); Diarré (G3/4: 14%); Illamående (G3/4: 6%); Kräkning (G3/4: 4%); Förstoppning (G3/4: 1%); Buksmärta (G3/4: 2%); Dyspepsi	Smärta i övre buken; Muntorrhet
Hud och subkutan vävnad	Hand-fotsyndrom (G3/4: 24%); Alopeci (G3/4: 6%); Nagelförändringar (G3/4: 2%).	Dermatit; Erytematösa utslag (G3/4: < 1%); Nagelfärgförändring; Onykolys (G3/4: 1%)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi (G3/4: 2%); Artralgi (G3/4: 1%)	Smärta i extremiteterna (G3/4: < 1%); Ryggsmärta (G3/4: 1%)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni (G3/4: 3%); Pyrexia (G3/4: 1%); Trötthet/svaghet (G3/4: 5%), Perifert ödem (G3/4: 1%)	Letargi; Smärta
Undersökningar		Viktnedgång; G3/4 bilirubinöverskott (9%)

Tabell över biverkningar vid metastaserande kastrationsresistent prostatacancer för TAXOTERE 75 mg/m² i kombination med prednison eller prednisolon

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektion (G3/4: 3,3%)	
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G3/4: 32%); Anemi (G3/4: 4,9%)	Trombocytopenia; (G3/4: 0,6%); Febril neutropeni
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktioner (G3/4: 0,6%)
Metabolism och nutrition	Anorexi (G3/4: 0,6%)	
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 1,2%); Smakförändringar (G3/4: 0%)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0%)
Ögon		Ökat tårflöde (G3/4: 0,6%)
Hjärtat		Minskning av vänster hjärtkammarfunktion (G3/4: 0,3%)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Epistaxis (G3/4: 0%); Dyspné (G3/4: 0,6%); Hosta (G3/4: 0%)
Magtarmkanalen	Illamående (G3/4: 2,4%); Diarré (G3/4: 1,2%); Stomatit/faryngit (G3/4: 0,9%); Kräkning (G3/4: 1,2%)	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci; Nagelförändringar (inga svåra)	Exfoliativt utslag (G3/4: 0,3%)
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Artralgi (G3/4: 0,3%); Myalgi (G3/4: 0,3%)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet (G3/4: 3,9%); Vätskeretention (svår 0,6%)	

Tabell över biverkningar vid högrisk lokalt avancerad eller metastaserande hormonkänslig prostatacancer för TAXOTERE 75 mg/m² i kombination med prednison eller prednisolon och ADT (STAMPEDE-studien)

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G3-4: 12%); Anemi Febril neutropeni; (G3-4: 15%)	
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktioner (G3-4: 1%)
Endokrina systemet		Diabetes (G3-4: 1%)
Metabolism och nutrition		Anorexi
Psykiska störningar	Sömlöshet (G3: 1%)	
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati (≥G3: 2%) ^a Huvudvärk	Yrsel
Ögon		Dimsyn
Hjärtat		Hypotension (G3: 0%)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné (G3: 1%) Hosta (G3: 0%) Övre luftvägsinfektion (G3: 1%)	Faryngit (G3: 0%)
Magtarmkanalen	Diarré (G3: 3%) Stomatit (G3: 0%) Förstoppning (G3: 0%) Illamående (G3: 1%) Dyspepsi Buksmärta (G3: 0%) Uppblåsthet	Kräkningar (G3: 1%)
Hud och subkutan vävnad	Alopeci (G3 : 3%) ^a Nagelförändringar (G3 : 1%)	Hudutslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Letargi (G3-4: 2%); Influensaliknande symtom (G3: 0%) Asteni (G3: 0%) Vätskeretention	Feber (G3: 1%) Oral candidiasis Hypokalcemi (G3: 0%) Hypofosfatemi (G3-4: 1%) Hypokalemi (G3: 0%)

^aFrån GETUG AFU15-studien

Tabell över biverkningar vid adjuvant behandling med Taxotere 75 mg/m² i kombination med doxorubicin och cyklofosamid hos patienter med nodpositiv (TAX 316) och nodnegativ (GEICAM 9805) bröstcancer – poolade data

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektion (G3/4: 2,4%); Neutropen infektion. (G3/4: 2,6%)		

Blodet och lymfsystemet	Anemi (G3/4: 3%); Neutropeni (G3/4: 59,2%); Trombocytopeni (G3/4: 1,6%); Febril neutropeni (G3/4: NA)		
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktioner (G3/4: 0,6%)	
Metabolism och nutrition	Anorexi (G3/4: 1,5%)		
Centrala och perifera nervsystemet	Smakförändring (G3/4: 0,6%); Perifer sensorisk neuropati (G3/4: <0,1%)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0%)	Synkope (G3/4: 0%); Neurotoxicitet (G3/4: 0%); Somnolens (G3/4: 0%)
Ögon	Konjunktivit (G3/4: <0,1%)	Ökat tårflödet (G3/4: <0,1%)	
Hjärtat		Arytmi (G3/4: 0,2%)	
Bloodkärll	Värmevallningar (G3/4: 0,5%)	Hypotoni (G3/4: 0%); Flebit (G3/4: 0%)	Lymfödem (G3/4: 0%)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Hosta (G3/4: 0%)	
Magtarmkanalen	Illamående (G3/4: 5,0%); Stomatit (G3/4: 6,0%); Kräkning (G3/4: 4,2%); Diarré (G3/4: 3,4%); Förstoppning (G3/4: 0,5%)	Buksmärta (G3/4: 0,4%).	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci (kvarstående:<3%); Hudåkommor (G3/4: 0,6%); Nagelförändringar (G3/4: 0,4%).		
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi (G3/4: 0,7%); Artralgi (G3/4: 0,2%)		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Amenorré (G3/4: NA)		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni (G3/4: 10,0%); Feber (G3/4: NA); Perifert ödem (G3/4: 0,2%)		
Undersökningar		Viktökning (G3/4: 0%); Viktminskning (G3/4: 0,2%)	

Beskrivning av utvalda biverkningar för adjuvant behandling med TAXOTERE 75 mg/m² i kombination med doxorubicin och cyklofosamid hos patienter med nodpositiv (TAX 316) och nodnegativ (GEICAM 9805) bröstcancer

Centrala och perifera nervsystemet

I studie TAX316 uppkom perifer sensorisk neuropati under behandlingsperioden och kvarstod i uppföljningsperioden hos 84 patienter (11,3%) i TAC-armen och 15 patienter (2%) i FAC-armen. Vid slutet av uppföljningsperioden (median uppföljningstid på 8 år) observerades att perifer sensorisk neuropati fortfarande kvarstod hos 10 patienter (1,3%) i TAC-armen och hos 2 patienter (0,3%) i FAC-armen.

I studien GEICAM 9805 uppkom perifer sensorisk neuropati under behandlingen och kvarstod under uppföljningsperioden hos 10 patienter (1,9%) i TAC-armen och 4 patienter (0,8%) i FAC-armen. Vid slutet av uppföljningsperioden (median uppföljningstid på 10 år och 5 månader) observerades att perifer sensorisk neuropati fortfarande kvarstod hos 3 patienter (0,6%) i TAC-armen och hos 1 patient (0,2%) i FAC-armen.

Hjärtat

I studie TAX316 hade 26 patienter (3,5%) i TAC-armen och 17 patienter (2,3%) i FAC-armen utvecklat kronisk hjärtinsufficiens. Alla utom en patient i varje arm diagnostiserades med CHF mer än 30 dagar efter behandlingsperioden. Två patienter i TAC-armen och 4 patienter i FAC-armen avled på grund av hjärtsvikt.

I GEICAM 9805 studien, utvecklade 3 patienter (0,6%) i TAC-armen och 3 patienter (0,6%) i FAC-armen kronisk hjärtinsufficiens under uppföljningstiden. Vid slutet av uppföljningsperioden (faktisk median uppföljningstid på 10 år och 5 månader) hade inga patienter CHF i TAC-armen och 1 patient i TAC-armen hade avlidit på grund av dilaterad kardiomyopati och man observerade att CHF kvarstod hos 1 patient (0,2%) i FAC-armen.

Hud och subkutan vävnad

I studie TAX316 observerades kvarstående alopeci vid uppföljning efter avslutad kemoterapi hos 687 av 744 TAC-patienter (92,3%) och hos 645 av 736 FAC-patienter (87,6%).

I slutet av uppföljningsperioden (faktisk median uppföljningstid på 8 år), observerades kvarstående alopeci hos 29 TAC-patienter (3,9%) och hos 16 FAC-patienter (2,2%).

I GEICAM 9805 studien hade alopeci som uppkommit under behandlingsperioden och kvarstod i uppföljningsperioden observerats för 49 patienter (9,2%) i TAC-armen och 35 patienter (6,7%) i FAC-armen. Alopecia relaterat till studieläkemedlet startade eller förvärrades under uppföljningsperioden på 42 patienter (7,9%) i TAC-armen och 30 patienter (5,8%) i FAC-armen. Vid slutet av uppföljningsperioden (median uppföljningstid på 10 år och 5 månader) observerades att alopeci kvarstod hos 3 patienter (0,6%) i TAC-armen och hos 1 patient (0,2%) i FAC-armen.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

I TAX316 uppkom amenorré under behandlingsperioden och kvarstod i uppföljningsperioden efter avslutad kemoterapi. Det rapporterades hos 202 av 744 TAC-patienter (27,2%) och 125 av 736 FAC-patienter (17,0%). Man observerade att amenorré kvarstod vid slutet av uppföljningsperioden (median uppföljningstid på 8 år) hos 121 av 744 TAC-patienter (16,3%) och hos 86 FAC-patienter (11,7%).

I GEICAM 9805-studien observerades att amenorré som uppkom under behandlingsperioden kvarstod i uppföljningsperioden hos 18 patienter (3,4%) i TAC-armen och 5 patienter (1,0%) i FAC-armen. Vid slutet av uppföljningsperioden (median uppföljningstid på 10 år och 5 månader) observerades amenorré fortfarande vara kvarstående hos 7 patienter (1,3%) i TAC-armen och hos 4 patienter (0,8%) i FAC-armen.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället

I studie TAX316 uppkom perifert ödem under behandlingsperioden och kvarstod under uppföljningsperioden efter avslutad kemoterapi. Det observerades hos 119 av 744 TAC-patienter (16,0%) och hos 23 av 736 FAC-patienter (3,1%). Vid slutet av uppföljningsperioden (den faktiska median uppföljningstiden på 8 år) var perifert ödem kvarstående hos 19 TAC-patienter (2,6%) och hos 4 FAC-patienter (0,5%).

I studie TAX316 uppkom lymfödem under behandlingsperioden och kvarstod i uppföljningsperioden efter avslutad kemoterapi hos 11 av 744 TAC-patienter (1,5%) och hos 1 av 736 FAC-patienter (0,1%). Vid slutet av uppföljningsperioden (den faktiska median uppföljningstiden på 8 år) observerades lymfödem vara kvarstående hos 6 TAC-patienter (0,8%) och 1 FAC-patient (0,1%).

I studien TAX316 uppkom asteni under behandlingsperioden och kvarstod i uppföljningsperioden efter

avslutad kemoterapi hos 236 av 744 TAC-patienter (31,7%) och 180 av 736 FAC-patienter (24,5%). Vid slutet av uppföljningsperioden (den faktiska median uppföljningstiden på 8 år) observerades asteni vara kvarstående hos 29 TAC-patienter (3,9%) och 16 FAC-patienter (2,2%).

I studie GEICAM 9805 uppkom perifert ödem under behandlingsperioden och kvarstod i uppföljningsperioden hos 4 patienter (0,8%) i TAC-armen och hos 2 patienter (0,4%) i FAC-armen. Vid slutet av uppföljningsperioden (median uppföljningstid på 10 år och 5 månader) hade inga patienter (0%) i TAC-armen perifert ödem och det observerades vara kvarstående hos 1 patient (0,2%) i FAC-armen.

Lymfödem som uppkom under behandlingsperioden kvarstod i uppföljningsperioden hos 5 patienter (0,9%) i TAC-armen och 2 patienter (0,4%) i FAC-armen. Vid slutet av uppföljningsperioden observerades att lymfödem kvarstod hos 4 patienter (0,8%) i TAC-armen och hos 1 patient (0,2%) i FAC-armen.

Asteni som uppkom under behandlingsperioden och kvarstod i uppföljningsperioden observerades hos 12 patienter (2,3%) i TAC-armen och 4 patienter (0,8%) i FAC-armen. Vid slutet av uppföljningsperioden observerades asteni vara kvarstående hos 2 patienter (0,4%) i TAC-armen och hos 2 patienter (0,4%) i FAC-armen.

Akut leukemi/Myelodysplastiskt syndrom

Efter 10 års uppföljning i studie TAX316 hade akut leukemi rapporterats hos 3 av 744 TAC-patienter (0,4%) och hos 1 av 736 FAC-patienter (0,1%). En TAC-patient (0,1%) och 1 FAC-patient (0,1%) avled på grund av AML under uppföljningsperioden (median uppföljningstid 8 år). Myelodysplastiskt syndrom rapporterades hos 2 av 744 TAC-patienter (0,3%) och hos 1 av 736 FAC-patienter (0,1%). Efter 10 års uppföljning i GEICAM studien, utvecklades akut leukemi hos 1 av 532 (0,2%) patienter i TAC-armen. Inga fall rapporterades hos patienter i FAC-armen. Inga patienter diagnosticerades med myelodysplastiskt syndrom i någon av behandlingsgrupperna.

Neutropena komplikationer

Nedanstående tabell visar att incidensen av Grad 4 neutropeni, febril neutropeni och neutropen infektion minskade hos patienter som erhöll primär G-CSF profylax efter att detta blev obligatoriskt i TAC-armen – GEICAM studien.

Neutropena komplikationer hos patienter som får TAC med eller utan primär G-CSF profylax (GEICAM 9805)

	Utan primär G-CSF profylax (n = 111) n (%)	Med primär G-CSF profylax (n = 421) n (%)
Neutropeni (Grad 4)	104 (93,7)	135 (32,1)
Febril neutropeni	28 (25,2)	23 (5,5)
Neutropen infektion	14 (12,6)	21 (5,0)
Neutropen infektion (Grad 3-4)	2 (1,8)	5 (1,2)

Tabell över biverkningar vid adenocarcinom i magsäcken för TAXOTERE 75 mg/m² i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Neutropen infektion; Infektion (G3/4: 11,7%)	
Blodet och lymfsystemet	Anemi (G3/4: 20,9%); Neutropeni (G3/4: 83,2%); Trombocytopeni (G3/4: 8,8%); Febril neutropeni	
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner (G3/4: 1,7)	
Metabolism och nutrition	Anorexi (G3/4: 11,7%)	
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 8,7%)	Yrsel (G3/4: 2,3%); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 1,3%)
Ögon		Ökat tårflöde (G3/4: 0%)
Öron och balansorgan		Nedsatt hörsel (G3/4: 0%)
Hjärtat		Arytmi (G3/4: 1,0%)
Magtarmkanalen	Diarré (G3/4: 19,7%); Illamående (G3/4: 16%); Stomatit (G3/4: 23,7%); Kräkning (G3/4: 14,3%)	Förstoppning (G3/4: 1,0 %); Gastrointestinal smärta (G3/4: 1,0%) Esofagit/dysfagit/odynofagi (G3/4: 0,7%)
Hud och subkutan vävnad	Alopeci (G3/4: 4,0%)	Utslag/klåda (G3/4: 0,7%); Nagelförändringar (G3/4: 0,7%); Hudexfoliering (G3/4: 0%)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Letargi (G3/4: 19,0%); Feber (G3/4: 2,3%); Vätskeretention (svår/livshotande: 1%)	

Tabell över utvalda biverkningar vid adenocarcinom i magsäcken för TAXOTERE 75 mg/m² i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil

Blodet och lymfsystemet

Febril neutropeni och neutropena infektioner förekom hos 17,2 respektive 13,5 % av patienterna oberoende av G-CSF användning. G-CSF användes som sekundär profylax för 19,3% av patienterna (10,7% av cyklerna). Febril neutropeni och neutropena infektioner förekom hos 12,1 respektive 3,4% av patienterna när de erhöll profylaktisk G-CSF, hos 15,6 respektive 12,9% av patienterna som inte erhöll profylaktisk G-CSF (se avsnitt 4.2).

Tabell över biverkningar vid huvud- halscancer för TAXOTERE 75 mg/m² i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil

- Induktionsbehandling med cytostatika följt av radioterapi (TAX 323)

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektion (G3/4: 6,3%); Neutropen infektion		
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)		Cancersmärta (G3/4:0,6%)	
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G3/4: 76,3%); Anemi (G3/4: 9,2%); Trombocytopeni (G3/4: 5,2%)	Febril neutropeni	
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktioner (inga allvarliga)	
Metabolism och nutrition	Anorexi (G3/4: 0,6%)		
Centrala och perifera nervsystemet	Dysgeusi/Parosmi; Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 0,6%)	Yrsel	
Ögon		Ökat tårflöde; Konjunktivit	
Öron och balansorgan		Nedsatt hörsel	
Hjärtat:		Hjärtmuskelschemi (3/4):1,7%	Arytmi (G3/4: 0,6%)
Blodkär		Venösa sjukdomar (G3/4: 0,6%)	
Magtarmkanalen	Illamående (G3/4: 0,6%); Stomatit (G3/4: 4,4%); Diarré (G3/4: 2,9%); Kräkning (G3/4: 0,6%)	Förstoppning; Esofagit/dysfagit/odynofagi (G3/4: 0,6 %); Gastrointestinal smärta; Dyspepsi; Gastrointestinal blödning (G3/4: 0,6%)	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci (G3/4: 10,9%)	Utslag/klåda; Torr hud; Hudexfoliering (G3/4: 0,6%)	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi (G3/4: 0,6%)	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Letargi (G3/4: 3,4%); Pyrexia (G3/4: 0,6%); Vätskeretention; Ödem		
Undersökningar		Viktökning	

- Induktionsbehandling med cytostatika följt av kemoradioterapi (TAX 324)

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektion (G3/4: 3,6%);	Neutropen infektion	
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)		Cancersmärta (G3/4:1,2%)	
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G3/4: 83,5%); Anemi (G3/4: 12,4%); Trombocytopeni (G3/4: 4,0%) Febril neutropeni		
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktioner
Metabolism och nutrition	Anorexi (G3/4: 12,0%)		
Centrala och perifera nervsystemet	Dysgeusi/Parosmi (G3/4: 0,4%); Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 1,2%);	Yrsel (G3/4: 2,0%); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0,4%)	
Ögon		Ökat tårflöde	Konjunktivit
Öron och balansorgan	Nedsatt hörsel (G3/4: 1,2%)		
Hjärtat		Arytmi (G3/4: 2,0%)	Hjärtmuskelischemi
Blodkärl			Venösa sjukdomar
Magtarmkanalen	Illamående (G3/4: 13,9%); Stomatit (G3/4: 20,7%); Kräkning (G3/4: 8,4%) Diarré (G3/4: 6,8%); Esofagit/dysfagit/odynofagi (G3/4: 12,0%); Förstoppning (G3/4: 0,4%);	Dyspepsi (G3/4: 0,8%); Gastrointestinal smärta (G3/4: 1,2%); Gastrointestinal blödning (G3/4: 0,4%)	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci (G3/4: 4,0%); Utslag/klåda	Torr hud; Deskvamation	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi (G3/4: 0,4%)	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Letargi (G3/4: 4,0%); Pyrexia (G3/4: 3,6%); Vätskeretention (G3/4: 1,2%); Ödem (G3/4: 1,2%)		
Undersökningar	Viktninskning		Viktökning

Erfarenheter efter marknadsföring:

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)

Sekundära primära maligniteter (ingen känd frekvens), inklusive non-Hodgkins-lymfom, har rapporterats i samband med docetaxel vid användning i kombination med andra cancerbehandlingar som är kända för att vara associerade med sekundära primära maligniteter. Akut myeloid leukemi och myelodysplastiskt syndrom har rapporterats (frekvens mindre vanlig) i pivotala kliniska studier i bröstcancer med TAC-regim.

Blodet och lymfsystemet

Benmärgssuppression och andra hematologiska biverkningar har rapporterats. Disseminerad intravaskulär koagulation (DIC), ofta i samband med sepsis eller multiorgansvikt har rapporterats.

Immunsystemet

Fall av anafylaktisk chock, i vissa fall dödlig har rapporterats.

Överkänslighetsreaktioner (ingen känd frekvens) har rapporterats med docetaxel hos patienter som tidigare upplevde överkänslighetsreaktioner mot paklitaxel.

Centrala och perifera nervsystemet

Sällsynta fall av krampanfall eller övergående medvetandeförlust har observerats vid administrering av docetaxel. Dessa reaktioner uppträder ibland under infusion av läkemedlet.

Ögon

Mycket sällsynta fall av övergående synrubbningar (blix, blinkljus, skotom) har rapporterats, vanligtvis uppträdande under infusion av läkemedlet och i samband med överkänslighetsreaktioner. Dessa synrubbningar var reversibla vid avbrytande av infusionen.

Sällsynta fall av ökat tårflöde med eller utan konjunktivit har rapporterats, liksom fall av tårkanalstenos, vilket lett till besvär med alltför stora tår mängder. Fall av cystiskt makulaödem (CMO) har rapporterats hos patienter som behandlats med docetaxel.

Öron och balansorgan

Sällsynta fall av ototoxicitet, hörselsjukdomar och/eller hörselnedsättning har rapporterats.

Hjärtat

Sällsynta fall av myokardinfarkt har rapporterats.

Ventrikulär arytm i inklusive ventrikulär takykardi (frekvens ej känd), ibland dödlig, har rapporterats hos patienter som behandlats med docetaxel i kombinationsbehandling med doxorubicin, 5-fluorouracil och/eller cyklofosamid.

Blodkär l

Venösa tromboemboliska händelser har rapporterats i sällsynta fall.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

ARDS («Acute Respiratory Distress Syndrome») och fall av interstitiell pneumoni/pneumonit, interstitiell lungsjukdom, lungfibros och andningssvikt, ibland dödlig, har rapporterats i sällsynta fall. Sällsynta fall av strålningsorsakad pneumonit har rapporterats hos patienter som erhållit samtidig strålbehandling.

Magtarmkanalen

Sällsynta fall av enterokolit, inkluderande kolit, ischemisk kolit och neutropen enterokolit har rapporterats med potentiellt dödlig utgång som följd (ingen känd frekvens).

Sällsynta fall av dehydrering har rapporterats till följd av gastrointestinala besvär såsom enterokolit och gastrointestinal perforation.

Sällsynta fall av tarmvred och intestinal obstruktion har rapporterats.

Lever och gallvägar

Mycket sällsynta fall av hepatit, ibland med dödlig utgång främst hos patienter som redan har störningar i leverfunktionen, har rapporterats.

Hud och subkutan vävnad

Fall av kutan lupus erythematosus, bullösa utslag som erythema multiforme och allvarliga hudbiverkningar såsom Stevens-Johnsons syndrom (SJS), Toxisk Epidermal Nekrolys (TEN) och Akut Generaliserad Exantematös Pustulos (AGEP) har rapporterats vid behandling med docetaxel. Sklerodermiliknande förändringar som ofta föregås av perifera lymfödem har rapporterats vid behandling med docetaxel. Fall av permanent alopeci (ingen känd frekvens) har rapporterats.

Njurar och urinvägar

Nedsatt njurfunktion och njursvikt har rapporterats. I cirka 20% av dessa fall fanns inga riskfaktorer för akut njursvikt såsom samtidiga nefrotoxiska läkemedel och gastrointestinala tillstånd.

Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället

Återuppträdande av lokal reaktion s.k. «radiation recall phenomenon» har rapporterats i sällsynta fall. Återuppträdande av hudreaktion vid ställe för tidigare extravasation efter infusion av docetaxel på nytt administreringsställe, så kallad «injection site recall reaction», har rapporterats (frekvens ej känd). Vätskeretentionen har inte åtföljts av akuta episoder av oliguri eller hypotoni. Dehydrering och lungödem har rapporterats i sällsynta fall.

Metabolism och nutrition

Fall av elektrolytobalans har rapporterats. Fall av hyponatremi har rapporterats, främst i samband med dehydrering, kräkningar och pneumoni. Hypokalemi, hypomagnesemi och hypokalcemi observerades vanligtvis i samband med gastrointestinal påverkan och i synnerhet vid diarré. Tumörlyssyndrom, med potentiellt dödlig utgång, har rapporterats (ingen känd frekvens).

Muskuloskeletala störningar

Myosit har rapporterats med docetaxel (ingen känd frekvens).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V*](#).

4.9 Överdoser

Ett fåtal fall av överdosering har rapporterats. Det finns ingen känd antidot mot överdosering av docetaxel. I händelse av överdosering skall patienten övervakas vid specialistklinik och vitalfunktionerna noggrant monitoreras. I händelse av överdosering kan en ökning av biverkningar förväntas. De huvudsakliga förväntade komplikationerna vid överdosering utgörs av benmärgssuppression, perifer neurotoxicitet och mukositet. Vid fall av överdos bör patienten behandlas med G-CSF. Övriga lämpliga symptomatiska åtgärder vidtas vid behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Taxaner, ATC-kod: L01CD02

Verkningsmekanism

Docetaxel är ett anticancer-medel som verkar genom att underlätta sammansättningen av tubulin till stabila mikrotubuli samt genom att hämma depolymerisationen, vilket leder till en uttalad minskning

av fritt tubulin. Bindningen av docetaxel till mikrotubuli ändrar inte antalet protofilament i mikrotubuli.

Docetaxel har *in vitro* visats förstöra det mikrotubulära nätverk som är grundläggande för viktiga cellulära processer vid såväl mitos som i interfasa.

Farmakodynamisk effekt

Docetaxel befanns vara cytotoxiskt *in vitro* mot olika murina och humana tumörcellinjer samt mot nyexciderade humana tumörceller i klonogena assays. Docetaxel uppnår höga intracellulära koncentrationer och finns kvar i cellerna under lång tid. Dessutom har docetaxel befunnits vara aktivt i flera, men inte alla, cellinjer som överuttrycker det s.k. p-glykoproteinet vilket kodas av den s.k. multidrogresistensgenen. *In vivo* är docetaxel oberoende av dosschema och har ett brett spektrum av antitumöraktivitet mot avancerade murina och humana tumörtransplantat.

Klinisk effekt och säkerhet

Bröstcancer

TAXOTERE i kombination med doxorubicin och cyklofosamid: adjuvant behandling

Patienter med operabel nodpositiv bröstcancer (TAX 316)

Data från en öppen randomiserad multicenterstudie stödjer användning av docetaxel för adjuvant behandling av patienter med operabel nodpositiv bröstcancer och KPS \geq 80%, mellan 18 och 70 år. Efter stratifiering i enlighet med antalet positiva lymfnoder (1-3, 4+), randomiserades 1491 patienter att behandlas med antingen docetaxel 75 mg/m² administrerat 1 timme efter doxorubicin 50 mg/m² och cyklofosamid 500 mg/m² (TAC-armen) eller doxorubicin 50 mg/m² följt av fluorouracil 500 mg/m² och cyklofosamid 500 mg/m² (FAC-armen). Båda behandlingarna administrerades var tredje vecka i 6 cykler. Docetaxel administrerades som en 1-timmes infusion, övriga läkemedel gavs som intravenös bolusdos dag ett. G-CSF administrerades som en sekundär profylax till patienter som fick svår neutropeni (febril neutropeni, förlängd neutropeni eller infektion). Patienter i TAC-armen behandlades med antibiotika profylaktiskt, 500 mg ciprofloxacin peroralt två gånger dagligen i 10 dagar med start dag 5 i varje cykel eller motsvarande. I båda armarna, efter den sista cykeln i kemoterapi, behandlades patienter som hade positiva östrogen- och/eller progesteronreceptorer med 20 mg tamoxifen dagligen i upp till 5 år. Adjuvant strålningsterapi förskrevs i enlighet med de gällande riktlinjerna hos deltagande institutioner. Strålningsterapi förskrevs till 69% av patienterna som behandlades med TAC och till 72% av patienterna som behandlades med FAC. Två interimanalyser och en final analys gjordes. Den första interimanalysen var planerad 3 år efter det datum då halva studiepopulationen var rekryterad. Den andra interimanalysen gjordes efter att totalt 400 fall av sjukdomsfri överlevnad (DFS) hade registrerats vilket gav en median uppföljningstid på 55 månader. Den finala analysen gjordes när alla patienter nått sitt 10-årsuppföljningsbesök (såvida de inte haft någon DFS-händelse eller hade följts upp tidigare). Sjukdomsfri överlevnad (DFS) var den primära effektendpunkten och total överlevnad (OS) var den sekundära effektendpunkten.

En final analys genomfördes med en aktuell median uppföljningstid på 96 månader. En signifikant längre sjukdomsfri överlevnad demonstrerades för TAC-armen jämfört med FAC-armen. Incidensen av återfall vid 10 år var reducerad hos patienter som behandlades med TAC jämfört med de patienter som behandlades med FAC (39% mot 34%) d v s en absolut riskreduktion med 6% (p = 0,0043). Total överlevnad vid 10 år var också signifikant ökad med TAC jämfört med FAC (76% mot 69%) d v s en absolut reduktion för risk att dö med 7% (p = 0,002). Eftersom fördelen som observerats hos patienter med 4+noder inte var statistiskt signifikant vad gäller sjukdomsfri överlevnad (DFS) och total överlevnad (OS) är det positiva nytta/risk-förhållandet för TAC-behandlade patienter med 4+noder inte fullt påvisat vid den finala analysen.

Som helhet visade studieresultatet på ett positivt nytta/risk förhållande för TAC jämfört med FAC.

Undergrupper av TAC-behandlade patienter analyserades med avseende på prospektivt definierat viktiga prognostiska faktorer:

Patientundergrupp	Antalet Patienter	Sjukdomsfri överlevnad			Total överlevnad		
		Hazard ratio*	95% CI	p =	Hazard ratio*	95% CI	p =
Antalet positiva noder							
Total	745	0,780	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

* ett hazard ratio på mindre än 1 antyder att TAC är associerat med en längre sjukdomsfri överlevnad och total överlevnad jämfört med FAC

Patienter med operabel nodnegativ bröstcancer som bedöms lämpliga att erhålla kemoterapi (GEICAM 9805)

Data från en öppen randomiserad multicenterstudie stöder användningen av Taxotere vid adjuvant behandling hos patienter med operabel nodnegativ bröstcancer och som är kandidater för kemoterapi. 1060 patienter randomiserades till att erhålla antingen Taxotere 75 mg/m² administrerat 1 timme efter doxorubicin 50 mg/m² och cyklofosamid 500 mg/m² (539 patienter i TAC-armen) eller doxorubicin 50 mg/m² följt av fluorouracil 500 mg/m² och cyklofosamid 500 mg/m² (521 patienter i FAC-armen) som adjuvant behandling vid operabel nodnegativ bröstcancer hos patienter med hög återfallsrisk enl. 1998 St. Gallen-kriterier (tumörstorlek >2 cm och/eller negativ ER och PR och/eller hög histologisk/nukleär grad (grad 2 till 3) och/eller ålder <35 år). Båda regimerna administrerades var tredje vecka i 6 cykler. Taxotere administrerades som en 1-timmes infusion, alla övriga läkemedel gavs intravenöst på dag 1 var tredje vecka. Primär profylaktisk G-CSF blev obligatorisk i TAC-armen efter att 230 patienter randomiserats. Förekomsten av grad 4 neutropeni, febril neutropeni och neutropena infektioner minskade hos patienter som erhöll primär G-CSF profylax (se avsnitt 4.8). I båda armarna, efter den sista kemoterapicykeln, erhöll patienter med ER och/eller PgR + tumörer, tamoxifen 20 mg en gång dagligen i upp till 5 år. Adjuvant strålbehandling administrerades enligt lokala riktlinjer vid de deltagande institutionerna och gavs till 57,3% av patienterna som fick TAC och 51,2% av patienterna som fick FAC.

En primär analys och en uppdaterad analys utfördes. Den primära analysen gjordes när alla patienter hade en uppföljning på mer än 5 år (median uppföljningstid på 77 månader). Den uppdaterade analysen utfördes då alla patienter nått sitt 10-års uppföljningsbesök (median uppföljningstid på 10 år och 5 månader) om de inte hade en sjukdomsfri överlevnad eller om kontakten förlorades med patienten före uppföljningsbesöket. Sjukdomsfri överlevnad (DFS) var det primära effektmåttet och total överlevnad (OS) var det sekundära effektmåttet.

Efter en medianuppföljningstid på 77 månader visades signifikant längre sjukdomsfri överlevnad för TAC-armen jämfört med FAC-armen. TAC-behandlade patienter hade en 32%-ig minskning av återfallsrisken jämfört med de som behandlades med FAC (hazard ratio = 0,68; 95% CI (0,49-0,93); p = 0,01). Vid median uppföljningstid på 10 år och 5 månader, visade patienter behandlade i TAC-armen en 16,5%-ig reduktion av risken för återfall jämfört med de som behandlades med FAC (riskkvot = 0,84, 95% CI (0,65-1,08), p = 0,1646). Data från sjukdomsfri överlevnad var inte statistiskt signifikant, men var fortfarande förknippad med en positiv utveckling till förmån för TAC.

Mediantiden för uppföljning var 77 månader, total överlevnad var även längre i TAC-armen, i vilken TAC-behandlade patienter hade en 24%-ig minskning av risken att dö jämfört med FAC (hazard ratio = 0,76; 95% CI(0,46-1,26); p = 0,29). Fördelningen av total överlevnad skiljde sig dock inte signifikant åt mellan de två grupperna.

När TAC-behandlade patienter uppnått median uppföljningstid på 10 år och 5 månader var risken för dödsfall sänkt med 9% jämfört med FAC-behandlade patienter (riskkvot = 0,91, 95% CI (0,63-1,32)). Överlevnaden var 93,7% i TAC-armen och 91,4% i FAC-armen vid tidpunkten för 8-års uppföljning och 91,3% i TAC-armen och 89% i FAC-armen vid tidpunkterna för 10-års uppföljning.

Det positiva nytta-risk-förhållandet för TAC jämfört med FAC var oförändrad.

Vid primär analys (median uppföljningstid på 77 månader) analyserades undergrupper av TAC-behandlade patienter med avseende på prospektivt definierade viktiga prognostiska faktorer (se nedanstående tabell):

Analys av undergrupper - Adjuvant behandling hos patienter med nodnegativ bröstcancer (studie)
 (“Intent-to-Treat”-analys)

Patientundergrupp	Antal patienter i TAC-gruppen	Sjukdomsfri överlevnad	
		Hazard ratio*	95% CI
Totalt	539	0,68	0,49-0,93
Ålderskategori 1			
<50 år	260	0,67	0,43-1,05
≥50 år	279	0,67	0,43-1,05
Ålderskategori 2			
<35 år	42	0,31	0,11-0,89
≥35 år	497	0,73	0,52-1,01
Hormonreceptor-status			
Negativ	195	0,7	0,45-1,1
Positiv	344	0,62	0,4-0,97
Tumörstorlek			
≤2 cm	285	0,69	0,43-1,1
>2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Histologisk grad			
Grad 1 (inkluderar icke-bedömd grad)	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			
Premenopausal	285	0,64	0,40-1
Postmenopausal	254	0,72	0,47-1,12

*en hazard ratio (TAC/FAC) på mindre än 1 tyder på att TAC kan associeras med en längre sjukdomsfri överlevnad jämfört med FAC.

Undersökande analyser av undergrupper avseende sjukdomsfri överlevnad hos patienter som uppfyller 2009 St. Gallen kemoterapikriterier – (ITT population) utfördes och presenteras här nedan

	TAC	FAC	Hazard ratio (TAC/FAC)	
Undergrupper	(n=539)	(n=521)	(95% CI)	p-värde
Uppfyller relativ indikation för 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 och cyklofosfamid

FAC = 5-fluorouracil, doxorubicin och cyklofosfamid

CI = konfidensintervall; ER = östrogenreceptor

ER = östrogenreceptor

PR = progesteronreceptor

^a ER/PR-negativ eller Grad 3 eller tumörstorlek >5 cm

Vid beräkning av hazard ratio användes "Cox proportional hazard model" med behandlingsgrupper som faktor.

TAXOTERE som monoterapi

Två randomiserade jämförande fas III studier har genomförts på patienter med metastaserad bröstcancer med terapivikt på behandling baserad på alkylerande medel (326 patienter) eller antracyclin (392 patienter). Rekommenderad dos och behandlingsregim (100 mg/m² docetaxel var tredje vecka) användes.

Hos patienter med terapivikt på efter behandling baserad på alkylerande medel jämfördes docetaxel med doxorubicin (75 mg/m² var tredje vecka). Utan att påverka överlevnadstid (15 månader för docetaxel jämfört med 14 månader för doxorubicin, $p = 0,38$) eller tid till progression (27 veckor för docetaxel jämfört med 23 veckor för doxorubicin, $p = 0,54$), var responsfrekvens högre (52% jämfört med 37%, $p = 0,01$) och tid till respons kortare (12 veckor jämfört med 23 veckor, $p = 0,007$) för docetaxel. Tre docetaxel-patienter (2%) avbröt behandlingen på grund av vätskeretention, medan 15 doxorubicin-patienter (9%) avbröt behandlingen på grund av hjärttoxicitet (tre fall av dödlig kronisk hjärtinsufficiens).

Hos patienter med terapivikt på efter behandling baserad på antracyclin jämfördes docetaxel med kombinationen mitomycin C och vinblastin (12 mg/m² var sjätte vecka respektive 6 mg/m² var tredje vecka). Behandling med docetaxel gav en högre responsfrekvens (33% jämfört med 12%, $p < 0,0001$), en förlängd tid till progression (19 veckor jämfört med 11 veckor, $p = 0,0004$) och en förlängd överlevnadstid (11 månader jämfört med 9 månader, $p = 0,01$).

Under dessa två fas III studier var docetaxels säkerhetsprofil i överensstämmelse med den som sågs i fas II studierna (se avsnitt 4.8).

En öppen randomiserad multicenterstudie fas III har genomförts med docetaxel som monoterapi jämfört mot paklitaxel för behandling av avancerad bröstcancer hos patienter vars tidigare cytostatikabehandling bör ha inkluderat ett antracyclinpreparat. Totalt 449 patienter randomiserades till att få antingen docetaxel som monoterapi 100 mg/m² som en 1-timmars infusion eller paklitaxel 175 mg/m² som en 3-timmars infusion. Båda behandlingsregimerna administrerades var tredje vecka. Utan att påverka primär "endpoint" eller "overall response rate" (32% jämfört med 25%, $p = 0,10$), förlängde docetaxel mediantiden till progression (24,6 veckor jämfört med 15,6 veckor, $p < 0,01$) och median överlevnad (15,3 månader jämfört med 12,7 månader, $p = 0,03$). Fler grad 3/4 biverkningar observerades för docetaxel som monoterapi (55,4%) jämfört med paklitaxel (23,0%).

TAXOTERE i kombination med doxorubicin

En stor randomiserad fas III-studie, inkluderande 429 tidigare obehandlade patienter med metastaserande sjukdom, har genomförts med doxorubicin (50 mg/m²) i kombination med docetaxel (75 mg/m²) (AT-arm) jämfört med doxorubicin (60 mg/m²) i kombination med cyklofosfamid (600 mg/m²) (AC-arm). Båda behandlingarna gavs dag 1 var tredje vecka.

- Tiden till progression (TTP) var signifikant längre för AT-armen jämfört med AC-armen, $p = 0,0138$. Median TTP var 37,3 veckor (95% CI: 33,4 - 42,1) för AT-armen och 31,9 veckor (95% CI: 27,4 - 36,0) för AC-armen.
- Overall response rate (ORR) var signifikant högre för AT-armen jämfört med AC-armen, $p = 0,009$. ORR var 59,3% (95% CI: 52,8 - 65,9) för AT-armen jämfört med 46,5% (95% CI: 39,8 - 53,2) för AC-armen.

I denna studie visade AT-armen en högre incidens av uttalad neutropeni (90% mot 68,6%), febril neutropeni (33,3% mot 10%), infektion (8% mot 2,4%) diarré (7,5% mot 1,4%), asteni (8,5% mot 2,4%) och smärta (2,8% mot 0%) jämfört med AC-armen. Å andra sidan visade AC-armen en högre incidens av uttalad anemi (15,8% mot 8,5%) än AT-armen samt en högre incidens av allvarlig

hjärttoxicitet: hjärtsvikt (3,8% mot 2,8%), absolut LVEF sänkning $\geq 20\%$ (13,1% mot 6,1%), absolut LVEF sänkning $\geq 30\%$ (6,2% mot 1,1%). Behandlingsrelaterad död inträffade i AT-armen för 1 patient (hjärtsvikt) och i AC-armen dog 4 patienter (1 patient till följd av septisk chock och 3 till följd av hjärtsvikt).

Livskvalitet utvärderat med hjälp av EORTC frågeformulär var jämförbart och stabilt i både armarna under behandling samt uppföljning.

TAXOTERE i kombination med trastuzumab

Docetaxel i kombination med trastuzumab har studerats för behandling av patienter med metastaserad bröstcancer vilkas tumörer överuttrycker HER2 och som tidigare inte fått kemoterapi mot metastaserad sjukdom. 186 patienter randomiserades för behandling med docetaxel (100 mg/m²) med eller utan trastuzumab; 60% av patienterna behandlades innan med antracyklinbaserad adjuvant kemoterapi. Docetaxel plus trastuzumab var effektivt hos patienterna oavsett om de hade erhållit adjuvant antracyklinbehandling eller ej. Den huvudsakliga testmetoden för att bestämma HER2-positivitet i den pivotala studien var immunohistokemi (IHC). En minoritet av patienterna testades med fluorescens *in-situ* hybridisering (FISH). I den här studien hade 87% av patienterna en sjukdom som var IHC3+ och 95% av de inkluderade patienterna som var IHC3+ och/eller FISH-positiva. Resultat på effekt sammanfattas i följande tabell:

Parameter	Docetaxel plus trastuzumab ¹	Docetaxel ¹
	n = 92	n = 94
Svarsfrekvens (95% CI)	61% (50-71)	34% (24-25)
Median varaktighet av respons (månader) (95% CI)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
Median TTP (månader) 95% CI)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Median överlevnad (månader) (95% CI)	30,5 ² (26,8-ne)	22,1 ² (17,6-28,9)

TTP=tid till progression, "ne" indikerar att ett värde ej kunnat beräknas eller uppnås.

¹Komplett analysset (intent-to-treat)

²Beräknad medianöverlevnad

TAXOTERE i kombination med capecitabin

Data från en multicenter, randomiserad, kontrollerad fas III-studie stödjer användningen av docetaxel i kombination med capecitabin för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer som sviktat på cytostatikabehandling, inklusive ett antracyklinpreparat. I denna kliniska studie randomiserades 255 patienter till behandling med docetaxel (75 mg/m² som en intravenös infusion under en timme var tredje vecka) och capecitabin (1250 mg/m² 2 gånger dagligen i två veckor följt av en veckas viloperiod). 256 patienter randomiserades till behandling enbart med docetaxel (100 mg/m² som en intravenös infusion under en timme var tredje vecka). Överlevnaden var längre i den grupp som erhållit kombinationen docetaxel + capecitabin (p = 0,0126). Medianöverlevnaden var 442 dagar (docetaxel + capecitabin) jämfört med 352 dagar (docetaxel enbart). De totala objektiva respons-frekvenserna i den totala randomiserade populationen (bedömning av prövare) var 41,6% (docetaxel + capecitabin) jämfört med 29,7% (enbart docetaxel); p = 0,0058. Tiden till progression var längre i den grupp som erhållit kombinationen docetaxel + capecitabin (p < 0,0001). Mediantiden till progression var 186 dagar (docetaxel + capecitabin) jämfört med 128 dagar (docetaxel enbart).

Icke-småcellig lungcancer

Patienter som tidigare behandlats med cytostatika med eller utan strålbehandling

I en fas III-studie på tidigare behandlade patienter var tid till progress (12,3 veckor jämfört med 7 veckor) och totalöverlevnad signifikant längre för docetaxel 75 mg/m² jämfört med bästa understödjande behandling. Överlevnadstid efter 1 år var också signifikant längre i docetaxelgruppen (40%) jämfört med bästa understödjande behandling (16%). Det förekom mindre användning av morfinanalgetika ($p < 0,01$), icke-morfinanalgetika ($p < 0,01$), annan sjukdomsrelaterad medicinering ($p = 0,06$) och strålbehandling ($p < 0,01$) hos patienter som behandlats med docetaxel 75 mg/m² jämfört med de som erhållit bästa understödjande behandling.

Overall response rate var 6,8% hos evaluerbara patienter och median för responsduration var 26,1 veckor.

TAXOTERE i kombination med platinamedel hos patienter som tidigare inte behandlats med kemoterapi

I en fas III-studie randomiserades 1218 patienter med icke resektabel stadium IIIB eller IV icke-småcellig lungcancer, med KPS 70% eller högre och som ej behandlats med cytostatika för denna sjukdom, till antingen docetaxel (T) 75 mg/m² som en en-timmes infusion omedelbart följt av cisplatin (Cis) 75 mg/m² under 30-60 minuter var tredje vecka (TCis), docetaxel 75 mg/m² som en entimmes infusion i kombination med karboplatin (AUC 6 mg/ml.min) under 30-60 minuter var tredje vecka eller vinorelbin (V) 25 mg/m² administrerat under 6-10 minuter dag 1, 8, 15, 22 följt av cisplatin 100 mg/m² administrerat dag 1 upprepat var fjärde vecka (VCis).

Överlevnadsdata, mediantid till progression och responsfrekvens för två av studiens armar illustreras i följande tabell:

	TCis n = 408	VCis n = 404	Statistisk analys
Överlevnad (primär end-point): Medianöverlevnad (månader)	11,3	10,1	Hazard ratio: 1,222 [97,2% CI: 0,937; 1,342]*
1-års överlevnad (%)	46	41	Skillnad i behandling: 5,4% [95% CI: -1,1; 12,0]
2-års överlevnad (%)	21	14	Skillnad i behandling: 6,2% [95% CI: 0,2; 12,3]
Mediantid till progression (veckor):	22,0	23,0	Hazard ratio: 1,032 [95% CI: 0,876; 1,216]
Total responsfrekvens (%):	31,6	24,5	Skillnad i behandling: 7,1% [95% CI: 0,7; 13,5]

*: Korrigerad för multipeljämförelser och rättad för stratifieringsfaktorer (sjukdomsstadium och region för behandling) baserat på utvärderad patientpopulation.

Sekundära end-points inkluderade smärtförändring, global skattning av livskvalitet (QoL) genom EuroQoL-5D (EQ5D), Lung Cancer Symptom Scale (LCSS) och förändringar i Karnosky performance status. Resultat från dessa end-points stödde resultaten från analysen av den primära end-pointen.

För kombinationen docetaxel och karboplatin kunde varken jämförbar eller non-inferior effekt bevisas jämfört med referensbehandlingen kombination VCis.

Prostatacancer

Metastaserande kastrationsresistent prostatacancer

Säkerheten och effekten av docetaxel i kombination med prednison eller prednisolon hos patienter med metastaserande kastrationsresistent prostatacancer utvärderades i en randomiserad multicenter fas III studie (TAX327). Totalt 1006 patienter med KPS \geq 60 randomiserades till följande behandlingsgrupper:

- Docetaxel 75 mg/m² var tredje vecka i 10 cykler.
- Docetaxel 30 mg/m² varje vecka under de 5 första veckorna i en 6 veckors-cykel i 5 cykler.
- Mitoxantron 12 mg/m² var tredje vecka i 10 cykler.

Alla 3 kurer administrerades kontinuerligt i kombination med 5 mg prednison eller prednisolon två gånger dagligen.

Patienter som erhöll docetaxel var tredje vecka visade en signifikant längre total överlevnad jämfört med de som behandlades med mitoxantron. Ökningen i överlevnad som noterades i den veckovisa docetaxelarmen var inte statistiskt signifikant jämfört med mitoxantron-kontrollarmen. Endpoints för effekt för docetaxel-armarna jämfört med kontrollarmen sammanfattas i följande tabell:

Endpoint	Docetaxel var tredje vecka	Docetaxel varje vecka	Mitoxantron var tredje vecka
Antalet patienter	335	334	337
Överlevnad i median (månader)	18,9	17,4	16,5
95% CI	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
Hazard ratio	0,761	0,912	--
95% CI	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
p-värde [†] *	0,0094	0,3624	--
Antalet patienter	291	282	300
PSA** svarsfrekvens (%)	45,4	47,9	31,7
95% CI	(39,5-51,3)	(41,9-53,9)	(26,4-37,3)
p-värde*	0,0005	<0,0001	--
Antalet patienter	153	154	157
Smärta svarsfrekvens (%)	34,6	31,2	21,7
95% CI	(27,1-42,7)	(24,0-39,1)	(15,5-28,9)
p-värde*	0,0107	0,0798	--
Antalet patienter	141	134	137
Tumör svarsfrekvens (%)	12,1	8,2	6,6
95% CI	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
p-värde*	0,1112	0,5853	--

[†] Log rank test (stratifierad)

*Tröskel för statistisk signifikans = 0,0175

**PSA: prostataspecifikt antigen

Docetaxel varje vecka visade en något bättre säkerhetsprofil än docetaxel var 3:e vecka. Hos vissa patienter är det möjligt en fördel att dosera docetaxel varje vecka.

Inga statistiska skillnader observerades mellan behandlingsgrupperna med avseende på livskvalitet.

Metastaserande hormonkänslig prostatacancer

STAMPEDE-studien

Säkerheten och effekten av docetaxel som administrerats samtidigt med standardbehandling (ADT) till patienter med högrisk lokalt avancerad eller metastaserande hormonkänslig prostatacancer utvärderades i en randomiserad multicenter-flerarms-flerstegsstudie (MAMS) med en sömlös fas II/III-design (STAMPEDE - MRC PR08). Totalt 1776 manliga patienter tilldelades behandlingsarmarna av intresse:

- Standardbehandling + docetaxel 75 mg/m², administrerat var tredje vecka under sex behandlingscykler
- Endast standardbehandling

Docetaxelregimen administrerades kontinuerligt i kombination med prednison eller prednisolon 5 mg två gånger dagligen.

Bland de 1776 randomiserade patienterna hade 1086 (61%) metastaserad sjukdom, 362 randomiserades till docetaxel i kombination med standardbehandling, 724 fick endast standardbehandling.

Bland patienterna med metastaserande prostatacancer var medianöverlevnaden signifikant längre i docetaxel-behandlingsgrupperna än i gruppen med endast standardbehandling, med en 19 månader längre medianöverlevnad med tillägg av docetaxel till standardbehandling (HR = 0,76; 95 % CI = 0,62–0,92, p = 0,005).

Resultat i effekt för patienter med metastaserande prostatacancer i docetaxelarmen kontra kontrollarmen sammanfattas i följande tabell:

Resultat i effekt av docetaxel i kombination med prednison eller prednisolon och standardbehandling vid behandling av patienter med metastaserande hormon känslig prostatacancer (STAMPEDE)

Endpoint	Docetaxel + standardbehandling	Endast standardbehandling
Antal patienter med metastaserande prostatacancer	362	724
Medianöverlevnad (månader)	62	43
95% CI	51-73	40-48
Justerad hazard ratio	0,76	
95% CI	(0,62–0,92)	
p-värde ^a	0,005	
Händelsefri överlevnad ^b		
Median (månader)	20,4	12
95% CI	16,8-25,2	9,6–12
Justerad hazard ratio	0,66	
95% CI	(0,57–0,76)	
p-värde ^a	< 0,001	

^ap-värde beräknat utifrån sannolikhetsförhållandetestet och justerat för alla stratifieringsfaktorer (utom centra och planerad hormonterapi) och stratifierat per försöksperiod

^bHändelsefri överlevnad: tid från randomisering till första evidens på minst ett av: biokemiskt fel (definierat som en ökning av PSA på 50% över inom-24-veckors-nivån och över 4 ng/ml som bekräftats genom omprovtagning eller behandling); progression antingen lokalt, i lymfkörtlar eller i avlägsna metastaser; skelettrelaterad händelse; eller död i prostatacancer.

CHAARTED-studien

Säkerheten och effekten av docetaxel som administrerades i början av androgen deprivationsterapi (ADT) till patienter med metastaserande hormon känslig prostatacancer utvärderades i en randomiserad fas III-multicenterstudie (CHAARTED). Totalt 790 manliga patienter tilldelades två behandlingsgrupper.

- ADT + docetaxel 75 mg/m² i början av ADT, administreras var tredje vecka under sex behandlingscykler
- Enbart ADT

Den övergripande medianöverlevnaden var signifikant längre i docetaxel-behandlingsgruppen än i gruppen med enbart ADT, med en 13,6 månader längre medianöverlevnad med tillsats av docetaxel till ADT (riskförhållande (HR) = 0,61; 95% konfidensintervall (CI) = 0,47-0,80, p = 0,0003).

Resultat i effekt av docetaxelarmen kontra kontrollarmen sammanfattas i följande tabell:

Effekt av docetaxel och ADT vid behandling av patienter med metastaserande hormonkänslig prostatacancer (CHAARTED)

Endpoint	Docetaxel +ADT	Enbart ADT
Antal patienter	397	393
Medianöverlevnad (månader)		
Samtliga patienter	57,6	44,0
95% CI	49,1-72,8	34,4-49,1
Justerad hazard ratio	0,61	--
95% CI	(0,47-0,80)	--
p-värde ^a	0,0003	--
Progressionsfri överlevnad		
Median (månader)	19,8	11,6
95% CI	16,7-22,8	10,8-14,3
Justerad hazard ratio	0,60	--
95% CI	0,51-0,72	--
p-värde*	P<0,0001	--
PSA-svar** efter 6 månader – N(%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p-värde ^a	<0,0001	--
PSA-svar** efter 12 månader – N(%)	110 (27,7)	66 (16,8)
p-värde ^a	<0,0001	--
Tid till kastrationsresistent cancer ^b		
Median (månader)	20,2	11,7
95% CI	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Justerad hazard ratio	0,61	--
95% CI	(0,51-0,72)	--
p-värde ^a	<0,0001	--
Tid till klinisk progression ^c		
Median (månader)	33,0	19,8
95% CI	(27,3-41,2)	(17,9-22,8)
Justerad hazard ratio	0,61	--
95% CI	(0,50-0,75)	--
p-värde ^a *	<0,0001	--

^aTid-till-händelsevariabler: Stratifierat log-rank-test.

Svarsfrekvensvariabler: Fishers Exakta test

*p-värde för beskrivande syfte.

** PSA-svar: Prostataspecifikt antigenrespons: PSA-nivå <0,2 ng/ml uppmätt under två på varandra följande mätningar med minst 4 veckors mellanrum.

^bTid till kastrationsresistent cancer = tid från randomisering till PSA-progression eller klinisk progression (det vill säga ökade symptomatiska benmetastaser, progression per svarsutvärderingskriterier i fasta tumörer (RECIST) kriterier eller klinisk försämring på grund av cancer enligt undersökarens bedömning), beroende på vilket som inträffade först.

^cTid till klinisk progression = tid från randomisering till klinisk progression (det vill säga ökade symptomatiska benmetastaser, progression per svarsutvärderingskriterier i fasta tumörer (RECIST) kriterier klinisk försämring på grund av cancer enligt undersökarens bedömning).

Magsäckscancer av adenocarcinomtyp

En multicenter, öppen, randomiserad studie genomfördes för att utvärdera säkerheten och effektiviteten av docetaxel för behandling av patienter med metastaserande adenocarcinom i ventrikeln, inklusive adenocarcinom i den gastroesofagala övergången, vilken inte behandlats med cytostatika för metastaserande sjukdom tidigare. Totalt behandlades 445 patienter med KPS > 70 med antingen docetaxel (T) (75 mg/m² dag 1) i kombination med cisplatin (C) (75 mg/m² dag 1) och 5-fluorouracil (F) (750 mg/m² per dag under 5 dagar) eller cisplatin (C) (100 mg/m² dag 1) och 5-fluorouracil (F) (1000 mg/m² per dag under 5 dagar). Behandlingscykelns längd var 3 veckor för

TCF armen och 4 veckor för CF armen. Medianantalet cykler som administrerades per patient var 6 (med en spridning på 1-16) för TCF armen jämfört med 4 (med en spridning på 1-12) för CF armen. Tid till progression (TTP) var primär end-point. Risken för progression reducerades med 32,1% och associerades med en signifikant längre TTP ($p = 0,0004$) med fördel för TCF armen. Totalöverlevnaden var också signifikant längre ($p = 0,0201$) med fördel för TCF armen med en minskning av mortalitetsrisken med 22,7%. Effekt resultaten summeras i tabellen nedan:

Effekt av docetaxel vid behandling av patienter med magsäckscancer av adenocarcinomtyp

Endpoint	TCF n = 221	CF n = 224
Median TTP (månader) (95% CI)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Hazard ratio (95% CI) *p-värde	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	
Median överlevnad (månader) (95% CI)	9,2 (8,38-10,58)	8,6 (7,16-9,46)
2-års uppskattning (%)	18,4	8,8
Hazard ratio (95% CI) *p-värde	1,293 (1,041-1,606) 0,0201	
Total responsfrekvens (Komplett remission + partiell remission) (CR+PR) (%)	36,7	25,4
p-värde	0,0106	
Sjukdomsprogress (%)	16,7	25,9

*Icke-stratifierat logrank test

Subgrupps analyser över ålder, kön och ras visade konsekvent fördel för TCF armen jämfört med CF armen.

En uppdaterad överlevnadsanalys som genomfördes med en median uppföljningstid på 41,6 månader visade inte längre någon statistisk signifikant skillnad, dock alltid med fördel för TCF regimen och visade att fördelen med TCF jämfört med CF tydligt kan observeras mellan 18-30 månaders uppföljning.

Resultatet av studier på livskvalitet och kliniska vinster indikerar generellt konsekvent förbättring i TCF armen. Patienter som behandlats med TCF behövde längre tid för att nå 5% definitiv försämring av global hälsostatus i QLQ-C30 frågeformuläret ($p = 0,0121$) och en längre tid till definitiv försämring av Karnofsky prestationsförmåga ($p = 0,0088$) jämfört med patienter som behandlats med CF.

Huvud- och halscancer

- Induktionsbehandling med cytostatika följt av radioterapi (TAX323)
Säkerheten och effekten av docetaxel vid induktionsbehandling av patienter med avancerad skivepitelcancer i huvud-halsregionen utvärderades i en fas III, multicenter, öppen, randomiserad studie (TAX323). I denna studie randomiserades 358 patienter med inoperabel lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud-halsregionen med WHO utförande status 0 eller 1 till en av de två behandlingsarmarna. Patienter i docetaxelarmen erhöll docetaxel (T) 75 mg/m² följt av cisplatin (P) 75 mg/m² följt av 5-fluorouracil (F) 750 mg/m² dagligen som en kontinuerlig infusion i 5 dagar. Denna regim administrerades var tredje vecka i 4 cykler varvid i alla fall minsta respons ($\geq 25\%$ reduktion i uppmätt tvådimensionell tumörstorlek) observerades efter 2 cykler. Vid slutet av cytostatikabehandling, med ett minsta intervall om 4 veckor och ett maximalt intervall om 7 veckor, erhöll patienter vars sjukdom inte var progredierande radioterapi (RT) enligt lokala behandlingsrekommendationer i 7 veckor. Patienter i den jämförande armen erhöll cisplatin (P) 100 mg/m² följt av 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m² dagligen i 5 dagar. Denna regim administrerades var tredje vecka i 4 cykler varvid i alla fall minsta respons ($\geq 25\%$ reduktion i uppmätt tvådimensionell tumörstorlek) observerades efter 2 cykler. Vid slutet av cytostatikabehandling, med ett minsta intervall om 4 veckor och ett maximalt intervall om 7 veckor, erhöll patienter vars sjukdom inte var progredierande

radioterapi (RT) enligt lokala behandlingsrekommendationer i 7 veckor (PF/RT). Lokalregionala behandlingar med strålning gavs antingen med konventionellt fraktioneringsmönster (1,8-2,0 Gy en gång dagligen, 5 dagar i veckan i en total dos av 66 till 70 Gy), eller i en accelererad/hyperfraktionerad strålningsregim (två gånger dagligen, med ett minimalt interfraktionsintervall på 6 timmar, 5 dagar i veckan). Totalt 70 Gy rekommenderades i accelererade regimer och 74 Gy för hyperfraktionerade behandlingsscheman. Kirurgiskt avlägsnande var tillåtet efter cytostatika, före eller efter radioterapi. Patienter i TPF behandlingsarmen erhöll antibiotika som profylax med 500 mg ciprofloxacin givet peroralt två gånger dagligen i 10 dagar med början på dag 5 av varje cykel, eller motsvarande. Den primära endpointen, progressionsfri överlevnad (PFS), var signifikant längre i TPF behandlingsarmen jämfört med PF behandlingsarmen, $p = 0,0042$ (median PFS: 11,4 jämfört med 8,3 månader) med en total median uppföljningstid på 33,7 månader. Median total överlevnad var också signifikant längre i TPF behandlingsarmen jämfört med PF behandlingsarmen (median OS: 18,6 jämfört med 14,5 månader) med en 28% riskreduktion av mortalitet, $p = 0,0128$. Resultat på effekt presenteras i tabell nedan:

Effekt av docetaxel i induktionsbehandling av patienter med lokal inoperabel avancerad skivepitelcancer i huvud-halsregionen (intent-to-treat analys)

Endpoint	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Median progressionsfri överlevnad (månader) (95% CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Justerad hazard ratio (95% CI)	0,70 (0,55-0,89)	
*p-värde	0,0042	
Median överlevnad (månader) (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- värde	0,0128	
Bästa totalt svar på kemoterapi (%) (95% CI)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
***p- värde	0,006	
Bästa totalt svar på studiebehandling [kemoterapi +/- radioterapi] (%) (95% CI)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
***p- värde	0,006	
Median varaktighet på respons av kemoterapi ± radioterapi (månader) (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- värde	0,0457	

Hazard ratio mindre än 1 innebär fördel för docetaxel + cisplatin + 5-FU

*Cox-modell (justering för primärtumör, kliniskt stadium T och N samt PSWHO)

**Log-ranktest

***Chitvåtest

Livskvalitetsparametrar

Patienter som behandlades med TPF fick signifikant förbättrat globalt hälsoreultat jämfört med de som behandlats med PF ($p = 0,01$, enligt EORTC QLQ-C30 skalan).

Kliniska fördelsparametrar

Prestationsstatusskalan, för huvud och hals (PSS-HN) sub-skala designad att mäta språkförståelse, förmåga att äta offentligt, normalitet av diet, var signifikant till fördel för TPF jämfört med PF. Mediantid till första försämringen av WHO utförande status var signifikant längre i TPF behandlingsarmen jämfört med PF. Smärtintensitetsskalan förbättrades under behandling i båda grupperna vilket indikerar adekvat smärtbehandling.

- Induktionsbehandling med cytostatika följt av kemoradioterapi (TAX324)

Säkerheten och effekten av docetaxel vid induktionsbehandling av patienter med lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud-halsregionen utvärderades i en fas III, multicenter, öppen, randomiserad studie (TAX323). I denna studie randomiserades 501 patienter med lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud-halsregionen med WHO utförande status 0 eller 1 till en av de två behandlingsarmarna.

Studiepopulationen bestod av patienter med kirurgiskt icke resektabel sjukdom, patienter med låg sannolikhet att botas med kirurgi och patienter med möjlighet till organpreservation. Effekt- och säkerhetsutvärderingen inriktades endast på överlevnadsendpoints och framgången med organbevarande togs inte upp formellt. Patienter i docetaxelarmen erhöll docetaxel (T) 75 mg/m² som intravenös infusion dag 1 följt av cisplatin (P) 100 mg/m² administrerat som en 30-minuters till 3-timmars intravenös infusion, följt av kontinuerlig intravenös infusion med 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m²/dag från dag 1 till dag 4. Cyklerna upprepades var tredje vecka i 3 cykler. Alla patienter vars sjukdom inte progredierade erhöll kemoradioterapi enligt protokollet (TPF/CRT). Patienter i den jämförande armen erhöll cisplatin (P) 100 mg/m² som en 30-minuters till 3-timmars intravenös infusion dag 1 följt av den kontinuerliga intravenösa infusionen med 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m²/dag från dag 1 till dag 5. Cyklerna upprepades var tredje vecka i 3 cykler. Alla patienter som inte hade progressiv sjukdom erhöll kemoradioterapi enligt protokollet (TPF/CRT).

Patienter i båda behandlingsarmarna erhöll kemoradioterapi i 7 veckor efter induktionscytostatikabehandling med minsta intervall på 3 veckor och inte senare än 8 veckor efter start av den senaste cykeln (dag 22 till dag 56 av senaste cykeln). Under radioterapi gavs carboplatin (AUC 1,5) varje vecka som en 1-timmars intravenös infusion, maximalt 7 doser. Strålning gavs med en fraktion dagligen (2 Gy en gång dagligen, 5 dagar i veckan i 7 veckor i en total dos av 70-72 Gy). Kirurgi i det primära sjukdomsområdet och/eller hals kan övervägas när som helst efter avslutad kemoradioterapi. Alla patienter i docetaxelarmen av studien erhöll antibiotika som profylax. Den primära effekt endpointen i denna studie, total överlevnad, var signifikant längre (log-rank test, $p = 0,0058$) med docetaxelregimen jämfört med PF (median OS: 70,6 jämfört med 30,1 månader), med en 30% riskreduktion av mortalitet jämfört med PF (hazard ratio (HR) = 0,70, 95% konfidensintervall (CI) = 0,54-0,90) med en total median follow up tid på 41,9 månader. Sekundär endpoint, PFS, visade en 29% riskreduktion av progression eller död och en 22 månaders förbättring i median PFS (35,5 månader för TPF och 13,1 för PF). Detta var också statistiskt signifikant med en HR på 0,71; 95% CI 0,56-0,90; log-rank test $p = 0,004$. Resultat av effekt presenteras i tabell nedan:

Effekt av docetaxel i induktionsbehandling av patienter med lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud-halsregionen (intent-to-treat analys)

Endpoint	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Median total överlevnad (månader) (95% CI)	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
Hazard ratio: (95% CI) *p-värde	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Median PFS (månader) (95% CI)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6 - 20,2)
Hazard ratio: (95% CI) **p-värde	0,71 (0,56 – 0,90) 0,004	
Bästa totalt svar (CR + PR) på kemoterapi (%) (95% CI) ***p-värde	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
	0,070	
Bästa totalt svar (CR + PR) på studiebehandling [kemoterapi +/- radioterapi] (%) (95% CI) ***p-värde	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
	0,209	

Hazard ratio mindre än 1 innebär fördel docetaxel + cisplatin + fluorouracil

*ojusterat log-rank test

**ojusterat log-rank test, inte justerat för multipla jämförelser

***Chitvåtest, inte justerat för multipla jämförelser

NA-ej relevant

Pediatrik population

Den Europeiska läkemedelsmyndigheten har bortsett från kravet att insända resultat från studier med Taxotere hos alla undergrupper av barn vid bröstcancer, icke-småcellig lungcancer, prostatacancer, magsäckscancer och huvud-halscancer som inte inkluderar typ II och III lågt differentierad nasofaryngeal cancer (se avsnitt 4.2 för information om användning hos barn).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Docetaxels farmakokinetik har utvärderats i fas-I-studier på cancerpatienter efter tillförsel av 20-115 mg/m². Den farmakokinetiska profilen för docetaxel är oberoende av dos och kan beskrivas med en farmakokinetisk tre-kompartiment modell med halveringstider för α -, β - och γ - (terminala) fasen på 4 minuter, 36 minuter respektive mellan 11,1 timmar och 17,5 timmar vid mätning under upp till 24 timmar. I en ytterligare studie som bedömde farmakokinetiken för docetaxel på patienter vid liknande doser (75–100 mg/m²) men över ett längre tidsintervall (över 22 dagar) sågs en längre genomsnittlig terminal eliminationshalveringstid på mellan 91 och 120 timmar. Den sena fasen beror delvis på en relativt långsam återdistribution av docetaxel från perifera kompartiment.

Distribution

Efter administrering av en dos av 100 mg/m² under en en-timmes infusion erhöles en maximal plasmakoncentration av 3,7 μ g/ml med ett motsvarande AUC-värde på 4,6 h. μ g/ml. Medelvärden för totalkroppsclearance och för distributionsvolym vid steady state var 21 liter/timme/m² respektive

113 liter. Variabiliteten mellan patienter avseende total kropps clearance var ca 50%. Docetaxels proteinbindningsgrad är mer än 95%.

Elimination

En studie med ^{14}C -märkt docetaxel har genomförts på tre cancerpatienter. Docetaxel eliminerades både i urin och i faeces efter cytokrom P450-medierad oxidativ metabolism av tert-butyl-estergruppen. Inom sju dagar utsöndras via urin och via faeces ca 6% respektive ca 75% av den administrerade radioaktiviteten. Ca 80% av radioaktiviteten som återfinns i faeces utsöndras under de första 48 timmarna i form av en huvudmetabolit samt tre andra metaboliter och mycket små mängder av oförändrat läkemedel. Metaboliterna är inaktiva.

Särskilda populationer

Ålder och kön

En populationsfarmakokinetisk analys har genomförts med docetaxel på 577 patienter. De farmakokinetiska parametrarna som kunde beräknas med hjälp av modellen låg mycket nära de värden som erhållits från fas-I-studier. Docetaxels farmakokinetik ändras inte av patientens ålder eller kön.

Nedsatt leverfunktion

Hos ett litet antal patienter ($n = 23$) med klinisk-kemiska data som pekar på lätt till måttlig leverfunktionsnedsättning (ASAT, ALAT $\geq 1,5$ gånger övre normalvärdesgränsen associerat med alkaliska fosfataser $\geq 2,5$ gånger övre normalvärdesgränsen), var totalclearance sänkt med i medeltal 27% (se avsnitt 4.2).

Vätskeretention

Docetaxel clearance var inte förändrat hos patienter med mild till måttlig vätskeretention. Inga data finns tillgängliga för patienter med svår vätskeretention.

Kombinationsbehandling

Doxorubicin

Docetaxel påverkar inte clearance av doxorubicin och plasmanivåerna av doxorubicinol (en doxorubicinmetabolit) när preparaten ges i kombination. Farmakokinetiken för docetaxel, doxorubicin och cyklofosamid påverkades inte vid samtidig administrering.

Capecitabin

Fas I studier för utvärdering av effekten av capecitabin på docetaxels farmakokinetik eller omvänt visade ingen effekt av capecitabin på docetaxels farmakokinetik (C_{\max} och AUC) och ingen effekt av docetaxel på capecitabins huvudmetabolit 5-DFURs farmakokinetik.

Cisplatin

Clearance av docetaxel vid kombinationsbehandling med cisplatin liknade den clearance som observerats vid monoterapi. Den farmakokinetiska profilen för cisplatin vid administration strax efter docetaxel infusion liknade den profil som observerats med cisplatin i monoterapi.

Cisplatin och 5-fluorouracil

Den kombinerade administrationen av docetaxel, cisplatin och 5-fluorouracil hos 12 patienter med solida tumörer påverkade inte farmakokinetiken för varje enskilt läkemedel.

Prednison and dexametason

Effekten av prednison på docetaxels farmakokinetik vid samtidig standardpremedicinering med dexametason har studerats hos 42 patienter.

Prednison

Ingen effekt av prednison har observerats på docetaxels farmakokinetik.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Karcinogeniciteten hos docetaxel har inte studerats.

Docetaxel har visat sig vara genotoxisk genom en aneugen mekanism *in vitro* i mikrokärntest och i kromosomaberrationstest i CHO-K1-celler och *in vivo* i mikrokärntest på mus men uppvisar inte mutagenicitet i Ames test eller i CHO/HGPRT genmutationsassay. Resultaten överensstämmer med den farmakologiska aktiviteten hos docetaxel.

Biverkningar på testis observerade vid toxicitetsstudier på gnagare antyder att docetaxel kan skada fertiliteten hos män.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Injektionsflaska med koncentrat:
Polysorbat 80
Citronsyra

Injektionsflaska med spädningsvätska:
Etanol (95%)
Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

- 2 år
- Infusionskoncentrat 10 mg docetaxel/ml: TAXOTERE infusionskoncentrat 10 mg docetaxel/ml bör användas omedelbart efter beredning. Emellertid har kemisk-fysikalisk stabilitet demonstrerats för denna lösning i 8 timmar vid förvaring i rumstemperatur (vid högst 25°C) eller mellan +2°C och +8°C.
- Infusionslösning: infusionslösningen skall användas inom 4 timmar i rumstemperatur (vid högst 25°C).

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst +25°C och minst +2°C.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
För förvaringsanvisningar för utspädd produkt, se avsnitt 6.3

6.5 Förpackningstyp och innehåll

En blisterförpackning innehåller:

- en injektionsflaska för engångsbruk med koncentrat till infusionsvätska lösning och
- en injektionsflaska för engångsbruk med spädningsvätska.

Injektionsflaskor med TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning:

7 ml genomskinlig flaska av typ 1 glas med en grön «flip-off»-kapsyl.

Denna injektionsflaska innehåller 0,5 ml av en 40 mg/ml lösning av docetaxel i polysorbat 80 (fyllnadsvolym: 24,4 mg/0,61 ml). Denna volym har fastställts under utvecklingen av TAXOTERE för att kompensera för förluster vid beredning av infusionskoncentratet som uppkommer på grund av skumbildning, vidhäftning på glasflaskans väggar samt viss »död volym». Denna överfyllnad säkerställer att man efter spädning med hela innehållet i medföljande flaska med spädningsvätska för TAXOTERE erhåller en minsta volym på 2 ml infusionskoncentrat innehållande 10 mg/ml docetaxel vilket motsvarar 20 mg/0,5 ml docetaxel, i enlighet med märkningen på etiketten.

Injektionsflaska med spädningsvätska:

7 ml genomskinlig flaska av typ 1 glas med en genomskinlig, ofärgad «flip-off»-kapsyl.

Injektionsflaskan med spädningsvätska innehåller 1,5 ml av en 13% (w/w) lösning av etanol (95%) i vatten för injektionsvätskor (fyllnadsvolym: 1,98 ml). Tillförsel av hela innehållet i flaskan med spädningsvätska till flaskan med TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrat till infusionsvätska säkerställer att infusionskoncentratet får en koncentration av 10 mg/ml docetaxel.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

TAXOTERE är ett cytotoxiskt läkemedel mot cancer och liksom för andra potentiellt toxiska föreningar skall försiktighet iakttas när TAXOTERE-lösningar bereds och hanteras. Användning av handskar rekommenderas.

Om TAXOTERE infusionskoncentrat eller infusionslösning kommer i kontakt med huden, tvätta omedelbart noggrant med tvål och vatten. Om TAXOTERE infusionskoncentrat eller infusionslösning kommer i kontakt med slemhinnor, skölj omedelbart och noggrant med rikliga mängder vatten.

Förberedelse för intravenös administrering

a) Beredning av TAXOTERE infusionskoncentrat (10 mg docetaxel per ml):

Om injektionsflaskorna förvarats i kylskåp, tag ut det antal TAXOTERE-förpackningar som behövs ur kylskåpet och låt stå i rumstemperatur (vid högst 25°C) i 5 minuter.

Drag, med hjälp av en spruta, aseptiskt upp hela innehållet i en flaska med spädningsvätska för TAXOTERE genom att delvis tippa upp och ned på flaskan.

Injicera hela innehållet i sprutan i motsvarande injektionsflaska med TAXOTERE.

Tag bort sprutan och nålen och blanda manuellt genom att vända flaskan från sida till sida ett antal gånger i åtminstone 45 sekunder. Skaka inte.

Låt flaskan stå i rumstemperatur (vid högst 25°C) i 5 minuter och kontrollera sedan att lösningen är homogen och klar (skum är normalt också efter 5 minuter på grund av innehållet av polysorbat 80 i beredningen).

TAXOTERE infusionskoncentrat 10 mg docetaxel/ml bör användas omedelbart efter beredning. Emellertid har kemisk-fysikalisk stabilitet demonstrerats för denna lösning i 8 timmar vid förvaring i rumstemperatur (vid högst 25°C) eller mellan +2°C och +8°C.

b) Beredning av infusionslösning

Mer än en flaska med TAXOTERE infusionskoncentrat 10 mg docetaxel/ml kan behövas för att få ut önskad dos för en patient. Baserat på den dos, uttryckt i mg, som krävs för den aktuella patienten, dras motsvarande volym av infusionskoncentratet 10 mg docetaxel/ml aseptiskt upp, från det antal flaskor som behövs, i en graderad spruta. T.ex. motsvarar en dos av 140 mg docetaxel 14 ml utspätt infusionskoncentrat.

Den volym infusionskoncentrat 10 mg docetaxel/ml som behövs injiceras i en 250 ml infusionspåse eller flaska innehållande antingen glukos 5% eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) infusionsvätska, lösning.

Om en större dos än 200 mg docetaxel krävs används en större volym infusionsvätska så att en koncentration av 0,74 mg docetaxel/ml inte överskrids.

Blanda infusionslösningen genom att rotera infusionspåsen eller flaskan för hand.

TAXOTERE infusionslösning skall användas inom 4 timmar och administreras aseptiskt, intravenöst som en en-timmes infusion, i rumstemperatur (vid högst 25°C) och under normala ljusförhållanden.

Liksom med alla parenterala produkter skall TAXOTERE infusionskoncentrat och infusionslösning inspekteras visuellt innan de används. Lösningar som innehåller fällning skall kasseras.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/95/002/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 27 november 1995

Datum för förnyat godkännande: 24 januari 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

TAXOTERE 80/2 ml mg koncentrat och vätska till infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska för engångsbruk med TAXOTERE 80 mg/2ml koncentrat innehåller docetaxel (som trihydrat) motsvarande 80 mg docetaxel (vattenfritt). Den viskösa lösningen innehåller 40 mg/ml docetaxel (vattenfritt).

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje injektionsflaska för engångsbruk med spädningsvätska innehåller 13% (w/w) etanol (95% v/v) i vatten för injektionsvätskor (932 mg av etanol 95% v/v).

Den fullständiga förteckningen över hjälpämnen finns i avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat och vätska till infusionsvätska, lösning.

Koncentratet är en klar viskös, gul till gulbrun lösning.
Spädningsvätskan är en ofärgad lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Bröstcancer

TAXOTERE i kombination med doxorubicin och cyklofosfamid är indicerat för adjuvant behandling av patienter med:

- operabel nodpositiv bröstcancer.
- operabel nodnegativ bröstcancer

För patienter med operabel nodnegativ bröstcancer, ska adjuvant behandling begränsas till de patienter som enl. internationellt etablerade kriterier bedöms som lämpliga att erhålla kemoterapi för primär behandling av tidig bröstcancer (se avsnitt 5.1).

TAXOTERE i kombination med doxorubicin är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer som tidigare inte behandlats med cytostatika för denna sjukdom.

TAXOTERE monoterapi är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer efter svikt på tidigare cytostatikabehandling. Cytostatikabehandlingen bör ha inkluderat ett antracyclin eller ett alkylterande medel.

TAXOTERE i kombination med trastuzumab är indicerat för behandling av patienter med metastaserad bröstcancer vilkas tumörer överuttrycker HER2 och som inte tidigare fått kemoterapi mot metastaserad sjukdom.

TAXOTERE i kombination med capecitabin är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer efter svikt på cytostatikabehandling. Tidigare terapi bör ha inkluderat ett antracyclinpreparat.

Icke-småcellig lungcancer

TAXOTERE är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer, efter behandlingssvikt på tidigare kemoterapi.

TAXOTERE i kombination med cisplatin är indicerat för behandling av patienter med icke resektabel, lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer som tidigare ej behandlats med cytostatika för denna sjukdom.

Prostatacancer

TAXOTERE i kombination med prednison eller prednisolon är indicerat för behandling av patienter med metastaserande kastrationsresistent prostatacancer.

TAXOTERE i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT), med eller utan prednison eller prednisolon, är indicerat för behandling av patienter med metastaserande hormonkänslig prostatacancer.

Magsäckscancer av adenocarcinomtyp

TAXOTERE i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil är indicerat för behandling av patienter med metastaserande adenocarcinom i ventrikeln, inklusive adenocarcinom i den gastroesofagala övergången, vilken inte behandlats med cytostatika för metastaserande sjukdom tidigare.

Huvud- och halscancer

TAXOTERE i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil är indicerat för induktionsbehandling av patienter med lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud- halsregionen.

4.2 Dosering och administreringsätt

Användningen av docetaxel bör begränsas till enheter specialiserade på behandling med cytostatika och bör endast administreras under överinseende av legitimerad läkare med särskild erfarenhet av kemoterapi hos cancerpatienter (se avsnitt 6.6).

Dosering

För bröstcancer, icke-småcellig lung-, magsäcks-, och huvud- halscancer, kan premedicinering i form av en peroral kortikosteroid, såsom dexametason 16 mg per dag (t ex 8 mg två gånger dagligen) i 3 dagar med början en dag före administrering av docetaxel användas om ej kontraindicerat (se avsnitt 4.4).

För metastaserande kastrationsresistent prostatacancer, är den rekommenderade premedicineringen, vid samtidig administrering av prednison eller prednisolon, 8 mg peroralt dexametason 12 timmar, 3 timmar och 1 timme före infusionen av docetaxel (se avsnitt 4.4).

För metastaserande hormonkänslig prostatacancer, är den rekommenderade premedicineringen, oavsett samtidig administrering av prednison eller prednisolon, 8 mg peroral dexametason 12 timmar, 3 timmar och 1 timme före infusionen av docetaxel (se avsnitt 4.4).

G-CSF kan ges profylaktiskt för att minska risken för hematologiska toxiciteter.

Docetaxel ges som infusion under en timme var tredje vecka.

Bröstcancer

För adjuvant behandling av operabel nodpositiv och nodnegativ bröstcancer är den rekommenderade dosen av docetaxel 75 mg/m² administrerat 1 timme efter doxorubicin 50 mg/m² och cyklofosamid 500 mg/m² var tredje vecka i 6 cykler (TAC regim) (se Dosjustering under behandling). För behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer är den rekommenderade dosen av docetaxel monoterapi 100 mg/m². I första linjens behandling ges 75 mg/m² docetaxel i kombination med doxorubicin (50 mg/m²).

I kombination med trastuzumab är den rekommenderade dosen av docetaxel 100 mg/m² var tredje vecka, med trastuzumab som administreras varje vecka. I den pivotala studien gavs den första infusionen av docetaxel dagen efter den första dosen av trastuzumab. De följande doserna av docetaxel gavs omedelbart efter slutförd infusion av trastuzumab, om den förgående dosen av trastuzumab tolererades väl. För dosering och administrering av trastuzumab, se produktresumén.

I kombination med capecitabin är den rekommenderade dosen av docetaxel 75 mg/m² var tredje vecka, kombinerat med capecitabin i dosen 1250 mg/m² två gånger dagligen (inom 30 minuter efter måltid) i två veckor följt av en veckas viloperiod. För beräkning av capecitabin dos baserad på kroppsytan, se produktresumé för capecitabin.

Icke-småcellig lungcancer

För patienter som tidigare ej fått kemoterapi och behandlas mot icke-småcellig lungcancer är den rekommenderade doseringen 75 mg/m² docetaxel omedelbart följt av 75 mg/m² cisplatin under 30-60 minuter. Vid behandling efter svikt på tidigare platinabaserad kemoterapi är den rekommenderade dosen 75 mg/m² som monoterapi.

Prostatacancer

Metastaserande kastrationsresistent prostatacancer

Den rekommenderade dosen är 75 mg/m² docetaxel. Administrering av 5 mg prednison eller prednisolon peroralt två gånger dagligen sker fortlöpande (se avsnitt 5.1).

Metastaserande hormonkänslig prostatacancer

Den rekommenderade dosen är 75 mg/m² docetaxel var tredje vecka i sex behandlingsomgångar. Administrering av 5 mg prednison eller prednisolon peroralt två gånger dagligen kan ske fortlöpande.

Magsäckscancer av adenocarcinomtyp

Den rekommenderade dosen är 75 mg/m² docetaxel givet som en en-timmes infusion, följt av cisplatin 75 mg/m², som en 1-3 timmars infusion (båda endast dag 1) följt av 5-fluorouracil 750 mg/m² dagligen givet som en 24-timmars kontinuerlig infusion under 5 dagar som startar efter cisplatin infusionen. Behandlingen upprepas var tredje vecka. Patienter måste premedicineras med antiemetika och lämplig hydrering före cisplatin infusion. G-CSF bör ges profylaktiskt för att minska risken för hematologisk toxicitet (se även Dosjustering under behandling).

Huvud- och halscancer

Patienter måste premedicineras med antiemetika och lämplig hydrering (före och efter administrering av cisplatin). G-CSF bör ges profylaktiskt för att minska risken för hematologisk toxicitet. Antibiotika gavs profylaktiskt till alla patienter i docetaxel-armen i TAX 323 och TAX 324 studierna.

- Induktionsbehandling med cytostatika följt av radioterapi (TAX 323)
Vid induktionsbehandling av inoperabel lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud- och halsregionen, rekommenderas dosen 75 mg/m² docetaxel givet som en en-timmes infusion, följt av cisplatin 75 mg/m², som en en-timmes infusion dag ett, följt av 5-fluorouracil 750 mg/m² givet som en kontinuerlig infusion under 5 dagar. Denna behandlingsregim administreras var 3:e vecka i 4 cykler. Efter behandling med cytostatika bör patienterna behandlas med radioterapi.
- Induktionsbehandling med cytostatika följt av kemoradioterapi (TAX 324)
Vid induktionsbehandling av lokalt avancerad (icke resektabel, låg sannolikhet för kirurgisk bot, organsparande syfte) skivepitelcancer i huvud- och halsregionen, rekommenderas dosen

75 mg/m² docetaxel givet som en en-timmes infusion, följt av cisplatin 100 mg/m², som en 30-minuters till 3-timmars infusion dag ett, följt av 5-fluorouracil 1000 mg/m² givet som en kontinuerlig infusion från dag 1 till dag 4. Denna behandlingsregim administreras var 3:e vecka i 3 cykler. Efter behandling med cytostatika bör patienterna behandlas med kemoradioterapi.

För dosjusteringar av cisplatin och 5-fluorouracil, se motsvarande produktresuméer.

Dosjustering under behandling

Allmänt

Docetaxel skall ges när antalet neutrofila granulocyter är $\geq 1,5 \times 10^9/l$.

Reducerad dos skall ges till patienter som får febril neutropeni, neutrofila granulocyter $< 0,5 \times 10^9/l$ i mer än en vecka, svåra eller kumulativa hudreaktioner eller svår perifer neutropati under docetaxel-behandling. Dosen skall då reduceras från 100 mg/m² till 75 mg/m² och/eller från 75 till 60 mg/m².

Om patienten fortsätter att visa dessa reaktioner vid 60 mg/m² skall behandlingen avbrytas.

Adjuvant behandling för bröstcancer

Primär G-CSF profylax bör övervägas till patienter som får adjuvant behandling med docetaxel, doxorubicin och cyklofosamid (TAC) för bröstcancer. För patienter med febril neutropeni och/eller neutropena infektioner, bör en dosreduktion av docetaxel göras till 60 mg/m² för alla påföljande cykler (se avsnitten 4.4 och 4.8). För patienter med stomatit grad 3 eller 4, bör en dosreduktion av docetaxel göras till 60 mg/m².

I kombination med cisplatin

För patienter som initialt får dosen 75 mg/m² docetaxel i kombination med cisplatin och som efter föregående behandling uppvisat trombocytnadir $< 25 \times 10^9/l$ eller hos patienter som får febril neutropeni eller hos patienter med allvarliga icke hematologiska biverkningar skall docetaxeldosen i påföljande cykler reduceras till 65 mg/m². För dosjustering för cisplatin se produktresumé för cisplatin.

I kombination med capecitabin

- För dosjustering av capecitabin, se produktresumé för capecitabin.
- När patienten första gången utvecklar grad 2 toxicitet som består när det är dags för nästa docetaxel/capecitabin behandling, skjut upp behandlingen tills biverkningarna har avtagit till grad 0-1, fortsätt sedan med 100% av den ursprungliga dosen.
- När patienten andra gången utvecklar grad 2 toxicitet eller första gången utvecklar grad 3 toxicitet vid något tillfälle under behandlingscykeln, skjut upp behandlingen tills biverkningarna har avtagit till grad 0-1, återuppta sedan behandlingen med docetaxel i dosen 55 mg/m².
- Vid påföljande utveckling av toxicitet eller utveckling av grad 4 toxicitet, avbryt docetaxel doseringen.

För dosändringar av trastuzumab, se produktresumé för trastuzumab.

I kombination med cisplatin och 5-fluorouracil

Om en episod av febril neutropeni, långdragen neutropeni eller neutropen infektion inträffar trots G-CSF behandling, bör docetaxeldosen reduceras från 75 till 60 mg/m². Vid upprepade episoder av komplicerad neutropeni, bör docetaxeldosen reduceras från 60 till 45 mg/m². Vid trombocytopeni av grad 4 bör docetaxeldosen reduceras från 75 till 60 mg/m². Patienter bör inte behandlas igen med upprepade cykler av docetaxel förrän neutrofiler återhämtat sig till en nivå $> 1\,500$ celler/mm³ och trombocyter återhämtat sig till en nivå $> 100\,000$ celler/mm³. Avsluta behandlingen om dessa toxiciteter blir långvariga. (Se avsnitt 4.4).

Rekommenderad dosjustering för toxicitet hos patienter som behandlas med docetaxel i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil (5-FU):

Toxicitet	Dosjustering
Diarré grad 3	Första episoden: reducera 5-FU med 20%. Andra episoden: reducera docetaxel dosen med 20%.

Diarré grad 4	Första episoden: reducera docetaxel och 5-FU med 20%. Andra episoden: avbryt behandlingen.
Stomatit/mukosit grad 3	Första episoden: reducera 5-FU med 20%. Andra episoden: avsluta endast 5-FU, vid alla upprepade cykler. Tredje episoden: reducera docetaxel dosen med 20%.
Stomatit/mukosit grad 4	Första episoden: avsluta endast 5-FU, vid alla upprepade cykler. Andra episoden: reducera docetaxel dosen med 20%.

För dosändringar av cisplatin och 5-fluorouracil, se motsvarande produktresuméer.

I de huvudsakliga kliniska prövningarna på patienter med lokalt avancerad skivepitelcancer i huvudhalsregionen och som fick komplicerad neutropeni (inklusive förlängd neutropeni, febril neutropeni eller infektion), rekommenderades G-CSF som profylaktisk behandling (t ex dag 6-15) i alla påföljande cykler.

Särskilda patientgrupper:

Patienter med nedsatt leverfunktion

Baserat på farmakokinetiska data med docetaxel 100 mg/m² som monoterapi, är den rekommenderade dosen av docetaxel 75 mg/m² till patienter med både förhöjda transaminaser (ALAT och/eller ASAT) mer än 1,5 gånger den övre normalvärdesgränsen (ULN) och alkaliska fosfataser (ALP) högre än 2,5 gånger övre normalvärdesgränsen (se avsnitt 4.4 och 5.2). Till patienter med serumbilirubin högre än övre normalvärdesgränsen och/eller ALAT och ASAT-värden på mer än 3,5 gånger den övre normalvärdesgränsen samtidigt med alkaliska fosfataser högre än 6 gånger den övre normalvärdesgränsen, kan ingen rekommendation angående dosreduktion ges och docetaxel bör ej användas om inte strikt indikation föreligger.

I kombination med cisplatin och 5-fluorouracil vid behandling av adenocarcinom i ventrikeln exkluderade den kliniska prövningen patienter med ALAT och/eller ASAT > 1,5 x ULN i association med alkaliska fosfataser > 2,5 x ULN, och bilirubin > 1 x ULN; För dessa patienter rekommenderas ingen dosreduktion och docetaxel skall endast användas på strikt indikation. Inga data finns tillgängliga för patienter med nedsatt leverfunktion som behandlats med docetaxel i kombination, vid de övriga indikationerna.

Pediatrisk population

Säkerheten och effekten av Taxotere vid nasofaryngeal cancer hos barn i åldrarna 1 månad upp till 18 år har ännu inte fastställts. Det är inte relevant att använda Taxotere till barn för indikationerna bröstcancer, icke-småcellig lungcancer, prostatacancer, magsäckscancer och huvud-halscancer som inte inkluderar typ II och III lågt differentierad nasofaryngeal cancer.

Äldre

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys föreligger inga särskilda rekommendationer för behandling av äldre.

I kombination med capecitabin rekommenderas en reduktion av startdosen av capecitabin till 75% av beräknad fulldos hos patienter som är 60 år eller äldre (se produktresumé för capecitabin).

Administreringsätt

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Docetaxel skall inte ges till patienter med antal neutrofila granulocyter < 1,5 x 10⁹/l.

Docetaxel skall inte användas hos patienter med grav leverinsufficiens då ingen dokumentation finns tillgänglig. (Se avsnitt 4.2 och 4.4).

Kontraindikationer för andra läkemedel ska beaktas då dessa läkemedel kombineras med docetaxel.

4.4 Varningar och försiktighet

För bröstcancer och icke-småcellig lungcancer kan premedicinering i form av en peroral kortikosteroid såsom dexametason 16 mg per dag (t.ex. 8 mg två gånger dagligen) i 3 dagar med början en dag före administrering av docetaxel, om ej kontraindicerat, minska incidensen och svårighetsgraden av vätskeretention liksom svårighetsgraden av överkänslighetsreaktioner. För prostatacancer är premedicineringen dexametason 8 mg peroralt 12 timmar, 3 timmar och 1 timme före infusion med docetaxel (se avsnitt 4.2).

Hematologi

Neutropeni är den vanligast förekommande biverkan av docetaxel. Nadir för neutrofiler inträffar efter en mediantid på 7 dagar, men detta intervall kan vara kortare hos patienter som tidigare erhållit tung behandling. Täta kontroller av fullständigt blodstatus bör göras på alla patienter som behandlas med docetaxel. Ny behandlingskur skall ges när antalet neutrofila granulocyter återgått till en nivå $\geq 1,5 \times 10^9/l$. (Se avsnitt 4.2).

Hos patienter med uttalad neutropeni ($< 0,5 \times 10^9/l$ under 7 dagar eller mer) under docetaxel-behandling rekommenderas att dosen reduceras under påföljande cykler eller att lämpliga symptomatiska åtgärder vidtas (se avsnitt 4.2).

Hos patienter som behandlats med docetaxel i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil (TCF), har febril neutropeni och neutropen infektion inträffat mer sällan då patienterna erhållit profylaktisk G-CSF. Patienter som behandlas med TCF bör erhålla profylaktisk G-CSF för att minska risken för komplicerad neutropeni (febril neutropeni, förlängd neutropeni eller neutropen infektion). Patienter som erhåller TCF bör övervakas noga, (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Hos patienter som behandlades med docetaxel i kombination med doxorubicin och cyklofosamid (TAC), inträffade febril neutropeni och neutropena infektioner i lägre grad, om patienterna erhöll primär G-CSF profylax. Primär G-CSF profylax bör övervägas till patienter som får adjuvant behandling med TAC för bröstcancer, för att på så sätt minska risken för komplicerad neutropeni (febril neutropeni, förlängd neutropeni eller neutropen infektion). Patienter som erhåller TAC bör övervakas noga (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Gastrointestinala reaktioner

Försiktighet rekommenderas för patienter med neutropeni, vilka särskilt riskerar att utveckla gastrointestinala komplikationer. Även om majoriteten av fallen inträffade under den första eller andra behandlingscykeln i en docetaxelinnehållande behandlingsregim kunde enterokolit utvecklas när som helst och leda till döden redan på insättningsdagen. Patienterna ska noggrant övervakas avseende tidiga manifestationer av allvarlig gastrointestinal toxicitet (se avsnitt 4.2, 4.4 Hematologi och 4.8).

Överkänslighet

Patienter bör övervakas noga avseende överkänslighetsreaktioner, särskilt under den första och andra infusionen. Överkänslighetsreaktioner kan inträffa inom några minuter efter att infusionen av docetaxel påbörjats. Därför bör utrustning för att behandla hypotoni och bronkospasm finnas tillgänglig. Milda överkänslighetsreaktioner såsom rodnad eller lokala hudreaktioner, kräver ej att behandlingen avbryts. Om däremot svåra reaktioner uppträder, såsom svår hypotoni, bronkospasm eller generaliserat utslag/erytem, måste behandlingen med docetaxel avbrytas omedelbart och adekvat terapi inledas. Patienter som har utvecklat svåra överkänslighetsreaktioner bör ej på nytt få docetaxel. Patienter som tidigare har haft en överkänslighetsreaktion mot paklitaxel kan vara i riskzonen för att utveckla överkänslighetsreaktion mot docetaxel, inklusive en mer allvarlig överkänslighetsreaktion. Dessa patienter bör noggrant övervakas vid initiering av docetaxelbehandling

Hud

Lokal hudrodnad på extremiteterna (handflata och fotsula) med ödem följt av avfjällning av huden har observerats. Svåra symptom, såsom hudutslag följt av avfjällning av huden, vilka lett till uppehåll eller avbrott av docetaxelbehandlingen har rapporterats (se avsnitt 4.2).

Allvarliga hudbiverkningar (SCAR) såsom Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) har rapporterats vid docetaxelbehandling. Patienter ska informeras om tecken och symptom på allvarliga hudmanifestationer och noga övervakas. Om tecken och symptom som tyder på dessa reaktioner uppträder bör utsättning av docetaxel övervägas.

Vätskeretention

Patienter med svår vätskeretention såsom pleurautgjutning, perikardiell utgjutning och ascites bör övervakas noga.

Andningspåverkan

Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), interstitiell pneumoni/pneumonit, interstitiell lungsjukdom, lungfibros och respiratorisk svikt har rapporterats och kan associeras med dödlig utgång. Fall med strålningspneumonit har rapporterats hos patienter som fått samtidig radioterapi.

Om nya eller förvärrade pulmonella symptom utvecklas, bör patienter övervakas noga, utredas snabbt och behandlas på lämpligt sätt. Docetaxelterapin rekommenderas att avbrytas tills diagnos ställts. Tidig användning av stödjande vårdåtgärder kan bidra till att förbättra tillståndet. Nyttan med att återuppta behandling med docetaxel måste noga utvärderas.

Patienter med leverinsufficiens

Patienter som behandlas med docetaxel vid en dos av 100 mg/m² som monoterapi och som har transaminaser (ALAT och/eller ASAT) högre än 1,5 gånger den övre normalvärdesgränsen samtidigt med alkaliska fosfataser på mer än 2,5 gånger den övre normalvärdesgränsen, löper högre risk att utveckla svåra biverkningar såsom »toxic deaths» inkluderande sepsis och gastrointestinal blödning vilken kan vara livshotande, febril neutropeni, infektioner, trombocytopeni, stomatit och asteni. Därför är den rekommenderade dosen av docetaxel till patienter med förhöjda levervärden 75 mg/m² och leverfunktionstester bör göras innan behandlingen påbörjas och före varje cykel (se avsnitt 4.2). Till patienter med serumbilirubin högre än normalvärdesgränsen och/eller ASAT/ALAT-värden på mer än 3,5 gånger den övre normalvärdesgränsen som samtidigt har alkaliska fosfataser högre än 6 gånger övre normalvärdesgränsen, kan ingen rekommendation angående dosreduktion ges och docetaxel bör ej användas om inte strikt indikation föreligger.

I den pivotala kliniska prövningen där man kombinerade cisplatin och 5-fluorouracil för behandling av patienter med adenocarcinom i magsäcken, exkluderades patienter med ALAT och/eller ASAT > 1,5 x ULN i kombination med alkaliska fosfataser > 2,5 x ULN, och bilirubin > 1 x ULN; För dessa patienter, kan ingen dosreduktion rekommenderas och docetaxel bör endast användas om strikt indikation föreligger. Inga data finns tillgängliga för patienter med nedsatt leverfunktion som behandlats med docetaxel i kombination, vid de övriga indikationerna.

Patienter med njurinsufficiens

Inga data finns tillgängliga för patienter med gravt nedsatt njurfunktion som behandlats med docetaxel.

Centrala nervsystemet

Utveckling av svår perifer neurotoxicitet kräver dosreduktion (se avsnitt 4.2).

Hjärttoxicitet

Hjärtsvikt har observerats hos patienter som behandlats med docetaxel i kombination med trastuzumab, speciellt efter antracyklinnehållande (doxorubicin eller epirubicin) kemoterapi. Den kan vara måttlig till allvarlig och har varit förenad med dödsfall (se avsnitt 4.8).

Alla patienter som bedöms lämpliga för behandling med docetaxel i kombination med trastuzumab ska genomgå initial hjärtundersökning. Hjärtfunktionen bör kontrolleras ytterligare under behandling (t ex var tredje månad) för att underlätta identifieringen av patienter som utvecklar hjärtsvikt. För mer detaljer, se produktresumé för trastuzumab.

Ventrikulär arytmi inklusive ventrikulär takykardi (ibland dödlig) har rapporterats hos patienter som behandlats med docetaxel i kombinationsbehandlingar med doxorubicin, 5-fluorouracil och/eller cyklofosamid (se avsnitt 4.8). Initial hjärtanalys rekommenderas innan behandlingsstart.

Ögonpåverkan

Cystiskt makulaödem (CMO) har rapporterats hos patienter som behandlats med docetaxel. Patienter med nedsatt syn ska snarast genomgå en noggrann oftalmologisk undersökning. I fall där CMO diagnosticeras ska behandlingen med docetaxel avslutas och lämplig behandling sättas in (se avsnitt 4.8).

Sekundära primära maligniteter

Sekundära primära maligniteter har rapporterats när docetaxel gavs i kombination med cancerbehandlingar som är kända för att vara associerade med sekundära primära maligniteter. Sekundära primära maligniteter (inklusive akut myeloid leukemi, myelodysplastiskt syndrom och non-Hodgkins lymfom) kan inträffa flera månader eller år efter behandling med docetaxel. Patienterna bör övervakas för sekundära primära maligniteter (se avsnitt 4.8).

Tumörlyssyndrom

Tumörlyssyndrom har rapporterats med docetaxel efter den första eller den andra cykeln (se avsnitt 4.8). Patienter med risk för tumörlyssyndrom (t.ex. med nedsatt njurfunktion, hyperuricemi, stor tumörbörda, snabb progression) bör övervakas noggrant. Korrigering av dehydrering och behandling av höga urinsyranivåer rekommenderas innan behandlingen påbörjas.

Övrigt

Fertila kvinnor måste använda preventivmedel under behandlingen och i 2 månader efter att behandlingen med docetaxel har upphört. Män måste använda preventivmedel under behandlingen och i 4 månader efter att behandlingen med docetaxel har upphört (se avsnitt 4.6).

Undvik samtidig behandling med docetaxel och potenta CYP3A4-hämmare (t ex ketokonazol, itrakonazol, klaritromycin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telitromycin och voriconazol) (se avsnitt 4.5).

Ytterligare försiktighetsåtgärder vid adjuvant behandling av bröstcancer

Svåra neutropenier

För patienter som får svåra neutropenier (långvarig neutropeni, febril neutropeni eller infektion) bör profylaktisk G-CSF och dosreduktion övervägas (se avsnitt 4.2).

Gastrointestinala reaktioner

Symtom såsom tidig buksmärta och ömhet, feber, diarré med eller utan neutropeni kan vara tidiga tecken på allvarlig gastrointestinal toxicitet och bör utvärderas och behandlas snarast.

Kronisk hjärtinsufficiens (CHF)

Patienter bör undersökas för symtom av kronisk hjärtinsufficiens under behandling och uppföljningsperiod. Hos patienter behandlade med TAC-regim för lymfkörtelpositiv bröstcancer har risken för kronisk hjärtinsufficiens (CHF) varit högre under det första året efter behandling (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Patienter med 4+ noder

Eftersom fördelen som observerades hos patienter med 4+ noder inte var statistiskt signifikant vad gäller sjukdomsfri överlevnad (DFS) och total överlevnad (OS) är det positiva förhållandet mellan nytta och risk för TAC hos patienter med 4+ noder inte fullt definierat vid den finala analysen (se avsnitt 5.1).

Äldre

Försiktighetsåtgärder vid adjuvant behandling av bröstcancer

Tillgänglig data är begränsad avseende patienter äldre än 70 år och behandling med docetaxel i kombination med doxorubicin och cyklofosamid.

Försiktighetsåtgärder vid behandling av kastrationsresistent prostatacancer

Av de 333 patienter som behandlades med docetaxel var tredje vecka i en prostatacancerstudie, var 209 patienter 65 år eller äldre och 68 patienter äldre än 75 år. Incidensen av relaterade nagelförändringar var $\geq 10\%$ högre hos patienter ≥ 65 år jämfört med yngre patienter som behandlades med docetaxel var tredje vecka. Incidensen av relaterad feber, diarré, anorexi och perifert ödem var $\geq 10\%$ högre hos patienter som var 75 år eller äldre jämfört med patienter yngre än 65 år.

Försiktighetsåtgärder vid behandling av hormonkänslig prostatacancer

Av de 545 patienter som behandlades med docetaxel var tredje vecka i en hormonkänslig prostatacancerstudie (STAMPEDE) var 296 patienter 65 år eller äldre och 48 patienter var 75 år eller äldre. Fler patienter i åldern ≥ 65 år i docetaxelarmen rapporterade överkänslighetsreaktion, neutropeni, anemi, vätskeretention, dyspné och nagelförändringar jämfört med patienter under 65 år. Ingen av dessa frekvensökningar nådde 10% skillnad mot kontrollarmen. Hos patienter som var 75 år eller äldre rapporterades, i jämförelse med yngre patienter, neutropeni, anemi, diarré, dyspné och övre luftvägsinfektioner med en större förekomst (minst 10% högre).

Försiktighetsåtgärder vid behandling av adenocarcinom i magsäcken

Av de 300 (221 patienter i fas III delen och 79 patienter i fas II delen av studien) patienter som behandlades med docetaxel i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil i magsäckscancer studien, var 74 patienter 65 år eller äldre och 4 patienter var 75 år eller äldre. Incidensen av allvarliga biverkningar var högre hos de äldre jämfört med yngre patienter. Incidensen av följande biverkningar (alla grader): letargi, stomatit, neutropena infektioner förekom med en frekvens $\geq 10\%$ högre hos patienter som var 65 år eller äldre jämfört med yngre patienter. Äldre som behandlas med TCF bör övervakas noga.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 13% (w/w) etanol 95% v/v (alkohol), d.v.s. upp till 932 mg etanol 95% v/v per injektionsflaska, vilket motsvarar 23 ml öl eller 9,5 ml vin.

Skadligt för personer som lider av alkoholism.

Ska uppmärksammas av gravida eller ammande kvinnor, barn och högriskgrupper såsom patienter med leversjukdom eller epilepsi.

Hänsyn bör tas till möjliga effekter på det centrala nervsystemet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Mängden alkohol i detta läkemedel kan påverka effekten av andra läkemedel.

In vitro studier har visat att metabolismen av docetaxel kan modifieras vid samtidig administrering av medel som inducerar, hämmar eller metaboliseras via (och sålunda kan hämma enzymet kompetitivt) cytokrom P450-3A, såsom ciklosporin, ketokonazol och erytromycin. Försiktighet skall därför iakttas vid samtidig behandling med docetaxel och dessa läkemedel, då det finns en potentiell risk för interaktion av betydelse.

Vid kombination med CYP3A4-hämmare, kan förekomsten av docetaxelrelaterade biverkningar öka, som en följd av minskad metabolism. Om samtidig användning av en potent CYP3A4-hämmare (t ex ketokonazol, itrakonazol, klaritromycin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telitromycin och vorikonazol) inte kan undvikas, är noggrann klinisk övervakning motiverad och en dosjustering av docetaxel kan vara lämpligt vid samtidig behandling med den potenta CYP3A4-hämmaren (se avsnitt 4.4). I en farmakokinetisk studie med 7 patienter ledde samtidig administrering av docetaxel och den kraftiga CYP3A4-hämmaren ketokonazol till en signifikant minskning av docetaxels clearance med 49%.

Farmakokinetiken av docetaxel i närvaro av prednison har studerats hos patienter med metastaserande prostatacancer. Docetaxel metaboliseras av CYP3A4 och det är känt att prednison inducerar CYP3A4. Någon statistiskt signifikant effekt av prednison på docetaxels farmakokinetik har ej observerats.

Docetaxel är höggradigt proteinbundet (> 95%). Eventuella *in vivo* interaktioner mellan docetaxel och andra samtidigt administrerade läkemedel har inte undersökts. Emellertid har *in vitro* interaktioner med starkt proteinbundna substanser, såsom erytromycin, difenhydramin, propranolol, propafenon, fenytoin, salicylat, sulfametoxazol och natriumvalproat, inte visat sig påverka proteinbindningen av docetaxel. Detta gäller även dexametason. Docetaxel påverkar inte bindningen av digitoxin.

Farmakokinetiken för docetaxel, doxorubicin och cyklofosfamid påverkades inte vid samtidig administrering. Begränsade data från en okontrollerad studie tydde på en interaktion mellan docetaxel och karboplatin. När karboplatin kombinerades med docetaxel ökade clearance av karboplatin till värden ca 50% högre än vad som tidigare rapporterats vid karboplatin monoterapi.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Preventivmedel till män och kvinnor

Fertila kvinnor och män som får docetaxel skall avrådas från att bli gravida och från att skaffa barn samt rådas att omedelbart informera behandlande läkare om detta skulle inträffa.

På grund av risken för genotoxicitet med docetaxel (se avsnitt 5.3) måste fertila kvinnor använda en effektiv preventivmetod under behandlingen och i 2 månader efter att behandlingen med docetaxel har upphört. Män måste använda en effektiv preventivmetod under behandlingen och i 4 månader efter att behandlingen med docetaxel har upphört.

Graviditet

Ingen information finns beträffande användningen av docetaxel till gravida kvinnor. Docetaxel har visats vara både embryotoxiskt och fetotoxiskt hos kanin och råtta. Liksom andra cytotoxiska läkemedel kan docetaxel orsaka fosterskada när det ges till gravida kvinnor. Docetaxel skall användas under graviditet endast då det är absolut indicerat.

Amning

Docetaxel är en lipofil substans men det är inte känt om docetaxel utsöndras i modersmjölk. På grund av den potentiella risken för biverkningar hos det diande barnet skall amning avbrytas så länge behandling med docetaxel pågår.

Fertilitet

Djurstudier har visat att docetaxel kan påverka den manliga fertiliteten (se avsnitt 5.3). Män som behandlas med docetaxel måste därför söka rådgivning om bevarande av sperma innan behandlingen påbörjas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts på förmågan att köra bil eller framföra fordon. Mängden alkohol i detta läkemedel och läkemedlets biverkningar kan försämra förmågan att framföra fordon eller använda maskiner (se avsnitt 4.4 och 4.8). Patienter ska därför varnas för möjlig påverkan av förmågan att framföra fordon eller använda maskiner som mängden alkohol i detta läkemedel och läkemedlets biverkningar kan ge. Patienter ska avrådas från att framföra fordon eller använda maskiner om de upplever dessa biverkningar under behandling.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen för alla indikationer

Rapporter om biverkningar som bedömts vara troligen eller möjlig relaterade till behandling med docetaxel har inhämtats hos:

- 1312 respektive 121 patienter som behandlats med 100 mg/m² respektive 75 mg/m² TAXOTERE som monoterapi
- 258 patienter som erhöll docetaxel i kombination med doxorubicin
- 406 patienter som erhöll docetaxel i kombination med cisplatin.
- 92 patienter som erhöll docetaxel i kombination med trastuzumab
- 255 patienter som erhöll docetaxel i kombination med capecitabin
- 332 patienter (TAX327) som erhöll docetaxel i kombination med prednison eller prednisolon (kliniskt viktiga behandlingsrelaterade biverkningar redovisas).
- 1276 patienter (744 och 532 i TAX 316 respektive GEICAM 9805) som erhöll docetaxel i kombination med doxorubicin och cyklofosamid (kliniskt viktiga behandlingsrelaterade oönskade händelser är presenterade).
- 300 magsäckscancerpatienter (221 patienter i fas III delen och 79 patienter i fas II delen av studien) som erhöll docetaxel i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil (kliniskt viktiga behandlingsrelaterade oönskade händelser är presenterade).
- 174 och 251 huvud- och halscancerpatienter som erhöll docetaxel i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil (kliniskt viktiga behandlingsrelaterade oönskade händelser är presenterade).
- 545 patienter (STAMPEDE-studien) som erhöll docetaxel i kombination med prednison eller prednisolon och ADT.

Reaktionerna har beskrivits genom användande av NCI Common Toxicity Criteria (grad 3 = G3; grad 3-4 = G3/4; grad 4 = G4), COSTART och MedDRA termerna.

Frekvenserna definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

De vanligaste rapporterade biverkningarna av docetaxel i singelterapi är: neutropeni (som var reversibel och icke kumulativ: mediantiden till nadirvärde var 7 dagar och medianturationen av allvarlig neutropeni (< 500 celler/mm³) var 7 dagar), anemi, alopeci, illamående, kräkning, stomatit, diarré och asteni. Svårighetsgraden av biverkningar av docetaxel kan öka när docetaxel ges i kombination med andra cytostatiska medel.

Vid kombination med trastuzumab redovisas oönskade händelser (alla grader) som rapporterats i $\geq 10\%$. En ökad incidens av allvarliga oönskade händelser (40% jämfört med 31%) och oönskade händelser grad 4 (34% jämfört med 23%) vid kombination med trastuzumab jämfört med docetaxel i monoterapi.

Vid kombination med capecitabin redovisas de vanligaste behandlingsrelaterade biverkningar ($\geq 5\%$) som rapporterats i en fas III-studie på bröstcancer hos patienter som sviktat på antracyclinbehandling (se produktresumé för capecitabin).

Vid kombination med ADT och med prednison eller prednisolon (STAMPEDE-studien) redovisas biverkningar som inträffade under de sex behandlingscyklerna med docetaxel och som har minst 2% högre incidens i docetaxelbehandlingsarmen jämfört med kontrollarmen med användning av CTCAE-betygsskalan.

Följande biverkningar observeras vanligen för docetaxel:

Immunsystemet:

Överkänslighetsreaktioner har vanligen uppträtt inom några minuter efter start av infusion med docetaxel. Reaktionerna var oftast milda till måttliga. De vanligast rapporterade symtomen var blodvallningar, utslag med eller utan klåda, tryck över bröstet, ryggsmärta, dyspné, feber eller frossa. Svåra reaktioner utgjordes av hypotoni och/eller bronkospasm eller generaliserat utslag/erytem (se avsnitt 4.4).

Centrala och perifera nervsystemet:

Utveckling av svår perifer neurotoxicitet kräver dosreduktion (se avsnitt 4.2 och 4.4). Milda till måttliga neurosensoriska symptom karaktäriseras av parestesi, dysestesi eller smärta inklusive brännande känsla. Neuromotoriska symptom är i huvudsak karaktäriserade av svaghetskänsla.

Hud och subkutan vävnad:

Reversibla hudbiverkningar har observerats och bedömdes vanligen som milda till måttliga. Reaktionerna karaktäriseras av utslag med lokala utslag främst på händer och fötter (inklusive allvarliga hand- och fotsyndrom), men också på armar, ansikte, bröstkörg och ofta associerat med klåda. Utslagen kom oftast inom en vecka efter docetaxelinfusionen. Mindre vanligt förekommande var svåra symptom såsom utslag följt av avfällning, vilket i sällsynta fall har lett till uppehåll eller avbrott i docetaxel-behandlingen (se avsnitt 4.2 och 4.4). Kraftiga nagelförändringar karaktäriserade av hypo- eller hyperpigmentering och ibland smärta och onykolys.

Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället:

Reaktioner på infusionsstället var i allmänhet milda och utgjordes av hyperpigmentering, inflammation, rodnad eller torrhet i huden, flebit eller extravasering samt svullnad av venen. Vätskeretention i form av perifera ödem, samt mer sällsynt pleurautgjutning, perikardiell utgjutning, ascites och viktökning har rapporterats. Det perifera ödemet startar vanligen i de nedre extremiteterna och kan bli generaliserat med en viktökning på 3 kg eller mer. Vätskeretentionen är kumulativ med avseende på incidens och svårighetsgrad (se avsnitt 4.4).

Tabell över biverkningar vid bröstcancer för TAXOTERE 100 mg/m² monoterapi

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar ≥ 10 % av patienterna	Vanliga biverkningar ≥ 1 till < 10% av patienterna	Mindre vanliga biverkningar ≥ 0,1 till < 1% av patienterna
Infektioner och infestationer	Infektioner (G3/4: 5,7%; inklusive sepsis och pneumoni, dödlig utgång hos 1,7%)	Infektion associerad med G4 neutropeni (G3/4: 4,6%)	
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G4: 76,4%); Anemi (G3/4: 8,9%); Febril neutropeni	Trombocytopeni (G4: 0,2%)	
Immunsystemet	Hypersensitivitet (G3/4: 5,3%)		
Metabolism och nutrition	Anorexi		
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3: 4,1%); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 4%); Smakförändring (svår 0,07%)		
Hjärtat		Arytmi (G3/4: 0,7%)	Hjärtsvikt
Blodkärl		Hypotoni; Hypertension; Blödning	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné (svår 2,7%)		
Magtarmkanalen	Stomatit (G3/4: 5,3%); Diarré (G3/4: 4%); Illamående (G3/4: 4%); Kräkning (G3/4: 3%)	Förstoppning (svår 0,2%); Buksmärta (svår 1%); Gastrointestinal blödning (svår 0,3%)	Esofagit (svår 0,4%)
Hud och subkutan vävnad	Alopeci; Hudreaktioner (G3/4: 5,9%); Nagelförändringar (svåra 2,6%)		
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi (svår 1,4%)	Artralgi	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vätskeretention (svår 6,5%); Asteni (svår 11,2%); Smärta	Reaktion på infusionsstället; bröstsmärta utan hjärtpåverkan (svår 0,4%)	
Undersökningar		G3/4 bilirubin stegring (< 5%); G3/4 stegring av alkaliska fosfataser (< 4%); G3/4 ASAT stegring (< 3%); G3/4 ALAT stegring (< 2%)	

Beskrivning av utvalda biverkningar vid bröstcancer för TAXOTERE 100 mg/m² monoterapi

Blodet och lymfsystemet

Sällsynta: Blödningar associerade med G3/4 trombocytopeni.

Centrala och perifera nervsystemet

Dokumentation avseende reversibilitet finns tillgänglig för 35,3% av patienterna som utvecklat neurotoxicitet efter behandling med docetaxel monoterapi 100 mg/m². Biverkningarna var spontant reversibla inom 3 månader.

Hud och subkutan vävnad:

Mycket sällsynta: ett fall av icke-reversibel alopeci i slutet av studien. 73% av hudreaktionerna var reversibla inom 21 dagar.

Allmänna symtom och/eller symptom vid administrationsstället:

Kumulativ mediandos till avbrott i behandlingen var mer än 1000 mg/m² och tiden till dess att vätskeretentionen gick tillbaka var i median 16,4 veckor (spridning 0 - 42 veckor). Debuten av måttlig till svår vätskeretention är fördröjd hos patienter med premedicinering (kumulativ mediandos 818,9 mg/m²) jämfört med patienter utan premedicinering (kumulativ mediandos 489,7 mg/m²). Vätskeretention har dock rapporterats under tidiga behandlingscykler hos några patienter.

Tabell över biverkningar vid småcellig lungcancer för TAXOTERE 75 mg/m² monoterapi

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar ≥ 10% av patienterna	Vanliga biverkningar ≥ 1 till < 10% av patienterna
Infektioner och infestationer	Infektioner (G3/4: 5%)	
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G4: 54,2%); Anemi (G3/4: 10,8%); Trombocytopeni (G4: 1,7%)	Febril neutropeni
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktioner (inga svåra)
Metabolism och nutrition	Anorexi	
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 0,8%)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 2,5%)
Hjärtat		Arytmi (inga svåra)
Blodkärl		Hypotoni
Magtarmkanalen	Illamående(G3/4: 3,3%); Stomatit (G3/4: 1,7%); Kräkning (G3/4: 0,8%); Diarré (G3/4: 1,7%)	Förstoppning
Hud och subkutan vävnad	Alopeci; Hudreaktioner (G3/4: 0,8%)	Nagelförändringar (svåra 0,8%)
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi
Allmänna symtom och/eller symptom vid administrationsstället	Asteni (svår 12,4%); Vätskeretention (svår 0,8%); Smärta	
Undersökningar		G3/4 bilirubinstegring (< 2%)

Beskrivning av utvalda biverkningar vid bröstcancer för TAXOTERE 75 mg/m² i kombination med doxorubicin

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar ≥ 10% av patienterna	Vanliga biverkningar ≥ 1 till < 10% av patienterna	Mindre vanliga biverkningar ≥ 0,1 till < 1% av patienterna
Infektioner och infestationer	Infektion (G3/4: 7,8%)		
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G4: 91,7%); Anemi (G3/4: 9,4%); Febril neutropeni; Trombocytopeni (G4: 0,8%)		
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktioner (G3/4: 1,2%)	
Metabolism och nutrition		Anorexi	
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3: 0,4%)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0,4%)	
Hjärtat		Hjärtsvikt; Arytmi (inga svåra)	
Blodkärl			Hypotoni
Magtarmkanalen	Illamående (G3/4: 5%); Stomatit (G3/4: 7,8%); Diarré (G3/4: 6,2%); Kräkning (G3/4: 5%); Förstoppning		
Hud och subkutan vävnad	Alopeci; Nagelförändringar (svåra 0,4%); Hudreaktioner (inga svåra)		
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni (svår 8,1%); Vätskeretention (svår 1,2%); Smärta	Reaktion på infusionsstället	
Undersökningar		G3/4 bilirubin stegring (< 2,5%); G3/4 stegring av alkaliska fosfataser (< 2,5%)	G3/4 ASAT stegring (< 1%); G3/4 ALAT stegring (< 1%)

Beskrivning av biverkningar vid småcellig lungcancer för TAXOTERE 75 mg/m² i kombination med cisplatin

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar ≥ 10% av patienterna	Vanliga biverkningar ≥ 1 till < 10% av patienterna	Mindre vanliga biverkningar ≥ 0,1 till < 1% av patienterna
Infektioner och infestationer	Infektioner (G3/4: 5,7%)		
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G4: 51,5%); Anemi (G3/4: 6,9%); Trombocytopeni (G4:0,5%)	Febril neutropeni	
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner (G3/4: 2,5%)		
Metabolism och nutrition	Anorexi		
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3: 3,7%); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 2%)		
Hjärtat		Arytmi (G3/4: 0,7%)	Hjärtsvikt
Blodkärl		Hypotoni (G3/4: 0,7%)	
Magtarmkanalen	Illamående (G3/4: 9,6%); Kräkning (G3/4: 7,6%); Diarré (G3/4: 6,4%); Stomatit (G3/4: 2%)	Förstoppning	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci; Nagelförändringar (svåra 0,7%); Hudreaktioner (G3/4: 0,2%)		
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi (svår 0,5%)		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni (svår 9,9%); Vätskeretention (svår 0,7%); Feber (G3/4: 1,2%)	Reaktion på infusionsstället; Smärta	
Undersökningar		G3/4 bilirubin stegring (2,1%); G3/4 ALAT stegring (1,3%)	G3/4 ASAT stegring (0,5%); G3/4 stegring av alkaliska fosfataser (0,3%)

Tabell över biverkningar vid bröstcancer för TAXOTERE 100 mg/m² i kombination med trastuzumab

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar ≥ 10% av patienterna	Vanliga biverkningar ≥ 1 till < 10% av patienterna
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G3/4: 32%); Febril neutropeni (omfattande neutropeni associerad med feber och behandling med antibiotika) eller neutropen sepsis	
Metabolism och nutrition	Anorexi	
Psykiska störningar	Sömnlöshet	
Centrala och perifera nervsystemet	Parestesi; huvudvärk; förändring av smakkänsla; hypestesi	
Ögon	Ökat tårflöde; konjunktivit	
Hjärtat		Hjärtsvikt
Blodkärl	Lymfödem	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Epistaxis; faryngolaryngeal smärta; nasofaryngit; dyspné; hosta; rinorré	
Magtarmkanalen	Illamående; diarré; kräkning; förstoppning; stomatit; dyspepsi; buksmärta	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci; erytem; hudutslag; nagelförändringar	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi; artralgi; smärta i extremiteterna; skelettsmärta; ryggsmärta	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni; perifert ödem; pyrexia; trötthet; slemhinneinflammation; smärta; influensaliknande symtom; bröstsmärta; frossa	Letargi
Undersökningar	Viktökning	

Beskrivning av utvalda biverkningar vid bröstcancer för TAXOTERE 100mg/m² i kombination med trastuzumab.

Hjärtat:

Symtomatisk hjärtsvikt rapporterades hos 2,2% av de patienter som behandlades med TAXOTERE plus trastuzumab jämfört med 0% av de patienter som behandlades med TAXOTERE som monoterapi. I TAXOTERE plus trastuzumab armen hade 64% tidigare behandlats med antracyclin som adjuvant terapi jämfört med 55% i armen med docetaxel som monoterapi.

Blodet och lymfsystemet:

Mycket vanliga: Hematologisk toxicitet var ökad hos patienter som behandlades med trastuzumab och docetaxel jämfört med docetaxel i monoterapi (32% neutropeni grad 3/4 mot 22%, vid användning av NCI-CTC kriterier). Notera att detta troligen är en underskattning då docetaxel i monoterapi vid en dos på 100 mg/m² resulterar i neutropeni hos 97% av patienterna, 76% av grad 4, baserat på nadir. Incidensen av febril neutropeni/neutropen sepsis var också ökad hos patienter behandlade med trastuzumab plus docetaxel (23% mot 17% för patienter behandlade med docetaxel i monoterapi).

Tabell över biverkningar vid bröstcancer för TAXOTERE 75 mg/m² i kombination med capecitabin

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar ≥ 10% av patienterna	Vanliga biverkningar ≥ 1 till < 10% av patienterna
Infektioner och infestationer		Oral candidiasis (G3/4: < 1%)
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G3/4: 63%); Anemi (G3/4: 10%)	Trombocytopeni (G3/4: 3%)
Metabolism och nutrition	Anorexi (G3/4: 1%); Minskad aptit	Dehydrering (G3/4: 2%);
Centrala och perifera nervsystemet	Smakförändringar (G3/4: < 1%); Parestesi (G3/4: < 1%)	Yrsel; Huvudvärk (G3/4: < 1%); Perifer neuropati
Ögon	Ökat tårflöde	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Halsont (G3/4: 2%)	Dyspné (G3/4: 1%); hosta (G3/4: < 1%); epistaxis (G3/4: < 1%)
Magtarmkanalen	Stomatit (G3/4: 18%); Diarré (G3/4: 14%); Illamående (G3/4: 6%); Kräkning (G3/4: 4%); Förstoppning (G3/4: 1%); Buksmärta (G3/4: 2%); Dyspepsi	Smärta i övre buken; muntorrhet
Hud och subkutan vävnad	Hand-fotsyndrom (G3/4: 24%); alopeci (G3/4: 6%); nagelförändringar (G3/4: 2%)	Dermatit; erytematösa utslag (G3/4: < 1%); nagelfärgförändring; onykolys (G3/4: 1%)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi (G3/4: 2%); Artralgi (G3/4: 1%)	Smärta i extremiteterna (G3/4: < 1%); Ryggsmärta (G3/4: 1%)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni (G3/4: 3%); Pyrexia (G3/4: 1%); Trötthet/svagheter (G3/4: 5%); Perifert ödem (G3/4: 1%)	Letargi; Smärta
Undersökningar		Viktnedgång; G3/4 bilirubinöverskott (9%)

Tabell över biverkningar vid metastaserande kastrationsresistent prostatacancer för TAXOTERE 75 mg/m² i kombination med prednison eller prednisolon

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar ≥ 10% av patienterna	Vanliga biverkningar ≥ 1 till < 10% av patienterna
Infektioner och infestationer	Infektion (G3/4: 3,3%)	
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G3/4: 32%); Anemi (G3/4: 4,9%)	Trombocytopenia; (G3/4: 0,6%); Febril neutropeni
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktioner (G3/4: 0,6%)
Metabolism och nutrition	Anorexi (G3/4: 0,6%)	
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 1,2%); Smakförändringar (G3/4: 0%)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0%)
Ögon		Ökat tårflöde (G3/4: 0,6%)
Hjärtat		Minskning av vänster hjärtkammarfunktion (G3/4: 0,3%)
Andningsvägar, bröstorg och		Epistaxis (G3/4: 0%);

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar ≥ 10% av patienterna	Vanliga biverkningar ≥ 1 till < 10% av patienterna
mediastinum		Dyspné (G3/4: 0,6%); Hosta (G3/4: 0%)
Magtarmkanalen	Illamående (G3/4: 2,4%); Diarré (G3/4: 1,2%); Stomatit/faryngit (G3/4: 0,9%); Kräkning (G3/4: 1,2%)	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci; Nagelförändringar (inga svåra)	Exfoliativt utslag (G3/4: 0,3%)
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Artralgi (G3/4: 0,3%); Myalgi (G3/4: 0,3%)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet (G3/4: 3,9%); Vätskeretention (svår: 0,6%)	

Tabell över biverkningar vid högrisk lokalt avancerad eller metastaserande hormonkänslig prostatacancer för TAXOTERE 75 mg/m² i kombination med prednison eller prednisolon och ADT (STAMPEDE-studien)

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G3-4: 12%); Anemi Febril neutropeni; (G3-4: 15%)	
Immunsystemet		Överkänslighets- reaktioner (G3-4: 1%)
Endokrina systemet		Diabetes (G3-4: 1%)
Metabolism och nutrition		Anorexi
Psykiska störningar	Sömlöshet (G3: 1%)	
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati (≥G3: 2%) ^a Huvudvärk	
Ögon		Dimsyn
Hjärtat		Hypotension (G3: 0%)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné (G3: 1%) Hosta (G3: 0%) Övre luftvägsinfektion (G3: 1%)	Faryngit (G3: 0%)
Magtarmkanalen	Diarré (G3: 3%) Stomatit (G3: 0%) Förstoppning (G3: 0%) Illamående (G3: 1%) Dyspepsi Buksmärta (G3: 0%) Uppblåsthet	Kräkningar (G3: 1%)
Hud och subkutan vävnad	Alopeci (G3 : 3%) ^a Nagelförändringar (G3 : 1%)	Hudutslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi	

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Letargi (G3-4: 2%); Influensaliknande symtom (G3: 0%) Asteni (G3: 0%) Vätskeretention	Feber (G3: 1%) Oral candidiasis Hypokalcemi (G3: 0%) Hypofosfatemi (G3-4: 1%) Hypokalemi (G3: 0%)

*Från GETUG AFU15-studien

Tabell över adjuvant behandling med Taxotere 75 mg/m² i kombination med doxorubicin och cyklofosamid hos patienter med nodpositiv (TAX 316) och nodnegativ (GEICAM 9805) bröstcancer – poolade data

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektion (G3/4: 2,4%); Neutropen infektion. (G3/4: 2,6%)		
Blodet och lymfsystemet	Anemi (G3/4: 3%); Neutropeni (G3/4: 59,2%); Trombocytopeni (G3/4: 1,6%); Febril neutropeni (G3/4: NA)		
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktioner (G3/4: 0,6%)	
Metabolism och nutrition	Anorexi (G3/4: 1,5%)		
Centrala och perifera nervsystemet	Smakförändring (G3/4: 0,6%); Perifer sensorisk neuropati (G3/4: <0,1%)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0%)	Syncope (G3/4: 0%); Neurotoxicitet (G3/4: 0%); Somnolens (G3/4 : 0%)
Ögon	Konjunktivit (G3/4: <0,1%)	Ökat tårflödet (G3/4: <0,1%)	
Hjärtat		Arytmi (G3/4: 0,2%)	
Bloodkär	Värmevallningar (G3/4: 0,5%)	Hypotoni (G3/4: 0%); Flebit (G3/4: 0%)	Lymfödem (G3/4: 0%)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Hosta (G3/4: 0%)	
Magtarmkanalen	Illamående (G3/4: 5,0%); Stomatit (G3/4: 6,0%); Kräkning (G3/4: 4,2%); Diarré (G3/4: 3,4%); Förstoppning (G3/4: 0,5%)	Buksmärta (G3/4: 0,4%).	

Hud och subkutan vävnad	Alopeci kvarstående: <3% (G3/4: <0,1%); Hudåkommor (G3/4: 0,6%); Nagelförändringar (G3/4: 0,4%).		
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi (G3/4: 0,7%); Artralgi (G3/4: 0,2%)		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Amenorré (G3/4: NA)		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni (G3/4: 10,0%); Feber (G3/4: NA); Perifert ödem (G3/4: 0,2%)		
Undersökningar		Viktökning (G3/4: 0%); Viktminskning (G3/4: 0,2%)	

Beskrivning av utvalda biverkningar för adjuvant behandling med TAXOTERE 75 mg/m² i kombination med doxorubicin och cyklofosamid hos patienter med nodpositiv (TAX 316) och nodnegativ (GEICAM 9805) bröstcancer

Centrala och perifera nervsystemet:

I studie TAX316 uppkom perifer sensorisk neuropati under behandlingsperioden och kvarstod i uppföljningsperioden hos 84 patienter (11,3%) i TAC-armen och 15 patienter (2%) i FAC-armen. Vid slutet av uppföljningsperioden (median uppföljningstid på 8 år) observerades att perifer sensorisk neuropati fortfarande kvarstod hos 10 patienter (1,3%) i TAC-armen och hos 2 patienter (0,3%) i FAC-armen.

I studien GEICAM 9805 uppkom perifer sensorisk neuropati under behandlingen och kvarstod under uppföljningsperioden hos 10 patienter (1,9%) i TAC-armen och 4 patienter (0,8%) i FAC-armen. Vid slutet av uppföljningsperioden (median uppföljningstid på 10 år och 5 månader) observerades att perifer sensorisk neuropati fortfarande kvarstod hos 3 patienter (0,6%) i TAC-armen och hos 1 patient (0,2%) i FAC-armen.

Hjärtat:

I studie TAX316 hade 26 patienter (3,5%) i TAC-armen och 17 patienter (2,3%) i FAC-armen utvecklat kronisk hjärtinsufficiens. Alla utom en patient i varje arm diagnostiserades med CHF mer än 30 dagar efter behandlingsperioden. Två patienter i TAC-armen och 4 patienter i FAC-armen avled på grund av hjärtsvikt.

I GEICAM 9805 studien utvecklade 3 patienter (0,6%) i TAC-armen och 3 patienter (0,6%) i FAC-armen kronisk hjärtinsufficiens under uppföljningstiden. Vid slutet av uppföljningsperioden (faktisk median uppföljningstid på 10 år och 5 månader) hade inga patienter CHF i TAC-armen och 1 patient i TAC-armen hade avlidit på grund av dilaterad kardiomyopati och man observerade att CHF kvarstod hos 1 patient (0,2%) i FAC-armen.

Hud och subkutan vävnad:

I studie TAX316 observerades kvarstående alopeci vid uppföljning efter avslutad kemoterapi hos 687 av 744 TAC-patienter (92,3%) och hos 645 av 736 FAC-patienter (87,6%).

I slutet av uppföljningsperioden (faktisk median uppföljningstid på 8 år), observerades kvarstående alopeci hos 29 TAC-patienter (3,9%) och 16 FAC patienter (2,2%).

I GEICAM 9805 studien hade alopeci som uppkommit under behandlingsperioden och kvarstod i uppföljningsperioden observerats för 49 patienter (9,2%) i TAC-armen och 35 patienter (6,7%) i FAC-armen. Alopecia relaterat till studieläkemedlet startade eller förvärrades under uppföljningsperioden på 42 patienter (7,9%) i TAC-armen och 30 patienter (5,8%) i FAC-armen. Vid slutet av uppföljningsperioden (median uppföljningstid på 10 år och 5 månader) observerades att alopeci kvarstod hos 3 patienter (0,6%) i TAC-armen och hos 1 patient (0,2%) i FAC-armen.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel:

I TAX316 uppkom amenorré under behandlingsperioden och kvarstod i uppföljningsperioden efter avslutad kemoterapi. Det rapporterades hos 202 av 744 TAC-patienter (27,2%) och 125 av 736 FAC-patienter (17,0%). Man observerade att amenorré kvarstod vid slutet av uppföljningsperioden (median uppföljningstid på 8 år) hos 121 av 744 TAC-patienter (16,3%) och hos 86 FAC-patienter (11,7%). I GEICAM 9805 studien observerades att amenorré som uppkom under behandlingsperioden kvarstod i uppföljningsperioden för 18 patienter (3,4%) i TAC-armen och 5 patienter (1,0%) i FAC-armen. Vid slutet av uppföljningsperioden (median uppföljningstid på 10 år och 5 månader) observerades amenorré fortfarande vara kvarstående hos 7 patienter (1,3%) i TAC-armen och hos 4 patienter (0,8%) i FAC-armen.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället:

I studie TAX 316 uppkom perifert ödem under behandlingsperioden och kvarstod under uppföljningsperioden efter avslutad kemoterapi. Det observerades hos 119 av 744 TAC-patienter (16,0%) och hos 23 av 736 FAC-patienter (3,1%). Vid slutet av uppföljningsperioden (den faktiska median uppföljningstiden på 8 år) var perifert ödem kvarstående hos 19 TAC-patienter (2,6%) och hos 4 FAC-patienter (0,5%).

I studie TAX316 uppkom lymfödem under behandlingsperioden och kvarstod i uppföljningsperioden efter avslutad kemoterapi hos 11 av 744 TAC-patienter (1,5%) och hos 1 av 736 FAC-patienter (0,1%). Vid slutet av uppföljningsperioden (den faktiska median uppföljningstiden på 8 år) observerades lymfödem vara kvarstående hos 6 TAC patienter (0,8%) och 1 FAC patient (0,1%).

I studien TAX316 uppkom asteni under behandlingsperioden och kvarstod i uppföljningsperioden efter avslutad kemoterapi hos 236 av 744 TAC-patienter (31,7%) och 180 av 736 FAC-patienter (24,5%). Vid slutet av uppföljningsperioden (den faktiska median uppföljningstiden på 8 år) observerades asteni vara kvarstående hos 29 TAC-patienter (3,9%) och 16 FAC-patienter (2,2%).

I studie GEICAM 9805 uppkom perifert ödem under behandlingsperioden och kvarstod i uppföljningsperioden hos 4 patienter (0,8%) i TAC-armen och hos 2 patienter (0,4%) i FAC-armen. Vid slutet av uppföljningsperioden (median uppföljningstid på 10 år och 5 månader) hade inga patienter (0%) i TAC-armen perifert ödem och det observerades vara kvarstående hos 1 patient (0,2%) i FAC-armen.

Lymfödem som uppkom under behandlingsperioden kvarstod i uppföljningsperioden hos 5 patienter (0,9%) i TAC-armen och 2 patienter (0,4%) i FAC-armen. Vid slutet av uppföljningsperioden observerades att lymfödem kvarstod hos 4 patienter (0,8%) i TAC-armen och hos 1 patient (0,2%) i FAC-armen.

Asteni som uppkom under behandlingsperioden och kvarstod i uppföljningsperioden observerades hos 12 patienter (2,3%) i TAC-armen och 4 patienter (0,8%) i FAC-armen. Vid slutet av uppföljningsperioden observerades asteni vara kvarstående hos 2 patienter (0,4%) i TAC-armen och hos 2 patienter (0,4%) i FAC-armen.

Akut leukemi/Myelodysplastiskt syndrom

Efter 10 års uppföljning i studie TAX316 hade akut leukemi rapporterats hos 3 av 744 TAC-patienter (0,4%) och hos 1 av 736 FAC-patienter (0,1%). En TAC-patient (0,1%) och 1 FAC-patient (0,1%) avled på grund av AML under uppföljningsperioden (median uppföljningstid 8 år). Myelodysplastiskt syndrom rapporterades hos 2 av 744 TAC-patienter (0,3%) och hos 1 av 736 FAC-patienter (0,1%). Efter 10 års uppföljning i GEICAM studien utvecklades akut leukemi hos 1 av 532 (0,2%) patienter. Inga fall rapporterades i FAC-armen. Inga patienter diagnosticerades med myelodysplastiskt syndrom i någon av behandlingsgrupperna.

Neutropena komplikationer

Nedanstående tabell visar att incidensen av Grad 4 neutropeni, febril neutropeni och neutropen infektion minskade hos patienter som erhöll primär G-CSF profylax efter att detta blev obligatoriskt i TAC-armen – GEICAM studien.

Neutropena komplikationer hos patienter som får TAC med eller utan primär G-CSF profylax (GEICAM 9805)

	Utan primär G-CSF profylax (n = 111) n (%)	Med primär G-CSF profylax (n = 421) n (%)
Neutropeni (Grad 4)	104 (93,7)	135 (32,1)
Febril neutropeni	28 (25,2)	23 (5,5)
Neutropen infektion	14 (12,6)	21 (5,0)
Neutropen infektion (Grad 3-4)	2 (1,8)	5 (1,2)

Tabell över biverkningar vid adenocarcinom i magsäcken för TAXOTERE 75 mg/m² i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil för

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar ≥ 10% av patienterna	Vanliga biverkningar ≥ 1 till < 10 % av patienterna
Infektioner och infestationer	Neutropen infektion; Infektion (G3/4: 11,7%)	
Blodet och lymfsystemet	Anemi (G3/4: 20,9%); Neutropeni (G3/4: 83,2%); Trombocytopeni (G3/4: 8,8%); Febril neutropeni	
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner (G3/4: 1,7)	
Metabolism och nutrition	Anorexi (G3/4: 11,7%)	
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 8,7%)	Yrsel (G3/4: 2,3%); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 1,3%)
Ögon		Ökat tårflöde (G3/4: 0%)
Öron och balansorgan		Nedsatt hörsel (G3/4: 0%)
Hjärtat		Arytmi (G3/4: 1,0%)
Magtarmkanalen	Diarré (G3/4: 19,7%); Illamående (G3/4: 16%); Stomatit (G3/4: 23,7%); Kräkning (G3/4: 14,3%)	Förstoppning (G3/4: 1,0 %); Gastrointestinal smärta (G3/4: 1,0%) Esofagit/dysfagit/odynofagi (G3/4: 0,7%)
Hud och subkutan vävnad	Alopeci (G3/4: 4,0%)	Utslag/klåda (G3/4: 0,7%); Nagelförändringar (G3/4: 0,7%); Hudexfoliering (G3/4: 0%)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Letargi (G3/4: 19,0%); Feber (G3/4: 2,3%); Vätskeretention (svår/livshotande: 1%)	

Beskrivning av utvalda biverkningar vid adenocarcinomcancer i magsäcken TAXOTERE 75 mg/m² i kombination med cisplatin and 5-fluorouracil

Blodet och lymfsystemet:

Febril neutropeni och neutropena infektioner förekom hos 17,2 respektive 13,5 % av patienterna oberoende av G-CSF användning. G-CSF användes som sekundär profylax för 19,3% av patienterna (10,7% av cyklerna). Febril neutropeni och neutropena infektioner förekom hos 12,1 respektive 3,4% av patienterna när de erhöll profylaktisk G-CSF, hos 15,6 respektive 12,9% av patienterna som inte erhöll profylaktisk G-CSF (se avsnitt 4.2).

Tabell över biverkningar vid huvud- och halscancer för TAXOTERE 75 mg/m² i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil

- Induktionsbehandling med cytostatika följt av radioterapi (TAX 323)

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar ≥ 10% av patienterna	Vanliga biverkningar ≥ 1 till < 10% av patienterna	Mindre vanliga biverkningar ≥ 0,1 till < 1% av patienterna
Infektioner och infestationer	Infektion (G3/4: 6,3%); Neutropen infektion		
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)		Cancersmärta (G3/4:0,6%)	
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G3/4: 76,3%); Anemi (G3/4: 9,2%); Trombocytopeni (G3/4: 5,2%)	Febril neutropeni	
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktioner (inga allvarliga)	
Metabolism och nutrition	Anorexi (G3/4: 0,6%)		
Centrala och perifera nervsystemet	Dysgeusi/Parosmi; Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 0,6%); Letargi (G3/4: 3,4%)	Yrsel	
Ögon		Ökat tårflöde; Konjunktivit	
Öron och balansorgan		Nedsatt hörsel	
Hjärtat		Hjärtmuskelschemi (G3/4: 1,7%)	Arytmi (G3/4: 0,6%)
Blodkärll		Venösa sjukdomar (G3/4: 0,6%)	
Magtarmkanalen	Illamående (G3/4:0,6%); Stomatit (G3/4: 4,4%); Diarré (G3/4: 2,9%); Kräkning (G3/4: 0,6%)	Förstoppning; Esofagit/dysfagit/odynofagi (G3/4: 0,6 %); Gastrointestinal smärta; Dyspepsi; Gastrointestinal blödning (G3/4: 0,6%)	

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar ≥ 10% av patienterna	Vanliga biverkningar ≥ 1 till < 10% av patienterna	Mindre vanliga biverkningar ≥ 0,1 till < 1% av patienterna
Hud och subkutan vävnad	Alopeci (G3/4: 10,9%)	Utslag/klåda; Torr hud; Hudexfoliering (G3/4: 0,6%)	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi (G3/4: 0,6%)	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Letargi (G3/4: 3,4%); Pyrexia (G3/4: 0,6%); Vätskeretention; Ödem		
Undersökningar		Viktökning	

- Induktionsbehandling med cytostatika följt av kemoradioterapi (TAX 324)

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar ≥10 % av patienterna	Vanliga biverkningar ≥ 1 till < 10% av patienterna	Mindre vanliga biverkningar ≥ 0,1 till < 1% av patienterna
Infektioner och infestationer	Infektion (G3/4: 3,6%);	Neutropen infektion	
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)		Cancersmärta (G3/4:1,2%)	
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G3/4: 83,5%); Anemi (G3/4: 12,4%); Trombocytopeni (G3/4: 4,0%) Febril neutropeni		
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktioner
Metabolism och nutrition	Anorexi (G3/4: 12,0%)		
Centrala och perifera nervsystemet	Dysgeusi/Parosmi (G3/4: 0,4%); Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 1,2%);	Yrsel (G3/4: 2,0%); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0,4%)	
Ögon		Ökat tårflöde	Konjunktivit
Öron och balansorgan	Nedsatt hörsel (G3/4: 1,2%)		
Hjärtat:		Arytmi (G3/4: 2,0%)	Hjärtmuskelischemi
Blodkärl			Venösa sjukdomar
Magtarmkanalen	Illamående (G3/4: 13,9%); Stomatit (G3/4: 20,7%); Kräkning (G3/4: 8,4%) Diarré (G3/4: 6,8%); Esofagit/dysfagit/odynofagi (G3/4: 12,0 %); Förstoppning (G3/4: 0,4%);	Dyspepsi (G3/4: 0,8%); Gastrointestinal smärta (G3/4: 1,2%); Gastrointestinal blödning (G3/4: 0,4%)	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci (G3/4: 4,0%); Utslag/klåda	Torr hud; Deskvamation	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi (G3/4: 0,4%)	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Letargi (G3/4: 4,0%); Pyrexia (G3/4: 3,6%); Vätskeretention (G3/4: 1,2%); Ödem (G3/4: 1,2%)		
Undersökningar	Viktnedgång		Viktökning

Erfarenheter efter marknadsföring:

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)

Sekundära primära maligniteter (ingen känd frekvens), inklusive non-Hodgkins-lymfom, har rapporterats i samband med docetaxel vid användning i kombination med andra cancerbehandlingar som är kända för att vara associerade med sekundära primära maligniteter. Akut myeloid leukemi och myelodysplastiskt syndrom har rapporterats (frekvens mindre vanlig) i pivotala kliniska studier i bröstcancer med TAC-regim.

Blodet och lymfsystemet

Benmärgssuppression och andra hematologiska biverkningar har rapporterats. Disseminerad intravaskulär koagulation (DIC), ofta i samband med sepsis eller multiorgansvikt har rapporterats.

Immunsystemet

Fall av anafylaktisk chock, i vissa fall dödlig har rapporterats.

Överkänslighetsreaktioner (ingen känd frekvens) har rapporterats med docetaxel hos patienter som tidigare upplevde överkänslighetsreaktioner mot paklitaxel.

Centrala och perifera nervsystemet

Sällsynta fall av krampanfall eller övergående medvetandeförlust har observerats vid administrering av docetaxel. Dessa reaktioner uppträder ibland under infusion av läkemedlet.

Ögon

Mycket sällsynta fall av övergående synrubbingar (blix, blinkljus, skotom) har rapporterats, vanligtvis uppträdande under infusion av läkemedlet och i samband med överkänslighetsreaktioner. Dessa synrubbingar var reversibla vid avbrytande av infusionen.

Sällsynta fall av ökat tårflöde med eller utan konjunktivit har rapporterats, liksom fall av tårkanalstenos, vilket lett till besvär med alltför stora tår mängder. Fall av cystiskt makulaödem (CMO) har rapporterats hos patienter som behandlats med docetaxel.

Öron och balansorgan

Sällsynta fall av ototoxicitet, hörselsjukdomar och/eller hörselnedsättning har rapporterats.

Hjärtat

Sällsynta fall av myokardinfarkt har rapporterats.

Ventrikulär arytmi inklusive ventrikulär takykardi (frekvens ej känd), ibland dödlig, har rapporterats hos patienter som behandlats med docetaxel i kombinationsbehandling med doxorubicin, 5-fluorouracil och/eller cyklofosamid.

Blodkär!

Venösa tromboemboliska händelser har rapporterats i sällsynta fall.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

ARDS («Acute Respiratory Distress Syndrome») och fall av interstitiell pneumoni/ pneumonit, interstitiell lungsjukdom, lungfibros och andningssvikt, ibland dödlig har rapporterats i sällsynta fall. Sällsynta fall av strålningsorsakad pneumonit har rapporterats hos patienter som erhållit samtidig strålbehandling.

Magtarmkanalen

Sällsynta fall av enterokolit, inkluderande kolit, ischemisk kolit och neutropen enterokolit har rapporterats med potentiellt dödlig utgång som följd (ingen känd frekvens).

Sällsynta fall av dehydrering har rapporterats till följd av gastrointestinala besvär, såsom enterokolit och gastrointestinal perforation.

Sällsynta fall av tarmvred och intestinal obstruktion har rapporterats.

Lever och gallvägar

Mycket sällsynta fall av hepatit, ibland med dödlig utgång främst hos patienter som redan har störningar i leverfunktionen, har rapporterats.

Hud och subkutan vävnad

Fall av kutan lupus erythematosus, bullösa utslag som erythema multiforme och allvarliga hudbiverkningar såsom Stevens-Johnsons syndrom (SJS), Toxisk Epidermal Nekrolys (TEN) och Akut Generaliserad Exantematös Pustulos (AGEP) har rapporterats vid behandling med docetaxel. Sklerodermiliknande förändringar som ofta föregås av perifera lymfödem har rapporterats vid behandling med docetaxel. Fall av permanent alopeci (ingen känd frekvens) har rapporterats.

Njurar och urinvägar

Nedsatt njurfunktion och njursvikt har rapporterats. I cirka 20% av dessa fall fanns inga riskfaktorer för akut njursvikt såsom samtidiga nefrotoxiska läkemedel och gastrointestinala tillstånd.

Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället

Återuppträdande av lokal reaktion s.k. «radiation recall phenomenon» har rapporterats i sällsynta fall. Återuppträdande av hudreaktion vid ställe för tidigare extravasation efter infusion av docetaxel på nytt administreringsställe, så kallad «injection site recall reaction», har rapporterats (frekvens ej känd). Vätskeretentionen har inte åtföljts av akuta episoder av oliguri eller hypotoni. Dehydrering och lungödem har rapporterats i sällsynta fall.

Metabolism och nutrition

Fall av elektrolytobalans har rapporterats. Fall av hyponatremi har rapporterats, främst i samband med dehydrering, kräkningar och pneumoni. Hypokalemi, hypomagnesemi och hypokalcemi observerades vanligtvis i samband med gastrointestinal påverkan och i synnerhet vid diarré. Tumörlyssyndrom, med potentiellt dödlig utgång, har rapporterats (ingen känd frekvens).

Muskuloskeletala störningar

Myosit har rapporterats med docetaxel (ingen känd frekvens).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V*](#).

4.9 Överdoser

Ett fåtal fall av överdosering har rapporterats. Det finns ingen känd antidot mot överdosering av docetaxel. I händelse av överdosering skall patienten övervakas vid specialistklinik och vitalfunktionerna noggrant monitoreras. I händelse av överdosering kan en ökning av biverkningar förväntas. De huvudsakliga förväntade komplikationerna vid överdosering utgörs av benmärgssuppression, perifer neurotoxicitet och mukositet. Vid fall av överdos bör patienten behandlas med G-CSF. Övriga lämpliga symptomatiska åtgärder vidtas vid behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Taxaner, ATC-kod: L01CD02

Verkningsmekanism

Docetaxel är ett anticancer-medel som verkar genom att underlätta sammansättningen av tubulin till stabila mikrotubuli samt genom att hämma depolymerisationen, vilket leder till en uttalad minskning

av fritt tubulin. Bindningen av docetaxel till mikrotubuli ändrar inte antalet protofilament i mikrotubuli.

Docetaxel har *in vitro* visats förstöra det mikrotubulära nätverk som är grundläggande för viktiga cellulära processer vid såväl mitos som i interfase.

Farmakodynamiska effekter

Docetaxel befanns vara cytotoxiskt *in vitro* mot olika murina och humana tumörcellinjer samt mot nyexciderade humana tumörceller i klonogena assays. Docetaxel uppnår höga intracellulära koncentrationer och finns kvar i cellerna under lång tid. Dessutom har docetaxel befunnits vara aktivt i flera, men inte alla, cellinjer som överuttrycker det s.k. p-glykoproteinet vilket kodas av den s.k. multidrogresistensgenen. *In vivo* är docetaxel oberoende av dosschema och har ett brett spektrum av antitumöraktivitet mot avancerade murina och humana tumörtransplantat.

Klinisk effekt och säkerhet

Bröstcancer

TAXOTERE i kombination med doxorubicin och cyklofosamid: adjuvant behandling

Patienter med operabel nodpositiv bröstcancer (TAX 316)

Data från en öppen randomiserad multicenterstudie stödjer användning av docetaxel för adjuvant behandling av patienter med operabel nodpositiv bröstcancer och KPS \geq 80%, mellan 18 och 70 år. Efter stratifiering i enlighet med antalet positiva lymfnoder (1-3, 4+), randomiserades 1491 patienter att behandlas med antingen docetaxel 75 mg/m² administrerat 1 timme efter doxorubicin 50 mg/m² och cyklofosamid 500 mg/m² (TAC-armen) eller doxorubicin 50 mg/m² följt av fluorouracil 500 mg/m² och cyklofosamid 500 mg/m² (FAC-armen). Båda behandlingarna administrerades var tredje vecka i 6 cykler. Docetaxel administrerades som en 1-timmes infusion, övriga läkemedel gavs som intravenös bolusdos dag ett. G-CSF administrerades som en sekundär profylax till patienter som fick svår neutropeni (febril neutropeni, förlängd neutropeni eller infektion). Patienter i TAC-armen behandlades med antibiotika profylaktiskt, 500 mg ciprofloxacin peroralt två gånger dagligen i 10 dagar med start dag 5 i varje cykel eller motsvarande. I båda armarna, efter den sista cykeln i kemoterapi, behandlades patienter som hade positiva östrogen- och/eller progesteronreceptorer med 20 mg tamoxifen dagligen i upp till 5 år. Adjuvant strålningsterapi förskrevs i enlighet med de gällande riktlinjerna hos deltagande institutioner. Strålningsterapi förskrevs till 69% av patienterna som behandlades med TAC och till 72% av patienterna som behandlades med FAC. Två interimanalyser och en final analys gjordes. Den första interimanalysen var planerad 3 år efter det datum då halva studiepopulationen var rekryterad. Den andra interimanalysen gjordes efter att totalt 400 fall av sjukdomsfri överlevnad (DFS) hade registrerats vilket gav en median uppföljningstid på 55 månader. Den finala analysen gjordes när alla patienter nått sitt 10-årsuppföljningsbesök (såvida de inte haft någon DFS-händelse eller hade följts upp tidigare). Sjukdomsfri överlevnad (DFS) var den primära effektendpointen och total överlevnad (OS) var den sekundära effektendpointen.

En final analys genomfördes med en aktuell medianuppföljning på 96 månader. En signifikant längre sjukdomsfri överlevnad demonstrerades för TAC-armen jämfört med FAC-armen. Incidensen av återfall vid 10 år var reducerad hos patienter som behandlades med TAC jämfört med de patienter som behandlades med FAC (39% mot 45%) d v s en absolut riskreduktion med 6% ($p = 0,0043$). Total överlevnad vid 10 år var också signifikant ökad med TAC jämfört med FAC (76% mot 69%) d v s en absolut reduktion för risk att dö med 7% ($p = 0,002$). Eftersom fördelen som observerats hos patienter med 4+noder inte var statistiskt signifikant vad gäller sjukdomsfri överlevnad (DFS) och total överlevnad (OS) är det positiva nytta/risk-förhållandet för TAC-behandlade patienter med 4+ noder inte fullt påvisat vid den finala analysen.

Som helhet visade studieresultatet på ett positivt nytta/risk förhållande för TAC jämfört med FAC.

Undergrupper av TAC-behandlade patienter analyserades med avseende på prospektivt definierat viktiga prognostiska faktorer:

Patientundergrupp	Antalet Patienter	Sjukdomsfri överlevnad			Total överlevnad		
		Hazard ratio*	95% CI	p =	Hazard ratio*	95% CI	p =
Antalet positiva noder							
Total	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

* ett hazard ratio på mindre än 1 antyder att TAC är associerat med en längre sjukdomsfri överlevnad och total överlevnad jämfört med FAC

Patienter med operabel nodnegativ bröstcancer som bedöms lämpliga att erhålla kemoterapi (GEICAM 9805)

Data från en öppen randomiserad multicenterstudie stöder användningen av Taxotere vid adjuvant behandling hos patienter med operabel nodnegativ bröstcancer och som är kandidater för kemoterapi. 1060 patienter randomiserades till att erhålla antingen Taxotere 75 mg/m² administrerat 1 timme efter doxorubicin 50 mg/m² och cyklofosamid 500 mg/m² (539 patienter i TAC-armen) eller doxorubicin 50 mg/m² följt av fluorouracil 500 mg/m² och cyklofosamid 500 mg/m² (521 patienter i FAC-armen) som adjuvant behandling vid operabel nodnegativ bröstcancer hos patienter med hög återfallsrisk enl. 1998 St. Gallen-kriterier (tumörstorlek >2 cm och/eller negativ ER och PR och/eller hög histologisk/nukleär grad (grad 2 till 3) och/eller ålder <35 år). Båda regimerna administrerades var tredje vecka i 6 cykler. Taxotere administrerades som en 1-timmes infusion, alla övriga läkemedel gavs intravenöst på dag 1 var tredje vecka. Primär profylaktisk G-CSF blev obligatorisk i TAC-armen efter att 230 patienter randomiserats. Förekomsten av grad 4 neutropeni, febril neutropeni och neutropena infektioner minskade hos patienter som erhöll primär G-CSF profylax (se avsnitt 4.8). I båda armarna, efter den sista kemoterapicykeln, erhöll patienter med ER och/eller PgR + tumörer, tamoxifen 20 mg en gång dagligen i upp till 5 år. Adjuvant strålbehandling administrerades enl. lokala riktlinjer vid de deltagande institutionerna och gavs till 57,3% av patienterna som fick TAC och 51,2% av patienterna som fick FAC.

En primär analys och en uppdaterad analys utfördes. Den primära analysen gjordes när alla patienter hade en uppföljning på mer än 5 år (median uppföljningstid på 77 månader). Den uppdaterade analysen utfördes då alla patienter nått sitt 10-års uppföljningsbesök (median uppföljningstid på 10 år och 5 månader) om de inte hade en sjukdomsfri överlevnad eller om kontakten förlorades med patienten före uppföljningsbesöket. Sjukdomsfri överlevnad (DFS) var det primära effektmåttet och total överlevnad (OS) var det sekundära effektmåttet.

Efter en medianuppföljningstid på 77 månader visades signifikant längre sjukdomsfri överlevnad för TAC-armen jämfört med FAC-armen. TAC-behandlade patienter hade en 32%-ig minskning av återfallsrisken jämfört med de som behandlades med FAC (hazard ratio = 0,68; 95% CI (0,49-0,93); p = 0,01). Vid median uppföljningstid på 10 år och 5 månader visade patienter behandlade i TAC-armen en 16,5%-ig minskning av återfallsrisken jämfört med de som behandlades med FAC (riskkvot = 0,84, 95% CI (0,65-1,08), p = 0,1646). Data från sjukdomsfri överlevnad var inte statistiskt signifikant men var fortfarande förknippad med en positiv utveckling till förmån för TAC.

Mediantiden för uppföljning var 77 månader, total överlevnad var längre i TAC-armen, i vilken TAC-behandlade patienter hade en 24%-ig minskning av risken att dö jämfört med FAC (hazard ratio = 0,76; 95% CI(0,46-1,26); p = 0,29). Fördelningen av total överlevnad skiljde sig dock inte signifikant åt mellan de två grupperna.

Vid median uppföljningstid på 10 år och 5 månader, visade TAC-behandlade patienter en 9%-ig minskning i risken för dödsfall jämfört med FAC-behandlade patienter (hazard ratio = 0,91, 95% CI (0,63-1,32). Vid tidpunkten för 8-års uppföljning var överlevnaden 93,7% i TAC-armen och 91,4% i FAC-armen och vid tidpunkten för 10-års uppföljning var överlevnaden 91,3% i TAC-armen och 89% i FAC-armen.

Det positiva nytta-risk-förhållandet för TAC jämfört med FAC var oförändrad.

Vid den primära analysen (median uppföljningstid på 77 månader) analyserades undergrupper av TAC-

behandlade patienter med avseende på prospektivt definierade viktiga prognostiska faktorer (se nedanstående tabell):

Analys av undergrupper-Adjuvant behandling hos patienter med nodnegativ bröstcancer (studie) ("Intent-to-Treat"-analys)

Patientundergrupp	Antal patienter i TAC-gruppen	Sjukdomsfri överlevnad	
		Hazard ratio*	95% CI
Totalt	539	0,68	0,49-0,93
Ålderskategori 1			
<50 år	260	0,67	0,43-1,05
≥50 år	279	0,67	0,43-1,05
Ålderskategori 2			
<35 år	42	0,31	0,11-0,89
≥35 år	497	0,73	0,52-1,01
Hormonreceptor-status			
Negativ	195	0,7	0,45-1,1
Positiv	344	0,62	0,4-0,97
Tumörstorlek			
≤2 cm	285	0,69	0,43-1,1
>2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Histologisk grad			
Grad 1 (inkluderar icke-bedömd grad)	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			
Premenopausal	285	0,64	0,40-1
Postmenopausal	254	0,72	0,47-1,12

*en hazard ratio (TAC/FAC) på mindre än 1 tyder på att TAC kan associeras med en längre sjukdomsfri överlevnad jämfört med FAC.

Undersökande analyser av undergrupper avseende sjukdomsfri överlevnad hos patienter som uppfyller 2009 St. Gallen kemoterapikriterier – (ITT population) utfördes och presenteras här nedan

	TAC (n=539)	FAC (n=521)	Hazard ratio (TAC/FAC) (95% CI)	p-värde
Undergrupper				
Uppfyller relativ indikation för 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 och cyklofosfamid

FAC = 5-fluorouracil, doxorubicin och cyklofosfamid

CI = konfidensintervall; ER = östrogenreceptor

ER = östrogenreceptor

PR = progesteronreceptor

^a ER/PR-negativ eller Grad 3 eller tumörstorlek >5 cm

Vid beräkning av hazard ratio användes "Cox proportional hazard model" med behandlingsgrupper som faktor.

TAXOTERE som monoterapi

Två randomiserade jämförande fas III studier har genomförts på patienter med metastaserad bröstcancer med terapivikt på behandling baserad på alkylerande medel (326 patienter) eller antracyclin (392 patienter). Rekommenderad dos och behandlingsregim (100 mg/m² docetaxel var tredje vecka) användes.

Hos patienter med terapivikt på efter behandling baserad på alkylerande medel jämfördes docetaxel med doxorubicin (75 mg/m² var tredje vecka). Utan att påverka överlevnadstid (15 månader för docetaxel jämfört med 14 månader för doxorubicin, $p = 0,38$) eller tid till progression (27 veckor för docetaxel jämfört med 23 veckor för doxorubicin, $p = 0,54$), var responsfrekvens högre (52% jämfört med 37%, $p = 0,01$) och tid till respons kortare (12 veckor jämfört med 23 veckor, $p = 0,007$) för docetaxel. Tre docetaxel-patienter (2%) avbröt behandlingen på grund av vätskeretention, medan 15 doxorubicin-patienter (9%) avbröt behandlingen på grund av hjärttoxicitet (tre fall av dödlig kronisk hjärtinsufficiens).

Hos patienter med terapivikt på efter behandling baserad på antracyclin jämfördes docetaxel med kombinationen mitomycin C och vinblastin (12 mg/m² var sjätte vecka respektive 6 mg/m² var tredje vecka). Behandling med docetaxel gav en högre responsfrekvens (33% jämfört med 12%, $p < 0,0001$), en förlängd tid till progression (19 veckor jämfört med 11 veckor, $p = 0,0004$) och en förlängd överlevnadstid (11 månader jämfört med 9 månader, $p = 0,01$).

Under dessa två fas III studier var docetaxels säkerhetsprofil i överensstämmelse med den som sågs i fas II studierna (se avsnitt 4.8).

En öppen randomiserad multicenterstudie fas III har genomförts med docetaxel som monoterapi jämfört mot paklitaxel för behandling av avancerad bröstcancer hos patienter vars tidigare cytostatikabehandling bör ha inkluderat ett antracyclinpreparat. Totalt 449 patienter randomiserades till att få antingen docetaxel som monoterapi 100 mg/m² som en 1-timmars infusion eller paklitaxel 175 mg/m² som en 3-timmars infusion. Båda behandlingsregimerna administrerades var tredje vecka. Utan att påverka primär "endpoint" eller "overall response rate" (32% jämfört med 25%, $p = 0,10$), förlängde docetaxel mediantiden till progression (24,6 veckor jämfört med 15,6 veckor, $p < 0,01$) och median överlevnad (15,3 månader jämfört med 12,7 månader, $p = 0,03$). Fler grad 3/4 biverkningar observerades för docetaxel som monoterapi (55,4%) jämfört med paklitaxel (23,0%).

TAXOTERE i kombination med doxorubicin

En stor randomiserad fas III-studie, inkluderande 429 tidigare obehandlade patienter med metastaserande sjukdom, har genomförts med doxorubicin (50 mg/m²) i kombination med docetaxel (75 mg/m²) (AT-arm) jämfört med doxorubicin (60 mg/m²) i kombination med cyklofosfamid (600 mg/m²) (AC-arm). Båda behandlingarna gavs dag 1 var tredje vecka.

- Tiden till progression (TTP) var signifikant längre för AT-armen jämfört med AC-armen, $p = 0,0138$. Median TTP var 37,3 veckor (95% CI: 33,4 - 42,1) för AT-armen och 31,9 veckor (95% CI: 27,4 - 36,0) för AC-armen.
- Overall response rate (ORR) var signifikant högre för AT-armen jämfört med AC-armen, $p = 0,009$. ORR var 59,3% (95% CI: 52,8 - 65,9) för AT-armen jämfört med 46,5% (95% CI: 39,8 - 53,2) för AC-armen.

I denna studie visade AT-armen en högre incidens av uttalad neutropeni (90% mot 68,6%), febril neutropeni (33,3% mot 10%), infektion (8% mot 2,4%) diarré (7,5% mot 1,4%), asteni (8,5% mot 2,4%) och smärta (2,8% mot 0%) jämfört med AC-armen. Å andra sidan visade AC-armen en högre incidens av uttalad anemi (15,8% mot 8,5%) än AT-armen samt en högre incidens av allvarlig

hjärttoxicitet: hjärtsvikt (3,8% mot 2,8%), absolut LVEF sänkning $\geq 20\%$ (13,1% mot 6,1%), absolut LVEF sänkning $\geq 30\%$ (6,2% mot 1,1%). Behandlingsrelaterad död inträffade i AT-armen för 1 patient (hjärtsvikt) och i AC-armen dog 4 patienter (1 patient till följd av septisk chock och 3 till följd av hjärtsvikt).

Livskvalitet utvärderat med hjälp av EORTC frågeformulär var jämförbart och stabilt i både armarna under behandling samt uppföljning.

TAXOTERE i kombination med trastuzumab

Docetaxel i kombination med trastuzumab har studerats för behandling av patienter med metastaserad bröstcancer vilkas tumörer överuttrycker HER2 och som tidigare inte fått kemoterapi mot metastaserad sjukdom. 186 patienter randomiserades för behandling med docetaxel (100 mg/m²) med eller utan trastuzumab; 60% av patienterna behandlades innan med antracyklinbaserad adjuvant kemoterapi. Docetaxel plus trastuzumab var effektivt hos patienterna oavsett om de hade erhållit adjuvant antracyklinbehandling eller ej. Den huvudsakliga testmetoden för att bestämma HER2-positivitet i den pivotala studien var immunohistokemi (IHC). En minoritet av patienterna testades med fluorescens *in-situ* hybridisering (FISH). I den här studien hade 87% av patienterna en sjukdom som var IHC3+ och 95% av de inkluderade patienterna som var IHC3+ och/eller FISH-positiva. Resultat på effekt sammanfattas i följande tabell:

Parameter	Docetaxel plus trastuzumab ¹	Docetaxel ¹
	n = 92	n = 94
Svarsfrekvens (95% CI)	61% (50-71)	34% (24-25)
Median varaktighet av respons (månader) (95% CI)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
Median TTP (månader) 95% CI)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Median överlevnad (månader) (95% CI)	30,5 ² (26,8-ne)	22,1 ² (17,6-28,9)

TTP=tid till progression, "ne" indikerar att ett värde ej kunnat beräknas eller uppnås.

¹Komplett analysset (intent-to-treat)

²Beräknad medianöverlevnad

TAXOTERE i kombination med capecitabin

Data från en multicenter, randomiserad, kontrollerad fas III-studie stödjer användningen av docetaxel i kombination med capecitabin för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer som sviktat på cytostatikabehandling, inklusive ett antracyklinpreparat. I denna kliniska studie randomiserades 255 patienter till behandling med docetaxel (75 mg/m² som en intravenös infusion under en timme var tredje vecka) och capecitabin (1250 mg/m² 2 gånger dagligen i två veckor följt av en veckas viloperiod). 256 patienter randomiserades till behandling enbart med docetaxel (100 mg/m² som en intravenös infusion under en timme var tredje vecka). Överlevnaden var längre i den grupp som erhållit kombinationen docetaxel + capecitabin (p = 0,0126). Medianöverlevnaden var 442 dagar (docetaxel + capecitabin) jämfört med 352 dagar (docetaxel enbart). De totala objektiva respons-frekvenserna i den totala randomiserade populationen (bedömning av prövare) var 41,6% (docetaxel + capecitabin) jämfört med 29,7% (enbart docetaxel); p = 0,0058. Tiden till progression var längre i den grupp som erhållit kombinationen docetaxel + capecitabin (p < 0,0001). Mediantiden till progression var 186 dagar (docetaxel + capecitabin) jämfört med 128 dagar (docetaxel enbart).

Icke-småcellig lungcancer

Patienter som tidigare behandlats med cytostatika med eller utan strålbehandling

I en fas III-studie på tidigare behandlade patienter var tid till progress (12,3 veckor jämfört med 7 veckor) och totalöverlevnad signifikant längre för docetaxel 75 mg/m² jämfört med bästa understödjande behandling. Överlevnadstid efter 1 år var också signifikant längre i docetaxelgruppen (40%) jämfört med bästa understödjande behandling (16%). Det förekom mindre användning av morfinanalgetika ($p < 0,01$), icke-morfinanalgetika ($p < 0,01$), annan sjukdomsrelaterad medicinering ($p = 0,06$) och strålbehandling ($p < 0,01$) hos patienter som behandlats med docetaxel 75 mg/m² jämfört med de som erhållit bästa understödjande behandling.

Overall response rate var 6,8% hos evaluerbara patienter och median för responsduration var 26,1 veckor.

TAXOTERE i kombination med platinamedel hos patienter som tidigare inte behandlats med kemoterapi

I en fas III-studie randomiserades 1218 patienter med icke resektabel stadium IIIB eller IV icke-småcellig lungcancer, med KPS 70% eller högre och som ej behandlats med cytostatika för denna sjukdom, till antingen docetaxel (T) 75 mg/m² som en en-timmes infusion omedelbart följt av cisplatin (Cis) 75 mg/m² under 30-60 minuter var tredje vecka (TCis), docetaxel 75 mg/m² som en entimmes infusion i kombination med karboplatin (AUC 6 mg/ml.min) under 30-60 minuter var tredje vecka eller vinorelbin (V) 25 mg/m² administrerat under 6-10 minuter dag 1, 8, 15, 22 följt av cisplatin 100 mg/m² administrerat dag 1 upprepat var fjärde vecka (VCis).

Överlevnadsdata, mediantid till progression och responsfrekvens för två av studiens armar illustreras i följande tabell:

	TCis n = 408	VCis n = 404	Statistisk analys
Överlevnad (primär end-point): Medianöverlevnad (månader)	11,3	10,1	Hazard ratio: 1,222 [97,2% CI: 0,937; 1,342]*
1-års överlevnad (%)	46	41	Skillnad i behandling: 5,4% [95% CI: -1,1; 12,0]
2-års överlevnad (%)	21	14	Skillnad i behandling: 6,2% [95% CI: 0,2; 12,3]
Mediantid till progression (veckor):	22,0	23,0	Hazard ratio: 1,032 [95% CI: 0,876; 1,216]
Total responsfrekvens (%):	31,6	24,5	Skillnad i behandling: 7,1% [95% CI: 0,7; 13,5]

*: Korrigerad för multipeljämförelser och rättad för stratifieringsfaktorer (sjukdomsstadium och region för behandling) baserat på utvärderad patientpopulation.

Sekundära end-points inkluderade smärtförändring, global skattning av livskvalitet (QoL) genom EuroQoL-5D (EQ5D), Lung Cancer Symptom Scale (LCSS) och förändringar i Karnosky performance status. Resultat från dessa end-points stödde resultaten från analysen av den primära end-pointen.

För kombinationen docetaxel och karboplatin kunde varken jämförbar eller non-inferior effekt bevisas jämfört med referensbehandlingen kombination VCis.

Prostatacancer

Metastaserande kastrationsresistent prostatacancer

Säkerheten och effekten av docetaxel i kombination med prednison eller prednisolon hos patienter med metastaserande kastrationsresistent prostatacancer utvärderades i en randomiserad multicenter fas III studie (TAX 327). Totalt 1006 patienter med KPS \geq 60 randomiserades till följande behandlingsgrupper:

- Docetaxel 75 mg/m² var tredje vecka i 10 cykler.
- Docetaxel 30 mg/m² varje vecka under de 5 första veckorna i en 6 veckors-cykel i 5 cykler.
- Mitoxantron 12 mg/m² var tredje vecka i 10 cykler.

Alla 3 kurer administrerades kontinuerligt i kombination med 5 mg prednison eller prednisolon två gånger dagligen.

Patienter som erhöll docetaxel var tredje vecka visade en signifikant längre total överlevnad jämfört med de som behandlades med mitoxantron. Ökningen i överlevnad som noterades i den veckovisa docetaxelarmen var inte statistiskt signifikant jämfört med mitoxantron-kontrollarmen. Endpoints för effekt för docetaxel-armarna jämfört med kontrollarmen sammanfattas i följande tabell:

<i>Endpoint</i>	<i>Docetaxel var tredje vecka</i>	<i>Docetaxel varje vecka</i>	<i>Mitoxantron var tredje vecka</i>
<i>Antalet patienter</i>	335	334	337
<i>Överlevnad i median (månader)</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-värde[†]*</i>	0,0094	0,3624	--
<i>Antalet patienter</i>	291	282	300
<i>PSA** svarsfrekvens (%)</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-värde*</i>	0,0005	< 0,0001	--
<i>Antalet patienter</i>	153	154	157
<i>Smärta svarsfrekvens (%)</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-värde*</i>	0,0107	0,0798	--
<i>Antalet patienter</i>	141	134	137
<i>Tumör svarsfrekvens (%)</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-värde*</i>	0,1112	0,5853	--

[†] Log rank test (stratifierad)

*Tröskel för statistisk signifikans = 0,0175

**PSA: prostataspecifikt antigen

Docetaxel varje vecka visade en något bättre säkerhetsprofil än docetaxel var 3:e vecka. Hos vissa patienter är det möjligt en fördel att dosera docetaxel varje vecka.

Inga statistiska skillnader observerades mellan behandlingsgrupperna med avseende på livskvalitet.

Metastaserande hormonkänslig prostatacancer

STAMPEDE-studien

Säkerheten och effekten av docetaxel som administrerats samtidigt med standardbehandling (ADT) till patienter med högrisk lokalt avancerad eller metastaserande hormonkänslig prostatacancer utvärderades i en randomiserad multicenter-flerarms-flerstegsstudie (MAMS) med en sömlös fas II/III-design (STAMPEDE - MRC PR08). Totalt 1776 manliga patienter tilldelades behandlingsarmarna av intresse:

- Standardbehandling + docetaxel 75 mg/m², administrerat var tredje vecka under sex behandlingscykler
- Endast standardbehandling

Docetaxelregimen administrerades kontinuerligt i kombination med prednison eller prednisolon 5 mg två gånger dagligen.

Bland de 1776 randomiserade patienterna hade 1086 (61%) metastaserad sjukdom, 362 randomiserades till docetaxel i kombination med standardbehandling, 724 fick endast standardbehandling.

Bland patienterna med metastaserande prostatacancer var medianöverlevnaden signifikant längre i docetaxel-behandlingsgrupperna än i gruppen med endast standardbehandling, med en 19 månader längre medianöverlevnad med tillägg av docetaxel till standardbehandling (HR = 0,76; 95 % CI = 0,62–0,92, p = 0,005).

Resultat i effekt för patienter med metastaserande prostatacancer i docetaxelarmen kontra kontrollarmen sammanfattas i följande tabell:

Resultat i effekt av docetaxel i kombination med prednison eller prednisolon och standardbehandling vid behandling av patienter med metastaserande hormon känslig prostatacancer (STAMPEDE)

Endpoint	Docetaxel + standardbehandling	Endast standardbehandling
Antal patienter med metastaserande prostatacancer	362	724
Medianöverlevnad (månader)	62	43
95% CI	51-73	40-48
Justerad hazard ratio	0,76	
95% CI	(0,62–0,92)	
p-värde ^a	0,005	
Händelsefri överlevnad ^b		
Median (månader)	20,4	12
95% CI	16,8-25,2	9,6–12
Justerad hazard ratio	0,66	
95% CI	(0,57–0,76)	
p-värde ^a	< 0,001	

^ap-värde beräknat utifrån sannolikhetsförhållandetestet och justerat för alla stratifieringsfaktorer (utom centra och planerad hormonterapi) och stratifierat per försöksperiod

^bHändelsefri överlevnad: tid från randomisering till första evidens på minst ett av: biokemiskt fel (definierat som en ökning av PSA på 50% över inom-24-veckors-nivån och över 4 ng/ml som bekräftats genom omprovtagning eller behandling); progression antingen lokalt, i lymfkörtlar eller i avlägsna metastaser; skelettrelaterad händelse; eller död i prostatacancer.

CHAARTED-studien

Säkerheten och effekten av docetaxel som administrerades i början av androgen deprivationsterapi (ADT) till patienter med metastaserande hormon känslig prostatacancer utvärderades i en randomiserad fas III-multicenterstudie (CHAARTED). Totalt 790 manliga patienter tilldelades två behandlingsgrupper.

- ADT + docetaxel 75 mg/m² i början av ADT, administreras var tredje vecka under sex behandlingscykler
- Enbart ADT

Den övergripande medianöverlevnaden var signifikant längre i docetaxel-behandlingsgruppen än i gruppen med enbart ADT, med en 13,6 månader längre medianöverlevnad med tillsats av docetaxel till ADT (riskförhållande (HR) = 0,61; 95% konfidensintervall (CI) = 0,47-0,80, p = 0,0003).

Resultat i effekt av docetaxelarmen kontra kontrollarmen sammanfattas i följande tabell:

Effekt av docetaxel och ADT vid behandling av patienter med metastaserande hormon känslig prostatacancer (CHAARTED)

Endpoint	Docetaxel +ADT	Enbart ADT
Antal patienter	397	393
Medianöverlevnad (månader)		
Samtliga patienter	57,6	44,0
95% CI	49,1-72,8	34,4-49,1
Justerad hazard ratio	0,61	--
95% CI	(0,47-0,80)	--
p-värde ^a	0,0003	--
Progressionsfri överlevnad		
Median (månader)	19,8	11,6
95% CI	16,7-22,8	10,8-14,3
Justerad hazard ratio	0,60	--
95% CI	0,51-0,72	--
p-värde*	P<0,0001	--
PSA-svar** efter 6 månader – N(%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p-värde ^a	<0,0001	--
PSA-svar** efter 12 månader – N(%)	110 (27,7)	66 (16,8)
p-värde ^a	<0,0001	--
Tid till kastrationsresistent cancer ^b		
Median (månader)	20,2	11,7
95% CI	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Justerad hazard ratio	0,61	--
95% CI	(0,51-0,72)	--
p-värde ^a	<0,0001	--
Tid till klinisk progression ^c		
Median (månader)	33,0	19,8
95% CI	(27,3-41,2)	(17,9-22,8)
Justerad hazard ratio	0,61	--
95% CI	(0,50-0,75)	--
p-värde ^a *	<0,0001	--

^aTid-till-händelsevariabler: Stratifierat log-rank-test.

Svarsfrekvensvariabler: Fishers Exakta test

*p-värde för beskrivande syfte.

** PSA-svar: Prostataspecifikt antigenrespons: PSA-nivå <0,2 ng/ml uppmätt under två på varandra följande mätningar med minst 4 veckors mellanrum.

^bTid till kastrationsresistent cancer = tid från randomisering till PSA-progression eller klinisk progression (det vill säga ökade symptomatiska benmetastaser, progression per svarsutvärderingskriterier i fasta tumörer (RECIST) kriterier eller klinisk försämring på grund av cancer enligt undersökarens bedömning), beroende på vilket som inträffade först.

^cTid till klinisk progression = tid från randomisering till klinisk progression (det vill säga ökade symptomatiska benmetastaser, progression per svarsutvärderingskriterier i fasta tumörer (RECIST) kriterier klinisk försämring på grund av cancer enligt undersökarens bedömning).

Magsäckscancer av adenocarcinomtyp

En multicenter, öppen, randomiserad studie genomfördes för att utvärdera säkerheten och effektiviteten av docetaxel för behandling av patienter med metastaserande adenocarcinom i ventrikeln, inklusive adenocarcinom i den gastroesofagala övergången, vilken inte behandlats med cytostatika för metastaserande sjukdom tidigare. Totalt behandlades 445 patienter med KPS > 70 med antingen docetaxel (T) (75 mg/m² dag 1) i kombination med cisplatin (C) (75 mg/m² dag 1) och 5-fluorouracil (F) (750 mg/m² per dag under 5 dagar) eller cisplatin (C) (100 mg/m² dag 1) och 5-fluorouracil (F) (1000 mg/m² per dag under 5 dagar). Behandlingscykelns längd var 3 veckor för TCF

armen och 4 veckor för CF armen. Medianantalet cykler som administrerades per patient var 6 (med en spridning på 1-16) för TCF armen jämfört med 4 (med en spridning på 1-12) för CF armen. Tid till progression (TTP) var primär end-point. Risken för progression reducerades med 32,1% och associerades med en signifikant längre TTP ($p = 0,0004$) med fördel för TCF armen. Totalöverlevnaden var också signifikant längre ($p = 0,0201$) med fördel för TCF armen med en minskning av mortalitetsrisken med 22,7%. Effekt resultaten summeras i tabellen nedan:

Effekt av docetaxel vid behandling av patienter med magsäckscancer av adenocarcinomtyp

Endpoint	TCF n = 221	CF n = 224
Median TTP (månader) (95% CI)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Hazard ratio (95% CI) *p-värde	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	
Median överlevnad (månader) (95% CI)	9,2 (8,38-10,58)	8,6 (7,16-9,46)
2-års uppskattning (%)	18,4	8,8
Hazard ratio (95% CI) *p-värde	1,293 (1,041-1,606) 0,0201	
Total responsfrekvens (Komplett remission + partiell remission) (CR + PR) (%)	36,7	25,4
p-värde	0,0106	
Sjukdomsprogress (%)	16,7	25,9

*Icke-stratifierat logrank test

Subgruppsanalyser över ålder, kön och ras visade konsekvent fördel för TCF armen jämfört med CF armen.

En uppdaterad överlevnadsanalys som genomfördes med en median uppföljningstid på 41,6 månader visade inte längre någon statistisk signifikant skillnad, dock alltid med fördel för TCF regimen och visade att fördelen med TCF jämfört med CF tydligt kan observeras mellan 18-30 månaders uppföljning.

Resultatet av studier på livskvalitet och kliniska vinster indikerar generellt konsekvent förbättring i TCF armen. Patienter som behandlats med TCF behövde längre tid för att nå 5% definitiv försämring av global hälsostatus i QLQ-C30 frågeformuläret ($p = 0,0121$) och en längre tid till definitiv försämring av Karnofsky prestationsförmåga ($p = 0,0088$) jämfört med patienter som behandlats med CF.

Huvud- och halscancer

- Induktionsbehandling med cytostatika följt av radioterapi (TAX323)
Säkerheten och effekten av docetaxel vid induktionsbehandling av patienter med avancerad skivepitelcancer i huvud-halsregionen utvärderades i en fas III, multicenter, öppen, randomiserad studie (TAX323). I denna studie randomiserades 358 patienter med inoperabel lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud-halsregionen med WHO utförande status 0 eller 1 till en av de två behandlingsarmarna. Patienter i docetaxelarmen erhöll docetaxel (T) 75 mg/m² följt av cisplatin (P) 75 mg/m² följt av 5-fluorouracil (F) 750 mg/m² dagligen som en kontinuerlig infusion i 5 dagar. Denna regim administrerades var tredje vecka i 4 cykler varvid i alla fall minsta respons ($\geq 25\%$ reduktion i uppmätt tvådimensionell tumörstorlek) observerades efter 2 cykler. Vid slutet av cytostatikabehandling, med ett minsta intervall om 4 veckor och ett maximalt intervall om 7 veckor, erhöll patienter vars sjukdom inte progredierade, radioterapi (RT) enligt lokala behandlingsrekommendationer i 7 veckor. Patienter i den jämförande armen erhöll cisplatin (P) 100 mg/m² följt av 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m² dagligen i 5 dagar. Denna regim administrerades var tredje vecka i 4 cykler varvid i alla fall minsta respons ($\geq 25\%$ reduktion i uppmätt tvådimensionell tumörstorlek) observerades efter 2 cykler. Vid slutet av cytostatikabehandling, med ett minsta intervall om 4 veckor och ett maximalt intervall om 7 veckor, erhöll patienter vars sjukdom inte progredierade

radioterapi (RT) enligt lokala behandlingsrekommendationer i 7 veckor (PF/RT). Lokalregionala behandlingar med strålning gavs antingen med konventionellt fraktioneringsmönster (1,8-2,0 Gy en gång dagligen, 5 dagar i veckan i en total dos av 66 till 70 Gy), eller i en accelererad/hyperfraktionerad strålningsregim (två gånger dagligen, med ett minimalt interfraktionsintervall på 6 timmar, 5 dagar i veckan). Totalt 70 Gy rekommenderades i accelererade regimer och 74 Gy för hyperfraktionerade behandlingsscheman. Kirurgiskt avlägsnande var tillåtet efter cytostatika, före eller efter radioterapi. Patienter i TPF behandlingsarmen erhöll antibiotika som profylax med 500 mg ciprofloxacin givet peroralt två gånger dagligen i 10 dagar med början på dag 5 av varje cykel, eller motsvarande. Den primära endpointen, progressionsfri överlevnad (PFS), var signifikant längre i TPF behandlingsarmen jämfört med PF behandlingsarmen, $p = 0,0042$ (median PFS: 11,4 jämfört med 8,3 månader) med en total median uppföljningstid på 33,7 månader. Median total överlevnad var också signifikant längre i TPF behandlingsarmen jämfört med PF behandlingsarmen (median OS: 18,6 jämfört med 14,5 månader) med en 28% riskreduktion av mortalitet, $p = 0,0128$. Resultat på effekt presenteras i tabell nedan:

Effekt av docetaxel i induktionsbehandling av patienter med lokal inoperabel avancerad skivepitelcancer i huvud-halsregionen (intent-to-treat analys)

Endpoint	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Median progressionsfri överlevnad (månader) (95% CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Justerad hazard ratio (95% CI)	0,70 (0,55-0,89)	
*p-värde	0,0042	
Median överlevnad (månader) (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- värde	0,0128	
Bästa totalt svar på kemoterapi (%) (95% CI)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
***p- värde	0,006	
Bästa totalt svar på studiebehandling [kemoterapi +/- radioterapi] (%) (95% CI)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
***p- värde	0,006	
Median varaktighet på respons av kemoterapi ± radioterapi (månader) (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- värde	0,0457	

Hazard ratio mindre än 1 innebär fördel för docetaxel + cisplatin + 5-FU

*Cox-modell (justering för primärtumör, kliniskt stadium T och N samt PSWHO)

**Log-ranktest

***Chitvåtest

Livskvalitetsparametrar

Patienter som behandlades med TPF fick signifikant förbättrat globalt hälsoreultat jämfört med de som behandlats med PF ($p = 0,01$, enligt EORTC QLQ-C30 skalan).

Kliniska fördelsparametrar

Prestationsstatusskalan, för huvud och hals (PSS-HN) sub-skala designad att mäta språkförståelse, förmåga att äta offentligt, normalitet av diet, var signifikant till fördel för TPF jämfört med PF. Mediantid till första försämringen av WHO utförande status var signifikant längre i TPF behandlingsarmen jämfört med PF. Smärtintensitetsskalan förbättrades under behandling i båda grupperna vilket indikerar adekvat smärtbehandling.

- Induktionsbehandling med cytostatika följt av kemoradioterapi (TAX324)
Säkerheten och effekten av docetaxel vid induktionsbehandling av patienter med lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud-halsregionen utvärderades i en fas III, multicenter, öppen, randomiserad studie (TAX323). I denna studie randomiserades 501 patienter med lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud-halsregionen med WHO utförande status 0 eller 1 till en av de två behandlingsarmarna. Studiepopulationen bestod av patienter med kirurgiskt icke resektabel sjukdom, patienter med låg sannolikhet att botas med kirurgi och patienter med möjlighet till organpreservation. Effekt- och säkerhetsutvärderingen inriktades endast på överlevnadsendpoints och framgången med organbevarande togs inte upp formellt. Patienter i docetaxelarmen erhöll docetaxel (T) 75 mg/m² som intravenös infusion dag 1 följt av cisplatin (P) 100 mg/m² administrerat som en 30-minuters till 3-timmars intravenös infusion, följt av kontinuerlig intravenös infusion med 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m²/dag från dag 1 till dag 4. Cyklerna upprepades var tredje vecka i 3 cykler. Alla patienter vars sjukdom inte progredierade erhöll kemoradioterapi enligt protokollet (TPF/CRT). Patienter i den jämförande armen erhöll cisplatin (P) 100 mg/m² som en 30-minuters till 3-timmars intravenös infusion dag 1 följt av den kontinuerliga intravenösa infusionen med 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m²/dag från dag 1 till dag 5. Cyklerna upprepades var tredje vecka i 3 cykler. Alla patienter som inte hade progressiv sjukdom erhöll kemoradioterapi enligt protokollet (TPF/CRT). Patienter i båda behandlingsarmarna erhöll kemoradioterapi i 7 veckor efter induktionscytostatikabehandling med minsta intervall på 3 veckor och inte senare än 8 veckor efter start av den senaste cykeln (dag 22 till dag 56 av senaste cykeln). Under radioterapi gavs carboplatin (AUC 1,5) varje vecka som en 1-timmars intravenös infusion, maximalt 7 doser. Strålning gavs med en fraktion dagligen (2 Gy en gång dagligen, 5 dagar i veckan i 7 veckor i en total dos av 70-72 Gy). Kirurgi i det primära sjukdomsområdet och/eller hals kan övervägas när som helst efter avslutad kemoradioterapi. Alla patienter i docetaxelarmen av studien erhöll antibiotika som profylax. Den primära effekt endpointen i denna studie, total överlevnad, var signifikant längre (log-rank test, $p = 0,0058$) med docetaxelregimen jämfört med PF (median OS: 70,6 jämfört med 30,1 månader), med en 30% riskreduktion av mortalitet jämfört med PF (hazard ratio (HR) = 0,70, 95% konfidensintervall (CI) = 0,54-0,90) med en total median follow up tid på 41,9 månader. Sekundär endpoint, PFS, visade en 29% riskreduktion av progression eller död och en 22 månaders förbättring i median PFS (35,5 månader för TPF och 13,1 för PF). Detta var också statistiskt signifikant med en HR på 0,71; 95% CI 0,56-0,90; log-rank test $p = 0,004$. Resultat av effekt presenteras i tabell nedan:

Effekt av docetaxel i induktionsbehandling av patienter med lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud-halsregionen (intent-to-treat analys)

Endpoint	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Median total överlevnad (månader) (95% CI)	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
Hazard ratio: (95% CI) *p-värde	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Median PFS (månader) (95% CI)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6 - 20,2)
Hazard ratio: (95% CI) **p-värde	0,71 (0,56 – 0,90) 0,004	
Bästa totalt svar (CR + PR) på kemoterapi (%) (95% CI) ***p-värde	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
	0,070	
Bästa totalt svar (CR + PR) på studiebehandling [kemoterapi +/- radioterapi] (%) (95% CI) ***p-värde	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
	0,209	

Hazard ratio mindre än 1 innebär fördel docetaxel + cisplatin + fluorouracil

*ojusterat log-rank test

**ojusterat log-rank test, inte justerat för multipla jämförelser

***Chitvåtest, inte justerat för multipla jämförelser

NA-ej relevant

Pediatrik population

Den Europeiska läkemedelsmyndigheten har bortsett från kravet att insända resultat från studier med Taxotere hos alla undergrupper av barn vid bröstcancer, icke-småcellig lungcancer, prostatacancer, magsäckscancer och huvud-halscancer som inte inkluderar typ II och III lågt differentierad nasofaryngeal cancer (se avsnitt 4.2 för information om användning hos barn).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Docetaxels farmakokinetik har utvärderats i fas-I-studier på cancerpatienter efter tillförsel av 20-115 mg/m². Den farmakokinetiska profilen för docetaxel är oberoende av dos och kan beskrivas med en farmakokinetisk tre-kompartiment modell med halveringstider för α -, β - och γ - (terminala) fasen på 4 minuter, 36 minuter respektive mellan 11,1 timmar och 17,5 timmar vid mätning under upp till 24 timmar. I en ytterligare studie som bedömde farmakokinetiken för docetaxel på patienter vid liknande doser (75–100 mg/m²) men över ett längre tidsintervall (över 22 dagar) sågs en längre genomsnittlig terminal eliminationshalveringstid på mellan 91 och 120 timmar. Den sena fasen beror delvis på en relativt långsam återdistribution av docetaxel från perifera kompartiment.

Distribution

Efter administrering av en dos av 100 mg/m² under en en-timmes infusion erhöles en maximal plasmakoncentration av 3,7 μ g/ml med ett motsvarande AUC-värde på 4,6 h. μ g/ml. Medelvärden för totalkroppsclearance och för distributionsvolym vid steady state var 21 liter/timme/m² respektive

113 liter. Variabiliteten mellan patienter avseende total kropps clearance var ca 50%. Docetaxels proteinbindningsgrad är mer än 95%.

Elimination

En studie med ¹⁴C-märkt docetaxel har genomförts på tre cancerpatienter. Docetaxel eliminerades både i urin och i faeces efter cytokrom P450-medierad oxidativ metabolism av tert-butyl-estergruppen. Inom sju dagar utsöndras via urin och via faeces ca 6% respektive ca 75% av den administrerade radioaktiviteten. Ca 80% av radioaktiviteten som återfinns i faeces utsöndras under de första 48 timmarna i form av en huvudmetabolit samt tre andra metaboliter och mycket små mängder av oförändrat läkemedel. Metaboliterna är inaktiva.

Speciella populationer

Ålder och kön

En populationsfarmakokinetisk analys har genomförts med docetaxel på 577 patienter. De farmakokinetiska parametrarna som kunde beräknas med hjälp av modellen låg mycket nära de värden som erhållits från fas-I-studier. Docetaxels farmakokinetik ändras inte av patientens ålder eller kön.

Nedsatt leverfunktion

Hos ett litet antal patienter (n = 23) med klinisk-kemiska data som pekar på lätt till måttlig leverfunktionsnedsättning (ASAT, ALAT \geq 1,5 gånger övre normalvärdesgränsen associerat med alkaliska fosfataser \geq 2,5 gånger övre normalvärdesgränsen), var totalclearance sänkt med i medeltal 27% (se avsnitt 4.2).

Vätskeretention

Docetaxel clearance var inte förändrat hos patienter med mild till måttlig vätskeretention. Inga data finns tillgängliga för patienter med svår vätskeretention.

Kombinationsbehandling

Doxorubicin

Docetaxel påverkar inte clearance av doxorubicin och plasmanivåerna av doxorubicinol (en doxorubicinmetabolit) när preparaten ges i kombination. Farmakokinetiken för docetaxel, doxorubicin och cyklofosamid påverkades inte vid samtidig administrering.

Capecitabin

Fas I studier för utvärdering av effekten av capecitabin på docetaxels farmakokinetik eller omvänt visade ingen effekt av capecitabin på docetaxels farmakokinetik (C_{max} och AUC) och ingen effekt av docetaxel på capecitabins huvudmetabolit 5-DFURs farmakokinetik.

Cisplatin

Clearance av docetaxel vid kombinationsbehandling med cisplatin liknade den clearance som observerats vid monoterapi. Den farmakokinetiska profilen för cisplatin vid administration strax efter docetaxel infusion liknade den profil som observerats med cisplatin i monoterapi.

Cisplatin och 5-fluorouracil

Den kombinerade administrationen av docetaxel, cisplatin och 5-fluorouracil hos 12 patienter med solida tumörer påverkade inte farmakokinetiken för varje enskilt läkemedel.

Prednison och dexametason

Effekten av prednison på docetaxels farmakokinetik vid samtidig standardpremedicinering med dexametason har studerats hos 42 patienter.

Prednison

Ingen effekt av prednison har observerats på docetaxels farmakokinetik.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Karcinogeniciteten hos docetaxel har inte studerats.

Docetaxel har visat sig vara genotoxisk genom en aneugen mekanism *in vitro* i mikrokärntest och i kromosomaberrationstest i CHO-K1-celler och *in vivo* i mikrokärntest på mus men uppvisar inte mutagenicitet i Ames test eller i CHO/HGPRT genmutationsassay. Resultaten överensstämmer med den farmakologiska aktiviteten hos docetaxel.

Biverkningar på testis observerade vid toxicitetsstudier på gnagare antyder att docetaxel kan skada fertiliteten hos män.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Injektionsflaska med koncentrat:
Polysorbat 80.
Citronsyra

Injektionsflaska med spädningsvätska:
Etanol (95%)
Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

- 3 år
- Infusionskoncentrat 10 mg docetaxel/ml: TAXOTERE infusionskoncentrat 10 mg docetaxel/ml bör användas omedelbart efter beredning. Emellertid har kemisk-fysikalisk stabilitet demonstrerats för denna lösning i 8 timmar vid förvaring i rumstemperatur (vid högst 25°C) eller mellan +2°C och +8°C.
- Infusionslösning: infusionslösningen skall användas inom 4 timmar i rumstemperatur (vid högst 25°C).

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst +25°C och minst +2°C.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt
För förvaringsanvisningar för utspädd produkt, se avsnitt 6.3

6.5 Förpackningstyp och innehåll

En blisterförpackning innehåller:

- en injektionsflaska för engångsbruk med koncentrat till infusionsvätska, lösning och
- en injektionsflaska för engångsbruk med spädningsvätska.

Injektionsflaskor med TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning:

15 ml genomskinlig flaska av typ 1 glas med en röd «flip-off»-kapsyl.

Denna injektionsflaska innehåller 2 ml av en 40 mg/ml lösning av docetaxel i polysorbat 80 (fyllnadsvolym: 94,4 mg/2,36 ml). Denna volym har fastställts under utvecklingen av TAXOTERE för att kompensera för förluster vid beredning av infusionskoncentratet som uppkommer på grund av skumbildning, vidhäftning på glasflaskans väggar samt viss »död volym». Denna överfyllnad säkerställer att man efter spädning med hela innehållet i medföljande flaska med spädningsvätska för TAXOTERE erhåller en minsta volym på 8 ml infusionskoncentrat innehållande 10 mg/ml docetaxel vilket motsvarar 80 mg/2 ml docetaxel, i enlighet med märkningen på etiketten.

Injektionsflaska med spädningsvätska:

15 ml genomskinlig flaska av typ 1 glas med en genomskinlig, ofärgad «flip-off»-kapsyl.

Injektionsflaskan med spädningsvätska innehåller 6 ml av en 13% (w/w) lösning av etanol (95%) i vatten för injektionsvätskor (fyllnadsvolym: 7,33 ml). Tillförsel av hela innehållet i flaskan med spädningsvätska till flaskan med TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrat till infusionsvätska säkerställer att infusionskoncentratet får en koncentration av 10 mg/ml docetaxel.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

TAXOTERE är ett cytotoxiskt läkemedel mot cancer och liksom för andra potentiellt toxiska föreningar skall försiktighet iakttas när TAXOTERE-lösningar bereds och hanteras. Användning av handskar rekommenderas.

Om TAXOTERE infusionskoncentrat eller infusionslösning kommer i kontakt med huden, tvätta omedelbart noggrant med tvål och vatten. Om TAXOTERE infusionskoncentrat eller infusionslösning kommer i kontakt med slemhinnor, skölj omedelbart och noggrant med rikliga mängder vatten.

Förberedelse för intravenös administrering

a) Beredning av TAXOTERE infusionskoncentrat (10 mg docetaxel per ml)

Om injektionsflaskorna förvarats i kylskåp, tag ut det antal TAXOTERE-förpackningar som behövs ur kylskåpet och låt stå i rumstemperatur (vid högst 25°C) i 5 minuter.

Drag, med hjälp av en spruta, aseptiskt upp hela innehållet i en flaska med spädningsvätska för TAXOTERE genom att delvis tippa upp och ned på flaskan.

Injicera hela innehållet i sprutan i motsvarande injektionsflaska med TAXOTERE.

Tag bort sprutan och nålen och blanda manuellt genom att vända flaskan från sida till sida ett antal gånger i åtminstone 45 sekunder. Skaka inte.

Låt flaskan stå i rumstemperatur (vid högst 25°C) i 5 minuter och kontrollera sedan att lösningen är homogen och klar (skum är normalt också efter 5 minuter på grund av innehållet av polysorbat 80 i beredningen).

TAXOTERE infusionskoncentrat 10 mg docetaxel/ml bör användas omedelbart efter beredning. Emellertid har kemisk-fysikalisk stabilitet demonstrerats för denna lösning i 8 timmar vid förvaring i rumstemperatur (vid högst 25°C) eller mellan +2°C och +8°C.

b) Beredning av infusionslösning

Mer än en flaska med TAXOTERE infusionskoncentrat 10 mg docetaxel/ml kan behövas för att få ut önskad dos för en patient. Baserat på den dos, uttryckt i mg, som krävs för den aktuella patienten, dras motsvarande volym av infusionskoncentratet 10 mg docetaxel/ml aseptiskt upp, från det antal flaskor som behövs, i en graderad spruta. T.ex. motsvarar en dos av 140 mg docetaxel 14 ml utspätt infusionskoncentrat.

Den volym infusionskoncentrat 10 mg docetaxel/ml som behövs injiceras i en 250 ml infusionspåse eller flaska innehållande antingen glukos 5% eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) infusionsvätska, lösning.

Om en större dos än 200 mg docetaxel krävs används en större volym infusionsvätska så att en koncentration av 0,74 mg docetaxel/ml inte överskrids.

Blanda infusionslösningen genom att rotera infusionspåsen eller flaskan för hand.

TAXOTERE infusionslösning skall användas inom 4 timmar och administreras aseptiskt, intravenöst som en en-timmes infusion, i rumstemperatur (vid högst 25°C) och under normala ljusförhållanden.

Liksom med alla parenterala produkter skall TAXOTERE infusionskoncentrat och infusionslösning inspekteras visuellt innan de används. Lösningar som innehåller fällning skall kasseras.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/95/002/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 27 november 1995

Datum för förnyat godkännande: 24 januari 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

TAXOTERE 20 mg/1 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml av koncentratet innehåller 20 mg docetaxel (som trihydrat).

En injektionsflaska med 1 ml koncentrat innehåller 20 mg docetaxel.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje injektionsflaska av koncentratet innehåller 0,5 ml vattenfri etanol (395 mg).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Koncentratet är en blekt gul till gulbrun lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Bröstcancer

TAXOTERE i kombination med doxorubicin och cyklofosamid är indicerat för adjuvant behandling av patienter med:

- operabel nodpositiv bröstcancer.
- operabel nodnegativ bröstcancer

För patienter med operabel nodnegativ bröstcancer, ska adjuvant behandling begränsas till de patienter som enl. internationellt etablerade kriterier bedöms som lämpliga att erhålla kemoterapi för primär behandling av tidig bröstcancer (se avsnitt 5.1).

TAXOTERE i kombination med doxorubicin är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer som tidigare inte behandlats med cytostatika för denna sjukdom.

TAXOTERE monoterapi är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer efter svikt på tidigare cytostatikabehandling. Cytostatikabehandlingen bör ha inkluderat ett antracyclin eller ett alkylterande medel.

TAXOTERE i kombination med trastuzumab är indicerat för behandling av patienter med metastaserad bröstcancer vilkas tumörer överuttrycker HER2 och som inte tidigare fått kemoterapi mot metastaserad sjukdom.

TAXOTERE i kombination med capecitabin är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer efter svikt på cytostatikabehandling. Tidigare terapi bör ha inkluderat ett antracyclinpreparat.

Icke-småcellig lungcancer

TAXOTERE är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer, efter behandlingssvikt på tidigare kemoterapi.

TAXOTERE i kombination med cisplatin är indicerat för behandling av patienter med icke resektabel, lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer som tidigare ej behandlats med cytostatika för denna sjukdom.

Prostatacancer

TAXOTERE i kombination med prednison eller prednisolon är indicerat för behandling av patienter med metastaserande kastrationsresistent prostatacancer.

TAXOTERE i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT), med eller utan prednison eller prednisolon, är indicerat för behandling av patienter med metastaserande hormonkänslig prostatacancer.

Magsäckscancer av adenocarcinomtyp

TAXOTERE i kombination med cisplatin och 5-flourouracil är indicerat för behandling av patienter med metastaserande adenocarcinom i ventrikeln, inklusive adenocarcinom i den gastroesofagala övergången, vilken inte behandlats med cytostatika för metastaserande sjukdom tidigare.

Huvud- och halscancer

TAXOTERE i kombination med cisplatin och 5-flourouracil är indicerat för induktionsbehandling av patienter med lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud- halsregionen.

4.2 Dosering och administreringsätt

Användningen av docetaxel bör begränsas till enheter specialiserade på behandling med cytostatika och bör endast administreras under överinseende av legitimerad läkare med särskild erfarenhet av kemoterapi hos cancerpatienter (se avsnitt 6.6).

Dosering

För bröstcancer, icke-småcellig lung-, magsäcks-, och huvud- halscancer, kan premedicinering i form av en peroral kortikosteroid, såsom dexametason 16 mg per dag (t ex 8 mg två gånger dagligen) i 3 dagar med början en dag före administrering av docetaxel användas om ej kontraindicerat (se avsnitt 4.4).

För metastaserande kastrationsresistent prostatacancer, är den rekommenderade premedicineringen, vid samtidig administrering av prednison eller prednisolon, 8 mg peroralt dexametason 12 timmar, 3 timmar och 1 timme före infusionen av docetaxel (se avsnitt 4.4).

För metastaserande hormonkänslig prostatacancer, är den rekommenderade premedicineringen, oavsett samtidig administrering av prednison eller prednisolon, 8 mg peroral dexametason 12 timmar, 3 timmar och 1 timme före infusionen av docetaxel (se avsnitt 4.4).

G-CSF kan ges profylaktiskt för att minska risken för hematologiska toxiciteter.

Docetaxel ges som infusion under en timme var tredje vecka.

Bröstcancer

För adjuvant behandling av operabel nodpositiv och nodnegativ bröstcancer är den rekommenderade dosen av docetaxel 75 mg/m² administrerat 1 timme efter doxorubicin 50 mg/m² och cyklofosamid 500 mg/m² var tredje vecka i 6 cykler (TAC regim) (se Dosjustering under behandling).

För behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer är den rekommenderade dosen av docetaxel monoterapi 100 mg/m². I första linjens behandling ges 75 mg/m² docetaxel i kombination med doxorubicin (50 mg/m²).

I kombination med trastuzumab är den rekommenderade dosen av docetaxel 100 mg/m² var tredje vecka, med trastuzumab som administreras varje vecka. I den pivotala studien gavs den första infusionen av docetaxel dagen efter den första dosen av trastuzumab. De följande doserna av docetaxel gavs omedelbart efter slutförd infusion av trastuzumab, om den förgående dosen av trastuzumab tolererades väl. För dosering och administrering av trastuzumab, se produktresumén.

I kombination med capecitabin är den rekommenderade dosen av docetaxel 75 mg/m² var tredje vecka, kombinerat med capecitabin i dosen 1250 mg/m² två gånger dagligen (inom 30 minuter efter måltid) i två veckor följt av en veckas viloperiod. För beräkning av capecitabin dos baserad på kroppsytta, se produktresumé för capecitabin.

Icke-småcellig lungcancer

För patienter som tidigare ej fått kemoterapi och behandlas mot icke-småcellig lungcancer är den rekommenderade doseringen 75 mg/m² docetaxel omedelbart följt av 75 mg/m² cisplatin under 30-60 minuter. Vid behandling efter svikt på tidigare platinabaserad kemoterapi är den rekommenderade dosen 75 mg/m² som monoterapi.

Prostatacancer

Metastaserande kastrationsresistent prostatacancer

Den rekommenderade dosen är 75 mg/m² docetaxel. Administrering av 5 mg prednison eller prednisolon peroralt två gånger dagligen sker fortlöpande (se avsnitt 5.1).

Metastaserande hormonkänslig prostatacancer

Den rekommenderade dosen är 75 mg/m² docetaxel var tredje vecka i sex behandlingsomgångar. Administrering av 5 mg prednison eller prednisolon peroralt två gånger dagligen kan ske fortlöpande.

Magsäckscancer av adenocarcinomtyp

Den rekommenderade dosen är 75 mg/m² docetaxel givet som en en-timmes infusion, följt av cisplatin 75 mg/m², som en 1-3 timmars infusion (båda endast dag 1) följt av 5-fluorouracil 750 mg/m² dagligen givet som en 24-timmars kontinuerlig infusion under 5 dagar som startar efter cisplatin infusionen. Behandlingen upprepas var tredje vecka. Patienter måste premedicineras med antiemetika och lämplig hydrering före cisplatin infusion. G-CSF bör ges profylaktiskt för att minska risken för hematologisk toxicitet (se även Dosjustering under behandling).

Huvud- och halscancer

Patienter måste premedicineras med antiemetika och lämplig hydrering (före och efter administrering av cisplatin). G-CSF bör ges profylaktiskt för att minska risken för hematologisk toxicitet. Antibiotika gavs profylaktiskt till alla patienter i docetaxel-armen i TAX 323 och TAX 324 studierna.

- Induktionsbehandling med cytostatika följt av radioterapi (TAX 323)
Vid induktionsbehandling av inoperabel lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud- och halsregionen, rekommenderas dosen 75 mg/m² docetaxel givet som en en-timmes infusion, följt av cisplatin 75 mg/m², som en en-timmes infusion dag ett, följt av 5-fluorouracil 750 mg/m² givet som en kontinuerlig infusion under 5 dagar. Denna behandlingsregim administreras var 3:e vecka i 4 cykler. Efter behandling med cytostatika bör patienterna behandlas med radioterapi.
- Induktionsbehandling med cytostatika följt av kemoradioterapi (TAX 324)
Vid induktionsbehandling av lokalt avancerad (icke resektabel, låg sannolikhet för kirurgisk bot, organsparande syfte) skivepitelcancer i huvud- och halsregionen, rekommenderas dosen 75 mg/m² docetaxel givet som en en-timmes infusion, följt av cisplatin 100 mg/m², som en 30-minuters till 3-timmars infusion dag ett, följt av 5-fluorouracil 1000 mg/m² givet som en kontinuerlig infusion från dag 1 till dag 4. Denna behandlingsregim administreras var 3:e

vecka i 3 cykler. Efter behandling med cytostatika bör patienterna behandlas med kemoradioterapi.

För dosjusteringar av cisplatin och 5-fluorouracil, se motsvarande produktresuméer.

Dosjustering under behandling:

Allmänt

Docetaxel skall ges när antalet neutrofila granulocyter är $\geq 1,5 \times 10^9/l$.

Reducerad dos skall ges till patienter som får febril neutropeni, neutrofila granulocyter $< 0,5 \times 10^9/l$ i mer än en vecka, svåra eller kumulativa hudreaktioner eller svår perifer neutropati under docetaxel-behandling. Dosen skall då reduceras från 100 mg/m^2 till 75 mg/m^2 och/eller från 75 till 60 mg/m^2 . Om patienten fortsätter att visa dessa reaktioner vid 60 mg/m^2 skall behandlingen avbrytas.

Adjuvant behandling för bröstcancer

Primär G-CSF profylax bör övervägas till patienter som får adjuvant behandling med docetaxel, doxorubicin och cyklofosamid (TAC) för bröstcancer. För patienter med febril neutropeni och/eller neutropena infektioner, bör en dosreduktion av docetaxel göras till 60 mg/m^2 för alla påföljande cykler (se avsnitten 4.4 och 4.8). För patienter med stomatit grad 3 eller 4, bör en dosreduktion av docetaxel göras till 60 mg/m^2 .

I kombination med cisplatin

För patienter som initialt får dosen 75 mg/m^2 docetaxel i kombination med cisplatin och som efter föregående behandling uppvisat trombocyt nadir $< 25 \times 10^9/l$ eller hos patienter som får febril neutropeni eller hos patienter med allvarliga icke hematologiska biverkningar skall docetaxeldosen i påföljande cykler reduceras till 65 mg/m^2 . För dosjustering för cisplatin se produktresumé för cisplatin.

I kombination med capecitabin

- För dosjustering av capecitabin, se produktresumé för capecitabin.
- När patienten första gången utvecklar grad 2 toxicitet som består när det är dags för nästa docetaxel/capecitabin behandling, skjut upp behandlingen tills biverkningarna har avtagit till grad 0-1, fortsatt sedan med 100% av den ursprungliga dosen.
- När patienten andra gången utvecklar grad 2 toxicitet eller första gången utvecklar grad 3 toxicitet vid något tillfälle under behandlingscykeln, skjut upp behandlingen tills biverkningarna har avtagit till grad 0-1, återuppta sedan behandlingen med docetaxel i dosen 55 mg/m^2 .
- Vid påföljande utveckling av toxicitet eller utveckling av grad 4 toxicitet, avbryt docetaxel doseringen.

För dosändringar av trastuzumab, se produktresumé för trastuzumab.

I kombination med cisplatin och 5-fluorouracil

Om en episod av febril neutropeni, långdragen neutropeni eller neutropen infektion inträffar trots G-CSF behandling, bör docetaxeldosen reduceras från 75 till 60 mg/m^2 . Vid upprepade episoder av komplicerad neutropeni, bör docetaxeldosen reduceras från 60 till 45 mg/m^2 . Vid trombocytopeni av grad 4 bör docetaxeldosen reduceras från 75 till 60 mg/m^2 . Patienter bör inte behandlas igen med upprepade cykler av docetaxel förrän neutrofiler återhämtat sig till en nivå $> 1\,500 \text{ celler/mm}^3$ och trombocyter återhämtat sig till en nivå $> 100\,000 \text{ celler/mm}^3$. Avsluta behandlingen om dessa toxiciteter blir långvariga. (Se avsnitt 4.4).

Rekommenderad dosjustering för toxicitet hos patienter som behandlas med docetaxel i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil (5-FU):

Toxicitet	Dosjustering
Diarré grad 3	Första episoden: reducera 5-FU med 20%. Andra episoden: reducera docetaxel dosen med 20%.
Diarré grad 4	Första episoden: reducera docetaxel och 5-FU med 20%. Andra episoden: avbryt behandlingen.

Stomatit/mukositis grad 3	Första episoden: reducera 5-FU med 20%. Andra episoden: avsluta endast 5-FU, vid alla upprepade cykler. Tredje episoden: reducera docetaxel dosen med 20%.
Stomatit/mukositis grad 4	Första episoden: avsluta endast 5-FU, vid alla upprepade cykler. Andra episoden: reducera docetaxel dosen med 20%.

För dosändringar av cisplatin och 5-fluorouracil, se motsvarande produktresuméer.

I de huvudsakliga kliniska prövningarna på patienter med lokalt avancerad skivepitelcancer i huvudhalsregionen och som fick komplicerad neutropeni (inklusive förlängd neutropeni, febril neutropeni eller infektion), rekommenderades G-CSF som profylaktisk behandling (t ex dag 6-15) i alla påföljande cykler.

Särskilda patientgrupper:

Patienter med nedsatt leverfunktion

Baserat på farmakokinetiska data med docetaxel 100 mg/m² som monoterapi, är den rekommenderade dosen av docetaxel 75 mg/m² till patienter med både förhöjda transaminaser (ALAT och/eller ASAT) mer än 1,5 gånger den övre normalvärdesgränsen (ULN) och alkaliska fosfataser (ALP) högre än 2,5 gånger övre normalvärdesgränsen (se avsnitt 4.4 och 5.2). Till patienter med serumbilirubin högre än övre normalvärdesgränsen och/eller ALAT och ASAT-värden på mer än 3,5 gånger den övre normalvärdesgränsen samtidigt med alkaliska fosfataser högre än 6 gånger den övre normalvärdesgränsen, kan ingen rekommendation angående dosreduktion ges och docetaxel bör ej användas om inte strikt indikation föreligger.

I kombination med cisplatin och 5-fluorouracil vid behandling av adenocarcinom i ventrikeln exkluderade den kliniska prövningen patienter med ALAT och/eller ASAT > 1,5 x ULN i association med alkaliska fosfataser > 2,5 x ULN, och bilirubin > 1 x ULN; För dessa patienter rekommenderas ingen dosreduktion och docetaxel skall endast användas på strikt indikation. Inga data finns tillgängliga för patienter med nedsatt leverfunktion som behandlats med docetaxel i kombination, vid de övriga indikationerna.

Pediatrisk population

Säkerheten och effekten av Taxotere vid nasofaryngeal cancer hos barn i åldrarna 1 månad upp till 18 år har ännu inte fastställts. Det är inte relevant att använda Taxotere till barn för indikationerna bröstcancer, icke-småcellig lungcancer, prostatacancer, magsäckscancer och huvudhalscancer som inte inkluderar typ II och III lågt differentierad nasofaryngeal cancer.

Äldre

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys föreligger inga särskilda rekommendationer för behandling av äldre.

I kombination med capecitabin rekommenderas en reduktion av startdosen av capecitabin till 75% av beräknad fulldos hos patienter som är 60 år eller äldre (se produktresumé för capecitabin).

Administreringsätt

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som finns i avsnitt 6.1.

Patienter med antal neutrofila granulocyter < 1,5 x 10⁹/l.

Patienter med grav leverinsufficiens (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Kontraindikationer för andra läkemedel ska beaktas då dessa läkemedel kombineras med docetaxel.

4.4 Varningar och försiktighet

För bröstcancer och icke-småcellig lungcancer kan premedicinering i form av en peroral kortikosteroid såsom dexametason 16 mg per dag (t.ex. 8 mg två gånger dagligen) i 3 dagar med början en dag före administrering av docetaxel, om ej kontraindicerat, minska incidensen och svårighetsgraden av vätskeretention liksom svårighetsgraden av överkänslighetsreaktioner. För prostatacancer är premedicineringen dexametason 8 mg peroralt 12 timmar, 3 timmar och 1 timme före infusion med docetaxel (se avsnitt 4.2).

Hematologi

Neutropeni är den vanligast förekommande biverkan av docetaxel. Nadir för neutrofiler inträffar efter en mediantid på 7 dagar, men detta intervall kan vara kortare hos patienter som tidigare erhållit tung behandling. Täta kontroller av fullständigt blodstatus bör göras på alla patienter som behandlas med docetaxel. Ny behandlingskur skall ges när antalet neutrofila granulocyter återgått till en nivå $\geq 1,5 \times 10^9/l$. (Se avsnitt 4.2).

Hos patienter med uttalad neutropeni ($< 0,5 \times 10^9/l$ under 7 dagar eller mer) under docetaxel-behandling rekommenderas att dosen reduceras under påföljande cykler eller att lämpliga symptomatiska åtgärder vidtas (se avsnitt 4.2).

Hos patienter som behandlats med docetaxel i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil (TCF), har febril neutropeni och neutropen infektion inträffat mer sällan då patienterna erhållit profylaktisk G-CSF. Patienter som behandlas med TCF bör erhålla profylaktisk G-CSF för att minska risken för komplicerad neutropeni (febril neutropeni, förlängd neutropeni eller neutropen infektion). Patienter som erhåller TCF bör övervakas noga, (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Hos patienter som behandlades med docetaxel i kombination med doxorubicin och cyklofosamid (TAC), inträffade febril neutropeni och neutropena infektioner i lägre grad, om patienterna erhöll primär G-CSF profylax. Primär G-CSF profylax bör övervägas till patienter som får adjuvant behandling med TAC för bröstcancer, för att på så sätt minska risken för komplicerad neutropeni (febril neutropeni, förlängd neutropeni eller neutropen infektion). Patienter som erhåller TAC bör övervakas noga (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Gastrointestinala reaktioner

Försiktighet rekommenderas för patienter med neutropeni, vilka särskilt riskerar att utveckla gastrointestinala komplikationer. Även om majoriteten av fallen inträffade under den första eller andra behandlingscykeln i en docetaxelinhållande behandlingsregim kunde enterokolit utvecklas när som helst och leda till döden redan på insättningsdagen. Patienterna ska noggrant övervakas avseende tidiga manifestationer av allvarlig gastrointestinal toxicitet (se avsnitt 4.2, 4.4 Hematologi och 4.8).

Överkänslighet

Patienter bör övervakas noga avseende överkänslighetsreaktioner, särskilt under den första och andra infusionen. Överkänslighetsreaktioner kan inträffa inom några minuter efter att infusionen av docetaxel påbörjats. Därför bör utrustning för att behandla hypotoni och bronkospasm finnas tillgänglig. Milda överkänslighetsreaktioner såsom rodnad eller lokala hudreaktioner, kräver ej att behandlingen avbryts. Om däremot svåra reaktioner uppträder, såsom svår hypotoni, bronkospasm eller generaliserat utslag/erytem, måste behandlingen med docetaxel avbrytas omedelbart och adekvat terapi inledas. Patienter som har utvecklat svåra överkänslighetsreaktioner bör ej på nytt få docetaxel. Patienter som tidigare har haft en överkänslighetsreaktion mot paklitaxel kan vara i riskzonen för att utveckla överkänslighetsreaktion mot docetaxel, inklusive en mer allvarlig överkänslighetsreaktion. Dessa patienter bör noggrant övervakas vid initiering av docetaxelbehandling

Hud

Lokal hudrodnad på extremiteterna (handflata och fotsula) med ödem följt av avfjällning av huden har observerats. Svåra symptom, såsom hudutslag följt av avfjällning av huden, vilka lett till uppehåll eller avbrott av docetaxelbehandlingen har rapporterats (se avsnitt 4.2).

Allvarliga hudbiverkningar (SCAR) såsom Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) har rapporterats vid docetaxelbehandling. Patienter ska informeras om tecken och symptom på allvarliga hudmanifestationer och noga övervakas. Om tecken och symptom som tyder på dessa reaktioner uppträder bör utsättning av docetaxel övervägas.

Vätskeretention

Patienter med svår vätskeretention såsom pleurautgjutning, perikardiell utgjutning och ascites bör övervakas noga.

Andningspåverkan

Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), interstitiell pneumoni/pneumonit, interstitiell lungsjukdom, lungfibros och respiratorisk svikt har rapporterats och kan associeras med dödlig utgång. Fall med strålningspneumonit har rapporterats hos patienter som fått samtidig radioterapi.

Om nya eller förvärrade pulmonella symptom utvecklas, bör patienter övervakas noga, utredas snabbt och behandlas på lämpligt sätt. Docetaxelterapin rekommenderas att avbrytas tills diagnos ställts. Tidig användning av stödjande vårdåtgärder kan bidra till att förbättra tillståndet. Nyttan med att återuppta behandling med docetaxel måste noga utvärderas.

Patienter med leverinsufficiens

Patienter som behandlas med docetaxel vid en dos av 100 mg/m² som monoterapi och som har transaminaser (ALAT och/eller ASAT) högre än 1,5 gånger den övre normalvärdesgränsen samtidigt med alkaliska fosfater på mer än 2,5 gånger den övre normalvärdesgränsen, löper högre risk att utveckla svåra biverkningar såsom »toxic deaths» inkluderande sepsis och gastrointestinal blödning vilken kan vara livshotande, febril neutropeni, infektioner, trombocytopeni, stomatit och asteni. Därför är den rekommenderade dosen av docetaxel till patienter med förhöjda levervärden 75 mg/m² och leverfunktionstester bör göras innan behandlingen påbörjas och före varje cykel (se avsnitt 4.2). Till patienter med serumbilirubin högre än normalvärdesgränsen och/eller ASAT/ALAT-värden på mer än 3,5 gånger den övre normalvärdesgränsen som samtidigt har alkaliska fosfater högre än 6 gånger övre normalvärdesgränsen, kan ingen rekommendation angående dosreduktion ges och docetaxel bör ej användas om inte strikt indikation föreligger.

I den pivotala kliniska prövningen där man kombinerade cisplatin och 5-fluorouracil för behandling av patienter med adenocarcinom i magsäcken, exkluderades patienter med ALAT och/eller ASAT > 1,5 x ULN i kombination med alkaliska fosfater > 2,5 x ULN, och bilirubin > 1 x ULN; För dessa patienter, kan ingen dosreduktion rekommenderas och docetaxel bör endast användas om strikt indikation föreligger.

Inga data finns tillgängliga för patienter med nedsatt leverfunktion som behandlats med docetaxel i kombination vid de övriga indikationerna.

Patienter med njurinsufficiens

Inga data finns tillgängliga för patienter med gravt nedsatt njurfunktion som behandlats med docetaxel.

Centrala nervsystemet

Utveckling av svår perifer neurotoxicitet kräver dosreduktion (se avsnitt 4.2).

Hjärttoxicitet

Hjärtsvikt har observerats hos patienter som behandlats med docetaxel i kombination med trastuzumab, speciellt efter antracyklinnehållande (doxorubicin eller epirubicin) kemoterapi. Den kan vara måttlig till allvarlig och har varit förenad med dödsfall (se avsnitt 4.8).

Alla patienter som bedöms lämpliga för behandling med docetaxel i kombination med trastuzumab ska genomgå initial hjärtundersökning. Hjärtfunktionen bör kontrolleras ytterligare under behandling (t ex var tredje månad) för att underlätta identifieringen av patienter som utvecklar hjärtsvikt. För mer detaljer, se produktresumé för trastuzumab.

Ventrikulär arytmi inklusive ventrikulär takykardi (ibland dödlig) har rapporterats hos patienter som behandlats med docetaxel i kombinationsbehandlingar med doxorubicin, 5-fluorouracil och/eller cyklofosamid (se avsnitt 4.8). Initial hjärtanalys rekommenderas innan behandlingsstart.

Ögonpåverkan

Cystiskt makulaödem (CMO) har rapporterats hos patienter som behandlats med docetaxel. Patienter med nedsatt syn ska snarast genomgå en noggrann oftalmologisk undersökning. I fall där CMO diagnosticeras ska behandlingen med docetaxel avslutas och lämplig behandling sättas in (se avsnitt 4.8).

Sekundära primära maligniteter

Sekundära primära maligniteter har rapporterats när docetaxel gavs i kombination med cancerbehandlingar som är kända för att vara associerade med sekundära primära maligniteter. Sekundära primära maligniteter (inklusive akut myeloid leukemi, myelodysplastiskt syndrom och non-Hodgkins lymfom) kan inträffa flera månader eller år efter behandling med docetaxel. Patienterna bör övervakas för sekundära primära maligniteter (se avsnitt 4.8).

Tumörlyssyndrom

Tumörlyssyndrom har rapporterats med docetaxel efter den första eller den andra cykeln (se avsnitt 4.8). Patienter med risk för tumörlyssyndrom (t.ex. med nedsatt njurfunktion, hyperuricemi, stor tumörbörda, snabb progression) bör övervakas noggrant. Korrigering av dehydrering och behandling av höga urinsyranivåer rekommenderas innan behandlingen påbörjas.

Övrigt

Fertila kvinnor måste använda preventivmedel under behandlingen och i 2 månader efter att behandlingen med docetaxel har upphört. Män måste använda preventivmedel under behandlingen och i 4 månader efter att behandlingen med docetaxel har upphört (se avsnitt 4.6).

Undvik samtidig behandling med potenta CYP3A4-hämmare (t ex ketokonazol, itraconazol, klaritromycin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telitromycin och voriconazol) (se avsnitt 4.5).

Ytterligare försiktighetsåtgärder vid adjuvant behandling av bröstcancer

Svåra neutropenier

För patienter som får svåra neutropenier (långvarig neutropeni, febril neutropeni eller infektion) bör profylaktisk G-CSF och dosreduktion övervägas (se avsnitt 4.2).

Gastrointestinala reaktioner

Symtom såsom tidig buksmärta och ömhet, feber, diarré med eller utan neutropeni kan vara tidiga tecken på allvarlig gastrointestinal toxicitet och bör utvärderas och behandlas snarast.

Kronisk hjärtinsufficiens (CHF)

Patienter bör undersökas för symtom av kronisk hjärtinsufficiens under behandling och uppföljningsperiod. Hos patienter behandlade med TAC-regim för lymfkörtelpositiv bröstcancer har risken för kronisk hjärtinsufficiens (CHF) varit högre under det första året efter behandling (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Patienter med 4+ noder

Eftersom fördelen som observerades hos patienter med 4+ noder inte var statistiskt signifikant vad gäller sjukdomsfri överlevnad (DFS) och total överlevnad (OS) är det positiva förhållandet mellan nytta och risk för TAC hos patienter med 4+ noder inte fullt definierat vid den finala analysen (se avsnitt 5.1).

Äldre

Försiktighetsåtgärder vid adjuvant behandling av bröstcancer

Tillgänglig data är begränsad avseende patienter äldre än 70 år och behandling med docetaxel i kombination med doxorubicin och cyklofosamid.

Försiktighetsåtgärder vid behandling av kastrationsresistent prostatacancer

Av de 333 patienter som behandlades med docetaxel var tredje vecka i en prostatacancerstudie, var 209 patienter 65 år eller äldre och 68 patienter äldre än 75 år. Incidensen av relaterade nagelförändringar var $\geq 10\%$ högre hos patienter ≥ 65 år jämfört med yngre patienter som behandlades med docetaxel var tredje vecka. Incidensen av relaterad feber, diarré, anorexi och perifert ödem var $\geq 10\%$ högre hos patienter som var 75 år eller äldre jämfört med patienter yngre än 65 år.

Försiktighetsåtgärder vid behandling av hormonkänslig prostatacancer

Av de 545 patienter som behandlades med docetaxel var tredje vecka i en hormonkänslig prostatacancerstudie (STAMPEDE) var 296 patienter 65 år eller äldre och 48 patienter var 75 år eller äldre. Fler patienter i åldern ≥ 65 år i docetaxelarmen rapporterade överkänslighetsreaktion, neutropeni, anemi, vätskeretention, dyspné och nagelförändringar jämfört med patienter under 65 år. Ingen av dessa frekvensökningar nådde 10% skillnad mot kontrollarmen. Hos patienter som var 75 år eller äldre rapporterades, i jämförelse med yngre patienter, neutropeni, anemi, diarré, dyspné och övre luftvägsinfektioner med en större förekomst (minst 10% högre).

Försiktighetsåtgärder vid behandling av adenocarcinom i magsäcken

Av de 300 (221 patienter i fas III delen och 79 patienter i fas II delen av studien) patienter som behandlades med docetaxel i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil i magsäckscancer studien, var 74 patienter 65 år eller äldre och 4 patienter var 75 år eller äldre. Incidensen av allvarliga biverkningar var högre hos de äldre jämfört med yngre patienter. Incidensen av följande biverkningar (alla grader): letargi, stomatit, neutropena infektioner förekom med en frekvens $\geq 10\%$ högre hos patienter som var 65 år eller äldre jämfört med yngre patienter.

Äldre som behandlas med TCF bör övervakas noga.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 50 vol % vattenfri etanol (alkohol) d.v.s. upp till 395 mg vattenfri etanol per injektionsflaska, motsvarande 10 ml öl, eller 4 ml vin.

Skadligt för personer som lider av alkoholism.

Ska uppmärksammas av gravida eller ammande kvinnor, barn och högriskgrupper såsom patienter med leversjukdom eller epilepsi.

Hänsyn bör tas till möjliga effekter på det centrala nervsystemet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Mängden alkohol i detta läkemedel kan påverka effekten av andra läkemedel.

In vitro studier har visat att metabolismen av docetaxel kan modifieras vid samtidig administrering av medel som inducerar, hämmar eller metaboliseras via (och sålunda kan hämma enzymet kompetitivt) cytokrom P450-3A, såsom ciklosporin, ketokonazol och erytromycin. Försiktighet skall därför iakttas vid samtidig behandling med docetaxel och dessa läkemedel, då det finns en potentiell risk för interaktion av betydelse.

Vid kombination med CYP3A4-hämmare, kan förekomsten av docetaxelrelaterade biverkningar öka, som en följd av minskad metabolism. Om samtidig användning av en potent CYP3A4-hämmare (t ex ketokonazol, itrakonazol, klaritromycin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telitromycin och vorikonazol) inte kan undvikas, är noggrann klinisk övervakning motiverad och en dosjustering av docetaxel kan vara lämpligt vid samtidig behandling med den potenta CYP3A4-hämmaren (se avsnitt 4.4). I en farmakokinetisk studie med 7 patienter ledde samtidig administrering av docetaxel och den kraftiga CYP3A4-hämmaren ketokonazol till en signifikant minskning av docetaxels clearance med 49%.

Farmakokinetiken av docetaxel i närvaro av prednison har studerats hos patienter med metastaserande prostatacancer. Docetaxel metaboliseras av CYP3A4 och det är känt att prednison inducerar CYP3A4. Någon statistiskt signifikant effekt av prednison på docetaxels farmakokinetik har ej observerats.

Docetaxel är höggradigt proteinbundet (> 95%). Eventuella *in vivo* interaktioner mellan docetaxel och andra samtidigt administrerade läkemedel har inte undersökts. Emellertid har *in vitro* interaktioner med starkt proteinbundna substanser, såsom erytromycin, difenhydramin, propranolol, propafenon, fenytoin, salicylat, sulfametoxazol och natriumvalproat, inte visat sig påverka proteinbindningen av docetaxel. Detta gäller även dexametason. Docetaxel påverkar inte bindningen av digitoxin.

Farmakokinetiken för docetaxel, doxorubicin och cyklofosfamid påverkades inte vid samtidig administrering. Begränsade data från en okontrollerad studie tydde på en interaktion mellan docetaxel och karboplatin. När karboplatin kombinerades med docetaxel ökade clearance av karboplatin till värden ca 50% högre än vad som tidigare rapporterats vid karboplatin monoterapi.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Preventivmedel till män och kvinnor

Fertila kvinnor och män som får docetaxel skall avrådas från att bli gravida och från att skaffa barn samt rådas att omedelbart informera behandlande läkare om detta skulle inträffa.

På grund av risken för genotoxicitet med docetaxel (se avsnitt 5.3) måste fertila kvinnor använda en effektiv preventivmetod under behandlingen och i 2 månader efter att behandlingen med docetaxel har upphört. Män måste använda en effektiv preventivmetod under behandlingen och i 4 månader efter att behandlingen med docetaxel har upphört.

Graviditet

Ingen information finns beträffande användningen av docetaxel till gravida kvinnor. Docetaxel har visats vara både embryotoxiskt och fetotoxiskt hos kanin och råtta. Liksom andra cytotoxiska läkemedel kan docetaxel orsaka fosterskada när det ges till gravida kvinnor. Docetaxel skall användas under graviditet endast då det är absolut indicerat.

Amning

Docetaxel är en lipofil substans men det är inte känt om docetaxel utsöndras i modersmjölk. På grund av den potentiella risken för biverkningar hos det diande barnet skall amning avbrytas så länge behandling med docetaxel pågår.

Fertilitet

Djurstudier har visat att docetaxel kan påverka den manliga fertiliteten (se avsnitt 5.3). Män som behandlas med docetaxel måste därför söka rådgivning om bevarande av sperma innan behandlingen påbörjas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts på förmågan att köra bil eller framföra fordon. Mängden alkohol i detta läkemedel och läkemedlets biverkningar kan försämra förmågan att framföra fordon eller använda maskiner (se avsnitt 4.4 och 4.8). Patienter ska därför varnas för möjlig påverkan av förmågan att framföra fordon eller använda maskiner som mängden alkohol i detta läkemedel och läkemedlets biverkningar kan ge. Patienter ska avrådas från att framföra fordon eller använda maskiner om de upplever dessa biverkningar under behandling.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen för alla indikationer

Rapporter om biverkningar som bedömts vara troligen eller möjlig relaterade till behandling med docetaxel har inhämtats hos:

- 1312 respektive 121 patienter som behandlats med 100 mg/m² respektive 75 mg/m² TAXOTERE som monoterapi
- 258 patienter som erhöll docetaxel i kombination med doxorubicin
- 406 patienter som erhöll docetaxel i kombination med cisplatin
- 92 patienter som erhöll docetaxel i kombination med trastuzumab
- 255 patienter som erhöll docetaxel i kombination med capecitabin
- 332 patienter (TAX327) som erhöll docetaxel i kombination med prednison eller prednisolon (kliniskt viktiga behandlingsrelaterade biverkningar redovisas)
- 1276 patienter (744 och 532 i TAX 316 respektive GEICAM 9805) som erhöll docetaxel i kombination med doxorubicin och cyklofosamid (kliniskt viktiga behandlingsrelaterade oönskade händelser är presenterade).
- 300 magsäckscancerpatienter (221 patienter i fas III delen och 79 patienter i fas II delen av studien) som erhöll docetaxel i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil (kliniskt viktiga behandlingsrelaterade oönskade händelser är presenterade).
- 174 och 251 huvud- och halscancerpatienter som erhöll docetaxel i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil (kliniskt viktiga behandlingsrelaterade oönskade händelser är presenterade).
- 545 patienter (STAMPEDE-studien) som erhöll docetaxel i kombination med prednison eller prednisolon och ADT.

Reaktionerna har beskrivits genom användande av NCI Common Toxicity Criteria (grad 3 = G3; grad 3-4 = G3/4; grad 4 = G4), COSTART och MedDRA termerna.

Frekvenserna definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

De vanligaste rapporterade biverkningarna av docetaxel i singelterapi är: neutropeni (som var reversibel och icke kumulativ: mediantiden till nadirvärde var 7 dagar och medianturationen av allvarlig neutropeni (< 500 celler/mm³) var 7 dagar), anemi, alopeci, illamående, kräkning, stomatit, diarré och asteni. Svårighetsgraden av biverkningar av docetaxel kan öka när docetaxel ges i kombination med andra cytostatiska medel.

Vid kombination med trastuzumab redovisas oönskade händelser (alla grader) som rapporterats i $\geq 10\%$. En ökad incidens av allvarliga oönskade händelser (40% jämfört med 31%) och oönskade

händelser grad 4 (34% jämfört med 23%) vid kombination med trastuzumab jämfört med docetaxel i monoterapi.

Vid kombination med capecitabin redovisas de vanligaste behandlingsrelaterade biverkningar ($\geq 5\%$) som rapporterats i en fas III-studie på bröstcancer hos patienter som sviktat på antracyclinbehandling (se produktresumé för capecitabin).

Vid kombination med ADT och med prednison eller prednisolon (STAMPEDE-studien) redovisas biverkningar som inträffade under de sex behandlingscyklerna med docetaxel och som har minst 2% högre incidens i docetaxelbehandlingsarmen jämfört med kontrollarmen med användning av CTCAE-betygsskalan.

Följande biverkningar observeras vanligen för docetaxel:

Immunsystemet

Överkänslighetsreaktioner har vanligen uppträtt inom några minuter efter start av infusion med docetaxel. Reaktionerna var oftast milda till måttliga. De vanligast rapporterade symtomen var blodvallningar, utslag med eller utan klåda, tryck över bröstet, ryggsmärta, dyspné, feber eller frossa. Svåra reaktioner utgjordes av hypotoni och/eller bronkospasm eller generaliserat utslag/erytem (se avsnitt 4.4).

Centrala och perifera nervsystemet

Utveckling av svår perifer neurotoxicitet kräver dosreduktion (se avsnitt 4.2 och 4.4). Milda till måttliga neurosensoriska symptom karaktäriseras av parestesi, dysestesi eller smärta inklusive brännande känsla. Neuromotoriska symptom är i huvudsak karaktäriserade av svaghetskänsla.

Hud och subkutan vävnad

Reversibla hudbiverkningar har observerats och bedömdes vanligen som milda till måttliga. Reaktionerna karaktäriseras av utslag med lokala utslag främst på händer och fötter (inklusive allvarliga hand- och fotsyndrom), men också på armar, ansikte, bröstkorg och ofta associerat med klåda. Utslagen kom oftast inom en vecka efter docetaxelinfusionen. Mindre vanligt förekommande var svåra symptom såsom utslag följt av avfjällning, vilket i sällsynta fall har lett till uppehåll eller avbrott i docetaxel-behandlingen (se avsnitt 4.2 och 4.4). Kraftiga nagelförändringar karaktäriserade av hypo- eller hyperpigmentering och ibland smärta och onykolys.

Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället

Reaktioner på infusionsstället var i allmänhet milda och utgjordes av hyperpigmentering, inflammation, rodnad eller torrhet i huden, flebit eller extravasering samt svullnad av venen. Vätskeretention i form av perifera ödem, samt mer sällsynt pleurautgjutning, perikardiell utgjutning, ascites och viktökning har rapporterats. Det perifera ödemet startar vanligen i de nedre extremiteterna och kan bli generaliserat med en viktökning på 3 kg eller mer. Vätskeretentionen är kumulativ med avseende på incidens och svårighetsgrad (se avsnitt 4.4).

Tabell över biverkningar vid bröstcancer för TAXOTERE 100 mg/m² monoterapi

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektioner (G3/4: 5,7%; inklusive sepsis och pneumoni, dödlig utgång hos 1,7%)	Infektion associerad med G4 neutropeni (G3/4: 4,6%)	

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G4: 76,4%); Anemi (G3/4: 8,9%); Febril neutropeni	Trombocytopeni (G4: 0,2%)	
Immunsystemet	Hypersensitivitet (G3/4: 5,3%)		
Metabolism och nutrition	Anorexi		
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3: 4,1%); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 4%); Smakförändring (svår 0,07%)		
Hjärtat		Arytmi (G3/4: 0,7%)	Hjärtsvikt
Blodkärll		Hypotoni; Hypertension; Blödning	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné (svår 2,7%)		
Magtarmkanalen	Stomatit (G3/4: 5,3%); Diarré (G3/4: 4%); Illamående (G3/4: 4%); Kräkning (G3/4: 3%)	Förstoppning (svår 0,2%); Buksmärta (svår 1%); Gastrointestinal blödning (svår 0,3%)	Esofagit (svår 0,4%)
Hud och subkutan vävnad	Alopeci; Hudreaktioner (G3/4: 5,9%); Nagelförändringar (svåra 2,6%)		
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi (svår 1,4%)	Artralgi	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vätskeretention (svår 6,5%); Asteni (svår 11,2%); Smärta	Reaktion på infusionsstället; bröstsmärta utan hjärtpåverkan (svår 0,4%)	
Undersökningar		G3/4 bilirubin stegring (< 5%); G3/4 stegring av alkaliska fosfataser (< 4%); G3/4 ASAT stegring (< 3%); G3/4 ALAT stegring (< 2%)	

Beskrivning av utvalda biverkningar vid bröstcancer för Taxotere 100 mg/m² monoterapi

Blodet och lymfsystemet

Sällsynta: Blödningar associerade med G3/4 trombocytopeni.

Centrala och perifera nervsystemet

Dokumentation avseende reversibilitet finns tillgänglig för 35,3% av patienterna som utvecklat neurotoxicitet efter behandling med docetaxel monoterapi 100 mg/m². Biverkningarna var spontant reversibla inom 3 månader.

Hud och subkutan vävnad

Mycket sällsynta: ett fall av icke-reversibel alopeci i slutet av studien. 73% av hudreaktionerna var reversibla inom 21 dagar.

Allmänna symptom och/eller symptom vid administrationsstället

Kumulativ mediandos till avbrott i behandlingen var mer än 1000 mg/m² och tiden till dess att vätskeretentionen gick tillbaka var i median 16,4 veckor (spridning 0 - 42 veckor). Debuten av måttlig till svår vätskeretention är fördröjd hos patienter med premedicinering (kumulativ mediandos 818,9 mg/m²) jämfört med patienter utan premedicinering (kumulativ mediandos 489,7 mg/m²). Vätskeretention har dock rapporterats under tidiga behandlingscykler hos några patienter.

Tabell över biverkningar vid småcellig lungcancer för TAXOTERE 75 mg/m² monoterapi

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektioner (G3/4: 5%)	
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G4: 54,2%); Anemi (G3/4: 10,8%); Trombocytopeni (G4: 1,7%)	Febril neutropeni
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktioner (inga svåra)
Metabolism och nutrition	Anorexi	
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 0,8%)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 2,5%)
Hjärtat		Arytmi (inga svåra)
Blodkärl		Hypotoni
Magtarmkanalen	Illamående (G3/4: 3,3%); Stomatit (G3/4: 1,7%); Kräkning (G3/4: 0,8%); Diarré (G3/4: 1,7%)	Förstoppning
Hud och subkutan vävnad	Alopeci; Hudreaktioner (G3/4: 0,8%)	Nagelförändringar (svåra 0,8%)
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi
Allmänna symptom och/eller symptom vid administrationsstället	Asteni (svår 12,4%); Vätskeretention (svår 0,8%); Smärta	
Undersökningar		G3/4 bilirubin stegring (< 2%)

Tabell över biverkningar vid bröstcancer för TAXOTERE 75 mg/m² i kombination med doxorubicin

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektioner (G3/4: 7,8%)		
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G4: 91,7%); Anemi (G3/4: 9,4%); Febril neutropeni; Trombocytopeni (G4: 0,8%)		
Immunsystemet		Överkänslighets-	

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
		reaktioner (G3/4: 1,2%)	
Metabolism och nutrition		Anorexi	
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3: 0,4%)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0,4%)	
Hjärtat		Hjärtsvikt; Arytmi (inga svåra)	
Blodkärll			Hypotoni
Magtarmkanalen	Illamående (G3/4: 5%); Stomatit (G3/4: 7,8%); Diarré (G3/4: 6,2%); Kräkning (G3/4: 5%); Förstoppning		
Hud och subkutan vävnad	Alopeci; Nagelförändringar (svåra 0,4%); Hudreaktioner (inga svåra)		
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni (svår 8,1%); Vätskeretention (svår 1,2%); Smärta	Reaktion på infusionsstället	
Undersökningar		G3/4 bilirubin stegring (< 2,5%); G3/4 stegring av alkaliska fosfater (< 2,5%)	G3/4 ASAT stegring (< 1%); G3/4 ALAT stegring (< 1%)

Tabell över biverkningar vid småcellig lungcancer för TAXOTERE 75 mg/m² i kombination med cisplatin

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektioner (G3/4: 5,7%)		
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G4: 51,5%); Anemi (G3/4: 6,9%); Trombocytopeni (G4:0,5%)	Febril neutropeni	
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner (G3/4: 2,5%)		
Metabolism och nutrition	Anorexi		
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3: 3,7%); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 2%)		
Hjärtat		Arytmi (G3/4: 0,7%)	Hjärtsvikt
Blodkärll		Hypotoni (G3/4: 0,7%)	

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Magtarmkanalen	Illamående (G3/4: 9,6%); Kräkning (G3/4: 7,6%); Diarré (G3/4: 6,4%); Stomatit (G3/4: 2%)	Förstoppning	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci; Nagelförändringar (svåra 0,7%); Hudreaktioner (G3/4: 0,2%)		
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi (svår 0,5%)		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni (svår 9,9%); Vätskeretention (svår 0,7%); Feber (G3/4: 1,2%)	Reaktion på infusionsstället; Smärta	
Undersökningar		G3/4 bilirubin stegring (2,1%); G3/4 ALAT stegring (1,3%)	G3/4 ASAT stegring (0,5%); G3/4 stegring av alkaliska fosfater (0,3%)

Tabell över biverkningar vid bröstcancer för TAXOTERE 100 mg/m² i kombination med trastuzumab

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G3/4: 32%); Febril neutropeni (omfattande neutropeni associerad med feber och behandling med antibiotika) eller neutropen sepsis	
Metabolism och nutrition	Anorexi	
Psykiska störningar	Sömlöshet	
Centrala och perifera nervsystemet	Parestesi; huvudvärk; förändring av smakkänsla; hypestesi	
Ögon	Ökat tårflöde; konjunktivit	
Hjärtat		Hjärtsvikt
Blodkärl	Lymfödem	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Epistaxis; faryngolaryngeal smärta; nasofaryngit; dyspné; hosta; rinorré	
Magtarmkanalen	Illamående; diarré; kräkning; förstoppning; stomatit; dyspepsi; buksmärta	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci; erytem; hudutslag; nagelförändringar	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi; artralgi; smärta i extremiteterna; skelettsmärta; ryggsmärta	

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni; perifert ödem; pyrexia; trötthet; slemhinneinflammation; smärta; influensaliknande symtom; bröstsmärta; frossa	Letargi
Undersökningar	Viktökning	

Beskrivning av utvalda biverkningar vid bröstcancer för TAXOTERE 100mg/m² i kombination med trastuzumab.

Blodet och lymfsystemet

Mycket vanliga: Hematologisk toxicitet var ökad hos patienter som behandlades med trastuzumab och docetaxel jämfört med docetaxel i monoterapi (32% neutropeni grad 3/4 mot 22%, vid användning av NCI-CTC kriterier). Notera att detta troligen är en underskattning då docetaxel i monoterapi vid en dos på 100 mg/m² resulterar i neutropeni hos 97% av patienterna, 76% av grad 4, baserat nadir. Incidensen av febril neutropeni/neutropen sepsis var också ökad hos patienter behandlade med trastuzumab plus docetaxel (23% mot 17% för patienter behandlade med docetaxel i monoterapi).

Hjärtat

Symtomatisk hjärtsvikt rapporterades hos 2,2% av de patienter som behandlades med docetaxel plus trastuzumab jämfört med 0% av de patienter som behandlades med docetaxel som monoterapi. I docetaxel plus trastuzumab armen hade 64% tidigare behandlats med antracyclin som adjuvant terapi jämfört med 55% i armen med docetaxel som monoterapi.

Tabell över biverkningar vid bröstcancer för TAXOTERE 75 mg/m² i kombination med capecitabin

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer		Oral candidiasis (G3/4: < 1%)
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G3/4: 63%); Anemi (G3/4: 10%)	Trombocytopeni (G3/4: 3%)
Metabolism och nutrition	Anorexi (G3/4: 1%); Minskad aptit	Dehydrering (G3/4: 2%);
Centrala och perifera nervsystemet	Smakförändringar (G3/4: < 1%); Parestesi (G3/4: < 1%)	Yrsel; Huvudvärk (G3/4: < 1%); Perifer neuropati
Ögon	Ökat tårflöde	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Halsont (G3/4: 2%)	Dyspné (G3/4: 1%); Hosta (G3/4: < 1%); Epistaxis (G3/4: < 1%)
Magtarmkanalen	Stomatit (G3/4: 18%); Diarré (G3/4: 14%); Illamående (G3/4: 6%); Kräkning (G3/4: 4%); Förstoppning (G3/4: 1%); Buksmärta (G3/4: 2%); Dyspepsi	Smärta i övre buken; Muntorrhet
Hud och subkutan vävnad	Hand-fotsyndrom (G3/4: 24%); Alopeci (G3/4: 6%); Nagelförändringar (G3/4: 2%).	Dermatit; Erytematösa utslag (G3/4: < 1%); Nagelfärgförändring; Onykolys (G3/4: 1%)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi (G3/4: 2%); Artralgi (G3/4: 1%)	Smärta i extremiteterna (G3/4: < 1%); Ryggsmärta (G3/4: 1%)

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni (G3/4: 3%); Pyrexia (G3/4: 1%); Trötthet/svaghet (G3/4: 5%), Perifert ödem (G3/4: 1%)	Letargi; Smärta
Undersökningar		Viktnedgång; G3/4 bilirubinöverskott (9%)

Tabell över biverkningar vid metastaserande kastrationsresistent prostatacancer för TAXOTERE 75 mg/m² i kombination med prednison eller prednisolon

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektion (G3/4: 3,3%)	
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G3/4: 32%); Anemi (G3/4: 4,9%)	Trombocytopenia; (G3/4: 0,6%); Febril neutropeni
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktioner (G3/4: 0,6%)
Metabolism och nutrition	Anorexi (G3/4: 0,6%)	
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 1,2%); Smakförändringar (G3/4: 0%)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0%)
Ögon		Ökat tårflöde (G3/4: 0,6%)
Hjärtat		Minskning av vänster hjärtkammarfunktion (G3/4: 0,3%)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Epistaxis (G3/4: 0%); Dyspné (G3/4: 0,6%); Hosta (G3/4: 0%)
Magtarmkanalen	Illamående (G3/4: 2,4%); Diarré (G3/4: 1,2%); Stomatit/faryngit (G3/4: 0,9%); Kräkning (G3/4: 1,2%)	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci; Nagelförändringar (inga svåra)	Exfoliativt utslag (G3/4: 0,3%)
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Artralgi (G3/4: 0,3%); Myalgi (G3/4: 0,3%)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet (G3/4: 3,9%); Vätskeretention (svår 0,6%)	

Tabell över biverkningar vid högrisk lokalt avancerad eller metastaserande hormonkänslig prostatacancer för TAXOTERE 75 mg/m² i kombination med prednison eller prednisolon och ADT (STAMPEDE-studien)

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G3-4: 12%); Anemi Febril neutropeni; (G3-4: 15%)	
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktioner (G3-4: 1%)
Endokrina systemet		Diabetes (G3-4: 1%)

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
Metabolism och nutrition		Anorexi
Psykiska störningar	Sömnlöshet (G3: 1%)	
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati (≥G3: 2%) ^a Huvudvärk	
Ögon		Dimsyn
Hjärtat		Hypotension (G3: 0%)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné (G3: 1%) Hosta (G3: 0%) Övre luftvägsinfektion (G3: 1%)	Faryngit (G3: 0%)
Magtarmkanalen	Diarré (G3: 3%) Stomatit (G3: 0%) Förstoppning (G3: 0%) Illamående (G3: 1%) Dyspepsi Buksmärta (G3: 0%) Uppblåsthet	Kräkningar (G3: 1%)
Hud och subkutan vävnad	Alopeci (G3 : 3%) ^a Nagelförändringar (G3 : 1%)	Hudutslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Letargi (G3-4: 2%); Influensaliknande symtom (G3: 0%) Asteni (G3: 0%) Vätskeretention	Feber (G3: 1%) Oral candidiasis Hypokalcemi (G3: 0%) Hypofosfatemi (G3-4: 1%) Hypokalemi (G3: 0%)

^aFrån GETUG AFU15-studien

Tabell över biverkningar vid adjuvant behandling med Taxotere 75 mg/m² i kombination med doxorubicin och cyklofosamid hos patienter med nodpositiv (TAX 316) och nodnegativ (GEICAM 9805) bröstcancer – poolade data

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektion (G3/4: 2,4%); Neutropen infektion. (G3/4: 2,6%)		
Blodet och lymfsystemet	Anemi (G3/4: 3%); Neutropeni (G3/4: 59,2%); Trombocytopeni (G3/4: 1,6%); Febril neutropeni (G3/4: NA)		
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktioner (G3/4: 0,6%)	
Metabolism och nutrition	Anorexi (G3/4: 1,5%)		

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Centrala och perifera nervsystemet	Smakförändring (G3/4: 0,6%); Perifer sensorisk neuropati (G3/4: <0,1%)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0%)	Syncope (G3/4: 0%); Neurotoxicitet (G3/4: 0%); Somnolens (G3/4: 0%)
Ögon	Konjunktivit (G3/4: <0,1%)	Ökat tårflödet (G3/4: <0,1%)	
Hjärtat		Arytmi (G3/4: 0,2%)	
Blodkärl	Värmevallningar (G3/4: 0,5%)	Hypotoni (G3/4: 0%); Flebit (G3/4: 0%)	Lymfödem (G3/4: 0%)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Hosta (G3/4: 0%)	
Magtarmkanalen	Illamående (G3/4: 5,0%); Stomatit (G3/4: 6,0%); Kräkning (G3/4: 4,2%); Diarré (G3/4: 3,4%); Förstoppning (G3/4: 0,5%)	Buksmärta (G3/4: 0,4%).	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci kvarstående: <3%; Hudåkommor (G3/4: 0,6%); Nagelförändringar (G3/4: 0,4%).		
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi (G3/4: 0,7%); Artralgi (G3/4: 0,2%)		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Amenorré (G3/4: NA)		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni (G3/4: 10,0%); Fever (G3/4: NA); Perifert ödem (G3/4: 0,2%)		
Undersökningar		Viktökning (G3/4: 0%); Viktnedgång (G3/4: 0,2%)	

Beskrivning av utvalda biverkningar för adjuvant behandling med TAXOTERE 75 mg/m² i kombination med doxorubicin och cyklofosamid hos patienter med nodpositiv (TAX 316) och nodnegativ (GEICAM 9805) bröstcancer

Centrala och perifera nervsystemet

I studie TAX316 uppkom perifer sensorisk neuropati under behandlingsperioden och kvarstod i uppföljningsperioden hos 84 patienter (11,3%) i TAC-armen och 15 patienter (2%) i FAC-armen. Vid slutet av uppföljningsperioden (median uppföljningstid på 8 år) observerades att perifer sensorisk neuropati fortfarande kvarstod hos 10 patienter (1,3%) i TAC-armen och hos 2 patienter (0,3%) i FAC-armen.

I studien GEICAM 9805 uppkom perifer sensorisk neuropati under behandlingen och kvarstod under uppföljningsperioden hos 10 patienter (1,9%) i TAC-armen och 4 patienter (0,8%) i FAC-armen. Vid slutet av uppföljningsperioden (median uppföljningstid på 10 år och 5 månader) observerades att perifer sensorisk neuropati fortfarande kvarstod hos 3 patienter (0,6%) i TAC-armen och hos 1 patient (0,2%) i FAC-armen.

Hjärtat

I studie TAX316 hade 26 patienter (3,5%) i TAC-armen och 17 patienter (2,3%) i FAC-armen utvecklat kronisk hjärtinsufficiens. Alla utom en patient i varje arm diagnostiserades med CHF mer än 30 dagar efter behandlingsperioden. Två patienter i TAC-armen och 4 patienter i FAC-armen avled på grund av hjärtsvikt.

I GEICAM 9805 studien, utvecklade 3 patienter (0,6%) i TAC-armen och 3 patienter (0,6%) i FAC-armen kronisk hjärtinsufficiens under uppföljningstiden. Vid slutet av uppföljningsperioden (faktisk median uppföljningstid på 10 år och 5 månader) hade inga patienter CHF i TAC-armen och 1 patient i TAC-armen avlidit på grund av dilaterad kardiomyopati och man observerade att CHF kvarstod hos 1 patient (0,2%) i FAC-armen.

Hud och subkutan vävnad

I studie TAX316 observerades kvarstående alopeci vid uppföljning efter avslutad kemoterapi hos 687 av 744 TAC-patienter (92,3%) och hos 645 av 736 FAC-patienter (87,6%).

I slutet av uppföljningsperioden (faktisk median uppföljningstid på 96 månader), observerades pågående alopeci hos 29 TAC-patienter (3,9%) och 16 FAC patienter (2,2%).

I GEICAM 9805 studien hade alopeci som uppkommit under behandlingsperioden och kvarstod i uppföljningsperioden observerats för 49 patienter (9,2%) i TAC-armen och 35 patienter (6,7%) i FAC-armen. Alopecia relaterat till studieläkemedlet startade eller förvärrades under uppföljningsperioden på 42 patienter (7,9%) i TAC-armen och 30 patienter (5,8%) i FAC-armen. Vid slutet av uppföljningsperioden (median uppföljningstid på 10 år och 5 månader) observerades att alopeci kvarstod hos 3 patienter (0,6%) i TAC-armen och hos 1 patient (0,2%) i FAC-armen.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

I TAX316 uppkom amenorré under behandlingsperioden och kvarstod i uppföljningsperioden efter avslutad kemoterapi. Det rapporterades hos 202 av 744 TAC-patienter (27,2%) och 125 av 736 FAC-patienter (17,0%). Man observerade att amenorré kvarstod vid slutet av uppföljningsperioden (median uppföljningstid på 8 år) hos 121 av 744 TAC-patienter (16,3%) och hos 86 FAC-patienter (11,7%). I GEICAM 9805 studien observerades att amenorré som uppkom under behandlingsperioden kvarstod i uppföljningsperioden hos 18 patienter (3,4%) i TAC-armen och 5 patienter (1,0%) i FAC-armen. Vid slutet av uppföljningsperioden (median uppföljningstid på 10 år och 5 månader) observerades amenorré fortfarande vara kvarstående hos 7 patienter (1,3%) i TAC-armen och hos 4 patienter (0,8%) i FAC-armen.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället

I studie TAX 316 uppkom perifert ödem under behandlingsperioden och kvarstod under uppföljningsperioden efter avslutad kemoterapi. Det observerades hos 119 av 744 TAC-patienter (16,0%) och hos 23 av 736 FAC-patienter (3,1%). Vid slutet av uppföljningsperioden (den faktiska median uppföljningstiden på 8 år) var perifert ödem kvarstående hos 19 TAC-patienter (2,6%) och hos 4 FAC-patienter (0,5%). I studie TAX316 uppkom lymfödem under behandlingsperioden och kvarstod

i uppföljningsperioden efter avslutad kemoterapi hos 11 av 744 TAC-patienter (1,5%) och hos 1 av 736 FAC-patienter (0,1%). Vid slutet av uppföljningsperioden (den faktiska median uppföljningstiden på 8 år) observerades lymfödem vara kvarstående hos 6 TAC patienter (0,8%) och 1 FAC patient (0,1%).

I studien TAX316 uppkom asteni under behandlingsperioden och kvarstod i uppföljningsperioden efter avslutad kemoterapi hos 236 av 744 TAC-patienter (31,7%) och 180 av 736 FAC-patienter (24,5%). Vid slutet av uppföljningsperioden (den faktiska median uppföljningstiden på 8 år) observerades asteni vara kvarstående hos 29 TAC-patienter (3,9%) och 16 FAC-patienter (2,2%).

I studie GEICAM 9805 uppkom perifert ödem under behandlingsperioden och kvarstod i uppföljningsperioden hos 4 patienter (0,8%) i TAC-armen och hos 2 patienter (0,4%) i FAC-armen. Vid slutet av uppföljningsperioden (median uppföljningstid på 10 år och 5 månader) hade inga patienter (0%) i TAC-armen perifert ödem och det observerades vara kvarstående hos 1 patient (0,2%) i FAC-armen. Lymfödem som uppkom under behandlingsperioden kvarstod i uppföljningsperioden hos 5 patienter (0,9%) i TAC-armen och 2 patienter (0,4%) i FAC-armen. Vid slutet av uppföljningsperioden observerades att lymfödem kvarstod hos 4 patienter (0,8%) i TAC-armen och hos 1 patient (0,2%) i FAC-armen.

Asteni som uppkom under behandlingsperioden och kvarstod i uppföljningsperioden observerades hos 12 patienter (2,3%) i TAC-armen och 4 patienter (0,8%) i FAC-armen. Vid slutet av uppföljningsperioden observerades asteni vara kvarstående hos 2 patienter (0,4%) i TAC-armen och hos 2 patienter (0,4%) i FAC-armen.

Akut leukemi/Myelodysplastiskt syndrom

Efter 10 års uppföljning i studie TAX316 hade akut leukemi rapporterats hos 3 av 744 TAC-patienter (0,4%) och hos 1 av 736 FAC-patienter (0,3%). En TAC-patient (0,1%) och 1 FAC-patient (0,1%) avled på grund av AML under uppföljningsperioden (median uppföljningstid 8 år). Myelodysplastiskt syndrom rapporterades hos 2 av 744 TAC-patienter (0,3%) och hos 1 av 736 FAC-patienter (0,1%).

Efter 10 års uppföljningsperiod i GEICAM 9805 studien utvecklades akut leukemi hos 1 av 532 (0,2%) patienter i TAC-armen. Inga fall rapporterades hos patienter i FAC-armen. Inga patienter diagnosticerades med myelodysplastiskt syndrom i någon av behandlingsgrupperna.

Neutropena komplikationer

Nedanstående tabell visar att incidensen av Grad 4 neutropeni, febril neutropeni och neutropen infektion minskade hos patienter som erhöll primär G-CSF profylax efter att detta blev obligatoriskt i TAC-armen – GEICAM studien.

Neutropena komplikationer hos patienter som får TAC med eller utan primär G-CSF profylax (GEICAM 9805)

	Utan primär G-CSF profylax (n = 111) n (%)	Med primär G-CSF profylax (n = 421) n (%)
Neutropeni (Grad 4)	104 (93,7)	135 (32,1)
Febril neutropeni	28 (25,2)	23 (5,5)
Neutropen infektion	14 (12,6)	21 (5,0)
Neutropen infektion (Grad 3-4)	2 (1,8)	5 (1,2)

Tabell över biverkningar vid adenocarcinom i magsäcken för TAXOTERE 75 mg/m² i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Neutropen infektion. Infektion (G3/4: 11,7%)	
Blodet och lymfsystemet	Anemi (G3/4: 20,9%); Neutropeni (G3/4: 83,2%); Trombocytopeni (G3/4: 8,8%); Febril neutropeni	
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner (G3/4: 1,7)	
Metabolism och nutrition	Anorexi (G3/4: 11,7%)	
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 8,7%)	Yrsel (G3/4: 2,3%); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 1,3%)
Ögon		Ökat tårflöde (G3/4: 0%)
Öron och balansorgan		Nedsatt hörsel (G3/4: 0%)
Hjärtat		Arytmi (G3/4: 1,0%)
Magtarmkanalen	Diarré (G3/4: 19,7%); Illamående (G3/4: 16%); Stomatit (G3/4: 23,7%); Kräkning (G3/4: 14,3%)	Förstoppning (G3/4: 1,0 %); Gastrointestinal smärta (G3/4: 1,0%) Esofagit/dysfagit/odynofagi (G3/4: 0,7%)
Hud och subkutan vävnad	Alopeci (G3/4: 4,0%)	Utslag/klåda (G3/4: 0,7%); Nagelförändringar (G3/4: 0,7%); Hudexfoliering (G3/4: 0%)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Letargi (G3/4: 19,0%); Feber (G3/4: 2,3%); Vätskeretention (svår/livshotande: 1%)	

Beskrivning av utvalda biverkningar vid adenocarcinom i magsäcken för TAXOTERE 75 mg/m² i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil

Blodet och lymfsystemet

Febril neutropeni och neutropena infektioner förekom hos 17,2 respektive 13,5 % av patienterna oberoende av G-CSF användning. G-CSF användes som sekundär profylax för 19,3% av patienterna (10,7% av cyklerna). Febril neutropeni och neutropena infektioner förekom hos 12,1 respektive 3,4% av patienterna när de erhöll profylaktisk G-CSF, hos 15,6 respektive 12,9% av patienterna som inte erhöll profylaktisk G-CSF (se avsnitt 4.2).

Tabell över biverkningar vid huvud- halscancer för TAXOTERE 75 mg/m² i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil

- Induktionsbehandling med cytostatika följt av radioterapi (TAX 323)

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektion (G3/4: 6,3%); Neutropen infektion		
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)		Cancersmärta (G3/4:0,6%)	
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G3/4: 76,3%); Anemi (G3/4: 9,2%); Trombocytopeni (G3/4: 5,2%)	Febril neutropeni	
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktioner (inga allvarliga)	
Metabolism och nutrition	Anorexi (G3/4: 0,6%)		
Centrala och perifera nervsystemet	Dysgeusi/Parosmi; Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 0,6%)	Yrsel	
Ögon		Ökat tårflöde; Konjunktivit	
Öron och balansorgan		Nedsatt hörsel	
Hjärtat:		Hjärtmuskelschemi (G3/4: 1,7%)	Arytmi (G3/4: 0,6%)
Blodkärl		Venösa sjukdomar (G3/4: 0,6%)	
Magtarmkanalen	Illamående (G3/4: 0,6%); Stomatit (G3/4: 4,4%); Diarré (G3/4: 2,9%); Kräkning (G3/4: 0,6%)	Förstoppning; Esofagit/dysfagit/odynofagi (G3/4: 0,6 %); Gastrointestinal smärta; Dyspepsi; Gastrointestinal blödning (G3/4: 0,6%)	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci (G3/4: 10,9%)	Utslag/klåda; Torr hud; Hudexfoliering (G3/4: 0,6%)	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi (G3/4: 0,6%)	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Letargi (G3/4: 3,4%); Pyrexia (G3/4: 0,6%); Vätskeretention; Ödem		
Undersökningar		Viktökning	

- Induktionsbehandling med cytostatika följt av kemoradioterapi (TAX 324)

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektion (G3/4: 3,6%);	Neutropen infektion	
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)		Cancersmärta (G3/4:1,2%)	
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G3/4: 83,5%); Anemi (G3/4: 12,4%); Trombocytopeni (G3/4: 4,0%) Febril neutropeni		
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktioner
Metabolism och nutrition	Anorexi (G3/4: 12,0%)		
Centrala och perifera nervsystemet	Dysgeusi/Parosmi (G3/4: 0,4%); Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 1,2%);	Yrsel (G3/4: 2,0%); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0,4%)	
Ögon		Ökat tårflöde	Konjunktivit
Öron och balansorgan	Nedsatt hörsel (G3/4: 1,2%)		
Hjärtat:		Arytmi (G3/4: 2,0%)	Hjärtmuskelschemi
Blodkärl			Venösa sjukdomar
Magtarmkanalen	Illamående (G3/4: 13,9%); Stomatit (G3/4: 20,7%); Kräkning (G3/4: 8,4%) Diarré (G3/4: 6,8%); Esofagit/dysfagit/odyno fagi (G3/4: 12,0%); Förstoppning (G3/4: 0,4%);	Dyspepsi (G3/4: 0,8%); Gastrointestinal smärta (G3/4: 1,2%); Gastrointestinal blödning (G3/4: 0,4%)	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci (G3/4: 4,0%); Utslag/klåda	Torr hud; Deskvamation	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi (G3/4: 0,4%)	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Letargi (G3/4: 4,0%); Pyrexia (G3/4: 3,6%); Vätskeretention (G3/4: 1,2%); Ödem (G3/4: 1,2%)		
Undersökningar	Viktninskning		Viktökning

Erfarenheter efter marknadsföring:

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)

Sekundära primära maligniteter (ingen känd frekvens), inklusive non-Hodgkins-lymfom, har rapporterats i samband med docetaxel vid användning i kombination med andra cancerbehandlingar som är kända för att vara associerade med sekundära primära maligniteter. Akut myeloid leukemi och myelodysplastiskt syndrom har rapporterats (frekvens mindre vanlig) i pivotala kliniska studier i bröstcancer med TAC-regim.

Blodet och lymfsystemet

Benmärgssuppression och andra hematologiska biverkningar har rapporterats. Disseminerad intravaskulär koagulation (DIC), ofta i samband med sepsis eller multiorgansvikt har rapporterats.

Immunsystemet

Fall av anafylaktisk chock, i vissa fall dödlig har rapporterats.

Överkänslighetsreaktioner (ingen känd frekvens) har rapporterats med docetaxel hos patienter som tidigare upplevde överkänslighetsreaktioner mot paklitaxel.

Centrala och perifera nervsystemet

Sällsynta fall av krampanfall eller övergående medvetandeförlust har observerats vid administrering av docetaxel. Dessa reaktioner uppträder ibland under infusion av läkemedlet.

Ögon

Mycket sällsynta fall av övergående synrubbingar (blix, blinkljus, skotom) har rapporterats, vanligtvis uppträdande under infusion av läkemedlet och i samband med överkänslighetsreaktioner. Dessa synrubbingar var reversibla vid avbrytande av infusionen.

Sällsynta fall av ökat tårflöde med eller utan konjunktivit har rapporterats, liksom fall av tårkanalstenos, vilket lett till besvär med alltför stora tår mängder. Fall av cystiskt makulaödem (CMO) har rapporterats hos patienter som behandlats med docetaxel.

Öron och balansorgan

Sällsynta fall av ototoxicitet, hörselsjukdomar och/eller hörselnedsättning har rapporterats.

Hjärtat

Sällsynta fall av myokardinfarkt har rapporterats.

Ventrikulär arytm i inklusive ventrikulär takykardi (frekvens ej känd), ibland dödlig, har rapporterats hos patienter som behandlats med docetaxel i kombinationsbehandling med doxorubicin, 5-fluorouracil och/eller cyklofosamid.

Blodkärl

Venösa tromboemboliska händelser har rapporterats i sällsynta fall.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

ARDS («Acute Respiratory Distress Syndrome») och fall av interstitiell pneumoni/ pneumonit, interstitiell lungsjukdom, lungfibros och andningssvikt, ibland dödlig har rapporterats i sällsynta fall. Sällsynta fall av strålningsorsakad pneumonit har rapporterats hos patienter som erhållit samtidig strålbehandling.

Magtarmkanalen

Sällsynta fall av enterokolit, inkluderande kolit, ischemisk kolit och neutropen enterokolit har rapporterats med potentiellt dödlig utgång som följd (ingen känd frekvens).

Sällsynta fall av dehydrering har rapporterats till följd av gastrointestinala besvär såsom enterokolit gastrointestinal perforation.

Sällsynta fall av tarmvred och intestinal obstruktion har rapporterats.

Lever och gallvägar

Mycket sällsynta fall av hepatit, ibland med dödlig utgång främst hos patienter som redan har störningar i leverfunktionen, har rapporterats.

Hud och subkutan vävnad

Fall av kutan lupus erythematosus, bullösa utslag som erythema multiforme och allvarliga hudbiverkningar såsom Stevens-Johnsons syndrom (SJS), Toxisk Epidermal Nekrolys (TEN) och Akut Generaliserad Exantematös Pustulos (AGEP) har rapporterats vid behandling med docetaxel. Sklerodermiliknande förändringar som ofta föregås av perifera lymfödem har rapporterats vid behandling med docetaxel. Fall av permanent alopeci (ingen känd frekvens) har rapporterats.

Njurar och urinvägar

Nedsatt njurfunktion och njursvikt har rapporterats. I cirka 20% av dessa fall fanns inga riskfaktorer för akut njursvikt såsom samtidiga nefrotoxiska läkemedel och gastrointestinala tillstånd.

Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället

Återuppträdande av lokal reaktion s.k. «radiation recall phenomenon» har rapporterats i sällsynta fall. Återuppträdande av hudreaktion vid ställe för tidigare extravasation efter infusion av docetaxel på nytt administreringsställe, så kallad «injection site recall reaction», har rapporterats (frekvens ej känd). Vätskeretentionen har inte åtföljts av akuta episoder av oliguri eller hypotoni. Dehydrering och lungödem har rapporterats i sällsynta fall.

Metabolism och nutrition

Fall av elektrolytobalans har rapporterats. Fall av hyponatremi har rapporterats, främst i samband med dehydrering, kräkningar och pneumoni. Hypokalemi, hypomagnesemi och hypokalcemi observerades vanligtvis i samband med gastrointestinal påverkan och i synnerhet vid diarré. Tumörlyssyndrom, med potentiellt dödlig utgång, har rapporterats (ingen känd frekvens).

Muskuloskeletala störningar

Myosit har rapporterats med docetaxel (ingen känd frekvens).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V*](#).

4.9 Överdoser

Ett fåtal fall av överdosering har rapporterats. Det finns ingen känd antidot mot överdosering av docetaxel. I händelse av överdosering skall patienten övervakas vid specialistklinik och vitalfunktionerna noggrant monitoreras. I händelse av överdosering kan en ökning av biverkningar förväntas. De huvudsakliga förväntade komplikationerna vid överdosering utgörs av benmärgssuppression, perifer neurotoxicitet och mukositet. Vid fall av överdos bör patienten behandlas med G-CSF. Övriga lämpliga symptomatiska åtgärder vidtas vid behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Taxaner, ATC-kod: L01CD02

Verkningsmekanism

Docetaxel är ett anticancer-medel som verkar genom att underlätta sammansättningen av tubulin till stabila mikrotubuli samt genom att hämma depolymerisationen, vilket leder till en uttalad minskning av fritt tubulin. Bindningen av docetaxel till mikrotubuli ändrar inte antalet protofilament i mikrotubuli.

Docetaxel har *in vitro* visats förstöra det mikrotubulära nätverk som är grundläggande för viktiga cellulära processer vid såväl mitos som i interfase.

Farmakodynamiska effekter

Docetaxel befanns vara cytotoxiskt *in vitro* mot olika murina och humana tumörcellinjer samt mot nyexciderade humana tumörceller i klonogena assays. Docetaxel uppnår höga intracellulära koncentrationer och finns kvar i cellerna under lång tid. Dessutom har docetaxel befunnits vara aktivt i flera, men inte alla, cellinjer som överuttrycker det s.k. p-glykoproteinet vilket kodas av den s.k. multidrogresistensgenen. *In vivo* är docetaxel oberoende av dosschema och har ett brett spektrum av antitumöraktivitet mot avancerade murina och humana tumörtransplantat.

Klinisk effekt och säkerhet

Bröstcancer

TAXOTERE i kombination med doxorubicin och cyklofosamid: adjuvant behandling

Patienter med operabel nodpositiv bröstcancer (TAX 316)

Data från en öppen randomiserad multicenterstudie stödjer användning av docetaxel för adjuvant behandling av patienter med operabel nodpositiv bröstcancer och KPS \geq 80%, mellan 18 och 70 år. Efter stratifiering i enlighet med antalet positiva lymfnoder (1-3, 4+), randomiserades 1491 patienter att behandlas med antingen docetaxel 75 mg/m² administrerat 1 timme efter doxorubicin 50 mg/m² och cyklofosamid 500 mg/m² (TAC-armen) eller doxorubicin 50 mg/m² följt av fluorouracil 500 mg/m² och cyklofosamid 500 mg/m² (FAC-armen). Båda behandlingarna administrerades var tredje vecka i 6 cykler. Docetaxel administrerades som en 1-timmes infusion, övriga läkemedel gavs som intravenös bolusdos dag ett. G-CSF administrerades som en sekundär profylax till patienter som fick svår neutropeni (febril neutropeni, förlängd neutropeni eller infektion). Patienter i TAC-armen behandlades med antibiotika profylaktiskt, 500 mg ciprofloxacin peroralt två gånger dagligen i 10 dagar med start dag 5 i varje cykel eller motsvarande. I båda armarna, efter den sista cykeln i kemoterapi, behandlades patienter som hade positiva östrogen- och/eller progesteronreceptorer med 20 mg tamoxifen dagligen i upp till 5 år. Adjuvant strålningsterapi förskrevs i enlighet med de gällande riktlinjerna hos deltagande institutioner. Strålningsterapi förskrevs till 69% av patienterna som behandlades med TAC och till 72% av patienterna som behandlades med FAC. Två interimanalyser och en final analys gjordes. Den första interimanalysen var planerad 3 år efter det datum då halva studiepopulationen var rekryterad. Den andra interimanalysen gjordes efter att totalt 400 fall av sjukdomsfri överlevnad (DFS) hade registrerats vilket gav en median uppföljningstid på 55 månader. Den finala analysen gjordes när alla patienter nått sitt 10-årsuppföljningsbesök (såvida de inte haft någon DFS-händelse eller hade följts upp tidigare). Sjukdomsfri överlevnad (DFS) var den primära effektendpunkten och total överlevnad (OS) var den sekundära effektendpunkten.

En final analys genomfördes med en aktuell medianuppföljning på 96 månader. En signifikant längre sjukdomsfri överlevnad demonstrerades för TAC-armen jämfört med FAC-armen. Incidensen av återfall vid 10 år var reducerad hos patienter som behandlades med TAC jämfört med de patienter som behandlades med FAC (39% mot 45%) d v s en absolut riskreduktion med 6% ($p = 0,0043$). Total överlevnad vid 10 år var också signifikant ökad med TAC jämfört med FAC (76% mot 69%) d v s en absolut reduktion för risk att dö med 7% ($p = 0,002$). Eftersom fördelen som observerats hos patienter med 4+-noder inte var statistiskt signifikant vad gäller sjukdomsfri överlevnad (DFS) och total överlevnad (OS) är det positiva nytta/risk-förhållandet för TAC-behandlade patienter med 4+ noder inte fullt påvisat vid den finala analysen.

Som helhet visade studieresultatet på ett positivt nytta/risk förhållande för TAC jämfört med FAC.

Undergrupper av TAC-behandlade patienter analyserades med avseende på prospektivt definierat viktiga prognostiska faktorer:

Patientundergrupp	Antalet Patienter	Sjukdomsfri överlevnad			Total överlevnad		
		Hazard ratio*	95%CI	p =	Hazard ratio*	95%CI	p =
Antalet positiva noder							
Total	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

* ett hazard ratio på mindre än 1 antyder att TAC är associerat med en längre sjukdomsfri överlevnad och total överlevnad jämfört med FAC

Patienter med operabel nodnegativ bröstcancer som bedöms lämpliga att erhålla kemoterapi (GEICAM 9805)

Data från en öppen randomiserad multicenterstudie stöder användningen av Taxotere vid adjuvant behandling hos patienter med operabel nodnegativ bröstcancer och som är kandidater för kemoterapi. 1060 patienter randomiserades till att erhålla antingen Taxotere 75 mg/m² administrerat 1 timme efter doxorubicin 50 mg/m² och cyklofosfamid 500 mg/m² (539 patienter i TAC-armen) eller doxorubicin 50 mg/m² följt av fluorouracil 500 mg/m² och cyklofosfamid 500 mg/m² (521 patienter i FAC-armen) som adjuvant behandling vid operabel nodnegativ bröstcancer hos patienter med hög återfallsrisk enl. 1998 St. Gallen-kriterier (tumörstorlek >2 cm och/eller negativ ER och PR och/eller hög histologisk/nukleär grad (grad 2 till 3) och/eller ålder <35 år). Båda regimerna administrerades var tredje vecka i 6 cykler. Taxotere administrerades som en 1-timmes infusion, alla övriga läkemedel gavs intravenöst på dag 1 var tredje vecka. Primär profylaktisk G-CSF blev obligatorisk i TAC-armen efter att 230 patienter randomiserats. Förekomsten av grad 4 neutropeni, febril neutropeni och neutropena infektioner minskade hos patienter som erhöll primär G-CSF profylax (se avsnitt 4.8). I båda armarna, efter den sista kemoterapicykeln, erhöll patienter med ER och/eller PgR + tumörer, tamoxifen 20 mg en gång dagligen i upp till 5 år. Adjuvant strålbehandling administrerades enl. lokala riktlinjer vid de deltagande institutionerna och gavs till 57,3% av patienterna som fick TAC och 51,2% av patienterna som fick FAC.

En primär analys och en uppdaterad analys utfördes. Den primära analysen gjordes när alla patienter hade en uppföljning på mer än 5 år (median uppföljningstid på 77 månader). Den uppdaterade analysen utfördes då alla patienter nått sitt 10-års uppföljningsbesök (median uppföljningstid på 10 år och 5 månader) om de inte hade en sjukdomsfri överlevnad eller om kontakten förlorades med patienten före uppföljningsbesöket. Sjukdomsfri överlevnad (DFS) var det primära effektmåttet och total överlevnad (OS) var det sekundära effektmåttet.

Efter en medianuppföljningstid på 77 månader visades signifikant längre sjukdomsfri överlevnad för TAC-armen jämfört med FAC-armen. TAC-behandlade patienter hade en 32%-ig minskning av återfallsrisken jämfört med de som behandlades med FAC (hazard ratio = 0,68; 95% CI (0,49-0,93); p = 0,01). Vid median uppföljningstid på 10 år och 5 månader visade patienter behandlade i TAC-armen en 16,5%-ig minskning av återfallsrisken jämfört med de som behandlades med FAC (riskkvot = 0,84, 95% CI (0,65-1,08), p = 0,1646). Data från sjukdomsfri överlevnad var inte statistiskt signifikant men var fortfarande förknippad med en positiv utveckling till förmån för TAC.

Mediantiden för uppföljning var 77 månader, total överlevnad var längre i TAC-armen, i vilken TAC-behandlade patienter hade en 24%-ig minskning av risken att dö jämfört med FAC (hazard ratio = 0,76; 95% CI(0,46-1,26); p = 0,29). Fördelningen av total överlevnad skiljde sig dock inte signifikant åt mellan de två grupperna.

Vid median uppföljningstid på 10 år och 5 månader, visade TAC-behandlade patienter en 9%-ig minskning i risken för dödsfall jämfört med FAC-behandlade patienter (hazard ratio = 0,91, 95% CI (0,63-1,32). Vid tidpunkten för 8-års uppföljning var överlevnaden 93,7% i TAC-armen och 91,4% i FAC-armen och vid tidpunkten för 10-års uppföljning var överlevnaden 91,3% i TAC-armen och 89% i FAC-armen.

Det positiva nytta-risk-förhållandet för TAC jämfört med FAC var oförändrad.

Vid den primära analysen (median uppföljningstid på 77 månader) analyserades undergrupper av TAC-

behandlade patienter med avseende på prospektivt definierade viktiga prognostiska faktorer: (se nedanstående tabell):

Analys av undergrupper-Adjuvant behandling hos patienter med nodnegativ bröstcancer (studie) ("Intent-to-Treat"-analys)

Patientundergrupp	Antal patienter i TAC-gruppen	Sjukdomsfri överlevnad	
		Hazard ratio*	95% CI
Totalt	539	0,68	0,49-0,93
Ålderskategori 1			
<50 år	260	0,67	0,43-1,05
≥50 år	279	0,67	0,43-1,05
Ålderskategori 2			
<35 år	42	0,31	0,11-0,89
≥35 år	497	0,73	0,52-1,01
Hormonreceptor-status			
Negativ	195	0,7	0,45-1,1
Positiv	344	0,62	0,4-0,97
Tumörstorlek			
≤2 cm	285	0,69	0,43-1,1
>2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Histologisk grad			
Grad 1 (inkluderar icke-bedömd grad)	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			
Premenopausal	285	0,64	0,40-1
Postmenopausal	254	0,72	0,47-1,12

*en hazard ratio (TAC/FAC) på mindre än 1 tyder på att TAC kan associeras med en längre sjukdomsfri överlevnad jämfört med FAC.

Undersökande analyser av undergrupper avseende sjukdomsfri överlevnad hos patienter som uppfyller 2009 St. Gallen kemoterapikriterier – (ITT population) utfördes och presenteras här nedan

	TAC	FAC	Hazard ratio (TAC/FAC)	
Undergrupper	(n=539)	(n=521)	(95% CI)	p-värde
Uppfyller relativ indikation för 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 och cyklofosamid

FAC = 5-fluorouracil, doxorubicin och cyklofosamid

CI = konfidensintervall; ER = östrogenreceptor

ER = östrogenreceptor

PR = progesteronreceptor

^a ER/PR-negativ eller Grad 3 eller tumörstorlek >5 cm

Vid beräkning av hazard ratio användes "Cox proportional hazard model" med behandlingsgrupper som faktor.

TAXOTERE som monoterapi

Två randomiserade jämförande fas III studier har genomförts på patienter med metastaserad bröstcancer med terapivikt på behandling baserad på alkylerande medel (326 patienter) eller antracyclin (392 patienter). Rekommenderad dos och behandlingsregim (100 mg/m² docetaxel var tredje vecka) användes.

Hos patienter med terapivikt på efter behandling baserad på alkylerande medel jämfördes docetaxel med doxorubicin (75 mg/m² var tredje vecka). Utan att påverka överlevnadstid (15 månader för docetaxel jämfört med 14 månader för doxorubicin, $p = 0,38$) eller tid till progression (27 veckor för docetaxel jämfört med 23 veckor för doxorubicin, $p = 0,54$), var responsfrekvens högre (52% jämfört med 37%, $p = 0,01$) och tid till respons kortare (12 veckor jämfört med 23 veckor, $p = 0,007$) för docetaxel. Tre docetaxel-patienter (2%) avbröt behandlingen på grund av vätskeretention, medan 15 doxorubicin-patienter (9%) avbröt behandlingen på grund av hjärttoxicitet (tre fall av dödlig kronisk hjärtinsufficiens).

Hos patienter med terapivikt på efter behandling baserad på antracyclin jämfördes docetaxel med kombinationen mitomycin C och vinblastin (12 mg/m² var sjätte vecka respektive 6 mg/m² var tredje vecka). Behandling med docetaxel gav en högre responsfrekvens (33% jämfört med 12%, $p < 0,0001$), en förlängd tid till progression (19 veckor jämfört med 11 veckor, $p = 0,0004$) och en förlängd överlevnadstid (11 månader jämfört med 9 månader, $p = 0,01$).

Under dessa två fas III studier var docetaxels säkerhetsprofil i överensstämmelse med den som sågs i fas II studierna (se avsnitt 4.8).

En öppen randomiserad multicenterstudie fas III har genomförts med docetaxel som monoterapi jämfört mot paklitaxel för behandling av avancerad bröstcancer hos patienter vars tidigare cytostatikabehandling bör ha inkluderat ett antracyclinpreparat. Totalt 449 patienter randomiserades till att få antingen docetaxel som monoterapi 100 mg/m² som en 1-timmars infusion eller paklitaxel 175 mg/m² som en 3-timmars infusion. Båda behandlingsregimerna administrerades var tredje vecka. Utan att påverka primär "endpoint" eller "overall response rate" (32% jämfört med 25%, $p = 0,10$), förlängde docetaxel mediantiden till progression (24,6 veckor jämfört med 15,6 veckor, $p < 0,01$) och median överlevnad (15,3 månader jämfört med 12,7 månader, $p = 0,03$). Fler grad 3/4 biverkningar observerades för docetaxel som monoterapi (55,4%) jämfört med paklitaxel (23,0%).

TAXOTERE i kombination med doxorubicin

En stor randomiserad fas III-studie, inkluderande 429 tidigare obehandlade patienter med metastaserande sjukdom, har genomförts med doxorubicin (50 mg/m²) i kombination med docetaxel (75 mg/m²) (AT-arm) jämfört med doxorubicin (60 mg/m²) i kombination med cyklofosfamid (600 mg/m²) (AC-arm). Båda behandlingarna gavs dag 1 var tredje vecka.

- Tiden till progression (TTP) var signifikant längre för AT-armen jämfört med AC-armen, $p = 0,0138$. Median TTP var 37,3 veckor (95% CI: 33,4 - 42,1) för AT-armen och 31,9 veckor (95% CI: 27,4 - 36,0) för AC-armen.
- Overall response rate (ORR) var signifikant högre för AT-armen jämfört med AC-armen, $p = 0,009$. ORR var 59,3% (95% CI: 52,8 - 65,9) för AT-armen jämfört med 46,5% (95% CI: 39,8 - 53,2) för AC-armen.

I denna studie visade AT-armen en högre incidens av uttalad neutropeni (90% mot 68,6%), febril neutropeni (33,3% mot 10%), infektion (8% mot 2,4%) diarré (7,5% mot 1,4%), asteni (8,5% mot 2,4%) och smärta (2,8% mot 0%) jämfört med AC-armen. Å andra sidan visade AC-armen en högre

incidens av uttalad anemi (15,8% mot 8,5%) än AT-armen samt en högre incidens av allvarlig hjärttoxicitet: hjärtsvikt (3,8% mot 2,8%), absolut LVEF sänkning $\geq 20\%$ (13,1% mot 6,1%), absolut LVEF sänkning $\geq 30\%$ (6,2% mot 1,1%). Behandlingsrelaterad död inträffade i AT-armen för 1 patient (hjärtsvikt) och i AC-armen dog 4 patienter (1 patient till följd av septisk chock och 3 till följd av hjärtsvikt).

Livskvalitet utvärderat med hjälp av EORTC frågeformulär var jämförbart och stabilt i både armarna under behandling samt uppföljning.

TAXOTERE i kombination med trastuzumab

Docetaxel i kombination med trastuzumab har studerats för behandling av patienter med metastaserad bröstcancer vilkas tumörer överuttrycker HER2 och som tidigare inte fått kemoterapi mot metastaserad sjukdom. 186 patienter randomiserades för behandling med docetaxel (100 mg/m²) med eller utan trastuzumab; 60% av patienterna behandlades innan med antracyklinbaserad adjuvant kemoterapi. Docetaxel plus trastuzumab var effektivt hos patienterna oavsett om de hade erhållit adjuvant antracyklinbehandling eller ej. Den huvudsakliga testmetoden för att bestämma HER2-positivitet i den pivotala studien var immunohistokemi (IHC). En minoritet av patienterna testades med fluorescens *in-situ* hybridisering (FISH). I den här studien hade 87% av patienterna en sjukdom som var IHC3+ och 95% av de inkluderade patienterna som var IHC3+ och/eller FISH-positiva. Resultat på effekt sammanfattas i följande tabell:

Parameter	Docetaxel plus trastuzumab ¹	Docetaxel ¹
	n = 92	n = 94
Svarsfrekvens (95% CI)	61% (50-71)	34% (24-25)
Median varaktighet av respons (månader) (95% CI)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
Median TTP (månader) 95% CI)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Median överlevnad (månader) (95% CI)	30,5 ² (26,8-ne)	22,1 ² (17,6-28,9)

TTP=tid till progression, "ne" indikerar att ett värde ej kunnat beräknas eller uppnås.

¹Komplett analysset (intent-to-treat)

²Beräknad medianöverlevnad

TAXOTERE i kombination med capecitabin

Data från en multicenter, randomiserad, kontrollerad fas III-studie stödjer användningen av docetaxel i kombination med capecitabin för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer som sviktat på cytostatikabehandling, inklusive ett antracyklinpreparat. I denna kliniska studie randomiserades 255 patienter till behandling med docetaxel (75 mg/m² som en intravenös infusion under en timme var tredje vecka) och capecitabin (1250 mg/m² 2 gånger dagligen i två veckor följt av en veckas viloperiod). 256 patienter randomiserades till behandling enbart med docetaxel (100 mg/m² som en intravenös infusion under en timme var tredje vecka). Överlevnaden var längre i den grupp som erhållit kombinationen docetaxel + capecitabin (p = 0,0126). Medianöverlevnaden var 442 dagar (docetaxel + capecitabin) jämfört med 352 dagar (docetaxel enbart). De totala objektiva respons-frekvenserna i den totala randomiserade populationen (bedömning av prövare) var 41,6% (docetaxel + capecitabin) jämfört med 29,7% (enbart docetaxel); p = 0,0058. Tiden till progression var längre i den grupp som erhållit kombinationen docetaxel + capecitabin (p < 0,0001). Mediantiden till progression var 186 dagar (docetaxel + capecitabin) jämfört med 128 dagar (docetaxel enbart).

Icke-småcellig lungcancer

Patienter som tidigare behandlats med cytostatika med eller utan strålbehandling

I en fas III-studie på tidigare behandlade patienter var tid till progress (12,3 veckor jämfört med 7 veckor) och totalöverlevnad signifikant längre för docetaxel 75 mg/m² jämfört med bästa understödjande behandling. Överlevnadstid efter 1 år var också signifikant längre i docetaxelgruppen (40%) jämfört med bästa understödjande behandling (16%). Det förekom mindre användning av morfinanalgetika ($p < 0,01$), icke-morfinanalgetika ($p < 0,01$), annan sjukdomsrelaterad medicinering ($p = 0,06$) och strålbehandling ($p < 0,01$) hos patienter som behandlats med docetaxel 75 mg/m² jämfört med de som erhållit bästa understödjande behandling.

Overall response rate var 6,8% hos evaluerbara patienter och median för responsduration var 26,1 veckor.

TAXOTERE i kombination med platinamedel hos patienter som tidigare inte behandlats med kemoterapi

I en fas III-studie randomiserades 1218 patienter med icke resektabel stadium IIIB eller IV icke-småcellig lungcancer, med KPS 70% eller högre och som ej behandlats med cytostatika för denna sjukdom, till antingen docetaxel (T) 75 mg/m² som en en-timmes infusion omedelbart följt av cisplatin (Cis) 75 mg/m² under 30-60 minuter var tredje vecka (TCis), docetaxel 75 mg/m² som en entimmes infusion i kombination med karboplatin (AUC 6 mg/ml.min) under 30-60 minuter var tredje vecka eller vinorelbin (V) 25 mg/m² administrerat under 6-10 minuter dag 1, 8, 15, 22 följt av cisplatin 100 mg/m² administrerat dag 1 upprepat var fjärde vecka (VCis).

Överlevnadsdata, mediantid till progression och responsfrekvens för två av studiens armar illustreras i följande tabell:

	TCis n = 408	VCis n = 404	Statistisk analys
Överlevnad (primär end-point): Medianöverlevnad (månader)	11,3	10,1	Hazard ratio: 1,222 [97,2% CI: 0,937; 1,342]*
1-års överlevnad (%)	46	41	Skillnad i behandling: 5,4% [95% CI: -1,1; 12,0]
2-års överlevnad (%)	21	14	Skillnad i behandling: 6,2% [95% CI: 0,2; 12,3]
Mediantid till progression (veckor):	22,0	23,0	Hazard ratio: 1,032 [95% CI: 0,876; 1,216]
Total responsfrekvens (%):	31,6	24,5	Skillnad i behandling: 7,1% [95% CI: 0,7; 13,5]

*: Korrigerad för multipeljämförelser och rättad för stratifieringsfaktorer (sjukdomsstadium och region för behandling) baserat på utvärderad patientpopulation.

Sekundära end-points inkluderade smärtförändring, global skattning av livskvalitet (QoL) genom EuroQoL-5D (EQ5D), Lung Cancer Symptom Scale (LCSS) och förändringar i Karnosky performance status. Resultat från dessa end-points stödde resultaten från analysen av den primära end-pointen.

För kombinationen docetaxel och karboplatin kunde varken jämförbar eller non-inferior effekt bevisas jämfört med referensbehandlingen kombination VCis.

Prostatacancer

Metastaserande kastrationsresistent prostatacancer

Säkerheten och effekten av docetaxel i kombination med prednison eller prednisolon hos patienter med metastaserande kastrationsresistent prostatacancer utvärderades i en randomiserad multicenter fas III studie (TAX327). Totalt 1006 patienter med KPS \geq 60 randomiserades till följande behandlingsgrupper:

- Docetaxel 75 mg/m² var tredje vecka i 10 cykler.
- Docetaxel 30 mg/m² varje vecka under de 5 första veckorna i en 6 veckors-cykel i 5 cykler.
- Mitoxantron 12 mg/m² var tredje vecka i 10 cykler.

Alla 3 kurer administrerades kontinuerligt i kombination med 5 mg prednison eller prednisolon två gånger dagligen.

Patienter som erhöll docetaxel var tredje vecka visade en signifikant längre total överlevnad jämfört med de som behandlades med mitoxantron. Ökningen i överlevnad som noterades i den veckovisa docetaxelarmen var inte statistiskt signifikant jämfört med mitoxantron-kontrollarmen. Endpoints för effekt för docetaxel-armarna jämfört med kontrollarmen sammanfattas i följande tabell:

Endpoint	Docetaxel var tredje vecka	Docetaxel varje vecka	Mitoxantron var tredje vecka
Antalet patienter	335	334	337
Överlevnad i median (månader)	18,9	17,4	16,5
95% CI	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
Hazard ratio	0,761	0,912	--
95% CI	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
p-värde [†] *	0,0094	0,3624	--
Antalet patienter	291	282	300
PSA** svarsfrekvens (%)	45,4	47,9	31,7
95% CI	(39,5-51,3)	(41,9-53,9)	(26,4-37,3)
p-värde*	0,0005	<0,0001	--
Antalet patienter	153	154	157
Smärta svarsfrekvens (%)	34,6	31,2	21,7
95% CI	(27,1-42,7)	(24,0-39,1)	(15,5-28,9)
p-värde*	0,0107	0,0798	--
Antalet patienter	141	134	137
Tumör svarsfrekvens (%)	12,1	8,2	6,6
95% CI	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
p-värde*	0,1112	0,5853	--

[†] Log rank test (stratifierad)

*Tröskel för statistisk signifikans = 0,0175

**PSA: prostataspecifikt antigen

Docetaxel varje vecka visade en något bättre säkerhetsprofil än docetaxel var 3:e vecka. Hos vissa patienter är det möjligt en fördel att dosera docetaxel varje vecka.

Inga statistiska skillnader observerades mellan behandlingsgrupperna med avseende på livskvalitet.

Metastaserande hormonkänslig prostatacancer

STAMPEDE-studien

Säkerheten och effekten av docetaxel som administrerats samtidigt med standardbehandling (ADT) till patienter med högrisk lokalt avancerad eller metastaserande hormonkänslig prostatacancer utvärderades i en randomiserad multicenter-flerarms-flerstegsstudie (MAMS) med en sömlös fas II/III-design (STAMPEDE - MRC PR08). Totalt 1776 manliga patienter tilldelades behandlingsarmarna av intresse:

- Standardbehandling + docetaxel 75 mg/m², administrerat var tredje vecka under sex behandlingscykler
- Endast standardbehandling

Docetaxelregimen administrerades kontinuerligt i kombination med prednison eller prednisolon 5 mg två gånger dagligen.

Bland de 1776 randomiserade patienterna hade 1086 (61%) metastaserad sjukdom, 362 randomiserades till docetaxel i kombination med standardbehandling, 724 fick endast standardbehandling.

Bland patienterna med metastaserande prostatacancer var medianöverlevnaden signifikant längre i docetaxel-behandlingsgrupperna än i gruppen med endast standardbehandling, med en 19 månader längre medianöverlevnad med tillägg av docetaxel till standardbehandling (HR = 0,76; 95 % CI = 0,62–0,92, p = 0,005).

Resultat i effekt för patienter med metastaserande prostatacancer i docetaxelarmen kontra kontrollarmen sammanfattas i följande tabell:

Resultat i effekt av docetaxel i kombination med prednison eller prednisolon och standardbehandling vid behandling av patienter med metastaserande hormon känslig prostatacancer (STAMPEDE)

Endpoint	Docetaxel + standardbehandling	Endast standardbehandling
Antal patienter med metastaserande prostatacancer	362	724
Medianöverlevnad (månader)	62	43
95% CI	51-73	40-48
Justerad hazard ratio	0,76	
95% CI	(0,62–0,92)	
p-värde ^a	0,005	
Händelsefri överlevnad ^b		
Median (månader)	20,4	12
95% CI	16,8-25,2	9,6–12
Justerad hazard ratio	0,66	
95% CI	(0,57–0,76)	
p-värde ^a	< 0,001	

^ap-värde beräknat utifrån sannolikhetsförhållandetestet och justerat för alla stratifieringsfaktorer (utom centra och planerad hormonterapi) och stratifierat per försöksperiod

^bHändelsefri överlevnad: tid från randomisering till första evidens på minst ett av: biokemiskt fel (definierat som en ökning av PSA på 50% över inom-24-veckors-nivån och över 4 ng/ml som bekräftats genom omprovtagning eller behandling); progression antingen lokalt, i lymfkörtlar eller i avlägsna metastaser; skelettrelaterad händelse; eller död i prostatacancer.

CHAARTED-studien

Säkerheten och effekten av docetaxel som administrerades i början av androgen deprivationsterapi (ADT) till patienter med metastaserande hormon känslig prostatacancer utvärderades i en randomiserad fas III-multicenterstudie (CHAARTED). Totalt 790 manliga patienter tilldelades två behandlingsgrupper.

- ADT + docetaxel 75 mg/m² i början av ADT, administreras var tredje vecka under sex behandlingscykler
- Enbart ADT

Den övergripande medianöverlevnaden var signifikant längre i docetaxel-behandlingsgruppen än i gruppen med enbart ADT, med en 13,6 månader längre medianöverlevnad med tillsats av docetaxel till ADT (riskförhållande (HR) = 0,61; 95% konfidensintervall (CI) = 0,47-0,80, p = 0,0003).

Resultat i effekt av docetaxelarmen kontra kontrollarmen sammanfattas i följande tabell:

Effekt av docetaxel och ADT vid behandling av patienter med metastaserande hormonkänslig prostatacancer (CHAARTED)

Endpoint	Docetaxel +ADT	Enbart ADT
Antal patienter	397	393
Medianöverlevnad (månader)		
Samtliga patienter	57,6	44,0
95% CI	49,1-72,8	34,4-49,1
Justerad hazard ratio	0,61	--
95% CI	(0,47-0,80)	--
p-värde ^a	0,0003	--
Progressionsfri överlevnad		
Median (månader)	19,8	11,6
95% CI	16,7-22,8	10,8-14,3
Justerad hazard ratio	0,60	--
95% CI	0,51-0,72	--
p-värde*	P<0,0001	--
PSA-svar** efter 6 månader – N(%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p-värde ^a	<0,0001	--
PSA-svar** efter 12 månader – N(%)	110 (27,7)	66 (16,8)
p-värde ^a	<0,0001	--
Tid till kastrationsresistent cancer ^b		
Median (månader)	20,2	11,7
95% CI	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Justerad hazard ratio	0,61	--
95% CI	(0,51-0,72)	--
p-värde ^a	<0,0001	--
Tid till klinisk progression ^c		
Median (månader)	33,0	19,8
95% CI	(27,3-41,2)	(17,9-22,8)
Justerad hazard ratio	0,61	--
95% CI	(0,50-0,75)	--
p-värde ^a *	<0,0001	--

^aTid-till-händelsevariabler: Stratifierat log-rank-test.

Svarsfrekvensvariabler: Fishers Exakta test

*p-värde för beskrivande syfte.

** PSA-svar: Prostataspecifikt antigenrespons: PSA-nivå <0,2 ng/ml uppmätt under två på varandra följande mätningar med minst 4 veckors mellanrum.

^bTid till kastrationsresistent cancer = tid från randomisering till PSA-progression eller klinisk progression (det vill säga ökade symptomatiska benmetastaser, progression per svarsutvärderingskriterier i fasta tumörer (RECIST) kriterier eller klinisk försämring på grund av cancer enligt undersökarens bedömning), beroende på vilket som inträffade först.

^cTid till klinisk progression = tid från randomisering till klinisk progression (det vill säga ökade symptomatiska benmetastaser, progression per svarsutvärderingskriterier i fasta tumörer (RECIST) kriterier klinisk försämring på grund av cancer enligt undersökarens bedömning).

Magsäckscancer av adenocarcinomtyp

En multicenter, öppen, randomiserad studie genomfördes för att utvärdera säkerheten och effektiviteten av docetaxel för behandling av patienter med metastaserande adenocarcinom i ventrikeln, inklusive adenocarcinom i den gastroesofagala övergången, vilken inte behandlats med cytostatika för metastaserande sjukdom tidigare. Totalt behandlades 445 patienter med KPS > 70 med antingen docetaxel (T) (75 mg/m² dag 1) i kombination med cisplatin (C) (75 mg/m² dag 1) och 5-fluorouracil (F) (750 mg/m² per dag under 5 dagar) eller cisplatin (C) (100 mg/m² dag 1) och 5-fluorouracil (F) (1000 mg/m² per dag under 5 dagar). Behandlingscykelns längd var 3 veckor för

TCF armen och 4 veckor för CF armen. Medianantalet cykler som administrerades per patient var 6 (med en spridning på 1-16) för TCF armen jämfört med 4 (med en spridning på 1-12) för CF armen. Tid till progression (TTP) var primär end-point. Risken för progression reducerades med 32,1% och associerades med en signifikant längre TTP ($p = 0,0004$) med fördel för TCF armen. Totalöverlevnaden var också signifikant längre ($p = 0,0201$) med fördel för TCF armen med en minskning av mortalitetsrisken med 22,7%. Effekt resultaten summeras i tabellen nedan:

Effekt av docetaxel vid behandling av patienter med magsäckscancer av adenocarcinomtyp

Endpoint	TCF n = 221	CF n = 224
Median TTP (månader) (95% CI)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Hazard ratio (95% CI) *p-värde	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	
Median överlevnad (månader) (95% CI)	9,2 (8,38-10,58)	8,6 (7,16-9,46)
2-års uppskattning (%)	18,4	8,8
Hazard ratio (95% CI) *p-värde	1,293 (1,041-1,606) 0,0201	
Total responsfrekvens (Komplett remission + partiell remission) (CR+PR) (%)	36,7	25,4
p-värde	0,0106	
Sjukdomsprogress (%)	16,7	25,9

*Icke-stratifierat logrank test

Subgrupps analyser över ålder, kön och ras visade konsekvent fördel för TCF armen jämfört med CF armen.

En uppdaterad överlevnadsanalys som genomfördes med en median uppföljningstid på 41,6 månader visade inte längre någon statistisk signifikant skillnad, dock alltid med fördel för TCF regimen och visade att fördelen med TCF jämfört med CF tydligt kan observeras mellan 18-30 månaders uppföljning.

Resultatet av studier på livskvalitet och kliniska vinster indikerar generellt konsekvent förbättring i TCF armen. Patienter som behandlats med TCF behövde längre tid för att nå 5% definitiv försämring av global hälsostatus i QLQ-C30 frågeformuläret ($p = 0,0121$) och en längre tid till definitiv försämring av Karnofsky prestationsförmåga ($p = 0,0088$) jämfört med patienter som behandlats med CF.

Huvud- och halscancer

- Induktionsbehandling med cytostatika följt av radioterapi (TAX323)
Säkerheten och effekten av docetaxel vid induktionsbehandling av patienter med avancerad skivepitelcancer i huvud-halsregionen utvärderades i en fas III, multicenter, öppen, randomiserad studie (TAX323). I denna studie randomiserades 358 patienter med inoperabel lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud-halsregionen med WHO utförande status 0 eller 1 till en av de två behandlingsarmarna. Patienter i docetaxelarmen erhöll docetaxel (T) 75 mg/m² följt av cisplatin (P) 75 mg/m² följt av 5-fluorouracil (F) 750 mg/m² dagligen som en kontinuerlig infusion i 5 dagar. Denna regim administrerades var tredje vecka i 4 cykler varvid i alla fall minsta respons ($\geq 25\%$ reduktion i uppmätt tvådimensionell tumörstorlek) observerades efter 2 cykler. Vid slutet av cytostatikabehandling, med ett minsta intervall om 4 veckor och ett maximalt intervall om 7 veckor, erhöll patienter vars sjukdom inte var progredierande radioterapi (RT) enligt lokala behandlingsrekommendationer i 7 veckor. Patienter i den jämförande armen erhöll cisplatin (P) 100 mg/m² följt av 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m² dagligen i 5 dagar. Denna regim administrerades var tredje vecka i 4 cykler varvid i alla fall minsta respons ($\geq 25\%$ reduktion i uppmätt tvådimensionell tumörstorlek) observerades efter 2 cykler. Vid slutet av cytostatikabehandling, med ett minsta intervall om 4 veckor och ett maximalt intervall om 7 veckor, erhöll patienter vars sjukdom inte var progredierande

radioterapi (RT) enligt lokala behandlingsrekommendationer i 7 veckor (PF/RT). Lokalregionala behandlingar med strålning gavs antingen med konventionellt fraktioneringsmönster (1,8-2,0 Gy en gång dagligen, 5 dagar i veckan i en total dos av 66 till 70 Gy), eller i en accelererad/hyperfraktionerad strålningsregim (två gånger dagligen, med ett minimalt interfraktionsintervall på 6 timmar, 5 dagar i veckan). Totalt 70 Gy rekommenderades i accelererade regimer och 74 Gy för hyperfraktionerade behandlingsscheman. Kirurgiskt avlägsnande var tillåtet efter cytostatika, före eller efter radioterapi. Patienter i TPF behandlingsarmen erhöll antibiotika som profylax med 500 mg ciprofloxacin givet peroralt två gånger dagligen i 10 dagar med början på dag 5 av varje cykel, eller motsvarande. Den primära endpointen, progressionsfri överlevnad (PFS), var signifikant längre i TPF behandlingsarmen jämfört med PF behandlingsarmen, $p = 0,0042$ (median PFS: 11,4 jämfört med 8,3 månader) med en total median uppföljningstid på 33,7 månader. Median total överlevnad var också signifikant längre i TPF behandlingsarmen jämfört med PF behandlingsarmen (median OS: 18,6 jämfört med 14,5 månader) med en 28% riskreduktion av mortalitet, $p = 0,0128$. Resultat på effekt presenteras i tabell nedan:

Effekt av docetaxel i induktionsbehandling av patienter med lokal inoperabel avancerad skivepitelcancer i huvud-halsregionen (intent-to-treat analys)

Endpoint	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Median progressionsfri överlevnad (månader) (95% CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Justerad hazard ratio (95% CI)	0,70 (0,55-0,89)	
*p-värde	0,0042	
Median överlevnad (månader) (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- värde	0,0128	
Bästa totalt svar på kemoterapi (%) (95% CI)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
***p- värde	0,006	
Bästa totalt svar på studiebehandling [kemoterapi +/- radioterapi] (%) (95% CI)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
***p- värde	0,006	
Median varaktighet på respons av kemoterapi ± radioterapi (månader) (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- värde	0,0457	

Hazard ratio mindre än 1 innebär fördel för docetaxel + cisplatin + 5-FU

*Cox-modell (justering för primärtumör, kliniskt stadium T och N samt PSWHO)

**Log-ranktest

***Chitvåtest

Livskvalitetsparametrar

Patienter som behandlades med TPF fick signifikant förbättrat globalt hälsoreultat jämfört med de som behandlats med PF ($p = 0,01$, enligt EORTC QLQ-C30 skalan).

Kliniska fördelsparametrar

Prestationsstatusskalan, för huvud och hals (PSS-HN) sub-skala designad att mäta språkförståelse, förmåga att äta offentligt, normalitet av diet, var signifikant till fördel för TPF jämfört med PF. Mediantid till första försämringen av WHO utförande status var signifikant längre i TPF behandlingsarmen jämfört med PF. Smärtintensitetsskalan förbättrades under behandling i båda

grupperna vilket indikerar adekvat smärtbehandling.

- Induktionsbehandling med cytostatika följt av kemoradioterapi (TAX324)

Säkerheten och effekten av docetaxel vid induktionsbehandling av patienter med lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud-halsregionen utvärderades i en fas III, multicenter, öppen, randomiserad studie (TAX323). I denna studie randomiserades 501 patienter med lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud-halsregionen med WHO utförande status 0 eller 1 till en av de två behandlingsarmarna.

Studiepopulationen bestod av patienter med kirurgiskt icke resektabel sjukdom, patienter med låg sannolikhet att botas med kirurgi och patienter med möjlighet till organpreservation. Effekt- och säkerhetsutvärderingen inriktades endast på överlevnadsendpoints och framgången med organbevarande togs inte upp formellt. Patienter i docetaxelarmen erhöll docetaxel (T) 75 mg/m² som intravenös infusion dag 1 följt av cisplatin (P) 100 mg/m² administrerat som en 30-minuters till 3-timmars intravenös infusion, följt av kontinuerlig intravenös infusion med 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m²/dag från dag 1 till dag 4. Cyklerna upprepades var tredje vecka i 3 cykler. Alla patienter vars sjukdom inte progredierade erhöll kemoradioterapi enligt protokollet (TPF/CRT). Patienter i den jämförande armen erhöll cisplatin (P) 100 mg/m² som en 30-minuters till 3-timmars intravenös infusion dag 1 följt av den kontinuerliga intravenösa infusionen med 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m²/dag från dag 1 till dag 5. Cyklerna upprepades var tredje vecka i 3 cykler. Alla patienter som inte hade progressiv sjukdom erhöll kemoradioterapi enligt protokollet (TPF/CRT).

Patienter i båda behandlingsarmarna erhöll kemoradioterapi i 7 veckor efter induktionscytostatikabehandling med minsta intervall på 3 veckor och inte senare än 8 veckor efter start av den senaste cykeln (dag 22 till dag 56 av senaste cykeln). Under radioterapi gavs carboplatin (AUC 1,5) varje vecka som en 1-timmars intravenös infusion, maximalt 7 doser. Strålning gavs med en fraktion dagligen (2 Gy en gång dagligen, 5 dagar i veckan i 7 veckor i en total dos av 70-72 Gy). Kirurgi i det primära sjukdomsområdet och/eller hals kan övervägas när som helst efter avslutad kemoradioterapi. Alla patienter i docetaxelarmen av studien erhöll antibiotika som profylax. Den primära effekt endpointen i denna studie, total överlevnad, var signifikant längre (log-rank test, $p = 0,0058$) med docetaxelregimen jämfört med PF (median OS: 70,6 jämfört med 30,1 månader), med en 30% riskreduktion av mortalitet jämfört med PF (hazard ratio (HR) = 0,70, 95% konfidensintervall (CI) = 0,54-0,90) med en total median follow up tid på 41,9 månader. Sekundär endpoint, PFS, visade en 29% riskreduktion av progression eller död och en 22 månaders förbättring i median PFS (35,5 månader för TPF och 13,1 för PF). Detta var också statistiskt signifikant med en HR på 0,71; 95% CI 0,56-0,90; log-rank test $p = 0,004$. Resultat av effekt presenteras i tabell nedan:

Effekt av docetaxel i induktionsbehandling av patienter med lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud-halsregionen (intent-to-treat analys)

Endpoint	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Median total överlevnad (månader) (95% CI)	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
Hazard ratio: (95% CI) *p-värde	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Median PFS (månader) (95% CI)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6 - 20,2)
Hazard ratio: (95% CI) **p-värde	0,71 (0,56 – 0,90) 0,004	
Bästa totalt svar (CR + PR) på kemoterapi (%) (95% CI) ***p-värde	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
	0,070	
Bästa totalt svar (CR + PR) på studiebehandling [kemoterapi +/- radioterapi] (%) (95%CI) ***p-värde	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
	0,209	

Hazard ratio mindre än 1 innebär fördel docetaxel + cisplatin + fluorouracil

*ojusterat log-rank test

**ojusterat log-rank test, inte justerat för multipla jämförelser

***Chitvåtest, inte justerat för multipla jämförelser

NA-ej relevant

Pediatrisk population

Den Europeiska läkemedelsmyndigheten har bortsett från kravet att insända resultat från studier med Taxotere hos alla undergrupper av barn vid bröstcancer, icke-småcellig lungcancer, prostatacancer, magsäckscancer och huvud-halscancer som inte inkluderar typ II och III lågt differentierad nasofaryngeal cancer (se avsnitt 4.2 för information om användning hos barn).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Docetaxels farmakokinetik har utvärderats i fas-I-studier på cancerpatienter efter tillförsel av 20-115 mg/m². Den farmakokinetiska profilen för docetaxel är oberoende av dos och kan beskrivas med en farmakokinetisk tre-kompartiment modell med halveringstider för α -, β - och γ - (terminala) fasen på 4 minuter, 36 minuter respektive mellan 11,1 timmar och 17,5 timmar vid mätning under upp till 24 timmar. I en ytterligare studie som bedömde farmakokinetiken för docetaxel på patienter vid liknande doser (75–100 mg/m²) men över ett längre tidsintervall (över 22 dagar) sågs en längre genomsnittlig terminal eliminationshalveringstid på mellan 91 och 120 timmar. Den sena fasen beror delvis på en relativt långsam återdistribution av docetaxel från perifera kompartment.

Distribution

Efter administrering av en dos av 100 mg/m² under en en-timmes infusion erhöles en maximal plasmakoncentration av 3,7 μ g/ml med ett motsvarande AUC-värde på 4,6 h. μ g/ml. Medelvärden för totalkroppsclearance och för distributionsvolym vid steady state var 21 liter/timme/m² respektive

113 liter. Variabiliteten mellan patienter avseende total kropps clearance var ca 50%. Docetaxels proteinbindningsgrad är mer än 95%.

Elimination

En studie med ¹⁴C-märkt docetaxel har genomförts på tre cancerpatienter. Docetaxel eliminerades både i urin och i faeces efter cytokrom P450-medierad oxidativ metabolism av tert-butyl-estergruppen. Inom sju dagar utsöndras via urin och via faeces ca 6% respektive ca 75% av den administrerade radioaktiviteten. Ca 80% av radioaktiviteten som återfinns i faeces utsöndras under de första 48 timmarna i form av en huvudmetabolit samt tre andra metaboliter och mycket små mängder av oförändrat läkemedel. Metaboliterna är inaktiva.

Särskilda patientgrupper

Ålder och kön

En populationsfarmakokinetisk analys har genomförts med docetaxel på 577 patienter. De farmakokinetiska parametrarna som kunde beräknas med hjälp av modellen låg mycket nära de värden som erhållits från fas-I-studier. Docetaxels farmakokinetik ändras inte av patientens ålder eller kön.

Nedsatt leverfunktion

Hos ett litet antal patienter (n = 23) med klinisk-kemiska data som pekar på lätt till måttlig leverfunktionsnedsättning (ASAT, ALAT \geq 1,5 gånger övre normalvärdesgränsen associerat med alkaliska fosfataser \geq 2,5 gånger övre normalvärdesgränsen), var totalclearance sänkt med i medeltal 27% (se avsnitt 4.2).

Vätskeretention

Docetaxel clearance var inte förändrat hos patienter med mild till måttlig vätskeretention. Inga data finns tillgängliga för patienter med svår vätskeretention.

Kombinationsbehandling

Doxorubicin

Docetaxel påverkar inte clearance av doxorubicin och plasmanivåerna av doxorubicinol (en doxorubicinmetabolit) när preparaten ges i kombination. Farmakokinetiken för docetaxel, doxorubicin och cyklofosamid påverkades inte vid samtidig administrering.

Capecitabin

Fas I studier för utvärdering av effekten av capecitabin på docetaxels farmakokinetik eller omvänt visade ingen effekt av capecitabin på docetaxels farmakokinetik (C_{max} och AUC) och ingen effekt av docetaxel på capecitabins huvudmetabolit 5-DFURs farmakokinetik.

Cisplatin

Clearance av docetaxel vid kombinationsbehandling med cisplatin liknade den clearance som observerats vid monoterapi. Den farmakokinetiska profilen för cisplatin vid administration strax efter docetaxel infusion liknade den profil som observerats med cisplatin i monoterapi.

Cisplatin och 5-fluorouracil

Den kombinerade administrationen av docetaxel, cisplatin och 5-fluorouracil hos 12 patienter med solida tumörer påverkade inte farmakokinetiken för varje enskilt läkemedel.

Prednison och dexametason

Effekten av prednison på docetaxels farmakokinetik vid samtidig standardpremedicinering med dexametason har studerats hos 42 patienter.

Prednison

Ingen effekt av prednison har observerats på docetaxels farmakokinetik.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Karcinogeniciteten hos docetaxel har inte studerats.

Docetaxel har visat sig vara genotoxisk genom en aneugen mekanism *in vitro* i mikrokärntest och i kromosomaberrationstest i CHO-K1-celler och *in vivo* i mikrokärntest på mus men uppvisar inte mutagenicitet i Ames test eller i CHO/HGPRT genmutationsassay. Resultaten överensstämmer med den farmakologiska aktiviteten hos docetaxel.

Biverkningar på testis observerade vid toxicitetsstudier på gnagare antyder att docetaxel kan skada fertiliteten hos män.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Polysorbat 80
Etanol vattenfri
Citronsyra

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oppnad injektionsflaska
2 år

Efter öppnandet av injektionsflaskan

Varje injektionsflaska är för engångsbruk och ska användas omedelbart efter öppnandet. Om den inte används på en gång är förvaringstid och förvaringsförhållanden användarens ansvar.

När man tillsatt det i infusionspåsen

Ur en mikrobiologisk synvinkel måste beredning/spädning ske under kontrollerade och aseptiska förhållanden och läkemedlet ska användas omedelbart. Om det inte används på en gång är förvaringstid och förvaringsförhållanden användarens ansvar.

När det enligt rekommendationen är tillsatt i infusionspåsen är docetaxel infusionslösning stabil under 6 timmar om det förvaras vid högst 25°C. Det bör användas inom 6 timmar (inklusive en timmes infusionstid).

Dessutom har fysikalisk och kemisk stabilitet under användning, för infusion beredd enligt rekommendation, visats i påsar (ej PVC) upp till 48 timmar vid förvaring mellan 2-8 °C.

Docetaxel infusionslösning är övermättad och kan därför kristalliseras över tiden. Om kristaller uppträder ska lösningen inte längre användas och ska kasseras.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst +25°C.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
För förvaringsanvisningar för utspädd produkt, se avsnitt 6.3

6.5 Förpackningstyp och innehåll

7 ml genomskinlig injektionsflaska av typ 1 glas med en grön aluminiumförslutning och en grön plast «flip-off»-kapsyl innehållande 1 ml av koncentratet.

Varje kartong innehåller en injektionsflaska.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

TAXOTERE är ett cytotoxiskt läkemedel mot cancer och liksom för andra potentiellt toxiska föreningar skall försiktighet iakttagas när TAXOTERE-lösningar bereds och hanteras. Användning av handskar rekommenderas.

Om TAXOTERE infusionskoncentrat eller infusionslösning kommer i kontakt med huden, tvätta omedelbart noggrant med tvål och vatten. Om TAXOTERE infusionskoncentrat eller infusionslösning kommer i kontakt med slemhinnor, skölj omedelbart och noggrant med rikliga mängder vatten.

Förberedelse för intravenös administrering

Förberedelse av infusionslösningen

ANVÄND INTE andra läkemedel som innehåller docetaxel bestående av 2 injektionsflaskor (koncentrat och spädningsvätska) med detta läkemedel (TAXOTERE 20 mg/1 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning vilket endast innehåller 1 injektionsflaska).

TAXOTERE 20 mg/1 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning kräver INGEN föregående spädning med spädningsvätska och är klart att tillsätta till infusionslösningen.

Varje injektionsflaska är för engångsbruk och bör användas omgående.

Om injektionsflaskorna förvarats i kylskåp, tag ut det antal kartonger med TAXOTERE koncentrat till infusionsvätska som behövs ur kylskåpet och låt stå i en temperatur vid högst 25°C i 5 minuter. Mer än en flaska med TAXOTERE koncentrat till infusionsvätska, lösning kan behövas för att få ut önskad dos för en patient. Drag aseptiskt upp den mängd som behövs från Taxotere koncentrat till infusionsvätska, lösning med en graderad spruta med en 21G nål fastsatt.

I TAXOTERE 20 mg/1 ml injektionsflaska är koncentrationen av docetaxel 20 mg/ml.

Den volym koncentrat till infusionsvätska som behövs injiceras som en engångsinjektion i en 250 ml infusionspåse eller flaska innehållande antingen 5%-ig glukoslösning eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) infusionsvätska, lösning.

Om en större dos än 190 mg docetaxel krävs används en större volym infusionsvätska så att en koncentration av 0,74 mg/ml docetaxel inte överskrids.

Blanda infusionslösningen genom att rotera infusionspåsen eller flaskan för hand.

Infusionslösningen i infusionspåsen skall användas inom 6 timmar vid temperatur vid högst 25°C inkluderat en timmes infusionstid hos patienten.

Liksom med alla parenterala produkter skall TAXOTERE infusionslösning inspekteras visuellt innan den används. Lösningar som innehåller fällning skall kasseras.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/95/002/003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 27 november 1995

Datum för förnyat godkännande: 24 januari 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄKEMEDELTS NAMN

TAXOTERE 80 mg/4 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml koncentrat innehåller 20 mg docetaxel (som trihydrat).
En injektionsflaska med 4 ml koncentrat innehåller 80 mg docetaxel.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje injektionsflaska av koncentratet innehåller 2 ml vattenfri etanol (1,58 g).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Koncentratet är en blekt gul till gulbrun lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Bröstcancer

TAXOTERE i kombination med doxorubicin och cyklofosamid är indicerat för adjuvant behandling av patienter med:

- operabel nodpositiv bröstcancer.
- operabel nodnegativ bröstcancer

För patienter med operabel nodnegativ bröstcancer, ska adjuvant behandling begränsas till de patienter som enl. internationellt etablerade kriterier bedöms som lämpliga att erhålla kemoterapi för primär behandling av tidig bröstcancer (se avsnitt 5.1).

TAXOTERE i kombination med doxorubicin är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer som tidigare inte behandlats med cytostatika för denna sjukdom.

TAXOTERE monoterapi är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer efter svikt på tidigare cytostatikabehandling. Cytostatikabehandlingen bör ha inkluderat ett antracyklin eller ett alkylterande medel.

TAXOTERE i kombination med trastuzumab är indicerat för behandling av patienter med metastaserad bröstcancer vilkas tumörer överuttrycker HER2 och som inte tidigare fått kemoterapi mot metastaserad sjukdom.

TAXOTERE i kombination med capecitabin är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer efter svikt på cytostatikabehandling. Tidigare terapi bör ha inkluderat ett antracyklinpreparat.

Icke-småcellig lungcancer

TAXOTERE är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer, efter behandlingssvikt på tidigare kemoterapi.

TAXOTERE i kombination med cisplatin är indicerat för behandling av patienter med icke resektabel, lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer som tidigare ej behandlats med cytostatika för denna sjukdom.

Prostatacancer

TAXOTERE i kombination med prednison eller prednisolon är indicerat för behandling av patienter med metastaserande kastrationsresistent prostatacancer.

TAXOTERE i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT), med eller utan prednison eller prednisolon, är indicerat för behandling av patienter med metastaserande hormonkänslig prostatacancer.

Magsäckscancer av adenocarcinomtyp

TAXOTERE i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil är indicerat för behandling av patienter med metastaserande adenocarcinom i ventrikeln, inklusive adenocarcinom i den gastroesofagala övergången, vilken inte behandlats med cytostatika för metastaserande sjukdom tidigare.

Huvud- och halscancer

TAXOTERE i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil är indicerat för induktionsbehandling av patienter med lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud- halsregionen.

4.2 Dosering och administreringsätt

Användningen av docetaxel bör begränsas till enheter specialiserade på behandling med cytostatika och bör endast administreras under överinseende av legitimerad läkare med särskild erfarenhet av kemoterapi hos cancerpatienter (se avsnitt 6.6).

Dosering

För bröstcancer, icke-småcellig lung-, magsäcks-, och huvud- halscancer, kan premedicinering i form av en peroral kortikosteroid, såsom dexametason 16 mg per dag (t ex 8 mg två gånger dagligen) i 3 dagar med början en dag före administrering av docetaxel användas om ej kontraindicerat (se avsnitt 4.4).

För metastaserande kastrationsresistent prostatacancer, är den rekommenderade premedicineringen, vid samtidig administrering av prednison eller prednisolon, 8 mg peroralt dexametason 12 timmar, 3 timmar och 1 timme före infusionen av docetaxel (se avsnitt 4.4).

För metastaserande hormonkänslig prostatacancer, är den rekommenderade premedicineringen, oavsett samtidig administrering av prednison eller prednisolon, 8 mg peroral dexametason 12 timmar, 3 timmar och 1 timme före infusionen av docetaxel (se avsnitt 4.4).

G-CSF kan ges profylaktiskt för att minska risken för hematologiska toxiciteter.

Docetaxel ges som infusion under en timme var tredje vecka.

Bröstcancer

För adjuvant behandling av operabel nodpositiv och nodnegativ bröstcancer är den rekommenderade dosen av docetaxel 75 mg/m² administrerat 1 timme efter doxorubicin 50 mg/m² och cyklofosamid 500 mg/m² var tredje vecka i 6 cykler (TAC regim) (se Dosjustering under behandling). För behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer är den rekommenderade dosen av docetaxel monoterapi 100 mg/m². I första linjens behandling ges 75 mg/m² docetaxel i kombination med doxorubicin (50 mg/m²).

I kombination med trastuzumab är den rekommenderade dosen av docetaxel 100 mg/m² var tredje vecka, med trastuzumab som administreras varje vecka. I den pivotala studien gavs den första infusionen av docetaxel dagen efter den första dosen av trastuzumab. De följande doserna av docetaxel gavs omedelbart efter slutförd infusion av trastuzumab, om den förgående dosen av trastuzumab tolererades väl. För dosering och administrering av trastuzumab, se produktresumén.

I kombination med capecitabin är den rekommenderade dosen av docetaxel 75 mg/m² var tredje vecka, kombinerat med capecitabin i dosen 1250 mg/m² två gånger dagligen (inom 30 minuter efter måltid) i två veckor följt av en veckas viloperiod. För beräkning av capecitabin dos baserad på kroppsytta, se produktresumé för capecitabin.

Icke-småcellig lungcancer

För patienter som tidigare ej fått kemoterapi och behandlas mot icke-småcellig lungcancer är den rekommenderade doseringen 75 mg/m² docetaxel omedelbart följt av 75 mg/m² cisplatin under 30-60 minuter. Vid behandling efter svikt på tidigare platinabaserad kemoterapi är den rekommenderade dosen 75 mg/m² som monoterapi.

Prostatacancer

Metastaserande kastrationsresistent prostatacancer

Den rekommenderade dosen är 75 mg/m² docetaxel. Administrering av 5 mg prednison eller prednisolon peroralt två gånger dagligen sker fortlöpande (se avsnitt 5.1).

Metastaserande hormonkänslig prostatacancer

Den rekommenderade dosen är 75 mg/m² docetaxel var tredje vecka i sex behandlingsomgångar. Administrering av 5 mg prednison eller prednisolon peroralt två gånger dagligen kan ske fortlöpande.

Magsäckscancer av adenocarcinomtyp

Den rekommenderade dosen är 75 mg/m² docetaxel givet som en en-timmes infusion, följt av cisplatin 75 mg/m², som en 1-3 timmars infusion (båda endast dag 1) följt av 5-fluorouracil 750 mg/m² dagligen givet som en 24-timmars kontinuerlig infusion under 5 dagar som startar efter cisplatin infusionen. Behandlingen upprepas var tredje vecka. Patienter måste premedicineras med antiemetika och lämplig hydrering före cisplatin infusion. G-CSF bör ges profylaktiskt för att minska risken för hematologisk toxicitet (se även Dosjustering under behandling).

Huvud- och halscancer

Patienter måste premedicineras med antiemetika och lämplig hydrering (före och efter administrering av cisplatin). G-CSF bör ges profylaktiskt för att minska risken för hematologisk toxicitet. Antibiotika gavs profylaktiskt till alla patienter i docetaxel-armen i TAX 323 och TAX 324 studierna.

- Induktionsbehandling med cytostatika följt av radioterapi (TAX 323)
Vid induktionsbehandling av inoperabel lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud- och halsregionen, rekommenderas dosen 75 mg/m² docetaxel givet som en en-timmes infusion, följt av cisplatin 75 mg/m², som en en-timmes infusion dag ett, följt av 5-fluorouracil 750 mg/m² givet som en kontinuerlig infusion under 5 dagar. Denna behandlingsregim administreras var 3:e vecka i 4 cykler. Efter behandling med cytostatika bör patienterna behandlas med radioterapi.
- Induktionsbehandling med cytostatika följt av kemoradioterapi (TAX 324)
Vid induktionsbehandling av lokalt avancerad (icke resektabel, låg sannolikhet för kirurgisk bot, organsparande syfte) skivepitelcancer i huvud- och halsregionen, rekommenderas dosen

75 mg/m² docetaxel givet som en en-timmes infusion, följt av cisplatin 100 mg/m², som en 30-minuters till 3-timmars infusion dag ett, följt av 5-fluorouracil 1000 mg/m² givet som en kontinuerlig infusion från dag 1 till dag 4. Denna behandlingsregim administreras var 3:e vecka i 3 cykler. Efter behandling med cytostatika bör patienterna behandlas med kemoradioterapi.

För dosjusteringar av cisplatin och 5-fluorouracil, se motsvarande produktresuméer.

Dosjustering under behandling

Allmänt

Docetaxel skall ges när antalet neutrofila granulocyter är $\geq 1,5 \times 10^9/l$.

Reducerad dos skall ges till patienter som får febril neutropeni, neutrofila granulocyter $< 0,5 \times 10^9/l$ i mer än en vecka, svåra eller kumulativa hudreaktioner eller svår perifer neutropati under docetaxel-behandling. Dosen skall då reduceras från 100 mg/m² till 75 mg/m² och/eller från 75 till 60 mg/m².

Om patienten fortsätter att visa dessa reaktioner vid 60 mg/m² skall behandlingen avbrytas.

Adjuvant behandling för bröstcancer

Primär G-CSF profylax bör övervägas till patienter som får adjuvant behandling med docetaxel, doxorubicin och cyklofosamid (TAC) för bröstcancer. För patienter med febril neutropeni och/eller neutropena infektioner, bör en dosreduktion av docetaxel göras till 60 mg/m² för alla påföljande cykler (se avsnitten 4.4 och 4.8). För patienter med stomatit grad 3 eller 4, bör en dosreduktion av docetaxel göras till 60 mg/m².

I kombination med cisplatin

För patienter som initialt får dosen 75 mg/m² docetaxel i kombination med cisplatin och som efter föregående behandling uppvisat trombocytnadir $< 25 \times 10^9/l$ eller hos patienter som får febril neutropeni eller hos patienter med allvarliga icke hematologiska biverkningar skall docetaxeldosen i påföljande cykler reduceras till 65 mg/m². För dosjustering för cisplatin se produktresumé för cisplatin.

I kombination med capecitabin

- För dosjustering av capecitabin, se produktresumé för capecitabin.
- När patienten första gången utvecklar grad 2 toxicitet som består när det är dags för nästa docetaxel/capecitabin behandling, skjut upp behandlingen tills biverkningarna har avtagit till grad 0-1, fortsätt sedan med 100% av den ursprungliga dosen.
- När patienten andra gången utvecklar grad 2 toxicitet eller första gången utvecklar grad 3 toxicitet vid något tillfälle under behandlingscykeln, skjut upp behandlingen tills biverkningarna har avtagit till grad 0-1, återuppta sedan behandlingen med docetaxel i dosen 55 mg/m².
- Vid påföljande utveckling av toxicitet eller utveckling av grad 4 toxicitet, avbryt docetaxel doseringen.

För dosändringar av trastuzumab, se produktresumé för trastuzumab.

I kombination med cisplatin och 5-fluorouracil

Om en episod av febril neutropeni, långdragen neutropeni eller neutropen infektion inträffar trots G-CSF behandling, bör docetaxeldosen reduceras från 75 till 60 mg/m². Vid upprepade episoder av komplicerad neutropeni, bör docetaxeldosen reduceras från 60 till 45 mg/m². Vid trombocytopeni av grad 4 bör docetaxeldosen reduceras från 75 till 60 mg/m². Patienter bör inte behandlas igen med upprepade cykler av docetaxel förrän neutrofiler återhämtat sig till en nivå $> 1\,500$ celler/mm³ och trombocyter återhämtat sig till en nivå $> 100\,000$ celler/mm³. Avsluta behandlingen om dessa toxiciteter blir långvariga. (Se avsnitt 4.4).

Rekommenderad dosjustering för toxicitet hos patienter som behandlas med docetaxel i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil (5-FU):

Toxicitet	Dosjustering
Diarré grad 3	Första episoden: reducera 5-FU med 20%. Andra episoden: reducera docetaxel dosen med 20%.
Diarré grad 4	Första episoden: reducera docetaxel och 5-FU med 20%. Andra episoden: avbryt behandlingen.
Stomatit/mukositet grad 3	Första episoden: reducera 5-FU med 20%. Andra episoden: avsluta endast 5-FU, vid alla upprepade cykler. Tredje episoden: reducera docetaxel dosen med 20%.
Stomatit/mukositet grad 4	Första episoden: avsluta endast 5-FU, vid alla upprepade cykler. Andra episoden: reducera docetaxel dosen med 20%.

För dosändringar av cisplatin och 5-fluorouracil, se motsvarande produktresuméer.

I de huvudsakliga kliniska prövningarna på patienter med lokalt avancerad skivepitelcancer i huvudhalsregionen och som fick komplicerad neutropeni (inklusive förlängd neutropeni, febril neutropeni eller infektion), rekommenderades G-CSF som profylaktisk behandling (t ex dag 6-15) i alla påföljande cykler.

Särskilda patientgrupper:

Patienter med nedsatt leverfunktion

Baserat på farmakokinetiska data med docetaxel 100 mg/m² som monoterapi, är den rekommenderade dosen av docetaxel 75 mg/m² till patienter med både förhöjda transaminaser (ALAT och/eller ASAT) mer än 1,5 gånger den övre normalvärdesgränsen (ULN) och alkaliska fosfataser (ALP) högre än 2,5 gånger övre normalvärdesgränsen (se avsnitt 4.4 och 5.2). Till patienter med serumbilirubin högre än övre normalvärdesgränsen och/eller ALAT och ASAT-värden på mer än 3,5 gånger den övre normalvärdesgränsen samtidigt med alkaliska fosfataser högre än 6 gånger den övre normalvärdesgränsen, kan ingen rekommendation angående dosreduktion ges och docetaxel bör ej användas om inte strikt indikation föreligger.

I kombination med cisplatin och 5-fluorouracil vid behandling av adenocarcinom i ventrikeln exkluderade den kliniska prövningen patienter med ALAT och/eller ASAT > 1,5 x ULN i association med alkaliska fosfataser > 2,5 x ULN, och bilirubin > 1 x ULN; För dessa patienter rekommenderas ingen dosreduktion och docetaxel skall endast användas på strikt indikation. Inga data finns tillgängliga för patienter med nedsatt leverfunktion som behandlats med docetaxel i kombination, vid de övriga indikationerna.

Pediatrisk population

Säkerheten och effekten av Taxotere vid nasofaryngeal cancer hos barn i åldrarna 1 månad upp till 18 år har ännu inte fastställts. Det är inte relevant att använda Taxotere till barn för indikationerna bröstcancer, icke-småcellig lungcancer, prostatacancer, magsäckscancer och huvud-halscancer som inte inkluderar typ II och III lågt differentierad nasofaryngeal cancer.

Äldre

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys föreligger inga särskilda rekommendationer för behandling av äldre.

I kombination med capecitabin rekommenderas en reduktion av startdosen av capecitabin till 75% av beräknad fulldos hos patienter som är 60 år eller äldre (se produktresumé för capecitabin).

Administreringssätt

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Patienter med antal neutrofila granulocyter < 1,5 x 10⁹/l.

Patienter med grav leverinsufficiens (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Kontraindikationer för andra läkemedel ska beaktas då dessa läkemedel kombineras med docetaxel.

4.4 Varningar och försiktighet

För bröstcancer och icke-småcellig lungcancer kan premedicinering i form av en peroral kortikosteroid såsom dexametason 16 mg per dag (t.ex. 8 mg två gånger dagligen) i 3 dagar med början en dag före administrering av docetaxel, om ej kontraindicerat, minska incidensen och svårighetsgraden av vätskeretention liksom svårighetsgraden av överkänslighetsreaktioner. För prostatacancer är premedicineringen dexametason 8 mg peroralt 12 timmar, 3 timmar och 1 timme före infusion med docetaxel (se avsnitt 4.2).

Hematologi

Neutropeni är den vanligast förekommande biverkan av docetaxel. Nadir för neutrofiler inträffar efter en mediantid på 7 dagar, men detta intervall kan vara kortare hos patienter som tidigare erhållit tung behandling. Täta kontroller av fullständigt blodstatus bör göras på alla patienter som behandlas med docetaxel. Ny behandlingskur skall ges när antalet neutrofila granulocyter återgått till en nivå $\geq 1,5 \times 10^9/l$. (Se avsnitt 4.2).

Hos patienter med uttalad neutropeni ($< 0,5 \times 10^9/l$ under 7 dagar eller mer) under docetaxel-behandling rekommenderas att dosen reduceras under påföljande cykler eller att lämpliga symptomatiska åtgärder vidtas (se avsnitt 4.2).

Hos patienter som behandlats med docetaxel i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil (TCF), har febril neutropeni och neutropen infektion inträffat mer sällan då patienterna erhållit profylaktisk G-CSF. Patienter som behandlas med TCF bör erhålla profylaktisk G-CSF för att minska risken för komplicerad neutropeni (febril neutropeni, förlängd neutropeni eller neutropen infektion). Patienter som erhåller TCF bör övervakas noga, (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Hos patienter som behandlades med docetaxel i kombination med doxorubicin och cyklofosamid (TAC), inträffade febril neutropeni och neutropena infektioner i lägre grad, om patienterna erhöll primär G-CSF profylax. Primär G-CSF profylax bör övervägas till patienter som får adjuvant behandling med TAC för bröstcancer, för att på så sätt minska risken för komplicerad neutropeni (febril neutropeni, förlängd neutropeni eller neutropen infektion). Patienter som erhåller TAC bör övervakas noga (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Gastrointestinala reaktioner

Försiktighet rekommenderas för patienter med neutropeni, vilka särskilt riskerar att utveckla gastrointestinala komplikationer. Även om majoriteten av fallen inträffade under den första eller andra behandlingscykeln i en docetaxelinnehållande behandlingsregim kunde enterokolit utvecklas när som helst och leda till döden redan på insättningsdagen. Patienterna ska noggrant övervakas avseende tidiga manifestationer av allvarlig gastrointestinal toxicitet (se avsnitt 4.2, 4.4 Hematologi och 4.8).

Överkänslighet

Patienter bör övervakas noga avseende överkänslighetsreaktioner, särskilt under den första och andra infusionen. Överkänslighetsreaktioner kan inträffa inom några minuter efter att infusionen av docetaxel påbörjats. Därför bör utrustning för att behandla hypotoni och bronkospasm finnas tillgänglig. Milda överkänslighetsreaktioner såsom rodnad eller lokala hudreaktioner, kräver ej att behandlingen avbryts. Om däremot svåra reaktioner uppträder, såsom svår hypotoni, bronkospasm eller generaliserat utslag/erytem, måste behandlingen med docetaxel avbrytas omedelbart och adekvat terapi inledas. Patienter som har utvecklat svåra överkänslighetsreaktioner bör ej på nytt få docetaxel.

Hud

Lokal hudrodnad på extremiteterna (handflata och fotsula) med ödem följt av avfjällning av huden har observerats. Svåra symptom, såsom hudutslag följt av avfjällning av huden, vilka lett till uppehåll eller avbrott av docetaxelbehandlingen har rapporterats (se avsnitt 4.2).

Allvarliga hudbiverkningar (SCAR) såsom Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) har rapporterats vid docetaxelbehandling. Patienter ska informeras om tecken och symptom på allvarliga hudmanifestationer och noga övervakas. Om tecken och symptom som tyder på dessa reaktioner uppträder bör utsättning av docetaxel övervägas.

Vätskeretention

Patienter med svår vätskeretention såsom pleurautgjutning, perikardiell utgjutning och ascites bör övervakas noga.

Andningspåverkan

Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), interstitiell pneumoni/pneumonit, interstitiell lungsjukdom, lungfibros och respiratorisk svikt har rapporterats och kan associeras med dödlig utgång. Fall med strålningspneumonit har rapporterats hos patienter som fått samtidig radioterapi.

Om nya eller förvärrade pulmonella symptom utvecklas, bör patienter övervakas noga, utredas snabbt och behandlas på lämpligt sätt. Docetaxelterapin rekommenderas att avbrytas tills diagnos ställts. Tidig användning av stödjande vårdåtgärder kan bidra till att förbättra tillståndet. Nyttan med att återuppta behandling med docetaxel måste noga utvärderas.

Patienter med leverinsufficiens

Patienter som behandlas med docetaxel vid en dos av 100 mg/m² som monoterapi och som har transaminaser (ALAT och/eller ASAT) högre än 1,5 gånger den övre normalvärdesgränsen samtidigt med alkaliska fosfataser på mer än 2,5 gånger den övre normalvärdesgränsen, löper högre risk att utveckla svåra biverkningar såsom »toxic deaths» inkluderande sepsis och gastrointestinal blödning vilken kan vara livshotande, febril neutropeni, infektioner, trombocytopeni, stomatit och asteni. Därför är den rekommenderade dosen av docetaxel till patienter med förhöjda levervärden 75 mg/m² och leverfunktionstester bör göras innan behandlingen påbörjas och före varje cykel (se avsnitt 4.2). Till patienter med serumbilirubin högre än normalvärdesgränsen och/eller ASAT/ALAT-värden på mer än 3,5 gånger den övre normalvärdesgränsen som samtidigt har alkaliska fosfataser högre än 6 gånger övre normalvärdesgränsen, kan ingen rekommendation angående dosreduktion ges och docetaxel bör ej användas om inte strikt indikation föreligger.

I den pivotala kliniska prövningen där man kombinerade cisplatin och 5-fluorouracil för behandling av patienter med adenocarcinom i magsäcken, exkluderades patienter med ALAT och/eller ASAT > 1,5 x ULN i kombination med alkaliska fosfataser > 2,5 x ULN, och bilirubin > 1 x ULN; För dessa patienter, kan ingen dosreduktion rekommenderas och docetaxel bör endast användas om strikt indikation föreligger. Inga data finns tillgängliga för patienter med nedsatt leverfunktion som behandlats med docetaxel i kombination, vid de övriga indikationerna.

Patienter med njurinsufficiens

Inga data finns tillgängliga för patienter med gravt nedsatt njurfunktion som behandlats med docetaxel.

Centrala nervsystemet

Utveckling av svår perifer neurotoxicitet kräver dosreduktion (se avsnitt 4.2).

Hjärttoxicitet

Hjärtsvikt har observerats hos patienter som behandlats med docetaxel i kombination med trastuzumab, speciellt efter antracyklinnehållande (doxorubicin eller epirubicin) kemoterapi. Den kan vara måttlig till allvarlig och har varit förenad med dödsfall (se avsnitt 4.8).

Alla patienter som bedöms lämpliga för behandling med docetaxel i kombination med trastuzumab ska genomgå initial hjärtundersökning. Hjärtfunktionen bör kontrolleras ytterligare under behandling (t ex var tredje månad) för att underlätta identifieringen av patienter som utvecklar hjärtsvikt. För mer detaljer, se produktresumé för trastuzumab.

Ventrikulär arytm i inklusive ventrikulär takykardi (ibland dödlig) har rapporterats hos patienter som behandlats med docetaxel i kombinationsbehandlingar med doxorubicin, 5-fluorouracil och/eller cyklofosamid (se avsnitt 4.8). Initial hjärtanalys rekommenderas innan behandlingsstart.

Ögonpåverkan

Cystiskt makulaödem (CMO) har rapporterats hos patienter som behandlats med docetaxel. Patienter med nedsatt syn ska snarast genomgå en noggrann oftalmologisk undersökning. I fall där CMO diagnosticeras ska behandlingen med docetaxel avslutas och lämplig behandling sättas in (se avsnitt 4.8).

Sekundära primära maligniteter

Sekundära primära maligniteter har rapporterats när docetaxel gavs i kombination med cancerbehandlingar som är kända för att vara associerade med sekundära primära maligniteter. Sekundära primära maligniteter (inklusive akut myeloid leukemi, myelodysplastiskt syndrom och non-Hodgkins lymfom) kan inträffa flera månader eller år efter behandling med docetaxel. Patienterna bör övervakas för sekundära primära maligniteter (se avsnitt 4.8).

Tumörlyssyndrom

Tumörlyssyndrom har rapporterats med docetaxel efter den första eller den andra cykeln (se avsnitt 4.8). Patienter med risk för tumörlyssyndrom (t.ex. med nedsatt njurfunktion, hyperuricemi, stor tumörbörda, snabb progression) bör övervakas noggrant. Korrigering av dehydrering och behandling av höga urinsyranivåer rekommenderas innan behandlingen påbörjas.

Övrigt

Fertila kvinnor måste använda preventivmedel under behandlingen och i 2 månader efter att behandlingen med docetaxel har upphört. Män måste använda preventivmedel under behandlingen och i 4 månader efter att behandlingen med docetaxel har upphört (se avsnitt 4.6).

Undvik samtidig behandling med potenta CYP3A4-hämmare (t ex ketokonazol, itraconazol, klaritromycin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telitromycin och voriconazol) (se avsnitt 4.5).

Ytterligare försiktighetsåtgärder vid adjuvant behandling av bröstcancer

Svåra neutropenier

För patienter som får svåra neutropenier (långvarig neutropeni, febril neutropeni eller infektion) bör profylaktisk G-CSF och dosreduktion övervägas (se avsnitt 4.2).

Gastrointestinala reaktioner

Symtom såsom tidig buksmärta och ömhet, feber, diarré med eller utan neutropeni kan vara tidiga tecken på allvarlig gastrointestinal toxicitet och bör utvärderas och behandlas snarast.

Kronisk hjärtinsufficiens (CHF)

Patienter bör undersökas för symtom av kronisk hjärtinsufficiens under behandling och uppföljningsperiod. Hos patienter behandlade med TAC-regim för lymfkörtelpositiv bröstcancer har risken för kronisk hjärtinsufficiens (CHF) varit högre under det första året efter behandling (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Patienter med 4+ noder

Eftersom fördelen som observerades hos patienter med 4+ noder inte var statistiskt signifikant vad gäller sjukdomsfri överlevnad (DFS) och total överlevnad (OS) är det positiva förhållandet mellan nytta och risk för TAC hos patienter med 4+ noder inte fullt definierat vid den finala analysen (se avsnitt 5.1).

Äldre

Försiktighetsåtgärder vid adjuvant behandling av bröstcancer

Tillgänglig data är begränsad avseende patienter äldre än 70 år och behandling med docetaxel i kombination med doxorubicin och cyklofosamid.

Försiktighetsåtgärder vid behandling av kastrationsresistent prostatacancer

Av de 333 patienter som behandlades med docetaxel var tredje vecka i en prostatacancerstudie, var 209 patienter 65 år eller äldre och 68 patienter äldre än 75 år. Incidensen av relaterade nagelförändringar var $\geq 10\%$ högre hos patienter ≥ 65 år jämfört med yngre patienter som behandlades med docetaxel var tredje vecka. Incidensen av relaterad feber, diarré, anorexi och perifert ödem var $\geq 10\%$ högre hos patienter som var 75 år eller äldre jämfört med patienter yngre än 65 år.

Försiktighetsåtgärder vid behandling av hormonkänslig prostatacancer

Av de 545 patienter som behandlades med docetaxel var tredje vecka i en hormonkänslig prostatacancerstudie (STAMPEDE) var 296 patienter 65 år eller äldre och 48 patienter var 75 år eller äldre. Fler patienter i åldern ≥ 65 år i docetaxelarmen rapporterade överkänslighetsreaktion, neutropeni, anemi, vätskeretention, dyspné och nagelförändringar jämfört med patienter under 65 år. Ingen av dessa frekvensökningar nådde 10% skillnad mot kontrollarmen. Hos patienter som var 75 år eller äldre rapporterades, i jämförelse med yngre patienter, neutropeni, anemi, diarré, dyspné och övre luftvägsinfektioner med en större förekomst (minst 10% högre).

Försiktighetsåtgärder vid behandling av adenocarcinom i magsäcken

Av de 300 (221 patienter i fas III delen och 79 patienter i fas II delen av studien) patienter som behandlades med docetaxel i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil i magsäckscancer studien, var 74 patienter 65 år eller äldre och 4 patienter var 75 år eller äldre. Incidensen av allvarliga biverkningar var högre hos de äldre jämfört med yngre patienter. Incidensen av följande biverkningar (alla grader): letargi, stomatit, neutropena infektioner förekom med en frekvens $\geq 10\%$ högre hos patienter som var 65 år eller äldre jämfört med yngre patienter.

Äldre som behandlas med TCF bör övervakas noga.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 50 vol % vattenfri etanol (alkohol) d.v.s. upp till 1,58 g vattenfri etanol per injektionsflaska, motsvarande 40 ml öl, eller 17 ml vin.

Skadligt för personer som lider av alkoholism.

Ska uppmärksammas av gravida eller ammande kvinnor, barn och högriskgrupper såsom patienter med leversjukdom eller epilepsi.

Hänsyn bör tas till möjliga effekter på det centrala nervsystemet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Mängden alkohol i detta läkemedel kan påverka effekten av andra läkemedel.

In vitro studier har visat att metabolismen av docetaxel kan modifieras vid samtidig administrering av medel som inducerar, hämmar eller metaboliseras via (och sålunda kan hämma enzymet kompetitivt) cytokrom P450-3A, såsom ciklosporin, ketokonazol och erytromycin. Försiktighet skall därför iaktas vid samtidig behandling med docetaxel och dessa läkemedel, då det finns en potentiell risk för interaktion av betydelse.

Vid kombination med CYP3A4-hämmare, kan förekomsten av docetaxelrelaterade biverkningar öka, som en följd av minskad metabolism. Om samtidig användning av en potent CYP3A4-hämmare (t ex ketokonazol, itrakonazol, klaritromycin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telitromycin och vorikonazol) inte kan undvikas, är noggrann klinisk övervakning motiverad och en dosjustering av docetaxel kan vara lämpligt vid samtidig behandling med den potenta CYP3A4-hämmaren (se avsnitt 4.4). I en farmakokinetisk studie med 7 patienter ledde samtidig administrering av docetaxel och den kraftiga CYP3A4-hämmaren ketokonazol till en signifikant minskning av docetaxels clearance med 49%.

Farmakokinetiken av docetaxel i närvaro av prednison har studerats hos patienter med metastaserande prostatacancer. Docetaxel metaboliseras av CYP3A4 och det är känt att prednison inducerar CYP3A4. Någon statistiskt signifikant effekt av prednison på docetaxels farmakokinetik har ej observerats.

Docetaxel är höggradigt proteinbundet (> 95%). Eventuella *in vivo* interaktioner mellan docetaxel och andra samtidigt administrerade läkemedel har inte undersökts. Emellertid har *in vitro* interaktioner med starkt proteinbundna substanser, såsom erytromycin, difenhydramin, propranolol, propafenon, fenytoin, salicylat, sulfametoxazol och natriumvalproat, inte visat sig påverka proteinbindningen av docetaxel. Detta gäller även dexametason. Docetaxel påverkar inte bindningen av digitoxin.

Farmakokinetiken för docetaxel, doxorubicin och cyklofosfamid påverkades inte vid samtidig administrering. Begränsade data från en okontrollerad studie tydde på en interaktion mellan docetaxel och karboplatin. När karboplatin kombinerades med docetaxel ökade clearance av karboplatin till värden ca 50% högre än vad som tidigare rapporterats vid karboplatin monoterapi.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Preventivmedel hos män och kvinnor

Fertila kvinnor och män som får docetaxel skall avrådas från att bli gravida och från att skaffa barn samt rådas att omedelbart informera behandlande läkare om detta skulle inträffa.

På grund av risken för genotoxicitet med docetaxel (se avsnitt 5.3) måste fertila kvinnor använda en effektiv preventivmetod under behandlingen och i 2 månader efter att behandlingen med docetaxel har upphört. Män måste använda en effektiv preventivmetod under behandlingen och i 4 månader efter att behandlingen med docetaxel har upphört.

Graviditet

Ingen information finns beträffande användningen av docetaxel till gravida kvinnor. Docetaxel har visats vara både embryotoxiskt och fetotoxiskt hos kanin och råtta. Liksom andra cytotoxiska läkemedel kan docetaxel orsaka fosterskada när det ges till gravida kvinnor. Docetaxel skall användas under graviditet endast då det är absolut indicerat.

Amning

Docetaxel är en lipofil substans men det är inte känt om docetaxel utsöndras i modersmjölk. På grund av den potentiella risken för biverkningar hos det diande barnet skall amning avbrytas så länge behandling med docetaxel pågår.

Fertilitet

Djurstudier har visat att docetaxel kan påverka den manliga fertiliteten (se avsnitt 5.3). Män som behandlas med docetaxel måste därför söka rådgivning om bevarande av sperma innan behandlingen påbörjas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts på förmågan att köra bil eller framföra fordon. Mängden alkohol i detta läkemedel och läkemedlets biverkningar kan försämra förmågan att framföra fordon eller använda maskiner (se avsnitt 4.4 och 4.8). Patienter ska därför varnas för möjlig påverkan av förmågan att framföra fordon eller använda maskiner som mängden alkohol i detta läkemedel och läkemedlets biverkningar kan ge. Patienter ska avrådas från att framföra fordon eller använda maskiner om de upplever dessa biverkningar under behandling.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen för alla indikationer

Rapporter om biverkningar som bedömts vara troligen eller möjlig relaterade till behandling med docetaxel har inhämtats hos:

- 1312 respektive 121 patienter som behandlats med 100 mg/m² respektive 75 mg/m² TAXOTERE som monoterapi
- 258 patienter som erhöll docetaxel i kombination med doxorubicin
- 406 patienter som erhöll docetaxel i kombination med cisplatin.
- 92 patienter som erhöll docetaxel i kombination med trastuzumab
- 255 patienter som erhöll docetaxel i kombination med capecitabin
- 332 patienter (TAX327) som erhöll docetaxel i kombination med prednison eller prednisolon (kliniskt viktiga behandlingsrelaterade biverkningar redovisas).
- 1276 patienter (744 och 532 i TAX 316 respektive GEICAM 9805) som erhöll docetaxel i kombination med doxorubicin och cyklofosamid (kliniskt viktiga behandlingsrelaterade oönskade händelser är presenterade).
- 300 magsäckscancerpatienter (221 patienter i fas III delen och 79 patienter i fas II delen av studien) som erhöll docetaxel i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil (kliniskt viktiga behandlingsrelaterade oönskade händelser är presenterade).
- 174 och 251 huvud- och halscancerpatienter som erhöll docetaxel i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil (kliniskt viktiga behandlingsrelaterade oönskade händelser är presenterade).
- 545 patienter (STAMPEDE-studien) som erhöll docetaxel i kombination med prednison eller prednisolon och ADT.

Reaktionerna har beskrivits genom användande av NCI Common Toxicity Criteria (grad 3 = G3; grad 3-4 = G3/4; grad 4 = G4), COSTART och MedDRA termerna.

Frekvenserna definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

De vanligaste rapporterade biverkningarna av docetaxel i singelterapi är: neutropeni (som var reversibel och icke kumulativ: mediantiden till nadirvärde var 7 dagar och medianturationen av allvarlig neutropeni (< 500 celler/mm³) var 7 dagar), anemi, alopeci, illamående, kräkning, stomatit, diarré och asteni. Svårighetsgraden av biverkningar av docetaxel kan öka när docetaxel ges i kombination med andra cytostatiska medel.

Vid kombination med trastuzumab redovisas oönskade händelser (alla grader) som rapporterats i $\geq 10\%$. En ökad incidens av allvarliga oönskade händelser (40% jämfört med 31%) och oönskade

händelser grad 4 (34% jämfört med 23%) vid kombination med trastuzumab jämfört med docetaxel i monoterapi.

Vid kombination med capecitabin redovisas de vanligaste behandlingsrelaterade biverkningar ($\geq 5\%$) som rapporterats i en fas III-studie på bröstcancer hos patienter som sviktat på antracyclinbehandling (se produktresumé för capecitabin).

Vid kombination med ADT och med prednison eller prednisolon (STAMPEDE-studien) redovisas biverkningar som inträffade under de sex behandlingscyklerna med docetaxel och som har minst 2% högre incidens i docetaxelbehandlingsarmen jämfört med kontrollarmen med användning av CTCAE-betygsskalan.

Följande biverkningar observeras vanligen för docetaxel:

Immunsystemet:

Överkänslighetsreaktioner har vanligen uppträtt inom några minuter efter start av infusion med docetaxel. Reaktionerna var oftast milda till måttliga. De vanligast rapporterade symtomen var blodvallningar, utslag med eller utan klåda, tryck över bröstet, ryggsmärta, dyspné, feber eller frossa. Svåra reaktioner utgjordes av hypotoni och/eller bronkospasm eller generaliserat utslag/erytem (se avsnitt 4.4).

Centrala och perifera nervsystemet:

Utveckling av svår perifer neurotoxicitet kräver dosreduktion (se avsnitt 4.2 och 4.4). Milda till måttliga neurosensoriska symptom karaktäriseras av parestesi, dysestesi eller smärta inklusive brännande känsla. Neuromotoriska symptom är i huvudsak karaktäriserade av svaghetskänsla.

Hud och subkutan vävnad:

Reversibla hudbiverkningar har observerats och bedömdes vanligen som milda till måttliga. Reaktionerna karaktäriseras av utslag med lokala utslag främst på händer och fötter (inklusive allvarliga hand- och fotsyndrom), men också på armar, ansikte, bröstkorg och ofta associerat med klåda. Utslagen kom oftast inom en vecka efter docetaxelinfusionen. Mindre vanligt förekommande var svåra symptom såsom utslag följt av avfjällning, vilket i sällsynta fall har lett till uppehåll eller avbrott i docetaxel-behandlingen (se avsnitt 4.2 och 4.4). Kraftiga nagelförändringar karaktäriserade av hypo- eller hyperpigmentering och ibland smärta och onykolys.

Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället:

Reaktioner på infusionsstället var i allmänhet milda och utgjordes av hyperpigmentering, inflammation, rodnad eller torrhet i huden, flebit eller extravasering samt svullnad av venen. Vätskeretention i form av perifera ödem, samt mer sällsynt pleurautgjutning, perikardiell utgjutning, ascites och viktökning har rapporterats. Det perifera ödemet startar vanligen i de nedre extremiteterna och kan bli generaliserat med en viktökning på 3 kg eller mer. Vätskeretentionen är kumulativ med avseende på incidens och svårighetsgrad (se avsnitt 4.4).

Tabell över biverkningar vid bröstcancer för TAXOTERE 100 mg/m² monoterapi

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektioner (G3/4: 5,7%; inklusive sepsis och pneumoni, dödlig utgång hos 1,7%)	Infektion associerad med G4 neutropeni (G3/4: 4,6%)	

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G4: 76,4%); Anemi (G3/4: 8,9%); Febril neutropeni	Trombocytopeni (G4: 0,2%)	
Immunsystemet	Hypersensitivitet (G3/4: 5,3%)		
Metabolism och nutrition	Anorexi		
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati(G3: 4,1%); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 4%) Smakförändring (svår 0,07%)		
Hjärtat		Arytmi (G3/4: 0,7%)	Hjärtsvikt
Blodkärl		Hypotoni; Hypertension; Blödning	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné (svår 2,7%)		
Magtarmkanalen	Stomatit (G3/4: 5,3%); Diarré (G3/4: 4%); Illamående (G3/4: 4%); Kräkning (G3/4: 3%)	Förstoppning (svår 0,2%); Buksmärta (svår 1%); Gastrointestinal blödning (svår 0,3%)	Esofagit (svår 0,4%)
Hud och subkutan vävnad	Alopeci; Hudreaktioner (G3/4: 5,9%); Nagelförändringar (svåra 2,6%)		
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi (svår 1,4%)	Artralgi	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vätskeretention (svår 6,5%); Asteni (svår 11,2%); Smärta	Reaktion på infusionsstället; bröstmärta utan hjärtpåverkan (svår 0,4%)	
Undersökningar		G3/4 bilirubin stegring (< 5%); G3/4 stegring av alkaliska fosfater (< 4%); G3/4 ASAT stegring (< 3%); G3/4 ALAT stegring (< 2%)	

Beskrivning av utvalda biverkningar vid bröstcancer för TAXOTERE 100 mg/m² monoterapi

Blodet och lymfsystemet

Sällsynta: Blödningar associerade med G3/4 trombocytopeni.

Centrala och perifera nervsystemet

Dokumentation avseende reversibilitet finns tillgänglig för 35,3% av patienterna som utvecklat neurotoxicitet efter behandling med docetaxel monoterapi 100 mg/m². Biverkningarna var spontant reversibla inom 3 månader.

Hud och subkutan vävnad:

Mycket sällsynta: ett fall av icke-reversibel alopeci i slutet av studien. 73% av hudreaktionerna var reversibla inom 21 dagar.

Allmänna symtom och/eller symptom vid administrationsstället:

Kumulativ mediandos till avbrott i behandlingen var mer än 1000 mg/m² och tiden till dess att vätskeretentionen gick tillbaka var i median 16,4 veckor (spridning 0 - 42 veckor). Debuten av måttlig till svår vätskeretention är fördröjd hos patienter med premedicinering (kumulativ mediandos 818,9 mg/m²) jämfört med patienter utan premedicinering (kumulativ mediandos 489,7 mg/m²). Vätskeretention har dock rapporterats under tidiga behandlingscykler hos några patienter.

Tabell över biverkningar vid småcellig cancer för TAXOTERE 75 mg/m² monoterapi

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektioner (G3/4: 5%)	
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G4: 54,2%); Anemi (G3/4: 10,8%); Trombocytopeni (G4: 1,7%)	Febril neutropeni
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktioner (inga svåra)
Metabolism och nutrition	Anorexi	
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 0,8%)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 2,5%)
Hjärtat		Arytmi (inga svåra)
Blodkärl		Hypotoni
Magtarmkanalen	Illamående(G3/4: 3,3%); Stomatit (G3/4: 1,7%); Kräkning (G3/4: 0,8%); Diarré (G3/4: 1,7%)	Förstoppning
Hud och subkutan vävnad	Alopeci; Hudreaktioner (G3/4: 0,8%)	Nagelförändringar (svåra 0,8%)
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni (svår 12,4%); Vätskeretention (svår 0,8%); Smärta	
Undersökningar		G3/4 bilirubinstegring (< 2%)

Tabell över biverkningar vid bröstcancer för TAXOTERE 75 mg/m² i kombination med doxorubicin

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektion (G3/4: 7,8%)		
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G4: 91,7%); Anemi (G3/4: 9,4%); Febril neutropeni; Trombocytopeni (G4: 0,8%)		
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktioner (G3/4: 1,2%)	

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Metabolism och nutrition		Anorexi	
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3: 0,4%)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0,4%)	
Hjärtat		Hjärtsvikt; Arytmi (inga svåra)	
Blodkärll			Hypotoni
Magtarmkanalen	Illamående (G3/4: 5%); Stomatit (G3/4: 7,8%); Diarré (G3/4: 6,2%); Kräkning (G3/4: 5%); Förstoppning		
Hud och subkutan vävnad	Alopeci; Nagelförändringar (svåra 0,4%); Hudreaktioner (inga svåra)		
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni (svår 8,1%); Vätskeretention (svår 1,2%); Smärta	Reaktion på infusionsstället	
Undersökningar		G3/4 bilirubin stegring (< 2,5%); G3/4 stegring av alkaliska fosfataser (< 2,5%)	G3/4 ASAT stegring (< 1%); G3/4 ALAT stegring (< 1%)

Tabell över biverkningar vid icke småcellig lungcancer för TAXOTERE 75 mg/m² i kombination med cisplatin

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektioner (G3/4: 5,7%)		
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G4: 51,5%); Anemi (G3/4: 6,9%); Trombocytopeni (G4:0,5%)	Febril neutropeni	
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner (G3/4: 2,5%)		
Metabolism och nutrition	Anorexi		
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3: 3,7%); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 2%)		
Hjärtat		Arytmi (G3/4: 0,7%)	Hjärtsvikt
Blodkärll		Hypotoni (G3/4: 0,7%)	

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Magtarmkanalen	Illamående (G3/4: 9,6%); Kräkning (G3/4: 7,6%); Diarré (G3/4: 6,4%); Stomatit (G3/4: 2%)	Förstoppning	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci; Nagelförändringar (svåra 0,7%); Hudreaktioner (G3/4: 0,2%)		
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi (svår 0,5%)		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni (svår 9,9%); Vätskeretention (svår 0,7%); Feber (G3/4: 1,2%)	Reaktion på infusionsstället; Smärta	
Undersökningar		G3/4 bilirubin stegring (2,1%); G3/4 ALAT stegring (1,3%)	G3/4 ASAT stegring (0,5%); G3/4 stegring av alkaliska fosfataser (0,3%)

Tabell över biverkningar vid bröstcancer för TAXOTERE 100 mg/m² i kombination med trastuzumab

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G3/4: 32%); Febril neutropeni (omfattande neutropeni associerad med feber och behandling med antibiotika) eller neutropen sepsis	
Metabolism och nutrition	Anorexi	
Psykiska störningar	Sömlöshet	
Centrala och perifera nervsystemet	Parestesi; huvudvärk; förändring av smakkänsla; hypestesi	
Ögon	Ökat tårflöde; konjunktivit	
Hjärtat		Hjärtsvikt
Blodkärl	Lymfödem	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Epistaxis; faryngolaryngeal smärta; nasofaryngit; dyspné; hosta; rinorré	
Magtarmkanalen	Illamående; diarré; kräkning; förstoppning; stomatit; dyspepsi; buksmärta	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci; erytem; hudutslag; nagelförändringar	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi; artralgi; smärta i extremiteterna; skelettsmärta; ryggsmärta	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni; perifert ödem; pyrexia; trötthet; slemhinneinflammation; smärta; influensaliknande	Letargi

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
	symtom; bröstsmärta; frossa	
Undersökningar	Viktökning	

Beskrivning av utvalda biverkningar vid bröstcancer för TAXOTERE 100mg/m² i kombination med trastuzumab.

Blodet och lymfsystemet:

Mycket vanliga: Hematologisk toxicitet var ökad hos patienter som behandlades med trastuzumab och docetaxel jämfört med docetaxel i monoterapi (32% neutropeni grad 3/4 mot 22%, vid användning av NCI-CTC kriterier). Notera att detta troligen är en underskattning då docetaxel i monoterapi vid en dos på 100 mg/m² resulterar i neutropeni hos 97% av patienterna, 76% av grad 4, baserat på nadir. Incidensen av febril neutropeni/neutropen sepsis var också ökad hos patienter behandlade med trastuzumab plus docetaxel (23% mot 17% för patienter behandlade med docetaxel i monoterapi).

Hjärtat:

Symtomatisk hjärtsvikt rapporterades hos 2,2% av de patienter som behandlades med TAXOTERE plus trastuzumab jämfört med 0% av de patienter som behandlades med TAXOTERE som monoterapi. I TAXOTERE plus trastuzumab armen hade 64% tidigare behandlats med antracyclin som adjuvant terapi jämfört med 55% i armen med docetaxel som monoterapi.

Tabell över biverkningar vid bröstcancer för TAXOTERE 75 mg/m² i kombination med capecitabin

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer		Oral candidiasis (G3/4: < 1%)
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G3/4: 63%); Anemi (G3/4: 10%)	Trombocytopeni (G3/4: 3%)
Metabolism och nutrition	Anorexi (G3/4: 1%); Minskad aptit	Dehydrering (G3/4: 2%);
Centrala och perifera nervsystemet	Smakförändringar (G3/4: < 1%); Parestesi (G3/4: < 1%)	Yrsel; Huvudvärk (G3/4: < 1%); Perifer neuropati
Ögon	Ökat tårflöde	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Halsont (G3/4: 2%)	Dyspné (G3/4: 1%); hosta (G3/4: < 1%); epistaxis (G3/4: < 1%)
Magtarmkanalen	Stomatit (G3/4: 18%); Diarré (G3/4: 14%); Illamående (G3/4: 6%); Kräkning (G3/4: 4%); Förstoppning (G3/4: 1%); Buksmärta (G3/4: 2%); Dyspepsi	Smärta i övre buken; muntorrhet
Hud och subkutan vävnad	Hand-fotsyndrom (G3/4: 24%); alopeci (G3/4: 6%); nagelförändringar (G3/4: 2%)	Dermatit; erytematösa utslag (G3/4: < 1%); nagelfärgförändring; onykolys (G3/4: 1%)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi (G3/4: 2%); Artralgi (G3/4: 1%)	Smärta i extremiteterna (G3/4: < 1%); Ryggsmärta (G3/4: 1%)

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni (G3/4: 3%); Pyrexia (G3/4: 1%); Trötthet/svagheter (G3/4: 5%); Perifert ödem (G3/4: 1%)	Letargi; Smärta
Undersökningar		Viktnedgång; G3/4 bilirubinökning (9%)

Tabell över biverkningar vid metastaserande kastrationsresistent prostatacancer för TAXOTERE 75 mg/m² i kombination med prednison eller prednisolon

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektion (G3/4: 3,3%)	
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G3/4: 32%); Anemi (G3/4: 4,9%)	Trombocytopenia; (G3/4: 0,6%); Febril neutropeni
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktioner (G3/4: 0,6%)
Metabolism och nutrition	Anorexi (G3/4: 0,6%)	
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 1,2%); Smakförändringar (G3/4: 0%)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0%)
Ögon		Ökat tårflöde (G3/4: 0,6%)
Hjärtat		Minskning av vänster hjärtkammarfunktion (G3/4: 0,3%)
Andningsvägar, bröstorg och Mediastinum		Epistaxis (G3/4: 0%); Dyspné (G3/4: 0,6%); Hosta (G3/4: 0%)
Magtarmkanalen	Illamående (G3/4: 2,4%); Diarré (G3/4: 1,2%); Stomatit/faryngit (G3/4: 0,9%); Kräkning (G3/4: 1,2%)	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci; Nagelförändringar (inga svåra)	Exfoliativt utslag (G3/4: 0,3%)
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Artralgi (G3/4: 0,3%); Myalgi (G3/4: 0,3%)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet (G3/4: 3,9%); Vätskeretention (svår: 0,6%)	

Tabell över biverkningar vid högrisk lokalt avancerad eller metastaserande hormonkänslig prostatacancer för TAXOTERE 75 mg/m² i kombination med prednison eller prednisolon och ADT (STAMPEDE-studien)

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G3-4: 12%); Anemi Febril neutropeni; (G3-4: 15%)	
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktioner (G3-4: 1%)
Endokrina systemet		Diabetes (G3-4: 1%)

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
Metabolism och nutrition		Anorexi
Psykiska störningar	Sömnlöshet (G3: 1%)	
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati (≥G3: 2%) ^a Huvudvärk	Yrsel
Ögon		Dimsyn
Hjärtat		Hypotension (G3: 0%)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné (G3: 1%) Hosta (G3: 0%) Övre luftvägsinfektion (G3: 1%)	Faryngit (G3: 0%)
Magtarmkanalen	Diarré (G3: 3%) Stomatit (G3: 0%) Förstoppning (G3: 0%) Illamående (G3: 1%) Dyspepsi Buksmärta (G3: 0%) Uppblåsthet	Kräkningar (G3: 1%)
Hud och subkutan vävnad	Alopeci (G3 : 3%) ^a Nagelförändringar (G3 : 1%)	Hudutslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Letargi (G3-4: 2%); Influensaliknande symtom (G3: 0%) Asteni (G3: 0%) Vätskeretention	Feber (G3: 1%) Oral candidiasis Hypokalcemi (G3: 0%) Hypofosfatemi (G3-4: 1%) Hypokalemi (G3: 0%)

^aFrån GETUG AFU15-studien

Tabell över biverkningar vid bröstcancer vid adjuvant behandling med TAXOTERE 75 mg/m² i kombination med doxorubicin och cyklofosamid hos patienter med nodpositiv (TAX 316) och nodnegativ (GEICAM 9805) bröstcancer – poolade data

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektion (G3/4: 2,4%); Neutropen infektion. (G3/4: 2,6%)		
Blodet och lymfsystemet	Anemi (G3/4: 3%); Neutropeni (G3/4: 59,2%); Trombocytopeni (G3/4: 1,6%); Febril neutropeni (G3/4: NA)		
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktioner (G3/4: 0,6%)	
Metabolism och nutrition	Anorexi (G3/4: 1,5%)		

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Centrala och perifera nervsystemet	Smakförändring (G3/4: 0,6%); Perifer sensorisk neuropati (G3/4: <0,1%)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0%)	Syncope (G3/4: 0%); Neurotoxicitet (G3/4: 0%); Somnolens (G3/4: 0%)
Ögon	Konjunktivit (G3/4: <0,1%)	Ökat tårflödet (G3/4: <0,1%)	
Hjärtat		Arytmi (G3/4: 0,2%)	
Blodkärl	Värmevallningar (G3/4: 0,5%)	Hypotoni (G3/4: 0%); Flebit (G3/4: 0%)	Lymfödem (G3/4: 0%)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Hosta (G3/4: 0%)	
Magtarmkanalen	Illamående (G3/4: 5,0%); Stomatit (G3/4: 6,0%); Kräkning (G3/4: 4,2%); Diarré (G3/4: 3,4%); Förstoppning (G3/4: 0,5%)	Buksmärta (G3/4: 0,4%).	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci kvarstående: <3%; Hudåkommor (G3/4: 0,6%); Nagelförändringar (G3/4: 0,4%).		
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi (G3/4: 0,7%); Artralgi (G3/4: 0,2%)		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Amenorré (G3/4: NA)		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni (G3/4: 10,0%); Feber (G3/4: NA); Perifert ödem (G3/4: 0,2%)		
Undersökningar		Viktökning (G3/4: 0%); Viktminskning (G3/4: 0,2%)	

Beskrivning av utvalda biverkningar vid adjuvant behandling med TAXOTERE 75 mg/m² i kombination med doxorubicin och cyklofosamid hos patienter med nodpositiv (TAX 316) och nodnegativ (GEICAM 9805) bröstcancer

Centrala och perifera nervsystemet:

I studie TAX316 uppkom perifer sensorisk neuropati under behandlingsperioden och kvarstod i uppföljningsperioden hos 84 patienter (11,3%) i TAC-armen och 15 patienter (2%) i FAC-armen. Vid slutet av uppföljningsperioden (median uppföljningstid på 8 år) observerades att perifer sensorisk neuropati fortfarande kvarstod hos 10 patienter (1,3%) i TAC-armen och hos 2 patienter (0,3%) i FAC-armen.

I studien GEICAM 9805 uppkom perifer sensorisk neuropati under behandlingen och kvarstod under uppföljningsperioden hos 10 patienter (1,9%) i TAC-armen och 4 patienter (0,8%) i FAC-armen. Vid slutet av uppföljningsperioden (median uppföljningstid på 10 år och 5 månader) observerades att perifer sensorisk neuropati fortfarande kvarstod hos 3 patienter (0,6%) i TAC-armen och hos 1 patient (0,2%) i FAC-armen.

Hjärtat:

I studie TAX316 hade 26 patienter (3,5%) i TAC-armen och 17 patienter (2,3%) i FAC-armen utvecklat kronisk hjärtinsufficiens. Alla utom en patient i varje arm diagnostiserades med CHF mer än 30 dagar efter behandlingsperioden. Två patienter i TAC-armen och 4 patienter i FAC-armen avled på grund av hjärtsvikt.

I GEICAM 9805 studien, utvecklade 3 patienter (0,6%) i TAC-armen och 3 patienter (0,6%) i FAC-armen kronisk hjärtinsufficiens under uppföljningstiden. Vid slutet av uppföljningsperioden (faktisk median uppföljningstid på 10 år och 5 månader) hade inga patienter CHF i TAC-armen och 1 patient i TAC-armen hade avlidit på grund av dilaterad kardiomyopati och man observerade att CHF kvarstod hos 1 patient (0,2%) i FAC-armen.

Hud och subkutan vävnad:

I studie TAX316 observerades alopeci vid uppföljning efter avslutad kemoterapi hos 687 av 744 TAC-patienter (92,3%) och hos 645 av 736 FAC-patienter (87,6%).

I slutet av uppföljningsperioden (faktisk median uppföljningstid på 8 år), observerades pågående alopeci hos 29 TAC-patienter (3,9%) och 16 FAC-patienter (2,2%).

I GEICAM 9805 studien hade alopeci som uppkommit under behandlingsperioden och kvarstod i uppföljningsperioden observerats för 49 patienter (9,2%) i TAC-armen och 35 patienter (6,7%) i FAC-armen. Alopecia relaterat till studieläkemedlet startade eller förvärrades under uppföljningsperioden på 42 patienter (7,9%) i TAC-armen och 30 patienter (5,8%) i FAC-armen. Vid slutet av uppföljningsperioden (median uppföljningstid på 10 år och 5 månader) observerades att alopeci kvarstod hos 3 patienter (0,6%) i TAC-armen och hos 1 patient (0,2%) i FAC-armen.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel:

I TAX316 uppkom amenorré under behandlingsperioden och kvarstod i uppföljningsperioden efter avslutad kemoterapi. Det rapporterades hos 202 av 744 TAC-patienter (27,2%) och 125 av 736 FAC-patienter (17,0%). Man observerade att amenorré kvarstod vid slutet av uppföljningsperioden (median uppföljningstid på 8 år) hos 121 av 744 TAC-patienter (16,3%) och hos 86 FAC-patienter (11,7%). I GEICAM 9805 studien observerades att amenorré som uppkom under behandlingsperioden kvarstod i uppföljningsperioden hos 18 patienter (3,4%) i TAC-armen och 5 patienter (1,0%) i FAC-armen. Vid slutet av uppföljningsperioden (median uppföljningstid på 10 år och 5 månader) observerades amenorré fortfarande vara kvarstående hos 7 patienter (1,3%) i TAC-armen och hos 4 patienter (0,8%) i FAC-armen.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället:

I studie TAX 316 uppkom perifert ödem under behandlingsperioden och kvarstod under uppföljningsperioden efter avslutad kemoterapi. Det observerades hos 119 av 744 TAC-patienter (16,0%) och hos 23 av 736 FAC-patienter (3,1%). Vid slutet av uppföljningsperioden (den faktiska median uppföljningstiden på 8 år) var perifert ödem kvarstående hos 19 TAC-patienter (2,6%) och hos 4 FAC-patienter (0,5%). I studie TAX316 uppkom lymfödem under behandlingsperioden och kvarstod i uppföljningsperioden efter avslutad kemoterapi hos 11 av 744 TAC-patienter (1,5%) och hos 1 av

736 FAC-patienter (0,1%). Vid slutet av uppföljningsperioden (den faktiska median uppföljningstiden på 8 år) observerades lymfödem vara kvarstående hos 6 TAC patienter (0,8%) och 1 FAC patient (0,1%).

I studien TAX316 uppkom asteni under behandlingsperioden och kvarstod i uppföljningsperioden efter avslutad kemoterapi hos 236 av 744 TAC-patienter (31,7%) och 180 av 736 FAC-patienter (24,5%). Vid slutet av uppföljningsperioden (den faktiska median uppföljningstiden på 8 år) observerades asteni vara kvarstående hos 29 TAC-patienter (3,9%) och 16 FAC-patienter (2,2%).

I studie GEICAM 9805 uppkom perifert ödem under behandlingsperioden och kvarstod i uppföljningsperioden hos 4 patienter (0,8%) i TAC-armen och hos 2 patienter (0,4%) i FAC-armen. Vid slutet av uppföljningsperioden (median uppföljningstid på 10 år och 5 månader) hade inga patienter (0%) i TAC-armen perifert ödem och det observerades vara kvarstående hos 1 patient (0,2%) i FAC-armen.

Lymfödem som uppkom under behandlingsperioden kvarstod i uppföljningsperioden hos 5 patienter (0,9%) i TAC-armen och 2 patienter (0,4%) i FAC-armen. Vid slutet av uppföljningsperioden observerades att lymfödem kvarstod hos 4 patienter (0,8%) i TAC-armen och hos 1 patient (0,2%) i FAC-armen.

Asteni som uppkom under behandlingsperioden och kvarstod i uppföljningsperioden observerades hos 12 patienter (2,3%) i TAC-armen och 4 patienter (0,8%) i FAC-armen. Vid slutet av uppföljningsperioden observerades asteni vara kvarstående hos 2 patienter (0,4%) i TAC-armen och hos 2 patienter (0,4%) i FAC-armen.

Akut leukemi/Myelodysplastiskt syndrom

Efter 10 års uppföljning i studie TAX316 hade akut leukemi rapporterats hos 3 av 744 TAC-patienter (0,4%) och hos 1 av 736 FAC-patienter (0,1%). En TAC-patient (0,1%) och 1 FAC-patient (0,1%) avled på grund av AML under uppföljningsperioden (median uppföljningstid 8 år). Myelodysplastiskt syndrom rapporterades hos 2 av 744 TAC-patienter (0,3%) och hos 1 av 736 FAC-patienter (0,1%). Efter 10 års uppföljning i GEICAM studien, utvecklades akut leukemi hos 1 av 532 (0,2%) patienter i TAC-armen. Inga fall rapporterades hos patienter i FAC-armen. Inga patienter diagnosticerades med myelodysplastiskt syndrom i någon av behandlingsgrupperna.

Neutropena komplikationer

Nedanstående tabell visar att incidensen av Grad 4 neutropeni, febril neutropeni och neutropen infektion minskade hos patienter som erhöll primär G-CSF profylax efter att detta blev obligatoriskt i TAC-armen – GEICAM studien.

Neutropena komplikationer hos patienter som får TAC med eller utan primär G-CSF profylax (GEICAM 9805)

	Utan primär G-CSF profylax (n = 111) n (%)	Med primär G-CSF profylax (n = 421) n (%)
Neutropeni (Grad 4)	104 (93,7)	135 (32,1)
Febril neutropeni	28 (25,2)	23 (5,5)
Neutropen infektion	14 (12,6)	21 (5,0)
Neutropen infektion (Grad 3-4)	2 (1,8)	5 (1,2)

Tabell över biverkningar vid adenocarcinom i magsäcken för TAXOTERE 75 mg/m² i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Neutropen infektion; Infektion (G3/4: 11,7%)	
Blodet och lymfsystemet	Anemi (G3/4: 20,9%); Neutropeni (G3/4: 83,2%); Trombocytopeni (G3/4: 8,8%); Febril neutropeni	
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner (G3/4: 1,7)	
Metabolism och nutrition	Anorexi (G3/4: 11,7%)	
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 8,7%)	Yrsel (G3/4: 2,3%); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 1,3%)
Ögon		Ökat tårflöde (G3/4: 0%)
Öron och balansorgan		Nedsatt hörsel (G3/4: 0%)
Hjärtat		Arytmi (G3/4: 1,0%)
Magtarmkanalen	Diarré (G3/4: 19,7%); Illamående (G3/4: 16%); Stomatit (G3/4: 23,7%); Kräkning (G3/4: 14,3%)	Förstoppning (G3/4: 1,0 %); Gastrointestinal smärta (G3/4: 1,0%) Esofagit/dysfagit/odynofagi (G3/4: 0,7%)
Hud och subkutan vävnad	Alopeci (G3/4: 4,0%)	Utslag/klåda (G3/4: 0,7%); Nagelförändringar (G3/4: 0,7%); Hudexfoliering (G3/4: 0%)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Letargi (G3/4: 19,0%); Feber (G3/4: 2,3%); Vätskeretention (svår/livshotande: 1%)	

Beskrivning av utvalda biverkningar vid adenocarcinom i magsäcken för TAXOTERE 75 mg/m² i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil

Blodet och lymfsystemet:

Febril neutropeni och neutropena infektioner förekom hos 17,2 respektive 13,5 % av patienterna oberoende av G-CSF användning. G-CSF användes som sekundär profylax för 19,3% av patienterna (10,7% av cyklerna). Febril neutropeni och neutropena infektioner förekom hos 12,1 respektive 3,4% av patienterna när de erhöll profylaktisk G-CSF, hos 15,6 respektive 12,9% av patienterna som inte erhöll profylaktisk G-CSF (se avsnitt 4.2).

Tabell över biverkningar vid huvud- och halscancer för TAXOTERE 75 mg/m² i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil för

- Induktionsbehandling med cytostatika följt av radioterapi (TAX 323)

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektion (G3/4: 6,3%); Neutropen infektion		
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)		Cancersmärta (G3/4:0,6%)	
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G3/4: 76,3%); Anemi (G3/4: 9,2%); Trombocytopeni (G3/4: 5,2%)	Febril neutropeni	
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktioner (inga allvarliga)	
Metabolism och nutrition	Anorexi (G3/4: 0,6%)		
Centrala och perifera nervsystemet	Dysgeusi/Parosmi; Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 0,6%);	Yrsel	
Ögon		Ökat tårflöde; Konjunktivit	
Öron och balansorgan		Nedsatt hörsel	
Hjärtat		Hjärtmuskelschemi (G3/4: 1,7%)	Arytmi (G3/4: 0,6%)
Blodkärl		Venösa sjukdomar (G3/4: 0,6%)	
Magtarmkanalen	Illamående (G3/4:0,6%); Stomatit (G3/4: 4,4%); Diarré (G3/4: 2,9%); Kräkning (G3/4: 0,6%)	Förstoppning; Esofagit/dysfagit/odynofagi (G3/4: 0,6 %); Gastrointestinal smärta; Dyspepsi; Gastrointestinal blödning (G3/4: 0,6%)	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci (G3/4: 10,9%)	Utslag/klåda; Torr hud; Hudexfoliering (G3/4: 0,6%)	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi (G3/4: 0,6%)	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Letargi (G3/4: 3,4%); Pyrexia (G3/4: 0,6%); Vätskeretention; Ödem		
Undersökningar		Viktökning	

- Induktionsbehandling med cytostatika följt av kemoradioterapi (TAX 324)

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektion (G3/4: 3,6%);	Neutropen infektion	
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)		Cancersmärta (G3/4:1,2%)	
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G3/4: 83,5%); Anemi (G3/4: 12,4%); Trombocytopeni (G3/4: 4,0%) Febril neutropeni		
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktioner
Metabolism och nutrition	Anorexi (G3/4: 12,0%)		
Centrala och perifera nervsystemet	Dysgeusi/Parosmi (G3/4: 0,4%); Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 1,2%);	Yrsel (G3/4: 2,0%); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0,4%)	
Ögon		Ökat tårflöde	Konjunktivit
Öron och balansorgan	Nedsatt hörsel (G3/4: 1,2%)		
Hjärtat:		Arytmi (G3/4: 2,0%)	Hjärtmuskelischemi
Blodkärl			Venösa sjukdomar
Magtarmkanalen	Illamående (G3/4: 13,9%); Stomatit (G3/4: 20,7%); Kräkning (G3/4: 8,4%) Diarré (G3/4: 6,8%); Esofagit/dysfagit/odyno fagi (G3/4: 12,0 %); Förstoppning (G3/4: 0,4%);	Dyspepsi (G3/4: 0,8%); Gastrointestinal smärta (G3/4: 1,2%); Gastrointestinal blödning (G3/4: 0,4%)	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci (G3/4: 4,0%); Utslag/klåda	Torr hud; Deskvamation	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi (G3/4: 0,4%)	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Letargi (G3/4: 4,0%); Pyrexia (G3/4: 3,6%); Vätskeretention (G3/4: 1,2%); Ödem (G3/4: 1,2%)		
Undersökningar	Viktnedgång		Viktökning

Erfarenheter efter marknadsföring:

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)

Sekundära primära maligniteter (ingen känd frekvens), inklusive non-Hodgkins-lymfom, har rapporterats i samband med docetaxel vid användning i kombination med andra cancerbehandlingar som är kända för att vara associerade med sekundära primära maligniteter. Akut myeloid leukemi och myelodysplastiskt syndrom har rapporterats (frekvens mindre vanlig) i pivotala kliniska studier i bröstcancer med TAC-regim.

Blodet och lymfsystemet

Benmärgssuppression och andra hematologiska biverkningar har rapporterats. Disseminerad intravaskulär koagulation (DIC), ofta i samband med sepsis eller multiorgansvikt har rapporterats.

Immunsystemet

Fall av anafylaktisk chock, i vissa fall dödlig har rapporterats.

Överkänslighetsreaktioner (ingen känd frekvens) har rapporterats med docetaxel hos patienter som tidigare upplevde överkänslighetsreaktioner mot paklitaxel.

Centrala och perifera nervsystemet

Sällsynta fall av krampanfall eller övergående medvetandeförlust har observerats vid administrering av docetaxel. Dessa reaktioner uppträder ibland under infusion av läkemedlet.

Ögon

Mycket sällsynta fall av övergående synrubbningar (blix, blinkljus, skotom) har rapporterats, vanligtvis uppträdande under infusion av läkemedlet och i samband med överkänslighetsreaktioner. Dessa synrubbningar var reversibla vid avbrytande av infusionen.

Sällsynta fall av ökat tårflöde med eller utan konjunktivit har rapporterats, liksom fall av tårkanalstenos, vilket lett till besvär med alltför stora tår mängder. Fall av cystiskt makulaödem (CMO) har rapporterats hos patienter som behandlats med docetaxel.

Öron och balansorgan

Sällsynta fall av ototoxicitet, hörselsjukdomar och/eller hörselnedsättning har rapporterats.

Hjärtat

Sällsynta fall av myokardinfarkt har rapporterats.

Ventrikulär arytmi inklusive ventrikulär takykardi (frekvens ej känd), ibland dödlig, har rapporterats hos patienter som behandlats med docetaxel i kombinationsbehandling med doxorubicin, 5-fluorouracil och/eller cyklofosamid.

Blodkärl

Venösa tromboemboliska händelser har rapporterats i sällsynta fall.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

ARDS («Acute Respiratory Distress Syndrome») och fall av interstitiell pneumoni/ pneumonit, interstitiell lungsjukdom, lungfibros och andningssvikt, ibland dödlig har rapporterats i sällsynta fall. Sällsynta fall av strålningsorsakad pneumonit har rapporterats hos patienter som erhållit samtidig strålbehandling.

Magtarmkanalen

Sällsynta fall av enterokolit, inkluderande kolit, ischemisk kolit och neutropen enterokolit har rapporterats med potentiellt dödlig utgång som följd (ingen känd frekvens).

Sällsynta fall av dehydrering har rapporterats till följd av gastrointestinala besvär såsom enterokolit och gastrointestinal perforation.

Sällsynta fall av tarmvred och intestinal obstruktion har rapporterats.

Lever och gallvägar

Mycket sällsynta fall av hepatit, ibland med dödlig utgång främst hos patienter som redan har störningar i leverfunktionen, har rapporterats.

Hud och subkutan vävnad

Fall av kutan lupus erythematosus, bullösa utslag som erythema multiforme och allvarliga hudbiverkningar såsom Stevens-Johnsons syndrom (SJS), Toxisk Epidermal Nekrolys (TEN) och Akut Generaliserad Exantematös Pustulos (AGEP) har rapporterats vid behandling med docetaxel. Sklerodermiliknande förändringar som ofta föregås av perifera lymfödem har rapporterats vid behandling med docetaxel. Fall av permanent alopeci (ingen känd frekvens) har rapporterats.

Njurar och urinvägar

Nedsatt njurfunktion och njursvikt har rapporterats. I cirka 20% av dessa fall fanns inga riskfaktorer för akut njursvikt såsom samtidiga nefrotoxiska läkemedel och gastrointestinala tillstånd.

Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället

Återuppträdande av lokal reaktion s.k. «radiation recall phenomenon» har rapporterats i sällsynta fall. Återuppträdande av hudreaktion vid ställe för tidigare extravasation efter infusion av docetaxel på nytt administreringsställe, så kallad «injection site recall reaction», har rapporterats (frekvens ej känd). Vätskeretentionen har inte åtföljts av akuta episoder av oliguri eller hypotoni. Dehydrering och lungödem har rapporterats i sällsynta fall.

Metabolism och nutrition

Fall av elektrolytobalans har rapporterats. Fall av hyponatremi har rapporterats, främst i samband med dehydrering, kräkningar och pneumoni. Hypokalemi, hypomagnesemi och hypokalcemi observerades vanligtvis i samband med gastrointestinal påverkan och i synnerhet vid diarré. Tumörlyssyndrom, med potentiellt dödlig utgång, har rapporterats (ingen känd frekvens).

Muskuloskeletala störningar

Myosit har rapporterats med docetaxel (ingen känd frekvens).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V*](#).

4.9 Överdoser

Ett fåtal fall av överdosering har rapporterats. Det finns ingen känd antidot mot överdosering av docetaxel. I händelse av överdosering skall patienten övervakas vid specialistklinik och vitalfunktionerna noggrant monitoreras. I händelse av överdosering kan en ökning av biverkningar förväntas. De huvudsakliga förväntade komplikationerna vid överdosering utgörs av benmärgssuppression, perifer neurotoxicitet och mukositet. Vid fall av överdos bör patienten behandlas med G-CSF. Övriga lämpliga symptomatiska åtgärder vidtas vid behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Taxaner, ATC-kod: L01CD02

Verkningsmekanism

Docetaxel är ett anticancer-medel som verkar genom att underlätta sammansättningen av tubulin till stabila mikrotubuli samt genom att hämma depolymerisationen, vilket leder till en uttalad minskning

av fritt tubulin. Bindningen av docetaxel till mikrotubuli ändrar inte antalet protofilament i mikrotubuli.

Docetaxel har *in vitro* visats förstöra det mikrotubulära nätverk som är grundläggande för viktiga cellulära processer vid såväl mitos som i interfase.

Farmakodynamiska effekter

Docetaxel befanns vara cytotoxiskt *in vitro* mot olika murina och humana tumörcellinjer samt mot ny-exciderade humana tumörceller i klonogena assays. Docetaxel uppnår höga intracellulära koncentrationer och finns kvar i cellerna under lång tid. Dessutom har docetaxel befunnits vara aktivt i flera, men inte alla, cellinjer som överuttrycker det s.k. p-glykoproteinet vilket kodas av den s.k. multidrogresistensgenen. *In vivo* är docetaxel oberoende av dosschema och har ett brett spektrum av antitumöraktivitet mot avancerade murina och humana tumörtransplantat.

Klinisk effekt och säkerhet

Bröstcancer

TAXOTERE i kombination med doxorubicin och cyklofosfamid: adjuvant behandling

Patienter med operabel nodpositiv bröstcancer (TAX 316)

Data från en öppen randomiserad multicenterstudie stödjer användning av docetaxel för adjuvant behandling av patienter med operabel nodpositiv bröstcancer och KPS \geq 80%, mellan 18 och 70 år. Efter stratifiering i enlighet med antalet positiva lymfnoder (1-3, 4+), randomiserades 1491 patienter att behandlas med antingen docetaxel 75 mg/m² administrerat 1 timme efter doxorubicin 50 mg/m² och cyklofosfamid 500 mg/m² (TAC-armen) eller doxorubicin 50 mg/m² följt av fluorouracil 500 mg/m² och cyklofosfamid 500 mg/m² (FAC-armen). Båda behandlingarna administrerades var tredje vecka i 6 cykler. Docetaxel administrerades som en 1-timmes infusion, övriga läkemedel gavs som intravenös bolusdos dag ett. G-CSF administrerades som en sekundär profylax till patienter som fick svår neutropeni (febril neutropeni, förlängd neutropeni eller infektion). Patienter i TAC-armen behandlades med antibiotika profylaktiskt, 500 mg ciprofloxacin peroralt två gånger dagligen i 10 dagar med start dag 5 i varje cykel eller motsvarande. I båda armarna, efter den sista cykeln i kemoterapi, behandlades patienter som hade positiva östrogen- och/eller progesteronreceptorer med 20 mg tamoxifen dagligen i upp till 5 år. Adjuvant strålningsterapi förskrevs i enlighet med de gällande riktlinjerna hos deltagande institutioner. Strålningsterapi förskrevs till 69% av patienterna som behandlades med TAC och till 72% av patienterna som behandlades med FAC. Två interimanalyser och en final analys gjordes. Den första interimanalysen var planerad 3 år efter det datum då halva studiepopulationen var rekryterad. Den andra interimanalysen gjordes efter att totalt 400 fall av sjukdomsfri överlevnad (DFS) hade registrerats vilket gav en median uppföljningstid på 55 månader. Den finala analysen gjordes när alla patienter nått sitt 10-årsuppföljningsbesök (såvida de inte haft någon DFS-händelse eller hade följts upp tidigare). Sjukdomsfri överlevnad (DFS) var den primära effektendpunkten och total överlevnad (OS) var den sekundära effektendpunkten.

En final analys genomfördes med en aktuell medianuppföljning på 96 månader. En signifikant längre sjukdomsfri överlevnad demonstrerades för TAC-armen jämfört med FAC-armen. Incidensen av återfall vid 10 år var reducerad hos patienter som behandlades med TAC jämfört med de patienter som behandlades med FAC (39% mot 45%) d v s en absolut riskreduktion med 6% ($p = 0,0043$). Total överlevnad vid 10 år var också signifikant ökad med TAC jämfört med FAC (76% mot 69%) d v s en absolut reduktion för risk att dö med 7% ($p = 0,002$). Eftersom fördelen som observerats hos patienter med 4+noder inte var statistiskt signifikant vad gäller sjukdomsfri överlevnad (DFS) och total överlevnad (OS) är det positiva nytta/risk-förhållandet för TAC-behandlade patienter med 4+ noder inte fullt påvisat vid den finala analysen.

Som helhet visade studieresultatet på ett positivt nytta/risk förhållande för TAC jämfört med FAC.

Undergrupper av TAC-behandlade patienter analyserades med avseende på prospektivt definierat viktiga prognostiska faktorer:

Patientundergrupp	Antalet Patienter	Sjukdomsfri överlevnad			Total överlevnad		
		Hazard ratio*	95% CI	p =	Hazard ratio*	95% CI	p =
Antalet positiva noder							
Total	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

* ett hazard ratio på mindre än 1 antyder att TAC är associerat med en längre sjukdomsfri överlevnad och total överlevnad jämfört med FAC

Patienter med operabel nodnegativ bröstcancer som bedöms lämpliga att erhålla kemoterapi (GEICAM 9805)

Data från en öppen randomiserad multicenterstudie stöder användningen av Taxotere vid adjuvant behandling hos patienter med operabel nodnegativ bröstcancer och som är kandidater för kemoterapi. 1060 patienter randomiserades till att erhålla antingen Taxotere 75 mg/m² administrerat 1 timme efter doxorubicin 50 mg/m² och cyklofosamid 500 mg/m² (539 patienter i TAC-armen) eller doxorubicin 50 mg/m² följt av fluorouracil 500 mg/m² och cyklofosamid 500 mg/m² (521 patienter i FAC-armen) som adjuvant behandling vid operabel nodnegativ bröstcancer hos patienter med hög återfallsrisk enl. 1998 St. Gallen-kriterier (tumörstorlek >2 cm och/eller negativ ER och PR och/eller hög histologisk/nukleär grad (grad 2 till 3) och/eller ålder <35 år). Båda regimerna administrerades var tredje vecka i 6 cykler. Taxotere administrerades som en 1-timmes infusion, alla övriga läkemedel gavs intravenöst på dag 1 var tredje vecka. Primär profylaktisk G-CSF blev obligatorisk i TAC-armen efter att 230 patienter randomiserats. Förekomsten av grad 4 neutropeni, febril neutropeni och neutropena infektioner minskade hos patienter som erhöll primär G-CSF profylax (se avsnitt 4.8). I båda armarna, efter den sista kemoterapicykeln, erhöll patienter med ER och/eller PgR + tumörer, tamoxifen 20 mg en gång dagligen i upp till 5 år. Adjuvant strålbehandling administrerades enl. lokala riktlinjer vid de deltagande institutionerna och gavs till 57,3% av patienterna som fick TAC och 51,2% av patienterna som fick FAC.

En primär analys och en uppdaterad analys utfördes. Den primära analysen gjordes när alla patienter hade en uppföljning på mer än 5 år (median uppföljningstid på 77 månader). Den uppdaterade analysen utfördes då alla patienter nått sitt 10-års uppföljningsbesök (median uppföljningstid på 10 år och 5 månader) om de inte hade en sjukdomsfri överlevnad eller om kontakten förlorades med patienten före uppföljningsbesöket. Sjukdomsfri överlevnad (DFS) var det primära effektmåttet och total överlevnad (OS) var det sekundära effektmåttet.

Efter en medianuppföljningstid på 77 månader visades signifikant längre sjukdomsfri överlevnad för TAC-armen jämfört med FAC-armen. TAC-behandlade patienter hade en 32%-ig minskning av återfallsrisken jämfört med de som behandlades med FAC (hazard ratio = 0,68; 95% CI (0,49-0,93); p = 0,01). Vid median uppföljningstid på 10 år och 5 månader visade patienter behandlade i TAC-armen en 16,5%-ig minskning av återfallsrisken jämfört med de som behandlades med FAC (riskkvot = 0,84, 95% CI (0,65-1,08), p = 0,1646). Data från sjukdomsfri överlevnad var inte statistiskt signifikant men var fortfarande förknippad med en positiv utveckling till förmån för TAC.

Mediantiden för uppföljning var 77 månader, total överlevnad var längre i TAC-armen, i vilken TAC-behandlade patienter hade en 24%-ig minskning av risken att dö jämfört med FAC (hazard ratio = 0,76; 95% CI(0,46-1,26); p = 0,29). Fördelningen av total överlevnad skiljde sig dock inte signifikant åt mellan de två grupperna.

Vid median uppföljningstid på 10 år och 5 månader, visade TAC-behandlade patienter en 9%-ig minskning i risken för dödsfall jämfört med FAC-behandlade patienter (hazard ratio = 0,91, 95% CI (0,63-1,32). Vid tidpunkten för 8-års uppföljning var överlevnaden 93,7% i TAC-armen och 91,4% i FAC-armen och vid tidpunkten för 10-års uppföljning var överlevnaden 91,3% i TAC-armen och 89% i FAC-armen.

Det positiva nytta-risk-förhållandet för TAC jämfört med FAC var oförändrad.

Vid den primära analysen (median uppföljningstid på 77 månader) analyserades undergrupper av TAC-

behandlade patienter med avseende på prospektivt definierade viktiga prognostiska faktorer (se nedanstående tabell):

Mediantiden för uppföljning var 77 månader. Signifikant längre sjukdomsfri överlevnad visades för TAC-armen jämfört med FAC-armen. TAC-behandlade patienter hade en 32%-ig minskning av återfallsrisken jämfört med de som behandlades med FAC (hazard ratio =0,68; 95% CI (0,49-0,93); p = 0,01). Total överlevnad var även längre i TAC-armen, i vilken TAC-behandlade patienter hade en 24%-ig minskning av dödsrisken jämfört med FAC (hazard ratio = 0,76; 95% CI(0,46-1,26); p = 0,29). Fördelningen av total överlevnad skiljde sig dock inte signifikant åt mellan de två grupperna.

Undergrupper av TAC-behandlade patienter analyserades med avseende på prospektivt definierade viktiga prognostiska faktorer (se nedanstående tabell):

Analys av undergrupper-Adjuvant behandling hos patienter med nodnegativ bröstcancer (studie) ("Intent-to-Treat"-analys)

Patientundergrupp	Antal patienter i TAC-gruppen	Sjukdomsfri överlevnad	
		Hazard ratio*	95% CI
Totalt	539	0,68	0,49-0,93
Ålderskategori 1			
<50 år	260	0,67	0,43-1,05
≥50 år	279	0,67	0,43-1,05
Ålderskategori 2			
<35 år	42	0,31	0,11-0,89
≥35 år	497	0,73	0,52-1,01
Hormonreceptor-status			
Negativ	195	0,7	0,45-1,1
Positiv	344	0,62	0,4-0,97
Tumörstorlek			
≤2 cm	285	0,69	0,43-1,1
>2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Histologisk grad			
Grad 1 (inkluderar icke-bedömd grad)	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			
Premenopausal	285	0,64	0,40-1
Postmenopausal	254	0,72	0,47-1,12

*en hazard ratio (TAC/FAC) på mindre än 1 tyder på att TAC kan associeras med en längre sjukdomsfri överlevnad jämfört med FAC.

Undersökande analyser av undergrupper avseende sjukdomsfri överlevnad hos patienter som uppfyller 2009 St. Gallen kemoterapikriterier – (ITT population) utfördes och presenteras här nedan

	TAC	FAC	Hazard ratio (TAC/FAC)	
Undergrupper	(n=539)	(n=521)	(95% CI)	p-värde
Uppfyller relativ indikation för 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 och cyklofosfamid

FAC = 5-fluorouracil, doxorubicin och cyklofosfamid

CI = konfidensintervall; ER = östrogenreceptor

ER = östrogenreceptor

PR = progesteronreceptor

^a ER/PR-negativ eller Grad 3 eller tumörstorlek >5 cm

Vid beräkning av hazard ratio användes “Cox proportional hazard model” med behandlingsgrupper som faktor.

TAXOTERE som monoterapi

Två randomiserade jämförande fas III studier har genomförts på patienter med metastaserad bröstcancer med terapisvikt på behandling baserad på alkylerande medel (326 patienter) eller antracyclin (392 patienter). Rekommenderad dos och behandlingsregim (100 mg/m² docetaxel var tredje vecka) användes.

Hos patienter med terapisvikt på efter behandling baserad på alkylerande medel jämfördes docetaxel med doxorubicin (75 mg/m² var tredje vecka). Utan att påverka överlevnadstid (15 månader för docetaxel jämfört med 14 månader för doxorubicin, p = 0,38) eller tid till progression (27 veckor för docetaxel jämfört med 23 veckor för doxorubicin, p = 0,54), var responsfrekvens högre (52% jämfört med 37%, p = 0,01) och tid till respons kortare (12 veckor jämfört med 23 veckor, p = 0,007) för docetaxel. Tre docetaxel-patienter (2%) avbröt behandlingen på grund av vätskeretention, medan 15 doxorubicin-patienter (9%) avbröt behandlingen på grund av hjärttoxicitet (tre fall av dödlig kronisk hjärtinsufficiens).

Hos patienter med terapisvikt på efter behandling baserad på antracyclin jämfördes docetaxel med kombinationen mitomycin C och vinblastin (12 mg/m² var sjätte vecka respektive 6 mg/m² var tredje vecka). Behandling med docetaxel gav en högre responsfrekvens (33% jämfört med 12%, p < 0,0001), en förlängd tid till progression (19 veckor jämfört med 11 veckor, p = 0,0004) och en förlängd överlevnadstid (11 månader jämfört med 9 månader, p = 0,01).

Under dessa två fas III studier var docetaxels säkerhetsprofil i överensstämmelse med den som sågs i fas II studierna (se avsnitt 4.8).

En öppen randomiserad multicenterstudie fas III har genomförts med docetaxel som monoterapi jämfört mot paklitaxel för behandling av avancerad bröstcancer hos patienter vars tidigare cytostatikabehandling bör ha inkluderat ett antracyclinpreparat. Totalt 449 patienter randomiserades till att få antingen docetaxel som monoterapi 100 mg/m² som en 1-timmars infusion eller paklitaxel 175 mg/m² som en 3-timmars infusion. Båda behandlingsregimerna administrerades var tredje vecka.

Utan att påverka primär ”endpoint” eller ”overall response rate” (32% jämfört med 25%, $p = 0,10$), förlängde docetaxel mediantiden till progression (24,6 veckor jämfört med 15,6 veckor, $p < 0,01$) och median överlevnad (15,3 månader jämfört med 12,7 månader, $p = 0,03$). Fler grad 3/4 biverkningar observerades för docetaxel som monoterapi (55,4%) jämfört med paklitaxel (23,0%).

TAXOTERE i kombination med doxorubicin

En stor randomiserad fas III-studie, inkluderande 429 tidigare obehandlade patienter med metastaserande sjukdom, har genomförts med doxorubicin (50 mg/m²) i kombination med docetaxel (75 mg/m²) (AT-arm) jämfört med doxorubicin (60 mg/m²) i kombination med cyklofosamid (600 mg/m²) (AC-arm). Båda behandlingarna gavs dag 1 var tredje vecka.

- Tiden till progression (TTP) var signifikant längre för AT-armen jämfört med AC-armen, $p = 0,0138$. Median TTP var 37,3 veckor (95% CI: 33,4 - 42,1) för AT-armen och 31,9 veckor (95% CI: 27,4 - 36,0) för AC-armen.
- Overall response rate (ORR) var signifikant högre för AT-armen jämfört med AC-armen, $p = 0,009$. ORR var 59,3% (95% CI: 52,8 - 65,9) för AT-armen jämfört med 46,5% (95% CI: 39,8 - 53,2) för AC-armen.

I denna studie visade AT-armen en högre incidens av uttalad neutropeni (90% mot 68,6%), febril neutropeni (33,3% mot 10%), infektion (8% mot 2,4%) diarré (7,5% mot 1,4%), asteni (8,5% mot 2,4%) och smärta (2,8% mot 0%) jämfört med AC-armen. Å andra sidan visade AC-armen en högre incidens av uttalad anemi (15,8% mot 8,5%) än AT-armen samt en högre incidens av allvarlig hjärttoxicitet: hjärtsvikt (3,8% mot 2,8%), absolut LVEF sänkning $\geq 20\%$ (13,1% mot 6,1%), absolut LVEF sänkning $\geq 30\%$ (6,2% mot 1,1%). Behandlingsrelaterad död inträffade i AT-armen för 1 patient (hjärtsvikt) och i AC-armen dog 4 patienter (1 patient till följd av septisk chock och 3 till följd av hjärtsvikt).

Livskvalitet utvärderat med hjälp av EORTC frågeformulär var jämförbart och stabilt i både armarna under behandling samt uppföljning.

TAXOTERE i kombination med trastuzumab

Docetaxel i kombination med trastuzumab har studerats för behandling av patienter med metastaserad bröstcancer vilkas tumörer överuttrycker HER2 och som tidigare inte fått kemoterapi mot metastaserad sjukdom. 186 patienter randomiserades för behandling med docetaxel (100 mg/m²) med eller utan trastuzumab; 60% av patienterna behandlades innan med antracyklinbaserad adjuvant kemoterapi. Docetaxel plus trastuzumab var effektivt hos patienterna oavsett om de hade erhållit adjuvant antracyklinbehandling eller ej. Den huvudsakliga testmetoden för att bestämma HER2-positivitet i den pivotala studien var immunohistokemi (IHC). En minoritet av patienterna testades med fluorescence *in-situ* hybridisering (FISH). I den här studien hade 87% av patienterna en sjukdom som var IHC3+ och 95% av de inkluderade patienterna som var IHC3+ och/eller FISH-positiva. Resultat på effekt sammanfattas i följande tabell:

Parameter	Docetaxel plus trastuzumab ¹	Docetaxel ¹
	n = 92	n = 94
Svarsfrekvens (95% CI)	61% (50-71)	34% (24-25)
Median varaktighet av respons (månader) (95% CI)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
Median TTP (månader) 95% CI	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Median överlevnad (månader) (95% CI)	30,5 ² (26,8-ne)	22,1 ² (17,6-28,9)

TTP=tid till progression, "ne" indikerar att ett värde ej kunnat beräknas eller uppnås.

¹Komplett analysset (intent-to-treat)

²Beräknad medianöverlevnad

TAXOTERE i kombination med capecitabin

Data från en multicenter, randomiserad, kontrollerad fas III-studie stödjer användningen av docetaxel i kombination med capecitabin för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer som sviktat på cytostatikabehandling, inklusive ett antracyklinpreparat. I denna kliniska studie randomiserades 255 patienter till behandling med docetaxel (75 mg/m² som en intravenös infusion under en timme var tredje vecka) och capecitabin (1250 mg/m² 2 gånger dagligen i två veckor följt av en veckas viloperiod). 256 patienter randomiserades till behandling enbart med docetaxel (100 mg/m² som en intravenös infusion under en timme var tredje vecka). Överlevnaden var längre i den grupp som erhölet kombinationen docetaxel + capecitabin (p = 0,0126). Medianöverlevnaden var 442 dagar (docetaxel + capecitabin) jämfört med 352 dagar (docetaxel enbart). De totala objektiva respons-frekvenserna i den totala randomiserade populationen (bedömning av prövare) var 41,6% (docetaxel + capecitabin) jämfört med 29,7% (enbart docetaxel); p = 0,0058. Tiden till progression var längre i den grupp som erhölet kombinationen docetaxel + capecitabin (p < 0,0001). Mediantiden till progression var 186 dagar (docetaxel + capecitabin) jämfört med 128 dagar (docetaxel enbart).

Icke-småcellig lungcancer

Patienter som tidigare behandlats med cytostatika med eller utan strålbehandling

I en fas III-studie på tidigare behandlade patienter var tid till progress (12,3 veckor jämfört med 7 veckor) och totalöverlevnad signifikant längre för docetaxel 75 mg/m² jämfört med bästa understödjande behandling. Överlevnadstid efter 1 år var också signifikant längre i docetaxelgruppen (40%) jämfört med bästa understödjande behandling (16%). Det förekom mindre användning av morfinanalgetika (p < 0,01), icke-morfinanalgetika (p < 0,01), annan sjukdomsrelaterad medicinering (p = 0,06) och strålbehandling (p < 0,01) hos patienter som behandlats med docetaxel 75 mg/m² jämfört med de som erhölet bästa understödjande behandling.

Overall response rate var 6,8% hos evaluerbara patienter och median för responsduration var 26,1 veckor.

TAXOTERE i kombination med platinamedel hos patienter som tidigare inte behandlats med kemoterapi

I en fas III-studie randomiserades 1218 patienter med icke resektabel stadium IIIB eller IV icke-småcellig lungcancer, med KPS 70% eller högre och som ej behandlats med cytostatika för denna sjukdom, till antingen docetaxel (T) 75 mg/m² som en en-timmes infusion omedelbart följt av cisplatin (Cis) 75 mg/m² under 30-60 minuter var tredje vecka (TCis), docetaxel 75 mg/m² som en entimmes infusion i kombination med karboplatin (AUC 6 mg/ml.min) under 30-60 minuter var tredje vecka eller vinorelbin (V) 25 mg/m² administrerat under 6-10 minuter dag 1, 8, 15, 22 följt av cisplatin 100 mg/m² administrerat dag 1 upprepat var fjärde vecka (VCis).

Överlevnadsdata, mediantid till progression och responsfrekvens för två av studiens armar illustreras i följande tabell:

	TCis n = 408	VCis n = 404	Statistisk analys
Överlevnad (primär end-point): Medianöverlevnad (månader)	11,3	10,1	Hazard ratio: 1,222 [97,2% CI: 0,937; 1,342]* Skillnad i behandling: 5,4% [95% CI: -1,1; 12,0] Skillnad i behandling: 6,2% [95% CI: 0,2; 12,3]
1-års överlevnad (%)	46	41	
2-års överlevnad (%)	21	14	
Mediantid till progression (veckor):	22,0	23,0	Hazard ratio: 1,032 [95% CI: 0,876; 1,216]
Total responsfrekvens (%):	31,6	24,5	Skillnad i behandling: 7,1% [95% CI: 0,7; 13,5]

*: Korrigerad för multipeljämförelser och rättad för stratifieringsfaktorer (sjukdomsstadium och region för behandling) baserat på utvärderad patientpopulation.

Sekundära end-points inkluderade smärtförändring, global skattning av livskvalitet (QoL) genom EuroQoL-5D (EQ5D), Lung Cancer Symptom Scale (LCSS) och förändringar i Karnosky performance status. Resultat från dessa end-points stödde resultaten från analysen av den primära end-pointen.

För kombinationen docetaxel och karboplatin kunde varken jämförbar eller non-inferior effekt bevisas jämfört med referensbehandlingen kombination VCis.

Prostatacancer

Metastaserande kastrationsresistent prostatacancer

Säkerheten och effekten av docetaxel i kombination med prednison eller prednisolon hos patienter med metastaserande kastrationsresistent prostatacancer utvärderades i en randomiserad multicenter fas III studie (TAX327). Totalt 1006 patienter med KPS \geq 60 randomiserades till följande behandlingsgrupper:

- Docetaxel 75 mg/m² var tredje vecka i 10 cykler.
- Docetaxel 30 mg/m² varje vecka under de 5 första veckorna i en 6 veckors-cykel i 5 cykler.
- Mitoxantron 12 mg/m² var tredje vecka i 10 cykler.

Alla 3 kurer administrerades kontinuerligt i kombination med 5 mg prednison eller prednisolon två gånger dagligen.

Patienter som erhöll docetaxel var tredje vecka visade en signifikant längre total överlevnad jämfört med de som behandlades med mitoxantron. Ökningen i överlevnad som noterades i den veckovisa docetaxelarmen var inte statistiskt signifikant jämfört med mitoxantron-kontrollarmen. Endpoints för effekt för docetaxel-armarna jämfört med kontrollarmen sammanfattas i följande tabell:

<i>Endpoint</i>	<i>Docetaxel var tredje vecka</i>	<i>Docetaxel varje vecka</i>	<i>Mitoxantron var tredje vecka</i>
<i>Antalet patienter</i>	335	334	337
<i>Överlevnad i median (månader)</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-värde[†]*</i>	0,0094	0,3624	--
<i>Antalet patienter</i>	291	282	300
<i>PSA** svarsfrekvens (%)</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-värde*</i>	0,0005	< 0,0001	--
<i>Antalet patienter</i>	153	154	157
<i>Smärta svarsfrekvens (%)</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-värde*</i>	0,0107	0,0798	--
<i>Antalet patienter</i>	141	134	137
<i>Tumör svarsfrekvens (%)</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-värde*</i>	0,1112	0,5853	--

[†] Log rank test (stratifierad)

*Tröskel för statistisk signifikans = 0,0175

**PSA: prostataspecifikt antigen

Docetaxel varje vecka visade en något bättre säkerhetsprofil än docetaxel var 3:e vecka. Hos vissa patienter är det möjligt en fördel att dosera docetaxel varje vecka.

Inga statistiska skillnader observerades mellan behandlingsgrupperna med avseende på livskvalitet.

Metastaserande hormonkänslig prostatacancer

STAMPEDE-studien

Säkerheten och effekten av docetaxel som administrerats samtidigt med standardbehandling (ADT) till patienter med högrisk lokalt avancerad eller metastaserande hormonkänslig prostatacancer utvärderades i en randomiserad multicenter-flerarms-flerstegsstudie (MAMS) med en sömlös fas II/III-design (STAMPEDE - MRC PR08). Totalt 1776 manliga patienter tilldelades behandlingsarmarna av intresse:

- Standardbehandling + docetaxel 75 mg/m², administrerat var tredje vecka under sex behandlingscykler
- Endast standardbehandling

Docetaxelregimen administrerades kontinuerligt i kombination med prednison eller prednisolon 5 mg två gånger dagligen.

Bland de 1776 randomiserade patienterna hade 1086 (61%) metastaserad sjukdom, 362 randomiserades till docetaxel i kombination med standardbehandling, 724 fick endast standardbehandling.

Bland patienterna med metastaserande prostatacancer var medianöverlevnaden signifikant längre i docetaxel-behandlingsgrupperna än i gruppen med endast standardbehandling, med en 19 månader längre medianöverlevnad med tillägg av docetaxel till standardbehandling (HR = 0,76; 95 % CI = 0,62–0,92, p = 0,005).

Resultat i effekt för patienter med metastaserande prostatacancer i docetaxelarmen kontra kontrollarmen sammanfattas i följande tabell:

Resultat i effekt av docetaxel i kombination med prednison eller prednisolon och standardbehandling vid behandling av patienter med metastaserande hormonkänslig prostatacancer (STAMPEDE)

Endpoint	Docetaxel + standardbehandling	Endast standardbehandling
Antal patienter med metastaserande prostatacancer	362	724
Medianöverlevnad (månader)	62	43
95% CI	51-73	40-48
Justerad hazard ratio	0,76	
95% CI	(0,62–0,92)	
p-värde ^a	0,005	
Händelsefri överlevnad ^b		
Median (månader)	20,4	12
95% CI	16,8-25,2	9,6–12
Justerad hazard ratio	0,66	
95% CI	(0,57–0,76)	
p-värde ^a	< 0,001	

^ap-värde beräknat utifrån sannolikhetsförhållandetestet och justerat för alla stratifieringsfaktorer (utom centra och planerad hormonterapi) och stratifierat per försöksperiod

^bHändelsefri överlevnad: tid från randomisering till första evidens på minst ett av: biokemiskt fel (definierat som en ökning av PSA på 50% över inom-24-veckors-nivån och över 4 ng/ml som bekräftats genom omprovtagning eller behandling); progression antingen lokalt, i lymfkörtlar eller i avlägsna metastaser; skelettrelaterad händelse; eller död i prostatacancer.

CHAARTED-studien

Säkerheten och effekten av docetaxel som administrerades i början av androgen deprivationsterapi (ADT) till patienter med metastaserande hormonkänslig prostatacancer utvärderades i en randomiserad fas III-multicenterstudie (CHAARTED). Totalt 790 manliga patienter tilldelades två behandlingsgrupper.

- ADT + docetaxel 75 mg/m² i början av ADT, administreras var tredje vecka under sex behandlingscykler
- Enbart ADT

Den övergripande medianöverlevnaden var signifikant längre i docetaxel-behandlingsgruppen än i gruppen med enbart ADT, med en 13,6 månader längre medianöverlevnad med tillsats av docetaxel till ADT (riskförhållande (HR) = 0,61; 95% konfidensintervall (CI) = 0,47-0,80, p = 0,0003).

Resultat i effekt av docetaxelarmen kontra kontrollarmen sammanfattas i följande tabell:

Effekt av docetaxel och ADT vid behandling av patienter med metastaserande hormonkänslig prostatacancer (CHAARTED)

Endpoint	Docetaxel +ADT	Enbart ADT
Antal patienter	397	393
Medianöverlevnad (månader)		
Samtliga patienter	57,6	44,0
95% CI	49,1-72,8	34,4-49,1
Justerad hazard ratio	0,61	--
95% CI	(0,47-0,80)	--
p-värde ^a	0,0003	--

Endpoint	Docetaxel +ADT	Enbart ADT
Progressionsfri överlevnad		
Median (månader)	19,8	11,6
95% CI	16,7-22,8	10,8-14,3
Justerad hazard ratio	0,60	--
95% CI	0,51-0,72	--
p-värde*	P<0,0001	--
PSA-svar** efter 6 månader – N(%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p-värde ^a	<0,0001	--
PSA-svar** efter 12 månader – N(%)	110 (27,7)	66 (16,8)
p-värde ^a	<0,0001	--
Tid till kastrationsresistent cancer ^b		
Median (månader)	20,2	11,7
95% CI	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Justerad hazard ratio	0,61	--
95% CI	(0,51-0,72)	--
p-värde ^a	<0,0001	--
Tid till klinisk progression ^c		
Median (månader)	33,0	19,8
95% CI	(27,3-41,2)	(17,9-22,8)
Justerad hazard ratio	0,61	--
95% CI	(0,50-0,75)	--
p-värde ^a **	<0,0001	--

^aTid-till-händelsevariabler: Stratifierat log-rank-test.

Svarsfrekvensvariabler: Fishers Exakta test

*p-värde för beskrivande syfte.

** PSA-svar: Prostataspecifikt antigenrespons: PSA-nivå <0,2 ng/ml uppmätt under två på varandra följande mätningar med minst 4 veckors mellanrum.

^bTid till kastrationsresistent cancer = tid från randomisering till PSA-progression eller klinisk progression (det vill säga ökade symptomatiska benmetastaser, progression per svarsutvärderingskriterier i fasta tumörer (RECIST) kriterier eller klinisk försämring på grund av cancer enligt undersökarens bedömning), beroende på vilket som inträffade först.

^cTid till klinisk progression = tid från randomisering till klinisk progression (det vill säga ökade symptomatiska benmetastaser, progression per svarsutvärderingskriterier i fasta tumörer (RECIST) kriterier klinisk försämring på grund av cancer enligt undersökarens bedömning).

Magsäckscancer av adenocarcinomtyp

En multicenter, öppen, randomiserad studie genomfördes för att utvärdera säkerheten och effektiviteten av docetaxel för behandling av patienter med metastaserande adenocarcinom i ventrikeln, inklusive adenocarcinom i den gastroesofagala övergången, vilken inte behandlats med cytostatika för metastaserande sjukdom tidigare. Totalt behandlades 445 patienter med KPS > 70 med antingen docetaxel (T) (75 mg/m² dag 1) i kombination med cisplatin (C) (75 mg/m² dag 1) och 5-fluorouracil (F) (750 mg/m² per dag under 5 dagar) eller cisplatin (C) (100 mg/m² dag 1) och 5-fluorouracil (F) (1000 mg/m² per dag under 5 dagar). Behandlingscykelns längd var 3 veckor för TCF armen och 4 veckor för CF armen. Medianantalet cykler som administrerades per patient var 6 (med en spridning på 1-16) för TCF armen jämfört med 4 (med en spridning på 1-12) för CF armen. Tid till progression (TTP) var primär end-point. Risken för progression reducerades med 32,1% och associerades med en signifikant längre TTP (p = 0,0004) med fördel för TCF armen. Totalöverlevnaden var också signifikant längre (p = 0,0201) med fördel för TCF armen med en minskning av mortalitetsrisken med 22,7%. Effekt resultaten summeras i tabellen nedan:

Effekt av docetaxel vid behandling av patienter med magsäckscancer av adenocarcinomtyp

Endpoint	TCF n = 221	CF n = 224
Median TTP (månader) (95% CI)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Hazard ratio (95% CI) *p-värde	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	
Median överlevnad (månader) (95% CI)	9,2 (8,38-10,58)	8,6 (7,16-9,46)
2-års uppskattning (%)	18,4	8,8
Hazard ratio (95% CI) *p-värde	1,293 (1,041-1,606) 0,0201	
Total responsfrekvens (Komplett remission + partiell remission) (CR + PR) (%)	36,7	25,4
p-värde	0,0106	
Sjukdomsprogress (%)	16,7	25,9

*Icke-stratifierat logrank test

Subgruppsanalyser över ålder, kön och ras visade konsekvent fördel för TCF armen jämfört med CF armen.

En uppdaterad överlevnadsanalys som genomfördes med en median uppföljningstid på 41,6 månader visade inte längre någon statistisk signifikant skillnad, dock alltid med fördel för TCF regimen och visade att fördelen med TCF jämfört med CF tydligt kan observeras mellan 18-30 månaders uppföljning.

Resultatet av studier på livskvalitet och kliniska vinster indikerar generellt konsekvent förbättring i TCF armen. Patienter som behandlats med TCF behövde längre tid för att nå 5% definitiv försämring av global hälsostatus i QLQ-C30 frågeformuläret ($p = 0,0121$) och en längre tid till definitiv försämring av Karnofsky prestationsförmåga ($p = 0,0088$) jämfört med patienter som behandlats med CF.

Huvud- och halscancer

- Induktionsbehandling med cytostatika följt av radioterapi (TAX323)
Säkerheten och effekten av docetaxel vid induktionsbehandling av patienter med avancerad skivepitelcancer i huvud-halsregionen utvärderades i en fas III, multicenter, öppen, randomiserad studie (TAX323). I denna studie randomiserades 358 patienter med inoperabel lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud-halsregionen med WHO utförande status 0 eller 1 till en av de två behandlingsarmarna. Patienter i docetaxelarmen erhöll docetaxel (T) 75 mg/m² följt av cisplatin (P) 75 mg/m² följt av 5-fluorouracil (F) 750 mg/m² dagligen som en kontinuerlig infusion i 5 dagar. Denna regim administrerades var tredje vecka i 4 cykler varvid i alla fall minsta respons ($\geq 25\%$ reduktion i uppmätt tvådimensionell tumörstorlek) observerades efter 2 cykler. Vid slutet av cytostatikabehandling, med ett minsta intervall om 4 veckor och ett maximalt intervall om 7 veckor, erhöll patienter vars sjukdom inte progredierade, radioterapi (RT) enligt lokala behandlingsrekommendationer i 7 veckor. Patienter i den jämförande armen erhöll cisplatin (P) 100 mg/m² följt av 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m² dagligen i 5 dagar. Denna regim administrerades var tredje vecka i 4 cykler varvid i alla fall minsta respons ($\geq 25\%$ reduktion i uppmätt tvådimensionell tumörstorlek) observerades efter 2 cykler. Vid slutet av cytostatikabehandling, med ett minsta intervall om 4 veckor och ett maximalt intervall om 7 veckor, erhöll patienter vars sjukdom inte progredierade radioterapi (RT) enligt lokala behandlingsrekommendationer i 7 veckor (PF/RT). Lokalregionala behandlingar med strålning gavs antingen med konventionellt fraktioneringsmönster (1,8-2,0 Gy en gång dagligen, 5 dagar i veckan i en total dos av 66 till 70 Gy), eller i en accelererad/hyperfraktionerad strålningsregim (två gånger dagligen, med ett minimalt interfraktionsintervall på 6 timmar, 5 dagar i veckan). Totalt 70 Gy rekommenderades i accelererade regimer och 74 Gy för hyperfraktionerade behandlingsscheman. Kirurgiskt avlägsnande var tillåtet efter cytostatika, före eller efter radioterapi. Patienter i TPF behandlingsarmen erhöll antibiotika som profylax med 500 mg ciprofloxacin givet peroralt

två gånger dagligen i 10 dagar med början på dag 5 av varje cykel, eller motsvarande. Den primära endpointen, progressionsfri överlevnad (PFS), var signifikant längre i TPF behandlingsarmen jämfört med PF behandlingsarmen, $p = 0,0042$ (median PFS: 11,4 jämfört med 8,3 månader) med en total median uppföljningstid på 33,7 månader. Median total överlevnad var också signifikant längre i TPF behandlingsarmen jämfört med PF behandlingsarmen (median OS: 18,6 jämfört med 14,5 månader) med en 28% riskreduktion av mortalitet, $p = 0,0128$. Resultat på effekt presenteras i tabell nedan:

Effekt av docetaxel i induktionsbehandling av patienter med lokal inoperabel avancerad skivepitelcancer i huvud-halsregionen (intent-to-treat analys)

Endpoint	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Median progressionsfri överlevnad (månader) (95% CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Justerad hazard ratio (95% CI)	0,70 (0,55-0,89)	
*p-värde	0,0042	
Median överlevnad (månader) (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- värde	0,0128	
Bästa totalt svar på kemoterapi (%) (95% CI)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
***p- värde	0,006	
Bästa totalt svar på studiebehandling [kemoterapi +/- radioterapi] (%) (95% CI)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
***p- värde	0,006	
Median varaktighet på respons av kemoterapi ± radioterapi (månader) (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- värde	0,0457	

Hazard ratio mindre än 1 innebär fördel för docetaxel + cisplatin + 5-FU

*Cox-modell (justering för primärtumör, kliniskt stadium T och N samt PSWHO)

**Log-ranktest

***Chitvåtest

Livskvalitetsparametrar

Patienter som behandlades med TPF fick signifikant förbättrat globalt hälsoreultat jämfört med de som behandlats med PF ($p = 0,01$, enligt EORTC QLQ-C30 skalan).

Kliniska fördelsparametrar

Prestationsstatusskalan, för huvud och hals (PSS-HN) sub-skala designad att mäta språkförståelse, förmåga att äta offentligt, normalitet av diet, var signifikant till fördel för TPF jämfört med PF. Mediantid till första försämringen av WHO utförande status var signifikant längre i TPF behandlingsarmen jämfört med PF. Smärtintensitetsskalan förbättrades under behandling i båda grupperna vilket indikerar adekvat smärtbehandling.

- Induktionsbehandling med cytostatika följt av kemoradioterapi (TAX324)

Säkerheten och effekten av docetaxel vid induktionsbehandling av patienter med lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud-halsregionen utvärderades i en fas III, multicenter, öppen, randomiserad studie (TAX323). I denna studie randomiserades 501 patienter med lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud-halsregionen med WHO utförande status 0 eller 1 till en av de två behandlingsarmarna.

Studiepopulationen bestod av patienter med kirurgiskt icke resektabel sjukdom, patienter med låg sannolikhet att botas med kirurgi och patienter med möjlighet till organpreservation. Effekt- och säkerhetsutvärderingen inriktades endast på överlevnads endpoints och framgången med organbevarande togs inte upp formellt. Patienter i docetaxelarmen erhöll docetaxel (T) 75 mg/m² som intravenös infusion dag 1 följt av cisplatin (P) 100 mg/m² administrerat som en 30-minuters till 3-timmars intravenös infusion, följt av kontinuerlig intravenös infusion med 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m²/dag från dag 1 till dag 4. Cyklerna upprepades var tredje vecka i 3 cykler. Alla patienter vars sjukdom inte progredierade erhöll kemoradioterapi enligt protokollet (TPF/CRT). Patienter i den jämförande armen erhöll cisplatin (P) 100 mg/m² som en 30-minuters till 3-timmars intravenös infusion dag 1 följt av den kontinuerliga intravenösa infusionen med 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m²/dag från dag 1 till dag 5. Cyklerna upprepades var tredje vecka i 3 cykler. Alla patienter som inte hade progressiv sjukdom erhöll kemoradioterapi enligt protokollet (TPF/CRT).

Patienter i båda behandlingsarmarna erhöll kemoradioterapi i 7 veckor efter induktionscytostatikabehandling med minsta intervall på 3 veckor och inte senare än 8 veckor efter start av den senaste cykeln (dag 22 till dag 56 av senaste cykeln). Under radioterapi gavs carboplatin (AUC 1,5) varje vecka som en 1-timmars intravenös infusion, maximalt 7 doser. Strålning gavs med en fraktion dagligen (2 Gy en gång dagligen, 5 dagar i veckan i 7 veckor i en total dos av 70-72 Gy). Kirurgi i det primära sjukdomsområdet och/eller hals kan övervägas när som helst efter avslutad kemoradioterapi. Alla patienter i docetaxelarmen av studien erhöll antibiotika som profylax. Den primära effekt endpointen i denna studie, total överlevnad, var signifikant längre (log-rank test, $p = 0,0058$) med docetaxelregimen jämfört med PF (median OS: 70,6 jämfört med 30,1 månader), med en 30% riskreduktion av mortalitet jämfört med PF (hazard ratio (HR) = 0,70, 95% konfidensintervall (CI) = 0,54-0,90) med en total median follow up tid på 41,9 månader. Sekundär endpoint, PFS, visade en 29% riskreduktion av progression eller död och en 22 månaders förbättring i median PFS (35,5 månader för TPF och 13,1 för PF). Detta var också statistiskt signifikant med en HR på 0,71; 95% CI 0,56-0,90; log-rank test $p = 0,004$. Resultat av effekt presenteras i tabell nedan:

Effekt av docetaxel i induktionsbehandling av patienter med lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud-halsregionen (intent-to-treat analys)

Endpoint	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Median total överlevnad (månader) (95% CI)	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
Hazard ratio: (95% CI) *p-värde	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Median PFS (månader) (95% CI)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6 - 20,2)
Hazard ratio: (95% CI) **p-värde	0,71 (0,56 – 0,90) 0,004	
Bästa totalt svar (CR + PR) på kemoterapi (%) (95% CI) ***p-värde	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
	0,070	
Bästa totalt svar (CR + PR) på studiebehandling [kemoterapi +/- radioterapi] (%) (95% CI) ***p-värde	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
	0,209	

Hazard ratio mindre än 1 innebär fördel docetaxel + cisplatin + fluorouracil

*ojusterat log-rank test

**ojusterat log-rank test, inte justerat för multipla jämförelser

***Chitvåtest, inte justerat för multipla jämförelser

NA-ej relevant

Pediatrisk population

Den Europeiska läkemedelsmyndigheten har bortsett från kravet att insända resultat från studier med Taxotere hos alla undergrupper av barn vid bröstcancer, icke-småcellig lungcancer, prostatacancer, magsäckscancer och huvud-halscancer som inte inkluderar typ II och III lågt differentierad nasofaryngeal cancer (se avsnitt 4.2 för information om användning hos barn).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Docetaxels farmakokinetik har utvärderats i fas-I-studier på cancerpatienter efter tillförsel av 20-115 mg/m². Den farmakokinetiska profilen för docetaxel är oberoende av dos och kan beskrivas med en farmakokinetisk tre-kompartiment modell med halveringstider för α -, β - och γ - (terminala) fasen på 4 minuter, 36 minuter respektive mellan 11,1 timmar och 17,5 timmar vid mätning under upp till 24 timmar. I en ytterligare studie som bedömde farmakokinetiken för docetaxel på patienter vid liknande doser (75–100 mg/m²) men över ett längre tidsintervall (över 22 dagar) sågs en längre genomsnittlig terminal eliminationshalveringstid på mellan 91 och 120 timmar. Den sena fasen beror delvis på en relativt långsam återdistribution av docetaxel från perifera kompartment.

Distribution

Efter administrering av en dos av 100 mg/m² under en en-timmes infusion erhöles en maximal plasmakoncentration av 3,7 µg/ml med ett motsvarande AUC-värde på 4,6 h.µg/ml. Medelvärden för totalkroppsclearance och för distributionsvolym vid steady state var 21 liter/timme/m² respektive

113 liter. Variabiliteten mellan patienter avseende total kropps clearance var ca 50%. Docetaxels proteinbindningsgrad är mer än 95%.

Elimination

En studie med ¹⁴C-märkt docetaxel har genomförts på tre cancerpatienter. Docetaxel eliminerades både i urin och i faeces efter cytokrom P450-medierad oxidativ metabolism av tert-butyl-estergruppen. Inom sju dagar utsöndras via urin och via faeces ca 6% respektive ca 75% av den administrerade radioaktiviteten. Ca 80% av radioaktiviteten som återfinns i faeces utsöndras under de första 48 timmarna i form av en huvudmetabolit samt tre andra metaboliter och mycket små mängder av oförändrat läkemedel. Metaboliterna är inaktiva.

Särskilda patientgrupper

Ålder och kön

En populationsfarmakokinetisk analys har genomförts med docetaxel på 577 patienter. De farmakokinetiska parametrarna som kunde beräknas med hjälp av modellen låg mycket nära de värden som erhållits från fas-I-studier. Docetaxels farmakokinetik ändras inte av patientens ålder eller kön.

Nedsatt leverfunktion

Hos ett litet antal patienter (n = 23) med klinisk-kemiska data som pekar på lätt till måttlig leverfunktionsnedsättning (ASAT, ALAT \geq 1,5 gånger övre normalvärdesgränsen associerat med alkaliska fosfataser \geq 2,5 gånger övre normalvärdesgränsen), var totalclearance sänkt med i medeltal 27% (se avsnitt 4.2).

Vätskeretention

Docetaxel clearance var inte förändrat hos patienter med mild till måttlig vätskeretention. Inga data finns tillgängliga för patienter med svår vätskeretention.

Kombinationsbehandling

Doxorubicin

Docetaxel påverkar inte clearance av doxorubicin och plasmanivåerna av doxorubicinol (en doxorubicinmetabolit) när preparaten ges i kombination. Farmakokinetiken för docetaxel, doxorubicin och cyklofosamid påverkades inte vid samtidig administrering.

Capecitabin

Fas I studier för utvärdering av effekten av capecitabin på docetaxels farmakokinetik eller omvänt visade ingen effekt av capecitabin på docetaxels farmakokinetik (C_{max} och AUC) och ingen effekt av docetaxel på capecitabins huvudmetabolit 5-DFURs farmakokinetik.

Cisplatin

Clearance av docetaxel vid kombinationsbehandling med cisplatin liknade den clearance som observerats vid monoterapi. Den farmakokinetiska profilen för cisplatin vid administration strax efter docetaxel infusion liknade den profil som observerats med cisplatin i monoterapi.

Cisplatin och 5-fluorouracil

Den kombinerade administrationen av docetaxel, cisplatin och 5-fluorouracil hos 12 patienter med solida tumörer påverkade inte farmakokinetiken för varje enskilt läkemedel.

Prednison och dexametason

Effekten av prednison på docetaxels farmakokinetik vid samtidig standardpremedicinering med dexametason har studerats hos 42 patienter.

Prednison

Ingen effekt av prednison har observerats på docetaxels farmakokinetik.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Karcinogeniciteten hos docetaxel har inte studerats.

Docetaxel har visat sig vara genotoxisk genom en aneugen mekanism *in vitro* i mikrokärntest och i kromosomaberrationstest i CHO-K1-celler och *in vivo* i mikrokärntest på mus men uppvisar inte mutagenicitet i Ames test eller i CHO/HGPRT genmutationsassay. Resultaten överensstämmer med den farmakologiska aktiviteten hos docetaxel.

Biverkningar på testis observerade vid toxicitetsstudier på gnagare antyder att docetaxel kan skada fertiliteten hos män.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Polysorbat 80
Etanol, vattenfri
Citronsyra

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska
3 år

Efter öppnandet av injektionsflaskan

Varje injektionsflaska är för engångsbruk och ska användas omedelbart efter öppnandet. Om den inte används på en gång är förvaringstid och förvaringsförhållanden användarens ansvar.

När man tillsatt det i infusionspåsen

Ur en mikrobiologisk synvinkel måste beredning/spädning ske under kontrollerade och aseptiska förhållanden och läkemedlet ska användas omedelbart. Om det inte används på en gång är förvaringstid och förvaringsförhållanden användarens ansvar.

När det enligt rekommendationen är tillsatt i infusionspåsen är docetaxel infusionslösning stabil under 6 timmar om det förvaras vid högst 25°C. Det bör användas inom 6 timmar (inklusive en timmes infusionstid).

Dessutom har fysikalisk och kemisk stabilitet under användning, för infusion beredd enligt rekommendation, visats i påsar (ej PVC) upp till 48 timmar vid förvaring mellan 2-8 °C.

Docetaxel infusionslösning är övermättad och kan därför kristalliseras över tiden. Om kristaller uppträder ska lösningen inte längre användas och ska kasseras.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst +25°C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt

För förvaringsanvisningar för utspädd produkt, se avsnitt 6.3

6.5 Förpackningstyp och innehåll

7 ml genomskinlig injektionsflaska av typ 1 glas med en cerisfärgad aluminiumförslutning och en cerisfärgad plast «flip-off»-kapsyl innehållande 4 ml av koncentratet.

Varje kartong innehåller en injektionsflaska.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

TAXOTERE är ett cytotoxiskt läkemedel mot cancer och liksom för andra potentiellt toxiska föreningar skall försiktighet iakttas när TAXOTERE-lösningar bereds och hanteras. Användning av handskar rekommenderas.

Om TAXOTERE infusionskoncentrat eller infusionslösning kommer i kontakt med huden, tvätta omedelbart noggrant med tvål och vatten. Om TAXOTERE infusionskoncentrat eller infusionslösning kommer i kontakt med slemhinnor, skölj omedelbart och noggrant med rikliga mängder vatten.

Förberedelse för intravenös administrering

Förberedelse av infusionslösningen

ANVÄND INTE andra läkemedel som innehåller docetaxel bestående av 2 injektionsflaskor (koncentrat och spädningsvätska) med detta läkemedel (TAXOTERE 80 mg/4 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning vilket endast innehåller 1 injektionsflaska).

TAXOTERE 80 mg/4 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning kräver INGEN föregående spädning med spädningsvätska och är klart att tillsätta till infusionslösningen.

Varje injektionsflaska är för engångsbruk och bör användas omgående.

Om injektionsflaskorna förvarats i kylskåp, tag ut det antal kartonger med TAXOTERE koncentrat till infusionsvätska som behövs ur kylskåpet och låt stå i en temperatur vid högst 25°C i 5 minuter. Mer än en flaska med TAXOTERE koncentrat till infusionsvätska, lösning kan behövas för att få ut önskad dos för en patient. Drag aseptiskt upp den mängd som behövs från Taxotere koncentrat till infusionsvätska, lösning med en graderad spruta med en 21G nål fastsatt.

I TAXOTERE 80 mg/4 ml injektionsflaska är koncentrationen av docetaxel 20 mg/ml.

Den volym koncentrat till infusionsvätska som behövs injiceras som en engångsinjektion i en 250 ml infusionspåse eller flaska innehållande antingen 5%-ig glukoslösning eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) infusionsvätska, lösning.

Om en större dos än 190 mg docetaxel krävs används en större volym infusionsvätska så att en koncentration av 0,74 mg/ml docetaxel inte överskrids.

Blanda infusionslösningen genom att rotera infusionspåsen eller flaskan för hand.

Infusionslösningen i infusionspåsen skall användas inom 6 timmar vid temperatur vid högst 25°C inkluderat en timmes infusionstid hos patienten.

Liksom med alla parenterala produkter skall TAXOTERE infusionslösning inspekteras visuellt innan de används. Lösningar som innehåller fällning skall kasseras.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/95/002/004

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 27 november 1995

Datum för förnyat godkännande: 24 januari 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄKEMEDELTS NAMN

TAXOTERE 160 mg/8 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml koncentrat innehåller 20 mg docetaxel (som trihydrat).

En injektionsflaska med 8 ml koncentrat innehåller 160 mg docetaxel.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje injektionsflaska av koncentratet innehåller 4 ml vattenfri etanol (3,16 g).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Koncentratet är en blekt gul till gulbrun lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Bröstcancer

TAXOTERE i kombination med doxorubicin och cyklofosamid är indicerat för adjuvant behandling av patienter med:

- operabel nodpositiv bröstcancer.
- operabel nodnegativ bröstcancer

För patienter med operabel nodnegativ bröstcancer, ska adjuvant behandling begränsas till de patienter som enl. internationellt etablerade kriterier bedöms som lämpliga att erhålla kemoterapi för primär behandling av tidig bröstcancer (se avsnitt 5.1).

TAXOTERE i kombination med doxorubicin är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer som tidigare inte behandlats med cytostatika för denna sjukdom.

TAXOTERE monoterapi är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer efter svikt på tidigare cytostatikabehandling. Cytostatikabehandlingen bör ha inkluderat ett antracyklin eller ett alkylterande medel.

TAXOTERE i kombination med trastuzumab är indicerat för behandling av patienter med metastaserad bröstcancer vilkas tumörer överuttrycker HER2 och som inte tidigare fått kemoterapi mot metastaserad sjukdom.

TAXOTERE i kombination med capecitabin är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer efter svikt på cytostatikabehandling. Tidigare terapi bör ha inkluderat ett antracyklinpreparat.

Icke-småcellig lungcancer

TAXOTERE är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer, efter behandlingssvikt på tidigare kemoterapi.

TAXOTERE i kombination med cisplatin är indicerat för behandling av patienter med icke resektabel, lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer som tidigare ej behandlats med cytostatika för denna sjukdom.

Prostatacancer

TAXOTERE i kombination med prednison eller prednisolon är indicerat för behandling av patienter med metastaserande kastrationsresistent prostatacancer.

TAXOTERE i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT), med eller utan prednison eller prednisolon, är indicerat för behandling av patienter med metastaserande hormonkänslig prostatacancer.

Magsäckscancer av adenocarcinomtyp

TAXOTERE i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil är indicerat för behandling av patienter med metastaserande adenocarcinom i ventrikeln, inklusive adenocarcinom i den gastroesofagala övergången, vilken inte behandlats med cytostatika för metastaserande sjukdom tidigare.

Huvud- och halscancer

TAXOTERE i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil är indicerat för induktionsbehandling av patienter med lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud- halsregionen.

4.2 Dosering och administreringsätt

Användningen av docetaxel bör begränsas till enheter specialiserade på behandling med cytostatika och bör endast administreras under överinseende av legitimerad läkare med särskild erfarenhet av kemoterapi hos cancerpatienter (se avsnitt 6.6).

Dosering

För bröstcancer, icke-småcellig lung-, magsäcks-, och huvud- halscancer, kan premedicinering i form av en peroral kortikosteroid, såsom dexametason 16 mg per dag (t ex 8 mg två gånger dagligen) i 3 dagar med början en dag före administrering av docetaxel användas om ej kontraindicerat (se avsnitt 4.4).

För metastaserande kastrationsresistent prostatacancer, är den rekommenderade premedicineringen, vid samtidig administrering av prednison eller prednisolon, 8 mg peroralt dexametason 12 timmar, 3 timmar och 1 timme före infusionen av docetaxel (se avsnitt 4.4).

För metastaserande hormonkänslig prostatacancer, är den rekommenderade premedicineringen, oavsett samtidig administrering av prednison eller prednisolon, 8 mg peroral dexametason 12 timmar, 3 timmar och 1 timme före infusionen av docetaxel (se avsnitt 4.4).

G-CSF kan ges profylaktiskt för att minska risken för hematologiska toxiciteter.

Docetaxel ges som infusion under en timme var tredje vecka.

Bröstcancer

För adjuvant behandling av operabel nodpositiv och nodnegativ bröstcancer är den rekommenderade dosen av docetaxel 75 mg/m² administrerat 1 timme efter doxorubicin 50 mg/m² och cyklofosamid 500 mg/m² var tredje vecka i 6 cykler (TAC regim) (se Dosjustering under behandling).

För behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer är den rekommenderade dosen av docetaxel monoterapi 100 mg/m². I första linjens behandling ges 75 mg/m² docetaxel i kombination med doxorubicin (50 mg/m²).

I kombination med trastuzumab är den rekommenderade dosen av docetaxel 100 mg/m² var tredje vecka, med trastuzumab som administreras varje vecka. I den pivotala studien gavs den första infusionen av docetaxel dagen efter den första dosen av trastuzumab. De följande doserna av docetaxel gavs omedelbart efter slutförd infusion av trastuzumab, om den förgående dosen av trastuzumab tolererades väl. För dosering och administrering av trastuzumab, se produktresumén.

I kombination med capecitabin är den rekommenderade dosen av docetaxel 75 mg/m² var tredje vecka, kombinerat med capecitabin i dosen 1250 mg/m² två gånger dagligen (inom 30 minuter efter måltid) i två veckor följt av en veckas viloperiod. För beräkning av capecitabin dos baserad på kroppsytta, se produktresumé för capecitabin.

Icke-småcellig lungcancer

För patienter som tidigare ej fått kemoterapi och behandlas mot icke-småcellig lungcancer är den rekommenderade doseringen 75 mg/m² docetaxel omedelbart följt av 75 mg/m² cisplatin under 30-60 minuter. Vid behandling efter svikt på tidigare platinabaserad kemoterapi är den rekommenderade dosen 75 mg/m² som monoterapi.

Prostatacancer

Metastaserande kastrationsresistent prostatacancer

Den rekommenderade dosen är 75 mg/m² docetaxel. Administrering av 5 mg prednison eller prednisolon peroralt två gånger dagligen sker fortlöpande (se avsnitt 5.1).

Metastaserande hormonkänslig prostatacancer

Den rekommenderade dosen är 75 mg/m² docetaxel var tredje vecka i sex behandlingsomgångar. Administrering av 5 mg prednison eller prednisolon peroralt två gånger dagligen kan ske fortlöpande.

Magsäckscancer av adenocarcinomtyp

Den rekommenderade dosen är 75 mg/m² docetaxel givet som en en-timmes infusion, följt av cisplatin 75 mg/m², som en 1-3 timmars infusion (båda endast dag 1) följt av 5-fluorouracil 750 mg/m² dagligen givet som en 24-timmars kontinuerlig infusion under 5 dagar som startar efter cisplatin infusionen. Behandlingen upprepas var tredje vecka. Patienter måste premedicineras med antiemetika och lämplig hydrering före cisplatin infusion. G-CSF bör ges profylaktiskt för att minska risken för hematologisk toxicitet (se även Dosjustering under behandling).

Huvud- och halscancer

Patienter måste premedicineras med antiemetika och lämplig hydrering (före och efter administrering av cisplatin). G-CSF bör ges profylaktiskt för att minska risken för hematologisk toxicitet. Antibiotika gavs profylaktiskt till alla patienter i docetaxel-armen i TAX 323 och TAX 324 studierna.

- Induktionsbehandling med cytostatika följt av radioterapi (TAX 323)
Vid induktionsbehandling av inoperabel lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud- och halsregionen, rekommenderas dosen 75 mg/m² docetaxel givet som en en-timmes infusion, följt av cisplatin 75 mg/m², som en en-timmes infusion dag ett, följt av 5-fluorouracil 750 mg/m² givet som en kontinuerlig infusion under 5 dagar. Denna behandlingsregim administreras var 3:e vecka i 4 cykler. Efter behandling med cytostatika bör patienterna behandlas med radioterapi.
- Induktionsbehandling med cytostatika följt av kemoradioterapi (TAX 324)
Vid induktionsbehandling av lokalt avancerad (icke resektabel, låg sannolikhet för kirurgisk bot, organsparande syfte) skivepitelcancer i huvud- och halsregionen, rekommenderas dosen

75 mg/m² docetaxel givet som en en-timmes infusion, följt av cisplatin 100 mg/m², som en 30-minuters till 3-timmars infusion dag ett, följt av 5-fluorouracil 1000 mg/m² givet som en kontinuerlig infusion från dag 1 till dag 4. Denna behandlingsregim administreras var 3:e vecka i 3 cykler. Efter behandling med cytostatika bör patienterna behandlas med kemoradioterapi.

För dosjusteringar av cisplatin och 5-fluorouracil, se motsvarande produktresuméer.

Dosjustering under behandling

Allmänt

Docetaxel skall ges när antalet neutrofila granulocyter är $\geq 1,5 \times 10^9/l$.

Reducerad dos skall ges till patienter som får febril neutropeni, neutrofila granulocyter $< 0,5 \times 10^9/l$ i mer än en vecka, svåra eller kumulativa hudreaktioner eller svår perifer neutropati under docetaxel-behandling. Dosen skall då reduceras från 100 mg/m² till 75 mg/m² och/eller från 75 till 60 mg/m².

Om patienten fortsätter att visa dessa reaktioner vid 60 mg/m² skall behandlingen avbrytas.

Adjuvant behandling för bröstcancer

Primär G-CSF profylax bör övervägas till patienter som får adjuvant behandling med docetaxel, doxorubicin och cyklofosamid (TAC) för bröstcancer. För patienter med febril neutropeni och/eller neutropena infektioner, bör en dosreduktion av docetaxel göras till 60 mg/m² för alla påföljande cykler (se avsnitten 4.4 och 4.8). För patienter med stomatit grad 3 eller 4, bör en dosreduktion av docetaxel göras till 60 mg/m².

I kombination med cisplatin

För patienter som initialt får dosen 75 mg/m² docetaxel i kombination med cisplatin och som efter föregående behandling uppvisat trombocytnadir $< 25 \times 10^9/l$ eller hos patienter som får febril neutropeni eller hos patienter med allvarliga icke hematologiska biverkningar skall docetaxeldosen i påföljande cykler reduceras till 65 mg/m². För dosjustering för cisplatin se produktresumé för cisplatin.

I kombination med capecitabin

- För dosjustering av capecitabin, se produktresumé för capecitabin.
- När patienten första gången utvecklar grad 2 toxicitet som består när det är dags för nästa docetaxel/capecitabin behandling, skjut upp behandlingen tills biverkningarna har avtagit till grad 0-1, fortsätt sedan med 100% av den ursprungliga dosen.
- När patienten andra gången utvecklar grad 2 toxicitet eller första gången utvecklar grad 3 toxicitet vid något tillfälle under behandlingscykeln, skjut upp behandlingen tills biverkningarna har avtagit till grad 0-1, återuppta sedan behandlingen med docetaxel i dosen 55 mg/m².
- Vid påföljande utveckling av toxicitet eller utveckling av grad 4 toxicitet, avbryt docetaxel doseringen.

För dosändringar av trastuzumab, se produktresumé för trastuzumab.

I kombination med cisplatin och 5-fluorouracil

Om en episod av febril neutropeni, långdragen neutropeni eller neutropen infektion inträffar trots G-CSF behandling, bör docetaxeldosen reduceras från 75 till 60 mg/m². Vid upprepade episoder av komplicerad neutropeni, bör docetaxeldosen reduceras från 60 till 45 mg/m². Vid trombocytopeni av grad 4 bör docetaxeldosen reduceras från 75 till 60 mg/m². Patienter bör inte behandlas igen med upprepade cykler av docetaxel förrän neutrofiler återhämtat sig till en nivå $> 1\,500$ celler/mm³ och trombocyter återhämtat sig till en nivå $> 100\,000$ celler/mm³. Avsluta behandlingen om dessa toxiciteter blir långvariga. (Se avsnitt 4.4).

Rekommenderad dosjustering för toxicitet hos patienter som behandlas med docetaxel i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil (5-FU):

Toxicitet	Dosjustering
Diarré grad 3	Första episoden: reducera 5-FU med 20%. Andra episoden: reducera docetaxel dosen med 20%.
Diarré grad 4	Första episoden: reducera docetaxel och 5-FU med 20%. Andra episoden: avbryt behandlingen.
Stomatit/mukosit grad 3	Första episoden: reducera 5-FU med 20%. Andra episoden: avsluta endast 5-FU, vid alla upprepade cykler. Tredje episoden: reducera docetaxel dosen med 20%.
Stomatit/mukosit grad 4	Första episoden: avsluta endast 5-FU, vid alla upprepade cykler. Andra episoden: reducera docetaxel dosen med 20%.

För dosändringar av cisplatin och 5-fluorouracil, se motsvarande produktresuméer.

I de huvudsakliga kliniska prövningarna på patienter med lokalt avancerad skivepitelcancer i huvudhalsregionen och som fick komplicerad neutropeni (inklusive förlängd neutropeni, febril neutropeni eller infektion), rekommenderades G-CSF som profylaktisk behandling (t ex dag 6-15) i alla påföljande cykler.

Särskilda patientgrupper:

Patienter med nedsatt leverfunktion

Baserat på farmakokinetiska data med docetaxel 100 mg/m² som monoterapi, är den rekommenderade dosen av docetaxel 75 mg/m² till patienter med både förhöjda transaminaser (ALAT och/eller ASAT) mer än 1,5 gånger den övre normalvärdesgränsen (ULN) och alkaliska fosfataser (ALP) högre än 2,5 gånger övre normalvärdesgränsen (se avsnitt 4.4 och 5.2). Till patienter med serumbilirubin högre än övre normalvärdesgränsen och/eller ALAT och ASAT-värden på mer än 3,5 gånger den övre normalvärdesgränsen samtidigt med alkaliska fosfataser högre än 6 gånger den övre normalvärdesgränsen, kan ingen rekommendation angående dosreduktion ges och docetaxel bör ej användas om inte strikt indikation föreligger.

I kombination med cisplatin och 5-fluorouracil vid behandling av adenocarcinom i ventrikeln exkluderade den kliniska prövningen patienter med ALAT och/eller ASAT > 1,5 x ULN i association med alkaliska fosfataser > 2,5 x ULN, och bilirubin > 1 x ULN; För dessa patienter rekommenderas ingen dosreduktion och docetaxel skall endast användas på strikt indikation. Inga data finns tillgängliga för patienter med nedsatt leverfunktion som behandlats med docetaxel i kombination, vid de övriga indikationerna.

Pediatrisk population

Säkerheten och effekten av Taxotere vid nasofaryngeal cancer hos barn i åldrarna 1 månad upp till 18 år har ännu inte fastställts. Det är inte relevant att använda Taxotere till barn för indikationerna bröstcancer, icke-småcellig lungcancer, prostatacancer, magsäckscancer och huvud-halscancer som inte inkluderar typ II och III lågt differentierad nasofaryngeal cancer.

Äldre

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys föreligger inga särskilda rekommendationer för behandling av äldre.

I kombination med capecitabin rekommenderas en reduktion av startdosen av capecitabin till 75% av beräknad fulldos hos patienter som är 60 år eller äldre (se produktresumé för capecitabin).

Administreringssätt

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Patienter med antal neutrofila granulocyter < 1,5 x 10⁹/l.

Patienter med grav leverinsufficiens (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Kontraindikationer för andra läkemedel ska beaktas då dessa läkemedel kombineras med docetaxel.

4.4 Varningar och försiktighet

För bröstcancer och icke-småcellig lungcancer kan premedicinering i form av en peroral kortikosteroid såsom dexametason 16 mg per dag (t.ex. 8 mg två gånger dagligen) i 3 dagar med början en dag före administrering av docetaxel, om ej kontraindicerat, minska incidensen och svårighetsgraden av vätskeretention liksom svårighetsgraden av överkänslighetsreaktioner. För prostatacancer är premedicineringen dexametason 8 mg peroralt 12 timmar, 3 timmar och 1 timme före infusion med docetaxel (se avsnitt 4.2).

Hematologi

Neutropeni är den vanligast förekommande biverkan av docetaxel. Nadir för neutrofiler inträffar efter en mediantid på 7 dagar, men detta intervall kan vara kortare hos patienter som tidigare erhållit tung behandling. Täta kontroller av fullständigt blodstatus bör göras på alla patienter som behandlas med docetaxel. Ny behandlingskur skall ges när antalet neutrofila granulocyter återgått till en nivå $\geq 1,5 \times 10^9/l$. (Se avsnitt 4.2).

Hos patienter med uttalad neutropeni ($< 0,5 \times 10^9/l$ under 7 dagar eller mer) under docetaxel-behandling rekommenderas att dosen reduceras under påföljande cykler eller att lämpliga symptomatiska åtgärder vidtas (se avsnitt 4.2).

Hos patienter som behandlats med docetaxel i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil (TCF), har febril neutropeni och neutropen infektion inträffat mer sällan då patienterna erhållit profylaktisk G-CSF. Patienter som behandlas med TCF bör erhålla profylaktisk G-CSF för att minska risken för komplicerad neutropeni (febril neutropeni, förlängd neutropeni eller neutropen infektion). Patienter som erhåller TCF bör övervakas noga, (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Hos patienter som behandlades med docetaxel i kombination med doxorubicin och cyklofosamid (TAC), inträffade febril neutropeni och neutropena infektioner i lägre grad, om patienterna erhöll primär G-CSF profylax. Primär G-CSF profylax bör övervägas till patienter som får adjuvant behandling med TAC för bröstcancer, för att på så sätt minska risken för komplicerad neutropeni (febril neutropeni, förlängd neutropeni eller neutropen infektion). Patienter som erhåller TAC bör övervakas noga (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Gastrointestinala reaktioner

Försiktighet rekommenderas för patienter med neutropeni, vilka särskilt riskerar att utveckla gastrointestinala komplikationer. Även om majoriteten av fallen inträffade under den första eller andra behandlingscykeln i en docetaxelinhållande behandlingsregim kunde enterokolit utvecklas när som helst och leda till döden redan på insättningsdagen. Patienterna ska noggrant övervakas avseende tidiga manifestationer av allvarlig gastrointestinal toxicitet (se avsnitt 4.2, 4.4 Hematologi och 4.8).

Överkänslighet

Patienter bör övervakas noga avseende överkänslighetsreaktioner, särskilt under den första och andra infusionen. Överkänslighetsreaktioner kan inträffa inom några minuter efter att infusionen av docetaxel påbörjats. Därför bör utrustning för att behandla hypotoni och bronkospasm finnas tillgänglig. Milda överkänslighetsreaktioner såsom rodnad eller lokala hudreaktioner, kräver ej att behandlingen avbryts. Om däremot svåra reaktioner uppträder, såsom svår hypotoni, bronkospasm eller generaliserat utslag/erytem, måste behandlingen med docetaxel avbrytas omedelbart och adekvat terapi inledas. Patienter som har utvecklat svåra överkänslighetsreaktioner bör ej på nytt få docetaxel.

Patienter som tidigare har haft en överkänslighetsreaktion mot paklitaxel kan vara i riskzonen för att utveckla överkänslighetsreaktion mot docetaxel, inklusive en mer allvarlig överkänslighetsreaktion. Dessa patienter bör noggrant övervakas vid initiering av docetaxelbehandling

Hud

Lokal hudrodnad på extremiteterna (handflata och fotsula) med ödem följt av avfjällning av huden har observerats. Svåra symptom, såsom hudutslag följt av avfjällning av huden, vilka lett till uppehåll eller avbrott av docetaxelbehandlingen har rapporterats (se avsnitt 4.2).

Allvarliga hudbiverkningar (SCAR) såsom Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) har rapporterats vid docetaxelbehandling. Patienter ska informeras om tecken och symptom på allvarliga hudmanifestationer och noga övervakas. Om tecken och symptom som tyder på dessa reaktioner uppträder bör utsättning av docetaxel övervägas.

Vätskeretention

Patienter med svår vätskeretention såsom pleurautgjutning, perikardiell utgjutning och ascites bör övervakas noga.

Andningspåverkan

Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), interstitiell pneumoni/pneumonit, interstitiell lungsjukdom, lungfibros och respiratorisk svikt har rapporterats och kan associeras med dödlig utgång. Fall med strålningspneumonit har rapporterats hos patienter som fått samtidig radioterapi.

Om nya eller förvärrade pulmonella symptom utvecklas, bör patienter övervakas noga, utredas snabbt och behandlas på lämpligt sätt. Docetaxelterapin rekommenderas att avbrytas tills diagnos ställts. Tidig användning av stödjande vårdåtgärder kan bidra till att förbättra tillståndet. Nyttan med att återuppta behandling med docetaxel måste noga utvärderas.

Patienter med leverinsufficiens

Patienter som behandlas med docetaxel vid en dos av 100 mg/m² som monoterapi och som har transaminaser (ALAT och/eller ASAT) högre än 1,5 gånger den övre normalvärdesgränsen samtidigt med alkaliska fosfataser på mer än 2,5 gånger den övre normalvärdesgränsen, löper högre risk att utveckla svåra biverkningar såsom »toxic deaths» inkluderande sepsis och gastrointestinal blödning vilken kan vara livshotande, febril neutropeni, infektioner, trombocytopeni, stomatit och asteni. Därför är den rekommenderade dosen av docetaxel till patienter med förhöjda levervärden 75 mg/m² och leverfunktionstester bör göras innan behandlingen påbörjas och före varje cykel (se avsnitt 4.2). Till patienter med serumbilirubin högre än normalvärdesgränsen och/eller ASAT/ALAT-värden på mer än 3,5 gånger den övre normalvärdesgränsen som samtidigt har alkaliska fosfataser högre än 6 gånger övre normalvärdesgränsen, kan ingen rekommendation angående dosreduktion ges och docetaxel bör ej användas om inte strikt indikation föreligger.

I den pivotala kliniska prövningen där man kombinerade cisplatin och 5-fluorouracil för behandling av patienter med adenocarcinom i magsäcken, exkluderades patienter med ALAT och/eller ASAT > 1,5 x ULN i kombination med alkaliska fosfataser > 2,5 x ULN, och bilirubin > 1 x ULN; För dessa patienter, kan ingen dosreduktion rekommenderas och docetaxel bör endast användas om strikt indikation föreligger. Inga data finns tillgängliga för patienter med nedsatt leverfunktion som behandlats med docetaxel i kombination, vid de övriga indikationerna.

Patienter med njurinsufficiens

Inga data finns tillgängliga för patienter med gravt nedsatt njurfunktion som behandlats med docetaxel.

Centrala nervsystemet

Utveckling av svår perifer neurotoxicitet kräver dosreduktion (se avsnitt 4.2).

Hjärttoxicitet

Hjärtsvikt har observerats hos patienter som behandlats med docetaxel i kombination med trastuzumab, speciellt efter antracyklinnehållande (doxorubicin eller epirubicin) kemoterapi. Den kan vara måttlig till allvarlig och har varit förenad med dödsfall (se avsnitt 4.8).

Alla patienter som bedöms lämpliga för behandling med docetaxel i kombination med trastuzumab ska genomgå initial hjärtundersökning. Hjärtfunktionen bör kontrolleras ytterligare under behandling (t ex var tredje månad) för att underlätta identifieringen av patienter som utvecklar hjärtsvikt. För mer detaljer, se produktresumé för trastuzumab.

Ventrikulär arytm i inklusive ventrikulär takykardi (ibland dödlig) har rapporterats hos patienter som behandlats med docetaxel i kombinationsbehandlingar med doxorubicin, 5-fluorouracil och/eller cyklofosamid (se avsnitt 4.8). Initial hjärtanalys rekommenderas innan behandlingsstart.

Ögonpåverkan

Cystiskt makulaödem (CMO) har rapporterats hos patienter som behandlats med docetaxel. Patienter med nedsatt syn ska snarast genomgå en noggrann oftalmologisk undersökning. I fall där CMO diagnosticeras ska behandlingen med docetaxel avslutas och lämplig behandling sättas in (se avsnitt 4.8).

Sekundära primära maligniteter

Sekundära primära maligniteter har rapporterats när docetaxel gavs i kombination med cancerbehandlingar som är kända för att vara associerade med sekundära primära maligniteter. Sekundära primära maligniteter (inklusive akut myeloid leukemi, myelodysplastiskt syndrom och non-Hodgkins lymfom) kan inträffa flera månader eller år efter behandling med docetaxel. Patienterna bör övervakas för sekundära primära maligniteter (se avsnitt 4.8).

Tumörlyssyndrom

Tumörlyssyndrom har rapporterats med docetaxel efter den första eller den andra cykeln (se avsnitt 4.8). Patienter med risk för tumörlyssyndrom (t.ex. med nedsatt njurfunktion, hyperuricemi, stor tumörbörda, snabb progression) bör övervakas noggrant. Korrigering av dehydrering och behandling av höga urinsyranivåer rekommenderas innan behandlingen påbörjas.

Övrigt

Fertila kvinnor måste använda preventivmedel under behandlingen och i 2 månader efter att behandlingen med docetaxel har upphört. Män måste använda preventivmedel under behandlingen och i 4 månader efter att behandlingen med docetaxel har upphört (se avsnitt 4.6).

Undvik samtidig behandling med potenta CYP3A4-hämmare (t ex ketokonazol, itraconazol, klaritromycin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telitromycin och voriconazol) (se avsnitt 4.5).

Ytterligare försiktighetsåtgärder vid adjuvant behandling av bröstcancer

Svåra neutropenier

För patienter som får svåra neutropenier (långvarig neutropeni, febril neutropeni eller infektion) bör profylaktisk G-CSF och dosreduktion övervägas (se avsnitt 4.2).

Gastrointestinala reaktioner

Symtom såsom tidig buksmärta och ömhet, feber, diarré med eller utan neutropeni kan vara tidiga tecken på allvarlig gastrointestinal toxicitet och bör utvärderas och behandlas snarast.

Kronisk hjärtinsufficiens (CHF)

Patienter bör undersökas för symtom av kronisk hjärtinsufficiens under behandling och uppföljningsperiod.

Hos patienter behandlade med TAC-regim för lymfkörtelpositiv bröstcancer har risken för kronisk hjärtinsufficiens (CHF) varit högre under det första året efter behandling (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Patienter med 4+ noder

Eftersom fördelen som observerades hos patienter med 4+ noder inte var statistiskt signifikant vad gäller sjukdomsfri överlevnad (DFS) och total överlevnad (OS) är det positiva förhållandet mellan nytta och risk för TAC hos patienter med 4+ noder inte fullt definierat vid den finala analysen (se avsnitt 5.1).

Äldre

Försiktighetsåtgärder vid adjuvant behandling av bröstcancer

Tillgänglig data är begränsad avseende patienter äldre än 70 år och behandling med docetaxel i kombination med doxorubicin och cyklofosamid.

Försiktighetsåtgärder vid behandling av kastrationsresistent prostatacancer

Av de 333 patienter som behandlades med docetaxel var tredje vecka i en prostatacancerstudie, var 209 patienter 65 år eller äldre och 68 patienter äldre än 75 år. Incidensen av relaterade nagelförändringar var $\geq 10\%$ högre hos patienter ≥ 65 år jämfört med yngre patienter som behandlades med docetaxel var tredje vecka. Incidensen av relaterad feber, diarré, anorexi och perifert ödem var $\geq 10\%$ högre hos patienter som var 75 år eller äldre jämfört med patienter yngre än 65 år.

Försiktighetsåtgärder vid behandling av hormonkänslig prostatacancer

Av de 545 patienter som behandlades med docetaxel var tredje vecka i en hormonkänslig prostatacancerstudie (STAMPEDE) var 296 patienter 65 år eller äldre och 48 patienter var 75 år eller äldre. Fler patienter i åldern ≥ 65 år i docetaxelarmen rapporterade överkänslighetsreaktion, neutropeni, anemi, vätskeretention, dyspné och nagelförändringar jämfört med patienter under 65 år. Ingen av dessa frekvensökningar nådde 10% skillnad mot kontrollarmen. Hos patienter som var 75 år eller äldre rapporterades, i jämförelse med yngre patienter, neutropeni, anemi, diarré, dyspné och övre luftvägsinfektioner med en större förekomst (minst 10% högre).

Försiktighetsåtgärder vid behandling av adenocarcinom i magsäcken

Av de 300 (221 patienter i fas III delen och 79 patienter i fas II delen av studien) patienter som behandlades med docetaxel i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil i magsäckscancer studien, var 74 patienter 65 år eller äldre och 4 patienter var 75 år eller äldre. Incidensen av allvarliga biverkningar var högre hos de äldre jämfört med yngre patienter. Incidensen av följande biverkningar (alla grader): letargi, stomatit, neutropena infektioner förekom med en frekvens $\geq 10\%$ högre hos patienter som var 65 år eller äldre jämfört med yngre patienter.

Äldre som behandlas med TCF bör övervakas noga.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 50 vol % vattenfri etanol (alkohol) d.v.s. upp till 3,16 g vattenfri etanol per injektionsflaska, motsvarande 80 ml öl, eller 33 ml vin.

Skadligt för personer som lider av alkoholism.

Ska uppmärksammas av gravida eller ammande kvinnor, barn och högriskgrupper såsom patienter med leversjukdom eller epilepsi.

Hänsyn bör tas till möjliga effekter på det centrala nervsystemet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Mängden alkohol i detta läkemedel kan påverka effekten av andra läkemedel.

In vitro studier har visat att metabolismen av docetaxel kan modifieras vid samtidig administrering av medel som inducerar, hämmar eller metaboliseras via (och sålunda kan hämma enzymet kompetitivt) cytokrom P450-3A, såsom ciklosporin, ketokonazol och erytromycin. Försiktighet skall därför iakttas vid samtidig behandling med docetaxel och dessa läkemedel, då det finns en potentiell risk för interaktion av betydelse.

Vid kombination med CYP3A4-hämmare, kan förekomsten av docetaxelrelaterade biverkningar öka, som en följd av minskad metabolism. Om samtidig användning av en potent CYP3A4-hämmare (t ex ketokonazol, itraconazol, klaritromycin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telitromycin och vorikonazol) inte kan undvikas, är noggrann klinisk övervakning motiverad och en dosjustering av docetaxel kan vara lämpligt vid samtidig behandling med den potenta CYP3A4-hämmaren (se avsnitt 4.4). I en farmakokinetisk studie med 7 patienter ledde samtidig administrering av docetaxel och den kraftiga CYP3A4-hämmaren ketokonazol till en signifikant minskning av docetaxels clearance med 49%.

Farmakokinetiken av docetaxel i närvaro av prednison har studerats hos patienter med metastaserande prostatacancer. Docetaxel metaboliseras av CYP3A4 och det är känt att prednison inducerar CYP3A4. Någon statistiskt signifikant effekt av prednison på docetaxels farmakokinetik har ej observerats.

Docetaxel är högggradigt proteinbundet (> 95%). Eventuella *in vivo* interaktioner mellan docetaxel och andra samtidigt administrerade läkemedel har inte undersökts. Emellertid har *in vitro* interaktioner med starkt proteinbundna substanser, såsom erytromycin, difenhydramin, propranolol, propafenon, fenytoin, salicylat, sulfametoxazol och natriumvalproat, inte visat sig påverka proteinbindningen av docetaxel. Detta gäller även dexametason. Docetaxel påverkar inte bindningen av digitoxin.

Farmakokinetiken för docetaxel, doxorubicin och cyklofosamid påverkades inte vid samtidig administrering. Begränsade data från en okontrollerad studie tydde på en interaktion mellan docetaxel och karboplatin. När karboplatin kombinerades med docetaxel ökade clearance av karboplatin till värden ca 50% högre än vad som tidigare rapporterats vid karboplatin monoterapi.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Preventivmedel hos män och kvinnor

Fertila kvinnor och män som får docetaxel skall avrådas från att bli gravida och från att skaffa barn samt rådas att omedelbart informera behandlande läkare om detta skulle inträffa.

På grund av risken för genotoxicitet med docetaxel (se avsnitt 5.3) måste fertila kvinnor använda en effektiv preventivmetod under behandlingen och i 2 månader efter att behandlingen med docetaxel har upphört. Män måste använda en effektiv preventivmetod under behandlingen och i 4 månader efter att behandlingen med docetaxel har upphört.

Graviditet

Ingen information finns beträffande användningen av docetaxel till gravida kvinnor. Docetaxel har visats vara både embryotoxiskt och fetotoxiskt hos kanin och råtta, samt reducerar fertiliteten hos råtta. Liksom andra cytotoxiska läkemedel kan docetaxel orsaka fosterskada när det ges till gravida kvinnor. Docetaxel skall användas under graviditet endast då det är absolut indicerat.

Amning

Docetaxel är en lipofil substans men det är inte känt om docetaxel utsöndras i modersmjölk. På grund av den potentiella risken för biverkningar hos det diande barnet skall amning avbrytas så länge behandling med docetaxel pågår.

Fertilitet

Djurstudier har visat att docetaxel kan påverka den manliga fertiliteten (se avsnitt 5.3). Män som behandlas med docetaxel måste därför söka rådgivning om bevarande av sperma innan behandlingen påbörjas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts på förmågan att köra bil eller framföra fordon. Mängden alkohol i detta läkemedel och läkemedlets biverkningar kan försämra förmågan att framföra fordon eller använda maskiner (se avsnitt 4.4 och 4.8). Patienter ska därför varnas för möjlig påverkan av förmågan att framföra fordon eller använda maskiner som mängden alkohol i detta läkemedel och läkemedlets biverkningar kan ge. Patienter ska avrådas från att framföra fordon eller använda maskiner om de upplever dessa biverkningar under behandling.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen för alla indikationer

Rapporter om biverkningar som bedömts vara troligen eller möjligen relaterade till behandling med docetaxel har inhämtats hos:

- 1312 respektive 121 patienter som behandlats med 100 mg/m² respektive 75 mg/m² TAXOTERE som monoterapi
- 258 patienter som erhöll docetaxel i kombination med doxorubicin
- 406 patienter som erhöll docetaxel i kombination med cisplatin.
- 92 patienter som erhöll docetaxel i kombination med trastuzumab
- 255 patienter som erhöll docetaxel i kombination med capecitabin
- 332 patienter (TAX327) som erhöll docetaxel i kombination med prednison eller prednisolon (kliniskt viktiga behandlingsrelaterade biverkningar redovisas).
- 1276 patienter (744 och 532 i TAX 316 respektive GEICAM 9805) som erhöll docetaxel i kombination med doxorubicin och cyklofosamid (kliniskt viktiga behandlingsrelaterade oönskade händelser är presenterade).
- 300 magsäckscancerpatienter (221 patienter i fas III delen och 79 patienter i fas II delen av studien) som erhöll docetaxel i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil (kliniskt viktiga behandlingsrelaterade oönskade händelser är presenterade).
- 174 och 251 huvud- och halscancerpatienter som erhöll docetaxel i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil (kliniskt viktiga behandlingsrelaterade oönskade händelser är presenterade).
- 545 patienter (STAMPEDE-studien) som erhöll docetaxel i kombination med prednison eller prednisolon och ADT.

Reaktionerna har beskrivits genom användande av NCI Common Toxicity Criteria (grad 3 = G3; grad 3-4 = G3/4; grad 4 = G4), COSTART och MedDRA termerna.

Frekvenserna definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

De vanligaste rapporterade biverkningarna av docetaxel i singelterapi är: neutropeni (som var reversibel och icke kumulativ: mediantiden till nadirvärde var 7 dagar och mediandurationen av allvarlig neutropeni (< 500 celler/mm³) var 7 dagar), anemi, alopeci, illamående, kräkning, stomatit, diarré och asteni. Svårighetsgraden av biverkningar av docetaxel kan öka när docetaxel ges i kombination med andra cytostatiska medel.

Vid kombination med trastuzumab redovisas oönskade händelser (alla grader) som rapporterats i $\geq 10\%$. En ökad incidens av allvarliga oönskade händelser (40% jämfört med 31%) och oönskade händelser grad 4 (34% jämfört med 23%) vid kombination med trastuzumab jämfört med docetaxel i monoterapi.

Vid kombination med capecitabin redovisas de vanligaste behandlingsrelaterade biverkningar ($\geq 5\%$) som rapporterats i en fas III-studie på bröstcancer hos patienter som sviktat på antracyclinbehandling (se produktresumé för capecitabin).

Vid kombination med ADT och med prednison eller prednisolon (STAMPEDE-studien) redovisas biverkningar som inträffade under de sex behandlingscyklerna med docetaxel och som har minst 2% högre incidens i docetaxelbehandlingsarmen jämfört med kontrollarmen med användning av CTCAE-betygsskalan.

Följande biverkningar observeras vanligen för docetaxel:

Immunsystemet:

Överkänslighetsreaktioner har vanligen uppträtt inom några minuter efter start av infusion med docetaxel. Reaktionerna var oftast milda till måttliga. De vanligast rapporterade symtomen var blodvallningar, utslag med eller utan klåda, tryck över bröstet, ryggsmärta, dyspné, feber eller frossa. Svåra reaktioner utgjordes av hypotoni och/eller bronkospasm eller generaliserat utslag/erytem (se avsnitt 4.4).

Centrala och perifera nervsystemet:

Utveckling av svår perifer neurotoxicitet kräver dosreduktion (se avsnitt 4.2 och 4.4). Milda till måttliga neurosensoriska symptom karaktäriseras av parestesi, dysestesi eller smärta inklusive brännande känsla. Neuromotoriska symptom är i huvudsak karaktäriserade av svaghetskänsla.

Hud och subkutan vävnad:

Reversibla hudbiverkningar har observerats och bedömdes vanligen som milda till måttliga. Reaktionerna karaktäriseras av utslag med lokala utslag främst på händer och fötter (inklusive allvarliga hand- och fotsyndrom), men också på armar, ansikte, bröstorg och ofta associerat med klåda. Utslagen kom oftast inom en vecka efter docetaxelinfusionen. Mindre vanligt förekommande var svåra symptom såsom utslag följt av avfällning, vilket i sällsynta fall har lett till uppehåll eller avbrott i docetaxel-behandlingen (se avsnitt 4.2 och 4.4). Kraftiga nagelförändringar karaktäriserade av hypo- eller hyperpigmentering och ibland smärta och onykolys.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:

Reaktioner på infusionsstället var i allmänhet milda och utgjordes av hyperpigmentering, inflammation, rodnad eller torrhet i huden, flebit eller extravasering samt svullnad av venen. Vätskeretention i form av perifera ödem, samt mer sällsynt pleurautgjutning, perikardiell utgjutning, ascites och viktökning har rapporterats. Det perifera ödemet startar vanligen i de nedre extremiteterna och kan bli generaliserat med en viktökning på 3 kg eller mer. Vätskeretentionen är kumulativ med avseende på incidens och svårighetsgrad (se avsnitt 4.4).

Tabell över biverkningar vid bröstcancer för TAXOTERE 100 mg/m² monoterapi

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektioner (G3/4: 5,7%; inklusive sepsis och pneumoni, dödlig utgång hos 1,7%)	Infektion associerad med G4 neutropeni (G3/4: 4,6%)	
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G4: 76,4%); Anemi (G3/4: 8,9%); Febril neutropeni	Trombocytopeni (G4: 0,2%)	
Immunsystemet	Hypersensitivitet (G3/4: 5,3%)		
Metabolism och nutrition	Anorexi		
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati(G3: 4,1%); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 4%) Smakförändring (svår 0,07%)		
Hjärtat		Arytmi (G3/4: 0,7%)	Hjärtsvikt
Blodkärl		Hypotoni; Hypertension; Blödning	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné (svår 2,7%)		
Magtarmkanalen	Stomatit (G3/4: 5,3%); Diarré (G3/4: 4%); Illamående (G3/4: 4%); Kräkning (G3/4: 3%)	Förstoppning (svår 0,2%); Buksmärta (svår 1%); Gastrointestinal blödning (svår 0,3%)	Esofagit (svår 0,4%)
Hud och subkutan vävnad	Alopeci; Hudreaktioner (G3/4: 5,9%); Nagelförändringar (svåra 2,6%)		
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi (svår 1,4%)	Artralgi	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vätskeretention (svår 6,5%); Asteni (svår 11,2%); Smärta	Reaktion på infusionsstället; bröstsmärta utan hjärtpåverkan (svår 0,4%)	
Undersökningar		G3/4 bilirubin stegring (< 5%); G3/4 stegring av alkaliska fosfater (< 4%); G3/4 ASAT stegring (< 3%); G3/4 ALAT stegring (< 2%)	

Beskrivning av utvalda biverkningar vid bröstcancer för TAXOTERE 100 mg/m² monoterapi

Blodet och lymfsystemet

Sällsynta: Blödningar associerade med G3/4 trombocytopeni.

Centrala och perifera nervsystemet

Dokumentation avseende reversibilitet finns tillgänglig för 35,3% av patienterna som utvecklat neurotoxicitet efter behandling med docetaxel monoterapi 100 mg/m². Biverkningarna var spontant reversibla inom 3 månader.

Hud och subkutan vävnad:

Mycket sällsynta: ett fall av icke-reversibel alopeci i slutet av studien. 73% av hudreaktionerna var reversibla inom 21 dagar.

Allmänna symtom och/eller symptom vid administrationsstället:

Kumulativ mediandos till avbrott i behandlingen var mer än 1000 mg/m² och tiden till dess att vätskeretentionen gick tillbaka var i median 16,4 veckor (spridning 0 - 42 veckor). Debuten av måttlig till svår vätskeretention är fördröjd hos patienter med premedicinering (kumulativ mediandos 818,9 mg/m²) jämfört med patienter utan premedicinering (kumulativ mediandos 489,7 mg/m²). Vätskeretention har dock rapporterats under tidiga behandlingscykler hos några patienter.

Tabell över biverkningar vid icke småcellig lungcancer för TAXOTERE 75 mg/m² monoterapi

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektioner (G3/4: 5%)	
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G4: 54,2%); Anemi (G3/4: 10,8%); Trombocytopeni (G4: 1,7%)	Febril neutropeni
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktioner (inga svåra)
Metabolism och nutrition	Anorexi	
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 0,8%)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 2,5%)
Hjärtat		Arytmi (inga svåra)
Blodkärl		Hypotoni
Magtarmkanalen	Illamående(G3/4: 3,3%); Stomatit (G3/4: 1,7%); Kräkning (G3/4: 0,8%); Diarré (G3/4: 1,7%)	Förstoppning
Hud och subkutan vävnad	Alopeci; Hudreaktioner (G3/4: 0,8%)	Nagelförändringar (svåra 0,8%)
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi
Allmänna symtom och/eller symptom vid administreringsstället	Asteni (svår 12,4%); Vätskeretention (svår 0,8%); Smärta	
Undersökningar		G3/4 bilirubinstegring (< 2%)

Tabell över biverkningar vid bröstcancer för TAXOTERE 75 mg/m² i kombination med doxorubicin

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektion (G3/4: 7,8%)		
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G4: 91,7%); Anemi (G3/4: 9,4%); Febril neutropeni; Trombocytopeni (G4: 0,8%)		
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktioner (G3/4: 1,2%)	
Metabolism och nutrition		Anorexi	
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3: 0,4%)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0,4%)	
Hjärtat		Hjärtsvikt; Arytmi (inga svåra)	
Blodkärl			Hypotoni
Magtarmkanalen	Illamående (G3/4: 5%); Stomatit (G3/4: 7,8%); Diarré (G3/4: 6,2%); Kräkning (G3/4: 5%); Förstoppning		
Hud och subkutan vävnad	Alopeci; Nagelförändringar (svåra 0,4%); Hudreaktioner (inga svåra)		
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni (svår 8,1%); Vätskeretention (svår 1,2%); Smärta	Reaktion på infusionsstället	
Undersökningar		G3/4 bilirubin stegring (< 2,5%); G3/4 stegring av alkaliska fosfater (< 2,5%)	G3/4 ASAT stegring (< 1%); G3/4 ALAT stegring (< 1%)

Tabell över biverkningar vid icke småcelligcancer för TAXOTERE 75 mg/m² i kombination med cisplatin

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektioner (G3/4: 5,7%)		
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G4: 51,5%); Anemi (G3/4: 6,9%); Trombocytopeni	Febril neutropeni	

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
	(G4:0,5%)		
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner (G3/4: 2,5%)		
Metabolism och nutrition	Anorexi		
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3: 3,7%); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 2%)		
Hjärtat		Arytmi (G3/4: 0,7%)	Hjärtsvikt
Blodkärl		Hypotoni (G3/4: 0,7%)	
Magtarmkanalen	Illamående (G3/4: 9,6%); Kräkning (G3/4: 7,6%); Diarré (G3/4: 6,4%); Stomatit (G3/4: 2%)	Förstoppning	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci; Nagelförändringar (svåra 0,7%); Hudreaktioner (G3/4: 0,2%)		
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi (svår 0,5%)		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni (svår 9,9%); Vätskeretention (svår 0,7%); Feber (G3/4: 1,2%)	Reaktion på infusionsstället; Smärta	
Undersökningar		G3/4 bilirubin stegring (2,1%); G3/4 ALAT stegring (1,3%)	G3/4 ASAT stegring (0,5%); G3/4 stegring av alkaliska fosfataser (0,3%)

Tabell över biverkningar vid bröstcancer för TAXOTERE 100 mg/m² i kombination med trastuzumab

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G3/4: 32%); Febril neutropeni (omfattande neutropeni associerad med feber och behandling med antibiotika) eller neutropen sepsis	
Metabolism och nutrition	Anorexi	
Psykiska störningar	Sömnlöshet	
Centrala och perifera nervsystemet	Parestesi; huvudvärk; förändring av smakkänsla; hypestesi	
Ögon	Ökat tårflöde; konjunktivit	
Hjärtat		Hjärtsvikt
Blodkärl	Lymfödem	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Epistaxis; faryngolaryngeal smärta; nasofaryngit; dyspné; hosta; rinorré	

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
Magtarmkanalen	Illamående; diarré; kräkning; förstoppning; stomatit; dyspepsi; buksmärta	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci; erytem; hudutslag; nagelförändringar	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi; artralgi; smärta i extremiteterna; skelettsmärta; ryggsmärta	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni; perifert ödem; pyrexia; trötthet; slemhinneinflammation; smärta; influensaliknande symtom; bröstsmärta; frossa	Letargi
Undersökningar	Viktökning	

Beskrivning av utvalda biverkningar vid bröstcancer för TAXOTERE 100mg/m² i kombination med trastuzumab.

Blodet och lymfsystemet:

Mycket vanliga: Hematologisk toxicitet var ökad hos patienter som behandlades med trastuzumab och docetaxel jämfört med docetaxel i monoterapi (32% neutropeni grad 3/4 mot 22%, vid användning av NCI-CTC kriterier). Notera att detta troligen är en underskattning då docetaxel i monoterapi vid en dos på 100 mg/m² resulterar i neutropeni hos 97% av patienterna, 76% av grad 4, baserat på nadir. Incidensen av febril neutropeni/neutropen sepsis var också ökad hos patienter behandlade med trastuzumab plus docetaxel (23% mot 17% för patienter behandlade med docetaxel i monoterapi).

Hjärtat:

Symtomatisk hjärtsvikt rapporterades hos 2,2% av de patienter som behandlades med TAXOTERE plus trastuzumab jämfört med 0% av de patienter som behandlades med TAXOTERE som monoterapi. I TAXOTERE plus trastuzumab armen hade 64% tidigare behandlats med antracyclin som adjuvant terapi jämfört med 55% i armen med docetaxel som monoterapi.

Tabell över biverkningar vid bröstcancer för TAXOTERE 75 mg/m² i kombination med capecitabin

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer		Oral candidiasis (G3/4: < 1%)
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G3/4: 63%); Anemi (G3/4: 10%)	Trombocytopeni (G3/4: 3%)
Metabolism och nutrition	Anorexi (G3/4: 1%); Minskad aptit	Dehydrering (G3/4: 2%);
Centrala och perifera nervsystemet	Smakförändringar (G3/4: < 1%); Parestesi (G3/4: < 1%)	Yrsel; Huvudvärk (G3/4: < 1%); Perifer neuropati
Ögon	Ökat tårflöde	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Halsont (G3/4: 2%)	Dyspné (G3/4: 1%); hosta (G3/4: < 1%); epistaxis (G3/4: < 1%)

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
Magtarmkanalen	Stomatit (G3/4: 18%); Diarré (G3/4: 14%); Illamående (G3/4: 6%); Kräkning (G3/4: 4%); Förstoppning (G3/4: 1%); Buksmärta (G3/4: 2%); Dyspepsi	Smärta i övre buken; muntorrhet
Hud och subkutan vävnad	Hand-fotsyndrom (G3/4: 24%); alopeci (G3/4: 6%); nagelförändringar (G3/4: 2%)	Dermatit; erytematösa utslag (G3/4: < 1%); nagelfärgförändring; onykolys (G3/4: 1%)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi (G3/4: 2%); Artralgi (G3/4: 1%)	Smärta i extremiteterna (G3/4: < 1%); Ryggsmärta (G3/4: 1%)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni (G3/4: 3%); Pyrexia (G3/4: 1%); Trötthet/svaghet (G3/4: 5%); Perifert ödem (G3/4: 1%)	Letargi; Smärta
Undersökningar		Viktnedgång; G3/4 bilirubinöverskott (9%)

Tabell över biverkningar vid metastaserande kastrationsresistent prostatacancer för TAXOTERE 75 mg/m² i kombination med prednison eller prednisolon

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektion (G3/4: 3,3%)	
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G3/4: 32%); Anemi (G3/4: 4,9%)	Trombocytopenia; (G3/4: 0,6%); Febril neutropeni
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktioner (G3/4: 0,6%)
Metabolism och nutrition	Anorexi (G3/4: 0,6%)	
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 1,2%); Smakförändringar (G3/4: 0%)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0%)
Ögon		Ökat tårflöde (G3/4: 0,6%)
Hjärtat		Minskning av vänster hjärtkammarfunktion (G3/4: 0,3%)
Andningsvägar, bröstorg och Mediastinum		Epistaxis (G3/4: 0%); Dyspné (G3/4: 0,6%); Hosta (G3/4: 0%)
Magtarmkanalen	Illamående (G3/4: 2,4%); Diarré (G3/4: 1,2%); Stomatit/faryngit (G3/4: 0,9%); Kräkning (G3/4: 1,2%)	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci; Nagelförändringar (inga svåra)	Exfoliativt utslag (G3/4: 0,3%)
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Artralgi (G3/4: 0,3%); Myalgi (G3/4: 0,3%)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet (G3/4: 3,9%); Vätskeretention (svår: 0,6%)	

Tabell över biverkningar vid högrisk lokalt avancerad eller metastaserande hormonkänslig prostatacancer för TAXOTERE 75 mg/m² i kombination med prednison eller prednisolon och ADT (STAMPEDE-studien)

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G3-4: 12%); Anemi Febril neutropeni; (G3-4: 15%)	
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktioner (G3-4: 1%)
Endokrina systemet		Diabetes (G3-4: 1%)
Metabolism och nutrition		Anorexi
Psykiska störningar	Sömlöshet (G3: 1%)	
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati (≥G3: 2%) ^a Huvudvärk	Yrsel
Ögon		Dimsyn
Hjärtat		Hypotension (G3: 0%)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné (G3: 1%) Hosta (G3: 0%) Övre luftvägsinfektion (G3: 1%)	Faryngit (G3: 0%)
Magtarmkanalen	Diarré (G3: 3%) Stomatit (G3: 0%) Förstoppning (G3: 0%) Illamående (G3: 1%) Dyspepsi Buksmärta (G3: 0%) Uppblåsthet	Kräkningar (G3: 1%)
Hud och subkutan vävnad	Alopeci (G3 : 3%) ^a Nagelförändringar (G3 : 1%)	Hudutslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Letargi (G3-4: 2%); Influensaliknande symtom (G3: 0%) Asteni (G3: 0%) Vätskeretention	Feber (G3: 1%) Oral candidiasis Hypokalcemi (G3: 0%) Hypofosfatemi (G3-4: 1%) Hypokalemi (G3: 0%)

^aFrån GETUG AFU15-studien

Tabell över biverkningar vid bröstcancer för adjuvant behandling med Taxotere 75 mg/m² i kombination med doxorubicin och cyklofosfamid hos patienter med nodpositiv (TAX 316) och nodnegativ (GEICAM 9805) bröstcancer – poolade data

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektion (G3/4: 2,4%); Neutropen infektion. (G3/4: 2,6%)		

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Blodet och lymfsystemet	Anemi (G3/4: 3%); Neutropeni (G3/4: 59,2%); Trombocytopeni (G3/4: 1,6%); Febril neutropeni (G3/4: NA)		
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktioner (G3/4: 0,6%)	
Metabolism och nutrition	Anorexi (G3/4: 1,5%)		
Centrala och perifera nervsystemet	Smakförändring (G3/4: 0,6%); Perifer sensorisk neuropati (G3/4: <0,1%)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0%)	Syncope (G3/4: 0%); Neurotoxicitet (G3/4: 0%); Somnolens (G3/4: 0%)
Ögon	Konjunktivit (G3/4: <0,1%)	Ökat tårflödet (G3/4: <0,1%)	
Hjärtat		Arytmi (G3/4: 0,2%)	
Blodkärl	Värmevallningar (G3/4: 0,5%)	Hypotoni (G3/4: 0%); Flebit (G3/4: 0%)	Lymfödem (G3/4: 0%)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Hosta (G3/4: 0%)	
Magtarmkanalen	Illamående (G3/4: 5,0%); Stomatit (G3/4: 6,0%); Kräkning (G3/4: 4,2%); Diarré (G3/4: 3,4%); Förstoppning (G3/4: 0,5%)	Buksmärta (G3/4: 0,4%).	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci kvarstående: <3%; Hudåkommor (G3/4: 0,6%); Nagelförändringar (G3/4: 0,4%).		
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi (G3/4: 0,7%); Artralgi (G3/4: 0,2%)		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Amenorré (G3/4: NA)		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni (G3/4: 10,0%); Feber (G3/4: NA); Perifert ödem (G3/4: 0,2%)		
Undersökningar		Viktökning (G3/4: 0%); Viktninskning (G3/4: 0,2%)	

Beskrivning av utvalda biverkningar vid bröstcancer för adjuvant behandling med Taxotere 75 mg/m² i kombination med doxorubicin och cyklofosamid hos patienter med nodpositiv (TAX 316) och nodnegativ (GEICAM 9805) bröstcancer

Centrala och perifera nervsystemet:

I studie TAX316 uppkom perifer sensorisk neuropati under behandlingsperioden och kvarstod i uppföljningsperioden hos 84 patienter (11,3%) i TAC-armen och 15 patienter (2%) i FAC-armen. Vid slutet av uppföljningsperioden (median uppföljningstid på 8 år) observerades att perifer sensorisk neuropati fortfarande kvarstod hos 10 patienter (1,3%) i TAC-armen och hos 2 patienter (0,3%) i FAC-armen. I studien GEICAM 9805 uppkom perifer sensorisk neuropati under behandlingen och kvarstod under uppföljningsperioden hos 10 patienter (1,9%) i TAC-armen och 4 patienter (0,8%) i FAC-armen. Vid slutet av uppföljningsperioden (median uppföljningstid på 10 år och 5 månader) observerades att perifer sensorisk neuropati fortfarande kvarstod hos 3 patienter (0,6%) i TAC-armen och hos 1 patient (0,2%) i FAC-armen.

Hjärtat

I studie TAX316 hade 26 patienter (3,5%) i TAC-armen och 17 patienter (2,3%) i FAC-armen utvecklat kronisk hjärtinsufficiens. Alla utom en patient i varje arm diagnostiserades med CHF mer än 30 dagar efter behandlingsperioden. Två patienter i TAC-armen och 4 patienter i FAC-armen avled på grund av hjärtsvikt.

I GEICAM 9805 studien, utvecklade 3 patienter (0,6%) i TAC-armen och 3 patienter (0,6%) i FAC-armen kronisk hjärtinsufficiens under uppföljningstiden. Vid slutet av uppföljningsperioden (faktisk median uppföljningstid på 10 år och 5 månader) hade inga patienter CHF i TAC-armen och 1 patient i TAC-armen hade avlidit på grund av dilaterad kardiomyopati och man observerade att CHF kvarstod hos 1 patient (0,2%) i FAC-armen.

Hud och subkutan vävnad:

I studie TAX316 observerades alopeci vid uppföljning efter avslutad kemoterapi hos 687 av 744 TAC-patienter (92,3%) och hos 645 av 736 FAC-patienter (87,6%).

I slutet av uppföljningsperioden (faktisk median uppföljningstid på 8 år), observerades pågående alopeci hos 29 TAC-patienter (3,9%) och 16 FAC patienter (2,2%).

I GEICAM 9805 studien hade alopeci som uppkommit under behandlingsperioden och kvarstod i uppföljningsperioden observerats för 49 patienter (9,2%) i TAC-armen och 35 patienter (6,7%) i FAC-armen. Alopecia relaterat till studieläkemedlet startade eller förvärrades under uppföljningsperioden på 42 patienter (7,9%) i TAC-armen och 30 patienter (5,8%) i FAC-armen. Vid slutet av uppföljningsperioden (median uppföljningstid på 10 år och 5 månader) observerades att alopeci kvarstod hos 3 patienter (0,6%) i TAC-armen och hos 1 patient (0,2%) i FAC-armen.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel:

I TAX316 uppkom amenorré under behandlingsperioden och kvarstod i uppföljningsperioden efter avslutad kemoterapi. Det rapporterades hos 202 av 744 TAC-patienter (27,2%) och 125 av 736 FAC-patienter (17,0%). Man observerade att amenorré kvarstod vid slutet av uppföljningsperioden (median uppföljningstid på 8 år) hos 121 av 744 TAC-patienter (16,3%) och hos 86 FAC-patienter (11,7%). I GEICAM 9805 studien observerades att amenorré som uppkom under behandlingsperioden kvarstod i uppföljnings perioden hos 18 patienter (3,4%) i TAC-armen och 5 patienter (1,0%) i FAC-armen. Vid slutet av uppföljningsperioden (median uppföljningstid på 10 år och 5 månader) observerades amenorré fortfarande vara kvarstående hos 7 patienter (1,3%) i TAC-armen och hos 4 patienter (0,8%) i FAC-armen.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället:

I studie TAX 316 uppkom perifert ödem under behandlingsperioden och kvarstod under uppföljningsperioden efter avslutad kemoterapi. Det observerades hos 119 av 744 TAC-patienter (16,0%) och hos 23 av 736 FAC-patienter (3,1%). Vid slutet av uppföljningsperioden (den faktiska median uppföljningstiden på 8 år) var perifert ödem kvarstående hos 19 TAC-patienter (2,6%) och hos 4 FAC-patienter (0,5%).

I studie TAX316 uppkom lymfödem under behandlingsperioden och kvarstod i uppföljningsperioden efter avslutad kemoterapi hos 11 av 744 TAC-patienter (1,5%) och hos 1 av 736 FAC-patienter (0,1%). Vid slutet av uppföljningsperioden (den faktiska median uppföljningstiden på 8 år) observerades lymfödem vara kvarstående hos 6 TAC patienter (0,8%) och 1 FAC patient (0,1%).

I studien TAX316 uppkom asteni under behandlingsperioden och kvarstod i uppföljningsperioden efter avslutad kemoterapi hos 236 av 744 TAC-patienter (31,7%) och 180 av 736 FAC-patienter (24,5%). Vid slutet av uppföljningsperioden (den faktiska median uppföljningstiden på 8 år) observerades asteni vara kvarstående hos 29 TAC-patienter (3,9%) och 16 FAC-patienter (2,2%).

I studie GEICAM 9805 uppkom perifert ödem under behandlingsperioden och kvarstod i uppföljningsperioden hos 4 patienter (0,8%) i TAC-armen och hos 2 patienter (0,4%) i FAC-armen. Vid slutet av uppföljningsperioden (median uppföljningstid på 10 år och 5 månader) hade inga patienter (0%) i TAC-armen perifert ödem och det observerades vara kvarstående hos 1 patient (0,2%) i FAC-armen. Lymfödem som uppkom under behandlingsperioden kvarstod i uppföljningsperioden hos 5 patienter (0,9%) i TAC-armen och 2 patienter (0,4%) i FAC-armen. Vid slutet av uppföljningsperioden observerades att lymfödem kvarstod hos 4 patienter (0,8%) i TAC-armen och hos 1 patient (0,2%) i FAC-armen.

Asteni som uppkom under behandlingsperioden och kvarstod i uppföljningsperioden observerades hos 12 patienter (2,3%) i TAC-armen och 4 patienter (0,8%) i FAC-armen. Vid slutet av uppföljningsperioden observerades asteni vara kvarstående hos 2 patienter (0,4%) i TAC-armen och hos 2 patienter (0,4%) i FAC-armen.

Akut leukemi/Myelodysplastiskt syndrom

Efter 10 års uppföljning i studie TAX316 hade akut leukemi rapporterats hos 3 av 744 TAC-patienter (0,4%) och hos 1 av 736 FAC-patienter (0,1%). En TAC-patient (0,1%) och 1 FAC-patient (0,1%) avled på grund av AML under uppföljningsperioden (median uppföljningstid 8 år). Myelodysplastiskt syndrom rapporterades hos 2 av 744 TAC-patienter (0,3%) och hos 1 av 736 FAC-patienter (0,1%). Efter 10 års uppföljning i GEICAM studien utvecklades akut leukemi hos 1 av 532 (0,2%) patienter i TAC-armen. Inga fall rapporterades hos patienter i FAC-armen. Inga patienter diagnosticerades med myelodysplastiskt syndrom i någon av behandlingsgrupperna.

Neutropena komplikationer

Nedanstående tabell visar att incidensen av Grad 4 neutropeni, febril neutropeni och neutropen infektion minskade hos patienter som erhöll primär G-CSF profylax efter att detta blev obligatoriskt i TAC-armen – GEICAM studien.

Neutropena komplikationer hos patienter som får TAC med eller utan primär G-CSF profylax (GEICAM 9805)

	Utan primär G-CSF profylax (n = 111) n (%)	Med primär G-CSF profylax (n = 421) n (%)
Neutropeni (Grad 4)	104 (93,7)	135 (32,1)
Febril neutropeni	28 (25,2)	23 (5,5)
Neutropen infektion	14 (12,6)	21 (5,0)
Neutropen infektion (Grad 3-4)	2 (1,8)	5 (1,2)

Tabell över biverkningar vid adenocarcinom i magsäcken för TAXOTERE 75 mg/m² i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Neutropen infektion; Infektion (G3/4: 11,7%)	
Blodet och lymfsystemet	Anemi (G3/4: 20,9%); Neutropeni (G3/4: 83,2%); Trombocytopeni (G3/4: 8,8%); Febril neutropeni	
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner (G3/4: 1,7)	
Metabolism och nutrition	Anorexi (G3/4: 11,7%)	
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 8,7%)	Yrsel (G3/4: 2,3%); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 1,3%)
Ögon		Ökat tårflöde (G3/4: 0%)
Öron och balansorgan		Nedsatt hörsel (G3/4: 0%)
Hjärtat		Arytmi (G3/4: 1,0%)
Magtarmkanalen	Diarré (G3/4: 19,7%); Illamående (G3/4: 16%); Stomatit (G3/4: 23,7%); Kräkning (G3/4: 14,3%)	Förstoppning (G3/4: 1,0 %); Gastrointestinal smärta (G3/4: 1,0%) Esofagit/dysfagit/odynofagi (G3/4: 0,7%)
Hud och subkutan vävnad	Alopeci (G3/4: 4,0%)	Utslag/klåda (G3/4: 0,7%); Nagelförändringar (G3/4: 0,7%); Hudexfoliering (G3/4: 0%)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Letargi (G3/4: 19,0%); Feber (G3/4: 2,3%); Vätskeretention (svår/livshotande: 1%)	

Beskrivning av utvalda biverkningar vid adenocarcinom i magsäcken för TAXOTERE 75 mg/m² i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil

Blodet och lymfsystemet:

Febril neutropeni och neutropena infektioner förekom hos 17,2 respektive 13,5 % av patienterna oberoende av G-CSF användning. G-CSF användes som sekundär profylax för 19,3% av patienterna (10,7% av cyklerna). Febril neutropeni och neutropena infektioner förekom hos 12,1 respektive 3,4% av patienterna när de erhöll profylaktisk G-CSF, hos 15,6 respektive 12,9% av patienterna som inte erhöll profylaktisk G-CSF (se avsnitt 4.2).

Tabell över biverkningar vid huvud- och halscancer för TAXOTERE 75 mg/m² i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil

- Induktionsbehandling med cytostatika följt av radioterapi (TAX 323)

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektion (G3/4: 6,3%); Neutropen infektion		
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)		Cancersmärta (G3/4:0,6%)	
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G3/4: 76,3%); Anemi (G3/4: 9,2%); Trombocytopeni (G3/4: 5,2%)	Febril neutropeni	
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktioner (inga allvarliga)	
Metabolism och nutrition	Anorexi (G3/4: 0,6%)		
Centrala och perifera nervsystemet	Dysgeusi/Parosmi; Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 0,6%);	Yrsel	
Ögon		Ökat tårflöde; Konjunktivit	
Öron och balansorgan		Nedsatt hörsel	
Hjärtat		Hjärtmuskelschemi (G3/4: 1,7%)	Arytmi (G3/4: 0,6%)
Blodkärll		Venösa sjukdomar (G3/4: 0,6%)	
Magtarmkanalen	Illamående (G3/4:0,6%); Stomatit (G3/4: 4,4%); Diarré (G3/4: 2,9%); Kräkning (G3/4: 0,6%)	Förstoppning; Esofagit/dysfagit/odynofagi (G3/4: 0,6 %); Gastrointestinal smärta; Dyspepsi; Gastrointestinal blödning (G3/4: 0,6%)	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci (G3/4: 10,9%)	Utslag/klåda; Torr hud; Hudexfoliering (G3/4: 0,6%)	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi (G3/4: 0,6%)	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Letargi (G3/4: 3,4%); Pyrexia (G3/4: 0,6%); Vätskeretention; Ödem		
Undersökningar		Viktökning	

- Induktionsbehandling med cytostatika följt av kemoradioterapi (TAX 324)

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektion (G3/4: 3,6%)	Neutropen infektion	
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)		Cancersmärta (G3/4:1,2%)	
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G3/4: 83,5%); Anemi (G3/4: 12,4%); Trombocytopeni (G3/4: 4,0%); Febril neutropeni		
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktioner
Metabolism och nutrition	Anorexi (G3/4: 12,0%)		
Centrala och perifera nervsystemet	Dysgeusi/Parosmi (G3/4: 0,4%); Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 1,2%)	Yrsel (G3/4: 2,0%); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0,4%)	
Ögon		Ökat tårflöde	Konjunktivit
Öron och balansorgan	Nedsatt hörsel (G3/4: 1,2%)		
Hjärtat:		Arytmi (G3/4: 2,0%)	Hjärtmuskelschemi
Blodkärl			Venösa sjukdomar
Magtarmkanalen	Illamående (G3/4: 13,9%); Stomatit (G3/4: 20,7%); Kräkning (G3/4: 8,4%) Diarré (G3/4: 6,8%); Esofagit/dysfagit/odynofagi (G3/4: 12,0 %); Förstoppning (G3/4: 0,4%)	Dyspepsi (G3/4: 0,8%); Gastrointestinal smärta (G3/4: 1,2%); Gastrointestinal blödning (G3/4: 0,4%)	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci (G3/4: 4,0%); Utslag/klåda	Torr hud; Deskvamation	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi (G3/4: 0,4%)	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Letargi (G3/4: 4,0%); Pyrexia (G3/4: 3,6%); Vätskeretention (G3/4: 1,2%); Ödem (G3/4: 1,2%)		
Undersökningar	Viktnedgång		Viktökning

Erfarenheter efter marknadsföring:

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)

Sekundära primära maligniteter (okänd frekvens), inklusive non-Hodgkins-lymfom, har rapporterats i samband med docetaxel vid användning i kombination med andra cancerbehandlingar som är kända för att vara associerade med sekundära primära maligniteter. Akut myeloid leukemi och myelodysplastiskt syndrom har rapporterats (frekvens mindre vanlig) i pivotala kliniska studier i bröstcancer med TAC-regim.

Blodet och lymfsystemet

Benmärgssuppression och andra hematologiska biverkningar har rapporterats. Disseminerad intravaskulär koagulation (DIC), ofta i samband med sepsis eller multiorgansvikt har rapporterats.

Immunsystemet

Fall av anafylaktisk chock, i vissa fall dödlig har rapporterats.

Överkänslighetsreaktioner (ingen känd frekvens) har rapporterats med docetaxel hos patienter som tidigare upplevde överkänslighetsreaktioner mot paklitaxel.

Centrala och perifera nervsystemet

Sällsynta fall av krampanfall eller övergående medvetandeförlust har observerats vid administrering av docetaxel. Dessa reaktioner uppträder ibland under infusion av läkemedlet.

Ögon

Mycket sällsynta fall av övergående synrubbningar (blix, blinkljus, skotom) har rapporterats, vanligtvis uppträdande under infusion av läkemedlet och i samband med överkänslighetsreaktioner. Dessa synrubbningar var reversibla vid avbrytande av infusionen.

Sällsynta fall av ökat tårflöde med eller utan konjunktivit har rapporterats, liksom fall av tårkanalstenos, vilket lett till besvär med alltför stora tår mängder. Fall av cystiskt makulaödem (CMO) har rapporterats hos patienter som behandlats med docetaxel.

Öron och balansorgan

Sällsynta fall av ototoxicitet, hörselsjukdomar och/eller hörselnedsättning har rapporterats.

Hjärtat

Sällsynta fall av myokardinfarkt har rapporterats.

Ventrikulär arytm i inklusive ventrikulär takykardi (frekvens ej känd), ibland dödlig, har rapporterats hos patienter som behandlats med docetaxel i kombinationsbehandling med doxorubicin, 5-fluorouracil och/eller cyklofosamid.

Blodkärl

Venösa tromboemboliska händelser har rapporterats i sällsynta fall.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

ARDS («Acute Respiratory Distress Syndrome») fall av interstitiell pneumoni/ pneumonit, interstitiell lungsjukdom, lungfibros och andningssvikt, ibland dödlig har rapporterats i sällsynta fall. Sällsynta fall av strålningsorsakad pneumonit har rapporterats hos patienter som erhållit samtidig strålbehandling.

Magtarmkanalen

Sällsynta fall av enterokolit, inkluderande kolit, ischemisk kolit och neutropen enterokolit har rapporterats med potentiellt dödlig utgång som följd (ingen känd frekvens).

Sällsynta fall av dehydrering har rapporterats till följd av gastrointestinala besvär såsom enterokolit och gastrointestinal perforation.

Sällsynta fall av tarmvred och intestinal obstruktion har rapporterats.

Lever och gallvägar

Mycket sällsynta fall av hepatit, ibland med dödlig utgång främst hos patienter som redan har störningar i leverfunktionen, har rapporterats.

Hud och subkutan vävnad

Fall av kutan lupus erythematosus, bullösa utslag som erythema multiforme och allvarliga hudbiverkningar såsom Stevens-Johnsons syndrom (SJS), Toxisk Epidermal Nekrolys (TEN) och Akut Generaliserad Exantematös Pustulos (AGEP) har rapporterats vid behandling med docetaxel. Sklerodermiliknande förändringar som ofta föregås av perifera lymfödem har rapporterats vid behandling med docetaxel. Fall av permanent alopeci (ingen känd frekvens) har rapporterats.

Njurar och urinvägar

Nedsatt njurfunktion och njursvikt har rapporterats. I cirka 20% av dessa fall fanns inga riskfaktorer för akut njursvikt såsom samtidiga nefrotoxiska läkemedel och gastrointestinala tillstånd.

Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället

Återuppträdande av lokal reaktion s.k. «radiation recall phenomenon» har rapporterats i sällsynta fall. Återuppträdande av hudreaktion vid ställe för tidigare extravasation efter infusion av docetaxel på nytt administreringsställe, så kallad «injection site recall reaction», har rapporterats (frekvens ej känd). Vätskeretentionen har inte åtföljts av akuta episoder av oliguri eller hypotoni. Dehydrering och lungödem har rapporterats i sällsynta fall.

Metabolism och nutrition

Fall av elektrolytobalans har rapporterats. Fall av hyponatremi har rapporterats, främst i samband med dehydrering, kräkningar och pneumoni. Hypokalemi, hypomagnesemi och hypokalcemi observerades vanligtvis i samband med gastrointestinal påverkan och i synnerhet vid diarré. Tumörlyssyndrom, med potentiellt dödlig utgång, har rapporterats (ingen känd frekvens).

Muskuloskeletala störningar

Myosit har rapporterats med docetaxel (ingen känd frekvens).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V*](#).

4.9 Överdoser

Ett fåtal fall av överdosering har rapporterats. Det finns ingen känd antidot mot överdosering av docetaxel. I händelse av överdosering skall patienten övervakas vid specialistklinik och vitalfunktionerna noggrant monitoreras. I händelse av överdosering kan en ökning av biverkningar förväntas. De huvudsakliga förväntade komplikationerna vid överdosering utgörs av benmärgssuppression, perifer neurotoxicitet och mukosité. Vid fall av överdos bör patienten behandlas med G-CSF. Övriga lämpliga symptomatiska åtgärder vidtas vid behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Taxaner, ATC-kod: L01CD02

Verkningsmekanism

Docetaxel är ett anticancer-medel som verkar genom att underlätta sammansättningen av tubulin till stabila mikrotubuli samt genom att hämma depolymerisationen, vilket leder till en uttalad minskning

av fritt tubulin. Bindningen av docetaxel till mikrotubuli ändrar inte antalet protofilament i mikrotubuli.

Docetaxel har *in vitro* visats förstöra det mikrotubulära nätverk som är grundläggande för viktiga cellulära processer vid såväl mitos som i interfasa.

Farmakodynamisk effekt

Docetaxel befanns vara cytotoxiskt *in vitro* mot olika murina och humana tumörcellinjer samt mot nyexciderade humana tumörceller i klonogena assays. Docetaxel uppnår höga intracellulära koncentrationer och finns kvar i cellerna under lång tid. Dessutom har docetaxel befunnits vara aktivt i flera, men inte alla, cellinjer som överuttrycker det s.k. p-glykoproteinet vilket kodas av den s.k. multidrogresistensgenen. *In vivo* är docetaxel oberoende av dosschema och har ett brett spektrum av antitumöraktivitet mot avancerade murina och humana tumörtransplantat.

Klinisk effekt och säkerhet

Bröstcancer

TAXOTERE i kombination med doxorubicin och cyklofosamid: adjuvant behandling

Patienter med operabel nodpositiv bröstcancer (TAX 316)

Data från en öppen randomiserad multicenterstudie stödjer användning av docetaxel för adjuvant behandling av patienter med operabel nodpositiv bröstcancer och KPS \geq 80%, mellan 18 och 70 år. Efter stratifiering i enlighet med antalet positiva lymfnoder (1-3, 4+), randomiserades 1491 patienter att behandlas med antingen docetaxel 75 mg/m² administrerat 1 timme efter doxorubicin 50 mg/m² och cyklofosamid 500 mg/m² (TAC-armen) eller doxorubicin 50 mg/m² följt av fluorouracil 500 mg/m² och cyklofosamid 500 mg/m² (FAC-armen). Båda behandlingarna administrerades var tredje vecka i 6 cykler. Docetaxel administrerades som en 1-timmes infusion, övriga läkemedel gavs som intravenös bolusdos dag ett. G-CSF administrerades som en sekundär profylax till patienter som fick svår neutropeni (febril neutropeni, förlängd neutropeni eller infektion). Patienter i TAC-armen behandlades med antibiotika profylaktiskt, 500 mg ciprofloxacin peroralt två gånger dagligen i 10 dagar med start dag 5 i varje cykel eller motsvarande. I båda armarna, efter den sista cykeln i kemoterapi, behandlades patienter som hade positiva östrogen- och/eller progesteronreceptorer med 20 mg tamoxifen dagligen i upp till 5 år. Adjuvant strålningsterapi förskrevs i enlighet med de gällande riktlinjerna hos deltagande institutioner. Strålningsterapi förskrevs till 69% av patienterna som behandlades med TAC och till 72% av patienterna som behandlades med FAC. Två interimanalyser och en final analys gjordes. Den första interimanalysen var planerad 3 år efter det datum då halva studiepopulationen var rekryterad. Den andra interimanalysen gjordes efter att totalt 400 fall av sjukdomsfri överlevnad (DFS) hade registrerats vilket gav en median uppföljningstid på 55 månader. Den finala analysen gjordes när alla patienter nått sitt 10-årsuppföljningsbesök (såvida de inte haft någon DFS-händelse eller hade följts upp tidigare). Sjukdomsfri överlevnad (DFS) var den primära effektendpointen och total överlevnad (OS) var den sekundära effektendpointen.

En final analys genomfördes med en aktuell medianuppföljning på 96 månader. En signifikant längre sjukdomsfri överlevnad demonstrerades för TAC-armen jämfört med FAC-armen. Incidensen av återfall vid 10 år var reducerad hos patienter som behandlades med TAC jämfört med de patienter som behandlades med FAC (39% mot 45%) d v s en absolut riskreduktion med 6% ($p = 0,0043$). Total överlevnad vid 10 år var också signifikant ökad med TAC jämfört med FAC (76% mot 69%) d v s en absolut reduktion för risk att dö med 7% ($p = 0,002$). Eftersom fördelen som observerats hos patienter med 4+noder inte var statistiskt signifikant vad gäller sjukdomsfri överlevnad (DFS) och total överlevnad (OS) är det positiva nytta/risk-förhållandet för TAC-behandlade patienter med 4+ noder inte fullt påvisat vid den finala analysen.

Som helhet visade studieresultatet på ett positivt nytta/risk förhållande för TAC jämfört med FAC.

Undergrupper av TAC-behandlade patienter analyserades med avseende på prospektivt definierat viktiga prognostiska faktorer:

Patientundergrupp	Antalet Patienter	Sjukdomsfri överlevnad			Total överlevnad		
		Hazard ratio*	95% CI	p =	Hazard ratio*	95% CI	p =
Antalet positiva noder							
Total	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

* ett hazard ratio på mindre än 1 antyder att TAC är associerat med en längre sjukdomsfri överlevnad och total överlevnad jämfört med FAC

Patienter med operabel nodnegativ bröstcancer som bedöms lämpliga att erhålla kemoterapi (GEICAM 9805)

Data från en öppen randomiserad multicenterstudie stöder användningen av Taxotere vid adjuvant behandling hos patienter med operabel nodnegativ bröstcancer och som är kandidater för kemoterapi. 1060 patienter randomiserades till att erhålla antingen Taxotere 75 mg/m² administrerat 1 timme efter doxorubicin 50 mg/m² och cyklofosamid 500 mg/m² (539 patienter i TAC-armen) eller doxorubicin 50 mg/m² följt av fluorouracil 500 mg/m² och cyklofosamid 500 mg/m² (521 patienter i FAC-armen) som adjuvant behandling vid operabel nodnegativ bröstcancer hos patienter med hög återfallsrisk enl. 1998 St. Gallen-kriterier (tumörstorlek >2 cm och/eller negativ ER och PR och/eller hög histologisk/nukleär grad (grad 2 till 3) och/eller ålder <35 år). Båda regimerna administrerades var tredje vecka i 6 cykler. Taxotere administrerades som en 1-timmes infusion, alla övriga läkemedel gavs intravenöst på dag 1 var tredje vecka. Primär profylaktisk G-CSF blev obligatorisk i TAC-armen efter att 230 patienter randomiserats. Förekomsten av grad 4 neutropeni, febril neutropeni och neutropena infektioner minskade hos patienter som erhöll primär G-CSF profylax (se avsnitt 4.8). I båda armarna, efter den sista kemoterapicykeln, erhöll patienter med ER och/eller PgR + tumörer, tamoxifen 20 mg en gång dagligen i upp till 5 år. Adjuvant strålbehandling administrerades enl. lokala riktlinjer vid de deltagande institutionerna och gavs till 57,3% av patienterna som fick TAC och 51,2% av patienterna som fick FAC.

En primär analys och en uppdaterad analys utfördes. Den primära analysen gjordes när alla patienter hade en uppföljning på mer än 5 år (median uppföljningstid på 77 månader). Den uppdaterade analysen utfördes då alla patienter nått sitt 10-års uppföljningsbesök (median uppföljningstid på 10 år och 5 månader) om de inte hade en sjukdomsfri överlevnad eller om kontakten förlorades med patienten före uppföljningsbesöket. Sjukdomsfri överlevnad (DFS) var det primära effektmåttet och total överlevnad (OS) var det sekundära effektmåttet.

Efter en medianuppföljningstid på 77 månader visades signifikant längre sjukdomsfri överlevnad för TAC-armen jämfört med FAC-armen. TAC-behandlade patienter hade en 32%-ig minskning av återfallsrisken jämfört med de som behandlades med FAC (hazard ratio = 0,68; 95% CI (0,49-0,93); p = 0,01). Vid median uppföljningstid på 10 år och 5 månader visade patienter behandlade i TAC-armen en 16,5%-ig minskning av återfallsrisken jämfört med de som behandlades med FAC (riskkvot = 0,84, 95% CI (0,65-1,08), p = 0,1646). Data från sjukdomsfri överlevnad var inte statistiskt signifikant men var fortfarande förknippad med en positiv utveckling till förmån för TAC.

Mediantiden för uppföljning var 77 månader, total överlevnad var längre i TAC-armen, i vilken TAC-behandlade patienter hade en 24%-ig minskning av risken att dö jämfört med FAC (hazard ratio = 0,76; 95% CI(0,46-1,26); p = 0,29). Fördelningen av total överlevnad skiljde sig dock inte signifikant åt mellan de två grupperna.

Vid median uppföljningstid på 10 år och 5 månader, visade TAC-behandlade patienter en 9%-ig minskning i risken för dödsfall jämfört med FAC-behandlade patienter (hazard ratio = 0,91, 95% CI (0,63-1,32). Vid tidpunkten för 8-års uppföljning var överlevnaden 93,7% i TAC-armen och 91,4% i FAC-armen och vid tidpunkten för 10-års uppföljning var överlevnaden 91,3% i TAC-armen och 89% i FAC-armen.

Det positiva nytta-risk-förhållandet för TAC jämfört med FAC var oförändrad.

Vid den primära analysen (median uppföljningstid på 77 månader) analyserades undergrupper av TAC-

behandlade patienter med avseende på prospektivt definierade viktiga prognostiska faktorer: (se nedanstående tabell):

Analys av undergrupper-Adjuvant behandling hos patienter med nodnegativ bröstcancer (studie) ("Intent-to-Treat"-analys)

Patientundergrupp	Antal patienter i TAC-gruppen	Sjukdomsfri överlevnad	
		Hazard ratio*	95% CI
Totalt	539	0,68	0,49-0,93
Ålderskategori 1			
<50 år	260	0,67	0,43-1,05
≥50 år	279	0,67	0,43-1,05
Ålderskategori 2			
<35 år	42	0,31	0,11-0,89
≥35 år	497	0,73	0,52-1,01
Hormonreceptor-status			
Negativ	195	0,7	0,45-1,1
Positiv	344	0,62	0,4-0,97
Tumörstorlek			
≤2 cm	285	0,69	0,43-1,1
>2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Histologisk grad			
Grad 1 (inkluderar icke-bedömd grad)	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			
Premenopausal	285	0,64	0,40-1
Postmenopausal	254	0,72	0,47-1,12

*en hazard ratio (TAC/FAC) på mindre än 1 tyder på att TAC kan associeras med en längre sjukdomsfri överlevnad jämfört med FAC.

Undersökande analyser av undergrupper avseende sjukdomsfri överlevnad hos patienter som uppfyller 2009 St. Gallen kemoterapikriterier – (ITT population) utfördes och presenteras här nedan

	TAC (n=539)	FAC (n=521)	Hazard ratio (TAC/FAC) (95% CI)	p-värde
Uppfyller relativ indikation för 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 och cyklofosamid

FAC = 5-fluorouracil, doxorubicin och cyklofosamid

CI = konfidensintervall; ER = östrogenreceptor

ER = östrogenreceptor

PR = progesteronreceptor

^a ER/PR-negativ eller Grad 3 eller tumörstorlek >5 cm

Vid beräkning av hazard ratio användes "Cox proportional hazard model" med behandlingsgrupper som faktor.

TAXOTERE som monoterapi

Två randomiserade jämförande fas III studier har genomförts på patienter med metastaserad bröstcancer med terapivikt på behandling baserad på alkylerande medel (326 patienter) eller antracyclin (392 patienter). Rekommenderad dos och behandlingsregim (100 mg/m² docetaxel var tredje vecka) användes.

Hos patienter med terapivikt på efter behandling baserad på alkylerande medel jämfördes docetaxel med doxorubicin (75 mg/m² var tredje vecka). Utan att påverka överlevnadstid (15 månader för docetaxel jämfört med 14 månader för doxorubicin, $p = 0,38$) eller tid till progression (27 veckor för docetaxel jämfört med 23 veckor för doxorubicin, $p = 0,54$), var responsfrekvens högre (52% jämfört med 37%, $p = 0,01$) och tid till respons kortare (12 veckor jämfört med 23 veckor, $p = 0,007$) för docetaxel. Tre docetaxel-patienter (2%) avbröt behandlingen på grund av vätskeretention, medan 15 doxorubicin-patienter (9%) avbröt behandlingen på grund av hjärttoxicitet (tre fall av dödlig kronisk hjärtinsufficiens).

Hos patienter med terapivikt på efter behandling baserad på antracyclin jämfördes docetaxel med kombinationen mitomycin C och vinblastin (12 mg/m² var sjätte vecka respektive 6 mg/m² var tredje vecka). Behandling med docetaxel gav en högre responsfrekvens (33% jämfört med 12%, $p < 0,0001$), en förlängd tid till progression (19 veckor jämfört med 11 veckor, $p = 0,0004$) och en förlängd överlevnadstid (11 månader jämfört med 9 månader, $p = 0,01$).

Under dessa två fas III studier var docetaxels säkerhetsprofil i överensstämmelse med den som sågs i fas II studierna (se avsnitt 4.8).

En öppen randomiserad multicenterstudie fas III har genomförts med docetaxel som monoterapi jämfört mot paklitaxel för behandling av avancerad bröstcancer hos patienter vars tidigare cytostatikabehandling bör ha inkluderat ett antracyclinpreparat. Totalt 449 patienter randomiserades till att få antingen docetaxel som monoterapi 100 mg/m² som en 1-timmars infusion eller paklitaxel 175 mg/m² som en 3-timmars infusion. Båda behandlingsregimerna administrerades var tredje vecka. Utan att påverka primär "endpoint" eller "overall response rate" (32% jämfört med 25%, $p = 0,10$), förlängde docetaxel mediantiden till progression (24,6 veckor jämfört med 15,6 veckor, $p < 0,01$) och median överlevnad (15,3 månader jämfört med 12,7 månader, $p = 0,03$). Fler grad 3/4 biverkningar observerades för docetaxel som monoterapi (55,4%) jämfört med paklitaxel (23,0%).

TAXOTERE i kombination med doxorubicin

En stor randomiserad fas III-studie, inkluderande 429 tidigare obehandlade patienter med metastaserande sjukdom, har genomförts med doxorubicin (50 mg/m²) i kombination med docetaxel (75 mg/m²) (AT-arm) jämfört med doxorubicin (60 mg/m²) i kombination med cyklofosfamid (600 mg/m²) (AC-arm). Båda behandlingarna gavs dag 1 var tredje vecka.

- Tiden till progression (TTP) var signifikant längre för AT-armen jämfört med AC-armen, $p = 0,0138$. Median TTP var 37,3 veckor (95% CI: 33,4 - 42,1) för AT-armen och 31,9 veckor (95% CI: 27,4 - 36,0) för AC-armen.
- Overall response rate (ORR) var signifikant högre för AT-armen jämfört med AC-armen, $p = 0,009$. ORR var 59,3% (95% CI: 52,8 - 65,9) för AT-armen jämfört med 46,5% (95% CI: 39,8 - 53,2) för AC-armen.

I denna studie visade AT-armen en högre incidens av uttalad neutropeni (90% mot 68,6%), febril neutropeni (33,3% mot 10%), infektion (8% mot 2,4%) diarré (7,5% mot 1,4%), asteni (8,5% mot 2,4%) och smärta (2,8% mot 0%) jämfört med AC-armen. Å andra sidan visade AC-armen en högre incidens av uttalad anemi (15,8% mot 8,5%) än AT-armen samt en högre incidens av allvarlig

hjärttoxicitet: hjärtsvikt (3,8% mot 2,8%), absolut LVEF sänkning $\geq 20\%$ (13,1% mot 6,1%), absolut LVEF sänkning $\geq 30\%$ (6,2% mot 1,1%). Behandlingsrelaterad död inträffade i AT-armen för 1 patient (hjärtsvikt) och i AC-armen dog 4 patienter (1 patient till följd av septisk chock och 3 till följd av hjärtsvikt).

Livskvalitet utvärderat med hjälp av EORTC frågeformulär var jämförbart och stabilt i både armarna under behandling samt uppföljning.

TAXOTERE i kombination med trastuzumab

Docetaxel i kombination med trastuzumab har studerats för behandling av patienter med metastaserad bröstcancer vilkas tumörer överuttrycker HER2 och som tidigare inte fått kemoterapi mot metastaserad sjukdom. 186 patienter randomiserades för behandling med docetaxel (100 mg/m²) med eller utan trastuzumab; 60% av patienterna behandlades innan med antracyklinbaserad adjuvant kemoterapi. Docetaxel plus trastuzumab var effektivt hos patienterna oavsett om de hade erhållit adjuvant antracyklinbehandling eller ej. Den huvudsakliga testmetoden för att bestämma HER2-positivitet i den pivotala studien var immunohistokemi (IHC). En minoritet av patienterna testades med fluorescens *in-situ* hybridisering (FISH). I den här studien hade 87% av patienterna en sjukdom som var IHC3+ och 95% av de inkluderade patienterna som var IHC3+ och/eller FISH-positiva. Resultat på effekt sammanfattas i följande tabell:

Parameter	Docetaxel plus trastuzumab ¹	Docetaxel ¹
	n = 92	n = 94
Svarsfrekvens (95% CI)	61% (50-71)	34% (24-25)
Median varaktighet av respons (månader) (95% CI)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
Median TTP (månader) 95% CI)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Median överlevnad (månader) (95% CI)	30,5 ² (26,8-ne)	22,1 ² (17,6-28,9)

TTP=tid till progression, ”ne” indikerar att ett värde ej kunnat beräknas eller uppnås.

¹Komplett analysset (intent-to-treat)

²Beräknad medianöverlevnad

TAXOTERE i kombination med capecitabin

Data från en multicenter, randomiserad, kontrollerad fas III-studie stödjer användningen av docetaxel i kombination med capecitabin för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer som sviktat på cytostatikabehandling, inklusive ett antracyklinpreparat. I denna kliniska studie randomiserades 255 patienter till behandling med docetaxel (75 mg/m² som en intravenös infusion under en timme var tredje vecka) och capecitabin (1250 mg/m² 2 gånger dagligen i två veckor följt av en veckas viloperiod). 256 patienter randomiserades till behandling enbart med docetaxel (100 mg/m² som en intravenös infusion under en timme var tredje vecka). Överlevnaden var längre i den grupp som erhållit kombinationen docetaxel + capecitabin (p = 0,0126). Medianöverlevnaden var 442 dagar (docetaxel + capecitabin) jämfört med 352 dagar (docetaxel enbart). De totala objektiva respons-frekvenserna i den totala randomiserade populationen (bedömning av prövare) var 41,6% (docetaxel + capecitabin) jämfört med 29,7% (enbart docetaxel); p = 0,0058. Tiden till progression var längre i den grupp som erhållit kombinationen docetaxel + capecitabin (p < 0,0001). Mediantiden till progression var 186 dagar (docetaxel + capecitabin) jämfört med 128 dagar (docetaxel enbart).

Icke-småcellig lungcancer

Patienter som tidigare behandlats med cytostatika med eller utan strålbehandling

I en fas III-studie på tidigare behandlade patienter var tid till progress (12,3 veckor jämfört med 7 veckor) och totalöverlevnad signifikant längre för docetaxel 75 mg/m² jämfört med bästa understödjande behandling. Överlevnadstid efter 1 år var också signifikant längre i docetaxelgruppen (40%) jämfört med bästa understödjande behandling (16%). Det förekom mindre användning av morfinanalgetika ($p < 0,01$), icke-morfinanalgetika ($p < 0,01$), annan sjukdomsrelaterad medicinering ($p = 0,06$) och strålbehandling ($p < 0,01$) hos patienter som behandlats med docetaxel 75 mg/m² jämfört med de som erhållit bästa understödjande behandling.

Overall response rate var 6,8% hos evaluerbara patienter och median för responsduration var 26,1 veckor.

TAXOTERE i kombination med platinamedel hos patienter som tidigare inte behandlats med kemoterapi

I en fas III-studie randomiserades 1218 patienter med icke resektabel stadium IIIB eller IV icke-småcellig lungcancer, med KPS 70% eller högre och som ej behandlats med cytostatika för denna sjukdom, till antingen docetaxel (T) 75 mg/m² som en en-timmes infusion omedelbart följt av cisplatin (Cis) 75 mg/m² under 30-60 minuter var tredje vecka (TCis), docetaxel 75 mg/m² som en entimmes infusion i kombination med karboplatin (AUC 6 mg/ml.min) under 30-60 minuter var tredje vecka eller vinorelbin (V) 25 mg/m² administrerat under 6-10 minuter dag 1, 8, 15, 22 följt av cisplatin 100 mg/m² administrerat dag 1 upprepat var fjärde vecka (VCis).

Överlevnadsdata, mediantid till progression och responsfrekvens för två av studiens armar illustreras i följande tabell:

	TCis n = 408	VCis n = 404	Statistisk analys
Överlevnad (primär end-point): Medianöverlevnad (månader)	11,3	10,1	Hazard ratio: 1,222 [97,2% CI: 0,937; 1,342]*
1-års överlevnad (%)	46	41	Skillnad i behandling: 5,4% [95% CI: -1,1; 12,0]
2-års överlevnad (%)	21	14	Skillnad i behandling: 6,2% [95% CI: 0,2; 12,3]
Mediantid till progression (veckor):	22,0	23,0	Hazard ratio: 1,032 [95% CI: 0,876; 1,216]
Total responsfrekvens (%):	31,6	24,5	Skillnad i behandling: 7,1% [95% CI: 0,7; 13,5]

*: Korrigerad för multipeljämförelser och rättad för stratifieringsfaktorer (sjukdomsstadium och region för behandling) baserat på utvärderad patientpopulation.

Sekundära end-points inkluderade smärtförändring, global skattning av livskvalitet (QoL) genom EuroQoL-5D (EQ5D), Lung Cancer Symptom Scale (LCSS) och förändringar i Karnosky performance status. Resultat från dessa end-points stödde resultaten från analysen av den primära end-pointen.

För kombinationen docetaxel och karboplatin kunde varken jämförbar eller non-inferior effekt bevisas jämfört med referensbehandlingen kombination VCis.

Prostatacancer

Metastaserande kastrationsresistent prostatacancer

Säkerheten och effekten av docetaxel i kombination med prednison eller prednisolon hos patienter med metastaserande kastrationsresistent prostatacancer utvärderades i en randomiserad multicenter fas III studie (TAX327). Totalt 1006 patienter med KPS \geq 60 randomiserades till följande behandlingsgrupper:

- Docetaxel 75 mg/m² var tredje vecka i 10 cykler.
- Docetaxel 30 mg/m² varje vecka under de 5 första veckorna i en 6 veckors-cykel i 5 cykler.
- Mitoxantron 12 mg/m² var tredje vecka i 10 cykler.

Alla 3 kurer administrerades kontinuerligt i kombination med 5 mg prednison eller prednisolon två gånger dagligen.

Patienter som erhöll docetaxel var tredje vecka visade en signifikant längre total överlevnad jämfört med de som behandlades med mitoxantron. Ökningen i överlevnad som noterades i den veckovisa docetaxelarmen var inte statistiskt signifikant jämfört med mitoxantron-kontrollarmen. Endpoints för effekt för docetaxel-armarna jämfört med kontrollarmen sammanfattas i följande tabell:

Endpoint	Docetaxel var tredje vecka	Docetaxel varje vecka	Mitoxantron var tredje vecka
Antalet patienter	335	334	337
Överlevnad i median (månader)	18,9	17,4	16,5
95% CI	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
Hazard ratio	0,761	0,912	--
95% CI	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
p-värde [†] *	0,0094	0,3624	--
Antalet patienter	291	282	300
PSA** svarsfrekvens (%)	45,4	47,9	31,7
95% CI	(39,5-51,3)	(41,9-53,9)	(26,4-37,3)
p-värde*	0,0005	< 0,0001	--
Antalet patienter	153	154	157
Smärta svarsfrekvens (%)	34,6	31,2	21,7
95% CI	(27,1-42,7)	(24,0-39,1)	(15,5-28,9)
p-värde*	0,0107	0,0798	--
Antalet patienter	141	134	137
Tumör svarsfrekvens (%)	12,1	8,2	6,6
95% CI	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
p-värde*	0,1112	0,5853	--

[†] Log rank test (stratifierad)

*Tröskel för statistisk signifikans = 0,0175

**PSA: prostataspecifikt antigen

Docetaxel varje vecka visade en något bättre säkerhetsprofil än docetaxel var 3:e vecka. Hos vissa patienter är det möjligt en fördel att dosera docetaxel varje vecka.

Inga statistiska skillnader observerades mellan behandlingsgrupperna med avseende på livskvalitet.

Metastaserande hormonkänslig prostatacancer

STAMPEDE-studien

Säkerheten och effekten av docetaxel som administrerats samtidigt med standardbehandling (ADT) till patienter med högrisk lokalt avancerad eller metastaserande hormonkänslig prostatacancer utvärderades i en randomiserad multicenter-flerarms-flerstegsstudie (MAMS) med en sömlös fas II/III-design (STAMPEDE - MRC PR08). Totalt 1776 manliga patienter tilldelades behandlingsarmarna av intresse:

- Standardbehandling + docetaxel 75 mg/m², administrerat var tredje vecka under sex behandlingscykler
- Endast standardbehandling

Docetaxelregimen administrerades kontinuerligt i kombination med prednison eller prednisolon 5 mg två gånger dagligen.

Bland de 1776 randomiserade patienterna hade 1086 (61%) metastaserad sjukdom, 362 randomiserades till docetaxel i kombination med standardbehandling, 724 fick endast standardbehandling.

Bland patienterna med metastaserande prostatacancer var medianöverlevnaden signifikant längre i docetaxel-behandlingsgrupperna än i gruppen med endast standardbehandling, med en 19 månader längre medianöverlevnad med tillägg av docetaxel till standardbehandling (HR = 0,76; 95 % CI = 0,62–0,92, p = 0,005).

Resultat i effekt för patienter med metastaserande prostatacancer i docetaxelarmen kontra kontrollarmen sammanfattas i följande tabell:

Resultat i effekt av docetaxel i kombination med prednison eller prednisolon och standardbehandling vid behandling av patienter med metastaserande hormon känslig prostatacancer (STAMPEDE)

Endpoint	Docetaxel + standardbehandling	Endast standardbehandling
Antal patienter med metastaserande prostatacancer	362	724
Medianöverlevnad (månader)	62	43
95% CI	51-73	40-48
Justerad hazard ratio	0,76	
95% CI	(0,62–0,92)	
p-värde ^a	0,005	
Händelsefri överlevnad ^b		
Median (månader)	20,4	12
95% CI	16,8-25,2	9,6–12
Justerad hazard ratio	0,66	
95% CI	(0,57–0,76)	
p-värde ^a	< 0,001	

^ap-värde beräknat utifrån sannolikhetsförhållandetestet och justerat för alla stratifieringsfaktorer (utom centra och planerad hormonterapi) och stratifierat per försöksperiod

^bHändelsefri överlevnad: tid från randomisering till första evidens på minst ett av: biokemiskt fel (definierat som en ökning av PSA på 50% över inom-24-veckors-nivån och över 4 ng/ml som bekräftats genom omprovtagning eller behandling); progression antingen lokalt, i lymfkörtlar eller i avlägsna metastaser; skelettrelaterad händelse; eller död i prostatacancer.

CHAARTED-studien

Säkerheten och effekten av docetaxel som administrerades i början av androgen deprivationsterapi (ADT) till patienter med metastaserande hormon känslig prostatacancer utvärderades i en randomiserad fas III-multicenterstudie (CHAARTED). Totalt 790 manliga patienter tilldelades två behandlingsgrupper.

- ADT + docetaxel 75 mg/m² i början av ADT, administreras var tredje vecka under sex behandlingscykler
- Enbart ADT

Den övergripande medianöverlevnaden var signifikant längre i docetaxel-behandlingsgruppen än i gruppen med enbart ADT, med en 13,6 månader längre medianöverlevnad med tillsats av docetaxel till ADT (riskförhållande (HR) = 0,61; 95% konfidensintervall (CI) = 0,47-0,80, p = 0,0003).

Resultat i effekt av docetaxelarmen kontra kontrollarmen sammanfattas i följande tabell:

Effekt av docetaxel och ADT vid behandling av patienter med metastaserande hormonkänslig prostatacancer (CHAARTED)

Endpoint	Docetaxel +ADT	Enbart ADT
Antal patienter	397	393
Medianöverlevnad (månader)		
Samtliga patienter	57,6	44,0
95% CI	49,1-72,8	34,4-49,1
Justerad hazard ratio	0,61	--
95% CI	(0,47-0,80)	--
p-värde ^a	0,0003	--
Progressionsfri överlevnad		
Median (månader)	19,8	11,6
95% CI	16,7-22,8	10,8-14,3
Justerad hazard ratio	0,60	--
95% CI	0,51-0,72	--
p-värde*	P<0,0001	--
PSA-svar** efter 6 månader – N(%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p-värde ^a	<0,0001	--
PSA-svar** efter 12 månader – N(%)	110 (27,7)	66 (16,8)
p-värde ^a	<0,0001	--
Tid till kastrationsresistent cancer ^b		
Median (månader)	20,2	11,7
95% CI	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Justerad hazard ratio	0,61	--
95% CI	(0,51-0,72)	--
p-värde ^a	<0,0001	--
Tid till klinisk progression ^c		
Median (månader)	33,0	19,8
95% CI	(27,3-41,2)	(17,9-22,8)
Justerad hazard ratio	0,61	--
95% CI	(0,50-0,75)	--
p-värde ^{a*}	<0,0001	--

^aTid-till-händelsevariabler: Stratifierat log-rank-test.

Svarsfrekvensvariabler: Fishers Exakta test

*p-värde för beskrivande syfte.

** PSA-svar: Prostataspecifikt antigenrespons: PSA-nivå <0,2 ng/ml uppmätt under två på varandra följande mätningar med minst 4 veckors mellanrum.

^bTid till kastrationsresistent cancer = tid från randomisering till PSA-progression eller klinisk progression (det vill säga ökade symptomatiska benmetastaser, progression per svarsutvärderingskriterier i fasta tumörer (RECIST) kriterier eller klinisk försämring på grund av cancer enligt undersökarens bedömning), beroende på vilket som inträffade först.

^cTid till klinisk progression = tid från randomisering till klinisk progression (det vill säga ökade symptomatiska benmetastaser, progression per svarsutvärderingskriterier i fasta tumörer (RECIST) kriterier klinisk försämring på grund av cancer enligt undersökarens bedömning).

Magsäckscancer av adenocarcinomtyp

En multicenter, öppen, randomiserad studie genomfördes för att utvärdera säkerheten och effektiviteten av docetaxel för behandling av patienter med metastaserande adenocarcinom i ventrikeln, inklusive adenocarcinom i den gastroesofagala övergången, vilken inte behandlats med cytostatika för metastaserande sjukdom tidigare. Totalt behandlades 445 patienter med KPS > 70 med antingen docetaxel (T) (75 mg/m² dag 1) i kombination med cisplatin (C) (75 mg/m² dag 1) och 5-fluorouracil (F) (750 mg/m² per dag under 5 dagar) eller cisplatin (C) (100 mg/m² dag 1) och 5-fluorouracil (F) (1000 mg/m² per dag under 5 dagar). Behandlingscykelns längd var 3 veckor för TCF

armen och 4 veckor för CF armen. Medianantalet cykler som administrerades per patient var 6 (med en spridning på 1-16) för TCF armen jämfört med 4 (med en spridning på 1-12) för CF armen. Tid till progression (TTP) var primär end-point. Risken för progression reducerades med 32,1% och associerades med en signifikant längre TTP ($p = 0,0004$) med fördel för TCF armen. Totalöverlevnaden var också signifikant längre ($p = 0,0201$) med fördel för TCF armen med en minskning av mortalitetsrisken med 22,7%. Effekt resultaten summeras i tabellen nedan:

Effekt av docetaxel vid behandling av patienter med magsäckscancer av adenocarcinomtyp

Endpoint	TCF n = 221	CF n = 224
Median TTP (månader) (95% CI)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Hazard ratio (95% CI) *p-värde	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	
Median överlevnad (månader) (95% CI)	9,2 (8,38-10,58)	8,6 (7,16-9,46)
2-års uppskattning (%)	18,4	8,8
Hazard ratio (95% CI) *p-värde	1,293 (1,041-1,606) 0,0201	
Total responsfrekvens (Komplett remission + partiell remission) (CR + PR) (%)	36,7	25,4
p-värde	0,0106	
Sjukdomsprogress (%)	16,7	25,9

*Icke-stratifierat logrank test

Subgruppsanalyser över ålder, kön och ras visade konsekvent fördel för TCF armen jämfört med CF armen.

En uppdaterad överlevnadsanalys som genomfördes med en median uppföljningstid på 41,6 månader visade inte längre någon statistisk signifikant skillnad, dock alltid med fördel för TCF regimen och visade att fördelen med TCF jämfört med CF tydligt kan observeras mellan 18-30 månaders uppföljning.

Resultatet av studier på livskvalitet och kliniska vinster indikerar generellt konsekvent förbättring i TCF armen. Patienter som behandlats med TCF behövde längre tid för att nå 5% definitiv försämring av global hälsostatus i QLQ-C30 frågeformuläret ($p = 0,0121$) och en längre tid till definitiv försämring av Karnofsky prestationsförmåga ($p = 0,0088$) jämfört med patienter som behandlats med CF.

Huvud- och halscancer

- Induktionsbehandling med cytostatika följt av radioterapi (TAX323)
Säkerheten och effekten av docetaxel vid induktionsbehandling av patienter med avancerad skivepitelcancer i huvud-halsregionen utvärderades i en fas III, multicenter, öppen, randomiserad studie (TAX323). I denna studie randomiserades 358 patienter med inoperabel lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud-halsregionen med WHO utförande status 0 eller 1 till en av de två behandlingsarmarna. Patienter i docetaxelarmen erhöll docetaxel (T) 75 mg/m² följt av cisplatin (P) 75 mg/m² följt av 5-fluorouracil (F) 750 mg/m² dagligen som en kontinuerlig infusion i 5 dagar. Denna regim administrerades var tredje vecka i 4 cykler varvid i alla fall minsta respons ($\geq 25\%$ reduktion i uppmätt tvådimensionell tumörstorlek) observerades efter 2 cykler. Vid slutet av cytostatikabehandling, med ett minsta intervall om 4 veckor och ett maximalt intervall om 7 veckor, erhöll patienter vars sjukdom inte progredierade, radioterapi (RT) enligt lokala behandlingsrekommendationer i 7 veckor. Patienter i den jämförande armen erhöll cisplatin (P) 100 mg/m² följt av 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m² dagligen i 5 dagar. Denna regim administrerades var tredje vecka i 4 cykler varvid i alla fall minsta respons ($\geq 25\%$ reduktion i uppmätt tvådimensionell tumörstorlek) observerades efter 2 cykler. Vid slutet av cytostatikabehandling, med ett minsta intervall om 4 veckor och ett maximalt intervall om 7 veckor, erhöll patienter vars sjukdom inte progredierade

radioterapi (RT) enligt lokala behandlingsrekommendationer i 7 veckor (PF/RT). Lokalregionala behandlingar med strålning gavs antingen med konventionellt fraktioneringsmönster (1,8-2,0 Gy en gång dagligen, 5 dagar i veckan i en total dos av 66 till 70 Gy), eller i en accelererad/hyperfraktionerad strålningsregim (två gånger dagligen, med ett minimalt interfraktionsintervall på 6 timmar, 5 dagar i veckan). Totalt 70 Gy rekommenderades i accelererade regimer och 74 Gy för hyperfraktionerade behandlingsscheman. Kirurgiskt avlägsnande var tillåtet efter cytostatika, före eller efter radioterapi. Patienter i TPF behandlingsarmen erhöll antibiotika som profylax med 500 mg ciprofloxacin givet peroralt två gånger dagligen i 10 dagar med början på dag 5 av varje cykel, eller motsvarande. Den primära endpointen, progressionsfri överlevnad (PFS), var signifikant längre i TPF behandlingsarmen jämfört med PF behandlingsarmen, $p = 0,0042$ (median PFS: 11,4 jämfört med 8,3 månader) med en total median uppföljningstid på 33,7 månader. Median total överlevnad var också signifikant längre i TPF behandlingsarmen jämfört med PF behandlingsarmen (median OS: 18,6 jämfört med 14,5 månader) med en 28% riskreduktion av mortalitet, $p = 0,0128$. Resultat på effekt presenteras i tabell nedan:

Effekt av docetaxel i induktionsbehandling av patienter med lokal inoperabel avancerad skivepitelcancer i huvud-halsregionen (intent-to-treat analys)

Endpoint	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Median progressionsfri överlevnad (månader) (95% CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Justerad hazard ratio (95% CI)	0,70 (0,55-0,89)	
*p-värde	0,0042	
Median överlevnad (månader) (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- värde	0,0128	
Bästa totalt svar på kemoterapi (%) (95% CI)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
***p- värde	0,006	
Bästa totalt svar på studiebehandling [kemoterapi +/- radioterapi] (%) (95% CI)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
***p- värde	0,006	
Median varaktighet på respons av kemoterapi ± radioterapi (månader) (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- värde	0,0457	

Hazard ratio mindre än 1 innebär fördel för docetaxel + cisplatin + 5-FU

*Cox-modell (justering för primärtumör, kliniskt stadium T och N samt PSWHO)

**Log-ranktest

***Chitvåtest

Livskvalitetsparametrar

Patienter som behandlades med TPF fick signifikant förbättrat globalt hälsoreultat jämfört med de som behandlats med PF ($p = 0,01$, enligt EORTC QLQ-C30 skalan).

Kliniska fördelsparametrar

Prestationsstatusskalan, för huvud och hals (PSS-HN) sub-skala designad att mäta språkförståelse, förmåga att äta offentligt, normalitet av diet, var signifikant till fördel för TPF jämfört med PF. Mediantid till första försämringen av WHO utförande status var signifikant längre i TPF behandlingsarmen jämfört med PF. Smärtintensitetsskalan förbättrades under behandling i båda grupperna vilket indikerar adekvat smärtbehandling.

- Induktionsbehandling med cytostatika följt av kemoradioterapi (TAX324)

Säkerheten och effekten av docetaxel vid induktionsbehandling av patienter med lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud-halsregionen utvärderades i en fas III, multicenter, öppen, randomiserad studie (TAX323). I denna studie randomiserades 501 patienter med lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud-halsregionen med WHO utförande status 0 eller 1 till en av de två behandlingsarmarna.

Studiepopulationen bestod av patienter med kirurgiskt icke resektabel sjukdom, patienter med låg sannolikhet att botas med kirurgi och patienter med möjlighet till organpreservation. Effekt- och säkerhetsutvärderingen inriktades endast på överlevnadsendpoints och framgången med organbevarande togs inte upp formellt. Patienter i docetaxelarmen erhöll docetaxel (T) 75 mg/m² som intravenös infusion dag 1 följt av cisplatin (P) 100 mg/m² administrerat som en 30-minuters till 3-timmars intravenös infusion, följt av kontinuerlig intravenös infusion med 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m²/dag från dag 1 till dag 4. Cyklerna upprepades var tredje vecka i 3 cykler. Alla patienter vars sjukdom inte progredierade erhöll kemoradioterapi enligt protokollet (TPF/CRT). Patienter i den jämförande armen erhöll cisplatin (P) 100 mg/m² som en 30-minuters till 3-timmars intravenös infusion dag 1 följt av den kontinuerliga intravenösa infusionen med 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m²/dag från dag 1 till dag 5. Cyklerna upprepades var tredje vecka i 3 cykler. Alla patienter som inte hade progressiv sjukdom erhöll kemoradioterapi enligt protokollet (TPF/CRT).

Patienter i båda behandlingsarmarna erhöll kemoradioterapi i 7 veckor efter induktionscytostatikabehandling med minsta intervall på 3 veckor och inte senare än 8 veckor efter start av den senaste cykeln (dag 22 till dag 56 av senaste cykeln). Under radioterapi gavs carboplatin (AUC 1,5) varje vecka som en 1-timmars intravenös infusion, maximalt 7 doser. Strålning gavs med en fraktion dagligen (2 Gy en gång dagligen, 5 dagar i veckan i 7 veckor i en total dos av 70-72 Gy). Kirurgi i det primära sjukdomsområdet och/eller hals kan övervägas när som helst efter avslutad kemoradioterapi. Alla patienter i docetaxelarmen av studien erhöll antibiotika som profylax. Den primära effekt endpointen i denna studie, total överlevnad, var signifikant längre (log-rank test, $p = 0,0058$) med docetaxelregimen jämfört med PF (median OS: 70,6 jämfört med 30,1 månader), med en 30% riskreduktion av mortalitet jämfört med PF (hazard ratio (HR) = 0,70, 95% konfidensintervall (CI) = 0,54-0,90) med en total median follow up tid på 41,9 månader. Sekundär endpoint, PFS, visade en 29% riskreduktion av progression eller död och en 22 månaders förbättring i median PFS (35,5 månader för TPF och 13,1 för PF). Detta var också statistiskt signifikant med en HR på 0,71; 95% CI 0,56-0,90; log-rank test $p = 0,004$. Resultat av effekt presenteras i tabell nedan:

Effekt av docetaxel i induktionsbehandling av patienter med lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud-halsregionen (intent-to-treat analys)

Endpoint	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Median total överlevnad (månader) (95% CI)	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
Hazard ratio: (95% CI) *p-värde	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Median PFS (månader) (95% CI)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6 - 20,2)
Hazard ratio: (95% CI) **p-värde	0,71 (0,56 – 0,90) 0,004	
Bästa totalt svar (CR + PR) på kemoterapi (%) (95% CI) ***p-värde	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
	0,070	
Bästa totalt svar (CR + PR) på studiebehandling [kemoterapi +/- radioterapi] (%) (95% CI) ***p-värde	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
	0,209	

Hazard ratio mindre än 1 innebär fördel docetaxel + cisplatin + fluorouracil

*ojusterat log-rank test

**ojusterat log-rank test, inte justerat för multipla jämförelser

***Chitvåtest, inte justerat för multipla jämförelser

NA-ej relevant

Pediatrik population

Den Europeiska läkemedelsmyndigheten har bortsett från kravet att insända resultat från studier med Taxotere hos alla undergrupper av barn vid bröstcancer, icke-småcellig lungcancer, prostatacancer, magsäckscancer och huvud-halscancer som inte inkluderar typ II och III lågt differentierad nasofaryngeal cancer (se avsnitt 4.2 för information om användning hos barn).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Docetaxels farmakokinetik har utvärderats i fas-I-studier på cancerpatienter efter tillförsel av 20-115 mg/m². Den farmakokinetiska profilen för docetaxel är oberoende av dos och kan beskrivas med en farmakokinetisk tre-kompartiment modell med halveringstider för α -, β - och γ - (terminala) fasen på 4 minuter, 36 minuter respektive mellan 11,1 timmar och 17,5 timmar vid mätning under upp till 24 timmar. I en ytterligare studie som bedömde farmakokinetiken för docetaxel på patienter vid liknande doser (75–100 mg/m²) men över ett längre tidsintervall (över 22 dagar) sågs en längre genomsnittlig terminal eliminationshalveringstid på mellan 91 och 120 timmar. Den sena fasen beror delvis på en relativt långsam återdistribution av docetaxel från perifera kompartment.

Distribution

Efter administrering av en dos av 100 mg/m² under en en-timmes infusion erhöles en maximal plasmakoncentration av 3,7 μ g/ml med ett motsvarande AUC-värde på 4,6 h. μ g/ml. Medelvärden för totalkroppsclearance och för distributionsvolym vid steady state var 21 liter/timme/m² respektive

113 liter. Variabiliteten mellan patienter avseende total kropps clearance var ca 50%. Docetaxels proteinbindningsgrad är mer än 95%.

Elimination

En studie med ¹⁴C-märkt docetaxel har genomförts på tre cancerpatienter. Docetaxel eliminerades både i urin och i faeces efter cytokrom P450-medierad oxidativ metabolism av tert-butyl-estergruppen. Inom sju dagar utsöndras via urin och via faeces ca 6% respektive ca 75% av den administrerade radioaktiviteten. Ca 80% av radioaktiviteten som återfinns i faeces utsöndras under de första 48 timmarna i form av en huvudmetabolit samt tre andra metaboliter och mycket små mängder av oförändrat läkemedel. Metaboliterna är inaktiva.

Särskilda patientgrupper

Ålder och kön

En populationsfarmakokinetisk analys har genomförts med docetaxel på 577 patienter. De farmakokinetiska parametrarna som kunde beräknas med hjälp av modellen låg mycket nära de värden som erhållits från fas-I-studier. Docetaxels farmakokinetik ändras inte av patientens ålder eller kön.

Leverfunktionsnedsättning

Hos ett litet antal patienter (n = 23) med klinisk-kemiska data som pekar på lätt till måttlig leverfunktionsnedsättning (ASAT, ALAT \geq 1,5 gånger övre normalvärdesgränsen associerat med alkaliska fosfataser \geq 2,5 gånger övre normalvärdesgränsen), var total clearance sänkt med i medeltal 27% (se avsnitt 4.2).

Vätskeretention

Docetaxel clearance var inte förändrat hos patienter med mild till måttlig vätskeretention. Inga data finns tillgängliga för patienter med svår vätskeretention.

Kombinationsbehandling

Doxorubicin

Docetaxel påverkar inte clearance av doxorubicin och plasmanivåerna av doxorubicinol (en doxorubicinmetabolit) när preparaten ges i kombination. Farmakokinetiken för docetaxel, doxorubicin och cyklofosamid påverkades inte vid samtidig administrering.

Capecitabin

Fas I studier för utvärdering av effekten av capecitabin på docetaxels farmakokinetik eller omvänt visade ingen effekt av capecitabin på docetaxels farmakokinetik (C_{max} och AUC) och ingen effekt av docetaxel på capecitabins huvudmetabolit 5-DFURs farmakokinetik.

Cisplatin

Clearance av docetaxel vid kombinationsbehandling med cisplatin liknade den clearance som observerats vid monoterapi. Den farmakokinetiska profilen för cisplatin vid administration strax efter docetaxel infusion liknade den profil som observerats med cisplatin i monoterapi.

Cisplatin och 5-fluorouracil

Den kombinerade administrationen av docetaxel, cisplatin och 5-fluorouracil hos 12 patienter med solida tumörer påverkade inte farmakokinetiken för varje enskilt läkemedel.

Prednison och dexametason

Effekten av prednison på docetaxels farmakokinetik vid samtidig standardpremedicinering med dexametason har studerats hos 42 patienter.

Prednison

Ingen effekt av prednison har observerats på docetaxels farmakokinetik.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Karcinogeniciteten hos docetaxel har inte studerats.

Docetaxel har visat sig vara genotoxisk genom en aneugen mekanism *in vitro* i mikrokärntest och i kromosomaberrationstest i CHO-K1-celler och *in vivo* i mikrokärntest på mus men uppvisar inte mutagenicitet i Ames test eller i CHO/HGPRT genmutationsassay. Resultaten överensstämmer med den farmakologiska aktiviteten hos docetaxel.

Biverkningar på testis observerade vid toxicitetsstudier på gnagare antyder att docetaxel kan skada fertiliteten hos män.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Polysorbat 80
Etanol, vattenfri
Citronsyra

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska
3 år

Efter öppnandet av injektionsflaskan

Varje injektionsflaska är för engångsbruk och ska användas omedelbart efter öppnandet. Om den inte används på en gång är förvaringstid och förvaringsförhållanden användarens ansvar.

När man tillsatt det i infusionspåsen

Ur en mikrobiologisk synvinkel måste beredning/spädning ske under kontrollerade och aseptiska förhållanden och läkemedlet ska användas omedelbart. Om det inte används på en gång är förvaringstid och förvaringsförhållanden användarens ansvar.

När det enligt rekommendationen är tillsatt i infusionspåsen är docetaxel infusionslösning stabil under 6 timmar om det förvaras vid högst 25°C. Det bör användas inom 6 timmar (inklusive en timmes infusionstid).

Dessutom har fysikalisk och kemisk stabilitet under användning, för infusion beredd enligt rekommendation, visats i påsar (ej PVC) upp till 48 timmar vid förvaring mellan 2-8 °C.

Docetaxel infusionslösning är övermättad och kan därför kristalliseras över tiden. Om kristaller uppträder ska lösningen inte längre användas och ska kasseras.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst +25°C.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt
För förvaringsanvisningar för utspädd produkt, se avsnitt 6.3

6.5 Förpackningstyp och innehåll

15 ml genomskinlig injektionsflaska av typ 1 glas med en blå aluminiumförslutning och en blåfärgad plast «flip-off»-kapsyl innehållande 8 ml av koncentratet.

Varje kartong innehåller en injektionsflaska.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

TAXOTERE är ett cytotoxiskt läkemedel mot cancer och liksom för andra potentiellt toxiska föreningar skall försiktighet iakttagas när TAXOTERE-lösningar bereds och hanteras. Användning av handskar rekommenderas.

Om TAXOTERE infusionskoncentrat eller infusionslösning kommer i kontakt med huden, tvätta omedelbart noggrant med tvål och vatten. Om TAXOTERE infusionskoncentrat eller infusionslösning kommer i kontakt med slemhinnor, skölj omedelbart och noggrant med rikliga mängder vatten.

Förberedelse för intravenös administrering

Förberedelse av infusionslösningen

ANVÄND INTE andra läkemedel som innehåller docetaxel bestående av 2 injektionsflaskor (koncentrat och spädningsvätska) med detta läkemedel (TAXOTERE 160 mg/8 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning vilket endast innehåller 1 injektionsflaska).

TAXOTERE 160 mg/8 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning kräver INGEN föregående spädning med spädningsvätska och är klart att tillsätta till infusionslösningen.

Varje injektionsflaska är för engångsbruk och bör användas omgående.

Om injektionsflaskorna förvarats i kylskåp, tag ut det antal kartonger med TAXOTERE koncentrat till infusionsvätska som behövs ur kylskåpet och låt stå i en temperatur vid högst 25°C i 5 minuter. Mer än en flaska med TAXOTERE koncentrat till infusionsvätska, lösning kan behövas för att få ut önskad dos för en patient. Drag aseptiskt upp den mängd som behövs från Taxotere koncentrat till infusionsvätska, lösning med en graderad spruta med en 21G nål fastsatt.

I TAXOTERE 160 mg/8 ml injektionsflaska är koncentrationen av docetaxel 20 mg/ml.

Den volym koncentrat till infusionsvätska som behövs injiceras som en engångsinjektion i en 250 ml infusionspåse eller flaska innehållande antingen 5%-ig glukoslösning eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) infusionsvätska, lösning.

Om en större dos än 190 mg docetaxel krävs används en större volym infusionsvätska så att en koncentration av 0,74 mg/ml docetaxel inte överskrids.

Blanda infusionslösningen genom att rotera infusionspåsen eller flaskan för hand.

Infusionslösningen i infusionspåsen skall användas inom 6 timmar vid temperatur vid högst 25°C inkluderat en timmes infusionstid hos patienten.

Liksom med alla parenterala produkter skall TAXOTERE infusionslösning inspekteras visuellt innan de används. Lösningar som innehåller fällning skall kasseras.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/95/002/005

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 27 november 1995

Datum för förnyat godkännande: 24 januari 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida <http://www.ema.europa.eu/>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

Sanofi-Aventis Zrt.
(Harbor Park) 1, Campona utca
Budapest 1225
Ungern

I läkemedlets trycka bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (Se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil

En uppdaterad RMP ska lämnas in senast den 31 oktober 2019.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

KARTONG TAXOTERE 20 MG/ 0,5 ml

1. LÄKEMEDLETS NAMN

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml, koncentrat och vätska till infusionsvätska, lösning

docetaxel

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

1 injektionsflaska TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

20 mg docetaxel./0,5 ml polysorbat. 80 (40 mg/ml)

Innehåll inkl. överskott: 24,4 mg/0,61 ml

1 injektionsflaska spädningsvätska för TAXOTERE

13% (w/w) etanol (95%) i vatten för injektionsvätskor.

Innehåll inkl. överskott: 1,98 ml

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

TAXOTERE injektionsflaska: polysorbat 80, citronsyra.

Spädningsvätska, injektionsflaska: etanol 95% (se bipacksedeln för ytterligare information), vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

En blisterförpackning med TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrat och vätska till infusionsvätska, lösning innehåller:

- en injektionsflaska för engångsbruk med koncentrat
- en injektionsflaska för engångsbruk med spädningsvätska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

OBSERVERA: Skall spädas med hela innehållet i flaskan med spädningsvätska för TAXOTERE. Se medföljande beredningsanvisning.

Intravenös användning

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

CYTOSTATIKUM

Skall administreras under överinseende av en läkare med erfarenhet av användning av cytostatika.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst +25°C och minst +2°C.
Förvaras i orginalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Injektionsflaskor för engångsbruk - oanvänt innehåll kasseras på ändamålsenligt sätt.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/95/002/001

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

<Ej relevant.>

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

<Ej relevant.>

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

KONCENTRAT och SPÄDNINGSVÄTSKA/TAXOTERE 20 MG/0,5 ml

1. LÅKEMEDLETS NAMN

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrat och vätska till infusionsvätska, lösning.

docetaxel

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi Winthrop Industrie

3. UTGÅNGSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. ÖVRIGT

TAXOTERE koncentrat

SPÄDNINGSVÄTSKA för TAXOTERE

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT FÖR INJEKTIONSFLASKA/TAXOTERE 20 MG/0,5 ml

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
docetaxel
Intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. MÄNGDANGIVELSE UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,5 ml (innehåll inkl. överskott: 0,61 ml)

6. ÖVRIGT

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT FÖR SPÄDNINGSFLASKA/TAXOTERE 20 MG/0,5 ml**

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Spädningsvätska för TAXOTERE 20 mg/0,5 ml

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. MÄNGDANGIVELSE UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

13% (w/w) etanol (95%) i vatten för injektionsvätskor 1,5 ml
1,5 ml (innehåll inkl. överskott: 1,98 ml)

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

KARTONG TAXOTERE 80 MG/2 ml

1. LÄKEMEDLETS NAMN

TAXOTERE 80/2ml mg koncentrat och vätska till infusionsvätska, lösning.
docetaxel

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

1 injektionsflaska TAXOTERE 80 mg/2ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

80 mg docetaxel./2 ml polysorbat. 80 (40 mg/ml)

Innehåll inkl. överskott: 94,4 mg/2,36 ml

1 injektionsflaska spädningsvätska för TAXOTERE

13% (w/w) etanol (95%) i vatten för injektionsvätskor.

Innehåll inkl. överskott: 7,33 ml

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

TAXOTERE injektionsflaska: polysorbat 80, citronsyra.

Spädningsvätska, injektionsflaska: etanol 95% (se bipacksedeln för ytterligare information), vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

En blisterförpackning med TAXOTERE 80 mg/2ml koncentrat och vätska till infusionsvätska, lösning innehåller:

- en injektionsflaska för engångsbruk med koncentrat
- en injektionsflaska för engångsbruk med spädningsvätska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

OBSERVERA: Skall spädas med hela innehållet i flaskan med spädningsvätska för TAXOTERE. Se medföljande beredningsanvisning.

Intravenös användning

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

CYTOSTATIKUM

Skall administreras under överinseende av en läkare med erfarenhet av användning av cytostatika.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst +25°C och minst +2°C.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Injektionsflaskor för engångsbruk - oanvänt innehåll kasseras på ändamålsenligt sätt.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Sanofi Winthrop Industrie, 82 Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/95/002/002

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

<Ej relevant.>

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

<Ej relevant.>

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

KONCENTRAT OCH SPÄDNINGSVÄTSKA/TAXOTERE 80 MG/2ml

1. LÅKEMEDLETS NAMN

TAXOTERE 80 mg/2ml, koncentrat och vätska till infusionsvätska, lösning.

docetaxel

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi Winthrop Industrie

3. UTGÅNGSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. ÖVRIGT

TAXOTERE koncentrat

SPÄDNINGSVÄTSKA för TAXOTERE

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT FÖR INJEKTIONSFLASKA/TAXOTERE 80 MG/2ml

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

TAXOTERE 80 mg/2ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
docetaxel
Intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning

3. UTGÅNGSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. MÄNGDANGIVELSE UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

2 ml (innehåll inkl. överskott: 2,36 ml)

6. ÖVRIGT

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT FÖR SPÄDNINGSFLASKA/TAXOTERE 80 MG/2 ml**

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Spädningsvätska för TAXOTERE 80 mg/2ml

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. MÄNGDANGIVELSE UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

13% (w/w) etanol (95%) i vatten för injektionsvätskor 6 ml
6 ml (innehåll inkl. överskott: 7,33 ml)

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG TAXOTERE 20 mg/1 ml

1. LÄKEMEDELTS NAMN

TAXOTERE 20 mg/1 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
docetaxel

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje ml koncentrat innehåller 20 mg docetaxel som trihydrat.
En injektionsflaska med 1 ml koncentrat innehåller 20 mg docetaxel.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: polysorbat 80, vattenfri etanol (se bipacksedeln för ytterligare information) och citronsyra.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Klar att tillsätta till infusionslösning

OBSERVERA: Drag upp önskad mängd docetaxelkoncentrat (**20 mg/ml**) från injektionsflaskan och tillsätt det direkt i infusionslösningen. Se medföljande beredningsanvisning.

Injektionsflaska för engångsbruk.

Läs bipacksedeln före användning.

Intravenös användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

CYTOSTATIKUM

Skall administreras under överinseende av en läkare med erfarenhet av användning av cytostatika.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP:

Utgångsdatum för infusionspåsen: se bipacksedeln.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst +25°C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Kassera oanvänt innehåll på ändamålsenligt sätt i enlighet med lokala riktlinjer.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/95/002/003

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

<Ej relevant.>

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

<Ej relevant.>

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

ETIKETT FÖR INJEKTIONSFLASKA/TAXOTERE 20 mg/1ml

1. LÄKEMEDELTS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

TAXOTERE 20 mg/1 ml sterilt koncentrat
docetaxel
Intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. MÄNGDANGIVELSE UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG TAXOTERE 80 mg/4 ml****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

TAXOTERE 80 mg/ 4ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.
docetaxel

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje ml koncentrat innehåller 20 mg docetaxel som trihydrat.
En injektionsflaska med 4 ml koncentrat innehåller 80 mg docetaxel.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: polysorbat 80, vattenfri etanol (se bipacksedeln för ytterligare information) och citronsyra.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**Klar att tillsätta till infusionslösning**

OBSERVERA: Drag upp önskad mängd docetaxelkoncentrat (**20 mg/ml**) från injektionsflaskan och tillsätt det direkt i infusionslösningen. Se medföljande beredningsanvisning.

Injektionsflaska för engångsbruk.

Läs bipacksedeln före användning.

Intravenös användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**CYTOSTATIKUM**

Skall administreras under överinseende av en läkare med erfarenhet av användning av cytostatika.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP:

Utgångsdatum för infusionspåsen: se bipacksedeln.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst +25°C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Kassera oanvänt innehåll på ändamålsenligt sätt i enlighet med lokala riktlinjer.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/95/002/004

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

<Ej relevant.>

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

<Ej relevant.>

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

ETIKETT FÖR INJEKTIONSFLASKA/TAXOTERE 80 mg/4 ml

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

TAXOTERE 80 mg/ 4 ml sterilt koncentrat
docetaxel
Intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. MÄNGDANGIVELSE UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG TAXOTERE 160 mg/8 ml

1. LÄKEMEDELETS NAMN

TAXOTERE 160 mg/ 8ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.
docetaxel

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje ml koncentrat innehåller 20 mg docetaxel som trihydrat.
En injektionsflaska med 8 ml koncentrat innehåller 160 mg docetaxel.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: polysorbat 80, vattenfri etanol (se bipacksedeln för ytterligare information) och citronsyra.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Klar att tillsätta till infusionslösning

OBSERVERA: Drag upp önskad mängd docetaxelkoncentrat (**20 mg/ml**) från injektionsflaskan och tillsätt det direkt i infusionslösningen. Se medföljande beredningsanvisning.

Injektionsflaska för engångsbruk.

Läs bipacksedeln före användning.

Intravenös användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMIDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

CYTOSTATIKUM

Skall administreras under överinseende av en läkare med erfarenhet av användning av cytostatika.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP:

Utgångsdatum för infusionspåsen: se bipacksedeln.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst +25°C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Kassera oanvänt innehåll på ändamålsenligt sätt i enlighet med lokala riktlinjer.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/95/002/005

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

<Ej relevant.>

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

<Ej relevant.>

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

ETIKETT FÖR INJEKTIONSFLASKA/TAXOTERE 160 mg/8 ml

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

TAXOTERE 160 mg/ 8 ml sterilt koncentrat
docetaxel
Intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. MÄNGDANGIVELSE UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrat och vätska till infusionsvätska, lösning docetaxel

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Det gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad TAXOTERE är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder TAXOTERE
3. Hur du använder TAXOTERE
4. Eventuella biverkningar
5. Hur TAXOTERE ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad TAXOTERE är och vad det används för

Namnet på detta läkemedel är TAXOTERE. Det generiska namnet är docetaxel. Docetaxel är en substans som har sitt ursprung i barren från idegranen. Docetaxel hör till gruppen anticancerläkemedel som kallas taxoider.

Din läkare har ordinerat TAXOTERE för behandling av bröstcancer, speciella former av lungcancer (icke-småcellig lungcancer), prostatacancer, magsäckscancer eller huvud- halscancer:

- Vid behandling av långt framskriden bröstcancer kan TAXOTERE ges antingen för sig själv eller i kombination med doxorubicin eller trastuzumab eller capecitabin.
- Vid behandling av bröstcancer i tidigt skede med eller utan lymfkörtelengagemang kan TAXOTERE ges i kombination med doxorubicin och cyklofosfamid.
- Vid behandling av lungcancer kan TAXOTERE ges antingen för sig själv eller i kombination med cisplatin.
- Vid behandling av prostatacancer ges TAXOTERE i kombination med prednison eller prednisolon.
- Vid behandling av magsäckscancer ges TAXOTERE i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil.
- Vid behandling av huvud- halscancer ges TAXOTERE i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil

2. Vad du behöver veta innan du använder TAXOTERE

Du skall inte ordinerats TAXOTERE:

- om du är allergisk mot docetaxel eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om antalet vita blodkroppar är för lågt.
- om du har en allvarlig leversjukdom.

Varningar och försiktighet

Före varje behandling med TAXOTERE, kommer blodprover att tas på dig för att kontrollera om du har tillräckligt med blodkroppar och tillräcklig leverfunktion för att få TAXOTERE. Vid rubbning av antalet vita blodkroppar kan du få feber eller infektioner.

Tala omedelbart med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du får smärta eller ömhet i buken, diarré, rektalblödning, blod i avföringen eller feber. Dessa symtom kan vara de första tecknen på en allvarlig skada i mage och tarm, vilken kan vara dödlig. Din läkare ska behandla dessa symtom omedelbart.

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du har synproblem. Vid fall av synproblem, speciellt dimsyn, ska du omedelbart låta undersöka dina ögon och din syn.

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du har upplevt en allergisk reaktion vid tidigare behandling med paklitaxel.

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du har hjärtproblem.

Om du utvecklar akuta eller får förvärrade problem med lungorna (feber, andnöd eller hosta), berätta omedelbart för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Läkaren kan välja att avsluta din behandling omedelbart.

Du kommer att förmedicinerats med en oral kortikosteroid (intas via munnen) såsom dexametason dagen före TAXOTERE-behandlingen. Kortisontabletterna kommer du att ta ytterligare 1 eller 2 dagar efter behandlingsdagen med TAXOTERE för att minimera risken för vissa biverkningar som kan uppkomma efter TAXOTERE-infusionen, särskilt allergiska reaktioner och vätskeansamling (svullnad av händer, fötter, ben eller viktökning).

Under din behandling kan du eventuellt få andra läkemedel för att upprätthålla mängden av dina blodkroppar.

Allvarliga hudproblem som Stevens-Johnson Syndrome (SJS), Toxic Epidermal Necrolysis (TEN), Akut Generalised Exantematös Pustulos (AGEP) har rapporterats med TAXOTERE:

- SJS-/TEN-symtom kan omfatta blåsor, flagnig eller blödning på någon del av din hud (inklusive dina läppar, ögon, mun, näsa, könsdelar, händer eller fötter) med eller utan hudutslag. Du kan också ha influensaliknande symtom på samma gång, som feber, frossa eller värkande muskler.
- AGEP-symtom kan omfatta ett rött, fjällande utbrett hudutslag med bulor under den svullna huden (inklusive hudveck, bål och övre extremiteter) och blåsor åtföljt av feber.

Om du utvecklar svåra hudreaktioner eller någon av reaktionerna ovan, kontakta genast din läkare eller sjukvårdspersonal.

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du har njurproblem eller höga nivåer av urinsyra i blodet innan du börjar med TAXOTERE.

TAXOTERE innehåller alkohol. Tala med din läkare om du har alkoholmissbruk, epilepsi eller nedsatt leverfunktion. Se också avsnitt ”TAXOTERE innehåller etanol (alkohol)” nedan.

Andra läkemedel och TAXOTERE:

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana för att TAXOTERE eller den andra medicinen kanske inte verkar så bra som förväntat och för att det är mer troligt att du får en biverkan.

Mängden alkohol i detta läkemedel kan påverka effekten av andra läkemedel.

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid eller ammar, tror du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

TAXOTERE får INTE ges under graviditet såvida inte din läkare uttryckligen har ordinerat det.

Du får inte bli gravid under behandlingen eller under 2 månader efter att behandlingen med detta läkemedel har avslutats. Du ska använda ett tillförlitligt preventivmedel under behandlingen och i 2 månader efter att behandlingen har avslutats eftersom Taxotere kan vara skadligt för det ofödda barnet. Om du skulle bli gravid under TAXOTERE-behandlingen måste du omedelbart informera din läkare.

Du får inte amma under tiden du behandlas med TAXOTERE.

Om du är man och behandlas med TAXOTERE ska du inte skaffa barn och du måste använda ett tillförlitligt preventivmedel under behandlingen och i 4 månader efter att behandlingen med detta läkemedel har avslutats. Du bör söka rådgivning angående bevarande av sperma innan behandlingen påbörjas eftersom docetaxel kan påverka den manliga fertiliteten.

Körförmåga och användning av maskiner:

Mängden alkohol i detta läkemedel kan försämra din förmåga att köra bil eller använda maskiner. Detta läkemedel kan ge dig biverkningar som kan påverka din förmåga att köra bil och använda maskiner (se avsnitt 4 Eventuella biverkningar). Om detta sker, kör inte bil och använd inte maskiner förrän du diskuterat detta med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

TAXOTERE innehåller etanol (alkohol)

Detta läkemedel innehåller 13% (w/w) etanol 95% v/v (alkohol), det vill säga upp till 252 mg etanol 95% v/v per injektionsflaska, vilket motsvarar 6 ml öl eller 2,6 ml vin.

Skadligt för personer som lider av alkoholism.

Ta hänsyn till alkoholinnehållet om du är gravid, ammande, barn, eller tillhör en högriskgrupp såsom patienter med leversjukdom eller epilepsi.

Mängden alkohol i detta läkemedel kan ha effekter på det centrala nervsystemet (den del av nervsystemet som innefattar hjärnan och ryggmärgen).

3. Hur du använder TAXOTERE

TAXOTERE kommer att ges till dig av sjukvårdspersonal.

Vanlig dos

Dosen kommer att bero på din vikt och ditt allmäntillstånd. Din läkare kommer att räkna ut din kroppsytta i kvadratmeter (m²) och fastställer vilken dos du skall få.

Administreringsätt och administreringsväg

TAXOTERE kommer att ges som en infusion i en av dina vener (intravenös användning). Infusionen kommer att pågå i ungefär en timme, och ges på sjukhuset.

Administreringsintervall

Vanligtvis ges TAXOTERE-infusionen en gång var tredje vecka.

Din läkare kan ändra dos och doseringsintervall beroende på hur dina blodprover är, hur du mår och hur du reagerar på TAXOTERE-behandlingen. Informera din läkare speciellt om du får diarré, sår i munnen, känselbortfall eller stickningar, feber och ge henne/honom dina blodprovresultat. Sådan information hjälper henne/honom att besluta om dosen behöver sänkas. Om du har några ytterligare frågor om användningen av detta läkemedel, fråga din behandlande läkare eller sjukhusapotekets personal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Din läkare kommer att diskutera dessa med dig och förklara de potentiella riskerna och nyttan med behandlingen för dig.

De vanligaste rapporterade biverkningarna av TAXOTERE när det används för sig själv är: minskning av antalet röda blodkroppar eller vita blodkroppar, hårfall, illamående, kräkning, sår i munnen, diarré och trötthet.

Om du får TAXOTERE i kombination med andra cytostatiska medel, kan svårighetsgraden av biverkningarna öka.

Under pågående behandling på sjukhuset kan följande allergiska reaktioner förekomma (kan drabba fler än 1 av 10 personer):

- rodnad i ansiktet, hudreaktioner, klåda
- tyngdkänsla över bröstet, andningssvårigheter
- feber eller frossa
- ryggvärk
- lågt blodtryck.

Flera allvarliga reaktioner kan inträffa.

Om du haft en allergisk reaktion mot paklitaxel, kan du också uppleva en allergisk reaktion mot docetaxel, vilken kan vara allvarligare.

Ditt allmäntillstånd kommer att övervakas noggrant under behandlingen av sjukhusets personal. Meddela personalen omedelbart om du märker någon av dessa reaktioner.

Mellan infusionerna med TAXOTERE kan följande inträffa och frekvensen kan variera mellan givna kombinationer av läkemedel:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- Infektioner, minskning i antal röda blodkroppar (anemi) eller vita blodkroppar (vilka är viktiga för att bekämpa infektioner) och trombocyter
- feber: om detta sker måste du omedelbart kontakta din läkare
- allergiska reaktioner som beskrivs ovan
- aptitlöshet (anorexi)
- sömnlöshet
- domningskänsla eller myrkrypningar eller smärta i leder eller muskler
- huvudvärk
- smakförändring
- inflammation i ögat eller ökat tårflöde
- svullnad orsakad av bristfälligt lymfdränage
- andfåddhet
- nästäppa; inflammation av hals och näsa; hosta
- näsblod

- sår i munnen
- orolig mage inklusive illamående, kräkningar och diarré, förstoppning
- magsmärta
- matsmältningsbesvär
- håravfall: efter avslutad behandling bör normal hårväxt i de flesta fall återkomma. I vissa fall (ingen känd frekvens) har permanent håravfall observerats
- rodnad och svullnad av handflator och fotsulor, vilket kan orsaka hudfjällning (detta kan även inträffa på armarna, i ansiktet eller på kroppen)
- förändring i färgen på dina naglar och eventuell påföljande nagelavlossning
- muskelsmärta eller värk; ryggvärk eller skelettsmärta
- menstruationsrubbingar
- svullnad av händer, fötter, ben
- trötthet; eller influensaliknande symtom
- viktökning eller viktninskning.
- infektion i övre luftvägarna.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- svampinfektion i munnen
- uttorkning
- yrsel
- nedsatt hörsel
- sänkt blodtryck; oregelbunden eller ökad hjärtrytm
- hjärtsvikt
- inflammation i matstrupen
- muntorrhet
- sväljsvårigheter eller sväljningssmärter
- ökad blödningsbenägenhet
- förhöjda leverenzymvärden (därför behovet av regelbundna blodprovskontroller).
- ökning av blodsockernivåerna (diabetes)
- minskning av kalium, kalcium och/eller fosfat i blodet.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- svimning
- hudreaktioner, kärlväggsinflammation och svullnad lokalt vid insticksstället
- blodproppar
- akut myeloid leukemi och myelodysplastiskt syndrom (typer av blodcancer) kan uppträda hos patienter som behandlas med docetaxel tillsammans med vissa andra cancerbehandlingar.

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare):

- inflammation i tjocktarmen, tunntarmen vilken kan vara dödlig (har rapporterats); perforering av tarmen

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare):

- interstitiell lungsjukdom (inflammation i lungorna som orsakar hosta och andningssvårigheter). Inflammation i lungorna kan också utvecklas när docetaxelbehandling ges med radioterapi).
- pneumoni (lunginflammation)
- lungfibros (ärrbildning och förtjockning i lungorna med andnöd)
- dimsyn på grund av svullnad i ögats näthinna (cystiskt makulaödem)
- minskad halt av natrium och/eller magnesium i blodet (störningar i elektrolytbalansen)
- ventrikulära arytmier eller ventrikulär takykardi (yttrar sig som oregelbundna och/eller snabba hjärtslag, svår andnöd, yrsel och/eller svimning). Några av dessa symtom kan vara allvarliga. Om detta händer måste du genast informera läkare
- reaktioner på injektionsstället vid platsen för tidigare reaktion

- non-Hodgkins lymfom (en cancer som påverkar immunsystemet) och andra cancerformer kan uppträda hos patienter som behandlas med docetaxel tillsammans med vissa andra cancerbehandlingar.
- Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN) (blåsbildning, flagnig eller blödning på någon del av din hud (inklusive dina läppar, ögon, mun, näsa, könsorgan, händer eller fötter) med eller utan hudutslag. Du kan också ha influensaliknande symtom på samma gång, som feber, frossa eller värkande muskler.)
- Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) (rött, fjällande utbrett hudutslag med bulor under den svullna huden (inklusive hudveck, bål och övre extremiteter) och blåsor åtföljt av feber.)
- Tumörlyssyndrom är ett allvarligt tillstånd som kan upptäckas genom förändringar i blodprov såsom ökad nivå av urinsyra, kalium, fosfor och minskad kalciumnivå; och resulterar i symtom såsom anfall, njursvikt (reducerad mängd eller mörkfärgad urin) och hjärtrytmrubbningar. Om detta händer måste du genast informera läkare.
- Myosit (muskelinflammation – värme, rodnad och svullnad - som ger muskelsmärta och svaghet)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur TAXOTERE ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och på injektionsflaskans etikett efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst +25°C och minst +2°C.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

TAXOTERE infusionskoncentrat 10 mg docetaxel/ml bör användas omedelbart efter beredning. Emellertid har kemisk-fysikalisk stabilitet demonstrerats för denna lösning i 8 timmar vid förvaring i rumstemperatur (vid högst 25°C) eller mellan +2°C och +8°C.

Infusionsvätskan skall användas inom 4 timmar vid rumstemperatur (vid högst 25°C).

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Vad TAXOTERE koncentrat innehåller:

- Den aktiva substansen är docetaxel (som trihydrat). En ml av docetaxel lösning innehåller 40 mg docetaxel (vattenfritt). En injektionsflaska innehåller 20 mg/0,5 ml docetaxel.
- Övrigt innehållsämne är polysorbit 80 och citronsyra.

Vad spädningsvätskan innehåller:

13% (w/w) etanol (95%) i vatten för injektionsvätskor (se avsnitt 2).

TAXOTERES utseende och förpackningsstorlek:

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrat för infusionsvätska, lösning är en klar, gul till gul-brun lösning.

En blisterförpackning innehåller:

- en injektionsflaska för engångsbruk med koncentrat och
- en injektionsflaska för engångsbruk med spädningsvätska

Innehavare av godkännande för försäljning:

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

Tillverkare:

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

eller

Sanofi-Aventis Zrt.
(Harbor Park) 1, Campona utca
Budapest 1225
Ungern

För vidare information om detta läkemedel, kontakta det lokala ombudet för innehavaren av försäljningstillståndet.

België/ Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39. 02 39394275

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

sanofi S.r.l.
Tel: +39.800.536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Denna bipacksedel ändrades senast den

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal

BEREDNINGSANVISNING FÖR TAXOTERE 20 mg/0,5 ml KONCENTRAT TILL INFUSIONSVÄTSKA OCH SPÄDNINGSVÄTSKA FÖR TAXOTERE

Läs igenom hela denna text innan du påbörjar beredningen av TAXOTERE infusionskoncentrat och TAXOTERE infusionsvätska.

1. FORMULERING

TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning är en klar, viskös, gul-gulbrun lösning som innehåller 40 mg/ml docetaxel (vattenfritt) i polysorbat 80 och citronsyra. Spädningsvätska för TAXOTERE är en 13% (w/w) lösning av etanol (95%) i vatten för injektionsvätskor.

2. FÖRPACKNING

TAXOTERE tillhandahålls i injektionsflaskor för engångsbruk.

En kartong innehåller en blisterförpackning med en injektionsflaska TAXOTERE (20 mg/0,5 ml) och en injektionsflaska med spädningsvätska för TAXOTERE.

TAXOTERE injektionsflaskor skall förvaras mellan +2°C och +25°C och skyddas från ljus. TAXOTERE skall inte användas efter utgångsdatum som anges på kartongen, blisterförpackningen och injektionsflaskorna.

2.1 TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning:

- Injektionsflaskan med TAXOTERE 20 mg/0,5 ml är en genomskinlig 7 ml glasflaska med en grön «flip-off» kapsyl.
- Injektionsflaskan med TAXOTERE 20 mg/0,5 ml innehåller en lösning av docetaxel i polysorbat 80 med en koncentration av 40 mg/ml.
- En TAXOTERE 20 mg/0,5 ml injektionsflaska innehåller 0,5 ml av lösningen med 40 mg docetaxel/ml i Polysorbat 80, fyllnadsvolym: 24,4 mg/0,61 ml. Denna volym har fastställts under utvecklingen av TAXOTERE för att kompensera för förluster vid beredning av TAXOTERE infusionskoncentrat som uppkommer på grund av skumbildning, vidhäftning på glasflaskans väggar samt viss «död volym». Denna överfyllnad säkerställer att man efter spädningsvätska erhåller en minsta volym på 2 ml TAXOTERE infusions-koncentrat innehållande 10 mg/ml docetaxel vilket motsvarar 20 mg/0,5 ml docetaxel, i enlighet med märkningen på etiketten.

2.2 Spädningsvätska för TAXOTERE 20 mg/0,5 ml koncentrat till infusionsvätska:

- Injektionsflaskan med spädningsvätska för TAXOTERE 20 mg/0,5 ml är en 7 ml genomskinlig glasflaska med en genomskinlig, ofärgad «flip-off»-kapsyl.
- Spädningsvätskan för TAXOTERE är en 13% (w/w) lösning av etanol 95% i vatten för injektionsvätskor.
- En flaska med spädningsvätska för TAXOTERE 20 mg/0,5 ml innehåller 1,98 ml. Denna volym har fastställts baserat på fyllnadsvolymen i injektionsflaskan med TAXOTERE 20 mg/0,5 ml. Tillförsel av hela innehållet av spädningsvätskan till flaskan med TAXOTERE säkerställer att TAXOTERE infusionskoncentrat får en koncentration av 10 mg/ml docetaxel.

3. REKOMMENDATIONER FÖR SÄKER HANTERING

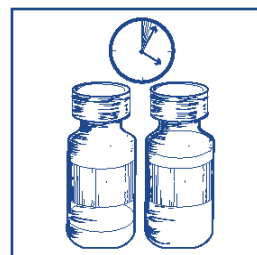
TAXOTERE är ett cytotoxiskt läkemedel mot cancer och liksom för andra potentiellt toxiska föreningar skall försiktighet iakttagas när TAXOTERE-lösningar bereds och hanteras. Användning av handskar rekommenderas.

Om TAXOTERE infusionskoncentrat eller infusionsvätska kommer i kontakt med huden, tvätta omedelbart noggrant med tvål och vatten. Om TAXOTERE infusionskoncentrat eller infusionsvätska kommer i kontakt med slemhinnor, skölj omedelbart och noggrant med rikliga mängder vatten.

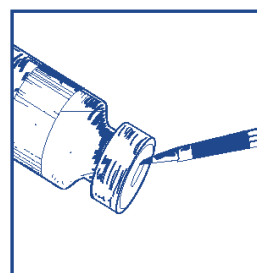
4. FÖRBEREDELSE FÖR INTRAVENÖS ADMINISTRERING

4.1 Beredning av TAXOTERE infusionskoncentrat 10 mg docetaxel/ml

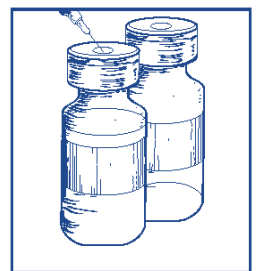
- 4.1.1 Om injektionsflaskorna förvarats i kylskåp, tag ut det antal TAXOTERE-förpackningar som behövs ur kylskåpet och låt stå i rumstemperatur (vid högst 25°C) i 5 minuter.



- 4.1.2 Drag, med hjälp av en spruta, aseptiskt upp hela innehållet i en flaska med vätska för TAXOTERE genom att delvis tippa upp och ned på flaskan.



- 4.1.3 Överför hela innehållet i sprutan till motsvarande TAXOTERE-flaska.

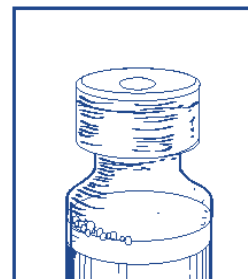


- 4.1.4** Tag bort sprutan och nålen och blanda manuellt genom att vända flaskan från sida till sida ett antal gånger i åtminstone 45 sekunder. Skaka inte.



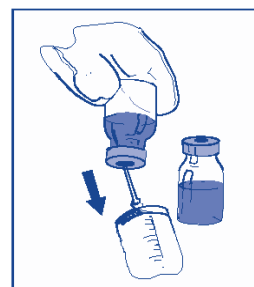
- 4.1.5** Låt flaskan med TAXOTERE infusionskoncentrat 10 mg docetaxel/ml stå i 5 minuter i rumstemperatur (vid högst 25°) och kontrollera sedan att lösningen är homogen och klar (skum är normalt även efter 5 minuter på grund av att beredningen innehåller polysorbat 80).

TAXOTERE infusionskoncentrat 10 mg docetaxel/ml bör användas omedelbart efter beredning. Emellertid har kemisk-fysikalisk stabilitet demonstrerats för denna lösning i 8 timmar vid förvaring i rumstemperatur (vid högst 25°) eller mellan +2°C och +8° C.

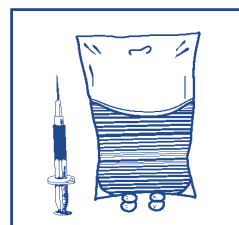


4.2 Beredning av infusionsvätska

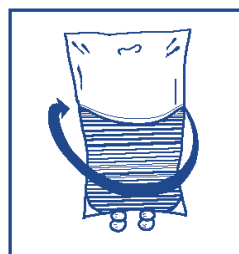
- 4.2.1** Mer än en flaska med TAXOTERE infusionskoncentrat 10 mg docetaxel/ml kan behövas för att få ut önskad dos för en patient. Baserat på den dos, uttryckt i mg, som krävs för den aktuella patienten dras motsvarande volym av TAXOTERE infusionskoncentrat 10 mg docetaxel/ml aseptiskt upp, i en graderad spruta, från det antal flaskor som behövs. Till exempel motsvarar en dos av 140 mg docetaxel 14 ml TAXOTERE infusionskoncentrat 10 mg docetaxel/ml.



- 4.2.2** Tillsätt den mängd TAXOTERE infusionskoncentrat 10 mg docetaxel/ml som behövs i en 250 ml infusionspåse eller flaska innehållande antingen glukos 5% eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) infusionsvätska, lösning. Om en större dos än 200 mg docetaxel krävs används en större volym infusionsvätska så att en koncentration av 0,74 mg docetaxel/ml inte överskrids.



- 4.2.3** Blanda infusionsvätskan genom att rotera infusionspåsen eller flaskan för hand.



- 4.2.4** TAXOTERE infusionslösning skall användas inom 4 timmar och administreras aseptiskt, intravenöst som en en-timmes infusion, i rumstemperatur (vid högst 25°C) och under normala ljusförhållanden.

- 4.2.5** Liksom alla andra parenterala produkter bör TAXOTERE infusionskoncentrat och infusionsvätska inspekteras visuellt före användning. Lösningar som innehåller fällning skall kasseras.



5. AVFALL

Allt material som har använts för spädning och administrering skall behandlas som riskavfall och hanteras enligt gällande rutiner för dylikt. Läkemedel ska inte kastas i avloppet. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

Bipacksedel: information till användaren
TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrat och vätska till infusionsvätska, lösning
docetaxel

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad TAXOTERE är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder TAXOTERE
3. Hur du använder TAXOTERE
4. Eventuella biverkningar
5. Hur TAXOTERE ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad TAXOTERE är och vad det används för

Namnet på detta läkemedel är TAXOTERE. Det generiska namnet är docetaxel. Docetaxel är en substans som har sitt ursprung i barren från idegranen. Docetaxel hör till gruppen anticancerläkemedel som kallas taxoider.

Din läkare har ordinerat TAXOTERE för behandling av bröstcancer, speciella former av lungcancer (icke-småcellig lungcancer) prostatacancer, magsäckscancer eller huvud- halscancer:

- Vid behandling av långt framskriden bröstcancer kan TAXOTERE ges antingen för sig själv eller i kombination med doxorubicin eller trastuzumab eller capecitabin.
- Vid behandling av bröstcancer i tidigt skede med eller utan lymfkörtelengagemang kan TAXOTERE ges i kombination med doxorubicin och cyklofosamid.
- Vid behandling av lungcancer kan TAXOTERE ges antingen för sig själv eller i kombination med cisplatin.
- Vid behandling av prostatacancer ges TAXOTERE i kombination med prednison eller prednisolon.
- Vid behandling av magsäckscancer ges TAXOTERE i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil.
- Vid behandling av huvud- halscancer ges TAXOTERE i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil

2. Vad du behöver veta innan du använder TAXOTERE

Du skall inte ordinerats TAXOTERE:

- om du är allergisk mot docetaxel eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om antalet vita blodkroppar är för lågt.
- om du har en allvarlig leversjukdom.

Varningar och försiktighet

Före varje behandling med TAXOTERE, kommer blodprover att tas på dig för att kontrollera om du har tillräckligt med blodkroppar och tillräcklig leverfunktion för att få TAXOTERE. Vid rubbning av antalet vita blodkroppar kan du få feber eller infektioner.

Tala omedelbart med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du får smärta eller ömhet i buken, diarré, rektalblödning, blod i avföringen eller feber. Dessa symtom kan vara de första tecknen på en allvarlig skada i mage och tarm, vilken kan vara dödlig. Din läkare ska behandla dessa symtom omedelbart.

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du har synproblem. Vid fall av synproblem, speciellt dimsyn, ska du omedelbart låta undersöka dina ögon och din syn.

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du har upplevt en allergisk reaktion vid tidigare behandling med paklitaxel.

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du har hjärtproblem.

Om du utvecklar akuta eller får förvärrade problem med lungorna (feber, andnöd eller hosta), berätta omedelbart för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Läkaren kan välja att avsluta din behandling omedelbart.

Du kommer att förmedicinerats med en oral kortikosteroid (intas via munnen) såsom dexametason dagen före TAXOTERE-behandlingen. Kortisontabletterna kommer du att ta ytterligare 1 eller 2 dagar efter behandlingsdagen med TAXOTERE för att minimera risken för vissa biverkningar som kan uppkomma efter TAXOTERE-infusionen, särskilt allergiska reaktioner och vätskeansamling (svullnad av händer, fötter, ben eller viktökning).

Under din behandling kan du eventuellt få andra läkemedel för att upprätthålla mängden av dina blodkroppar.

Allvarliga hudproblem som Stevens-Johnson Syndrome (SJS), Toxic Epidermal Necrolysis (TEN), Akut Generalised Exantematös Pustulos (AGEP) har rapporterats med TAXOTERE:

- SJS-/TEN-symtom kan omfatta blåsor, flagnig eller blödning på någon del av din hud (inklusive dina läppar, ögon, mun, näsa, könsdelar, händer eller fötter) med eller utan hudutslag. Du kan också ha influensaliknande symtom på samma gång, som feber, frossa eller värkande muskler.
- AGEP-symtom kan omfatta ett rött, fjällande utbrett hudutslag med bulor under den svullna huden (inklusive hudveck, bål och övre extremiteter) och blåsor åtföljt av feber.

Om du utvecklar svåra hudreaktioner eller någon av reaktionerna ovan, kontakta genast din läkare eller sjukvårdspersonal.

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du har njurproblem eller höga nivåer av urinsyra i blodet innan du börjar med TAXOTERE.

TAXOTERE innehåller alkohol. Tala med din läkare om du har alkoholmissbruk, epilepsi eller nedsatt leverfunktion. Se också avsnitt ”TAXOTERE innehåller etanol (alkohol)” nedan.

Andra läkemedel och TAXOTERE

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana för att TAXOTERE eller den andra medicinen kanske inte verkar så bra som förväntat och för att det är mer troligt att du får en biverkan.

Mängden alkohol i detta läkemedel kan påverka effekten av andra läkemedel.

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid eller ammar, tror du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

TAXOTERE får INTE ges under graviditet såvida inte din läkare uttryckligen har ordinerat det.

Du får inte bli gravid under behandlingen eller under 2 månader efter att behandlingen med detta läkemedel har avslutats. Du ska använda ett tillförlitligt preventivmedel under behandlingen och i 2 månader efter att behandlingen har avslutats eftersom Taxotere kan vara skadligt för det ofödda barnet. Om du skulle bli gravid under TAXOTERE-behandlingen måste du omedelbart informera din läkare.

Du får inte amma under tiden du behandlas med TAXOTERE.

Om du är man och behandlas med TAXOTERE ska du inte skaffa barn och du måste använda ett tillförlitligt preventivmedel under behandlingen och i 4 månader efter att behandlingen med detta läkemedel har avslutats. Du bör söka rådgivning angående bevarande av sperma innan behandlingen påbörjas eftersom docetaxel kan påverka den manliga fertiliteten.

Körförmåga och användning av maskiner:

Mängden alkohol i detta läkemedel kan försämra din förmåga att köra bil eller använda maskiner. Detta läkemedel kan ge dig biverkningar som kan påverka din förmåga att köra bil och använda maskiner (se avsnitt 4 Eventuella biverkningar). Om detta sker, kör inte bil och använd inte maskiner förrän du diskuterat detta med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

TAXOTERE innehåller etanol (alkohol)

Detta läkemedel innehåller 13% (w/w) etanol 95% v/v (alkohol), det vill säga upp till 932 mg etanol 95% v/v per injektionsflaska, vilket motsvarar 23 ml öl eller 9,5 ml vin.

Skadligt för personer som lider av alkoholism.

Ta hänsyn till alkoholinnehållet om du är gravid, ammande, barn, eller tillhör en högriskgrupp såsom patienter med leversjukdom eller epilepsi.

Mängden alkohol i detta läkemedel kan ha effekter på det centrala nervsystemet (den del av nervsystemet som innefattar hjärnan och ryggmärgen).

3. Hur du använder TAXOTERE

TAXOTERE kommer att ges till dig av sjukvårdspersonal.

Vanlig dos

Dosen kommer att bero på din vikt och ditt allmäntillstånd. Din läkare kommer att räkna ut din kroppsytta i kvadratmeter (m²) och fastställer vilken dos du skall få.

Administreringsätt och administreringsväg

TAXOTERE kommer att ges som en infusion i en av dina vener (intravenös användning). Infusionen kommer att pågå i ungefär en timme, och ges på sjukhuset.

Administreringsintervall

Vanligtvis ges TAXOTERE-infusionen en gång var tredje vecka.

Din läkare kan ändra dos och doseringsintervall beroende på hur dina blodprover är, hur du mår och hur du reagerar på TAXOTERE-behandlingen. Informera din läkare speciellt om du får diarré, sår i munnen, känselbortfall eller stickningar, feber och ge henne/honom dina blodprovresultat. Sådan information hjälper henne/honom att besluta om dosen behöver sänkas. Om du har några ytterligare frågor om användningen av detta läkemedel, fråga din behandlande läkare eller sjukhusapotekets personal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Din läkare kommer att diskutera dessa med dig och förklara de potentiella riskerna och nyttan med behandlingen för dig.

De vanligaste rapporterade biverkningarna av TAXOTERE när det används för sig själv är: minskning av antalet röda blodkroppar eller vita blodkroppar, håravfall, illamående, kräkning, sår i munnen, diarré och trötthet.

Om du får TAXOTERE i kombination med andra cytostatiska medel, kan svårighetsgraden av biverkningarna öka.

Under pågående behandling på sjukhuset kan följande allergiska reaktioner förekomma (kan drabba fler än 1 av 10 personer) inträffa:

- rodnad i ansiktet, hudreaktioner, klåda
- tyngdkänsla över bröstet, andningssvårigheter
- feber eller frossa
- ryggvärk
- lågt blodtryck.

Flera allvarliga reaktioner kan inträffa.

Om du haft en allergisk reaktion mot paklitaxel, kan du också uppleva en allergisk reaktion mot docetaxel, vilken kan vara allvarligare.

Ditt allmäntillstånd kommer att övervakas noggrant under behandlingen av sjukhusets personal. Meddela personalen omedelbart om du märker någon av dessa reaktioner.

Mellan infusionerna med TAXOTERE kan följande inträffa och frekvensen kan variera mellan givna kombinationer av läkemedel:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- Infektioner, minskning i antal röda blodkroppar (anemi) eller vita blodkroppar (vilka är viktiga för att bekämpa infektioner) och trombocyter
- feber: om detta sker måste du omedelbart kontakta din läkare
- allergiska reaktioner som beskrivs ovan
- aptitlöshet (anorexi)
- sömnlöshet
- domningskänsla eller myrkrypningar eller smärta i leder eller muskler
- huvudvärk
- smakförändring
- inflammation i ögat eller ökat tårflöde
- svullnad orsakad av bristfälligt lymfdränage
- andfåddhet
- nästäppa; inflammation av hals och näsa; hosta
- näsblod
- sår i munnen

- orolig mage inklusive illamående, kräkningar och diarré, förstoppning
- magsmärt
- matsmältningsbesvär
- håravfall: efter avslutad behandling bör normal hårväxt i de flesta fall återkomma. I vissa fall (ingen känd frekvens) har permanent håravfall observerats
- rodnad och svullnad av handflator och fotsulor, vilket kan orsaka hudfjällning (detta kan även inträffa på armarna, i ansiktet eller på kroppen)
- förändring i färgen på dina naglar och eventuell påföljande nagelavlossning
- muskelsmärt eller värk; ryggvärk eller skelettsmärt
- menstruationsrubbingar
- svullnad av händer, fötter, ben
- trötthet; eller influensaliknande symtom
- viktökning eller viktninskning.
- infektion i övre luftvägarna.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- svampinfektion i munnen
- uttorkning
- yrsel
- nedsatt hörsel
- sänkt blodtryck; oregelbunden eller ökad hjärtrytm
- hjärtsvikt
- inflammation i matstruppen
- muntorrhet
- sväljsvårigheter eller sväljningssmärtor
- ökad blödningsbenägenhet
- förhöjda leverenzymvärden (därför behovet av regelbundna blodprovskontroller).
- ökning av blodsockernivåerna (diabetes)
- minskning av kalium, kalcium och/eller fosfat i blodet.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- svimning
- hudreaktioner, kärlväggsinflammation och svullnad lokalt vid insticksstället
- blodproppar
- akut myeloid leukemi och myelodysplastiskt syndrom (typer av blodcancer) kan uppträda hos patienter som behandlas med docetaxel tillsammans med vissa andra cancerbehandlingar.

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare):

- inflammation i tjocktarmen, tunntarmen vilken kan vara dödlig (har rapporterats); perforering av tarmen

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare):

- interstitiell lungsjukdom (inflammation i lungorna som orsakar hosta och andningssvårigheter). Inflammation i lungorna kan också utvecklas när docetaxelbehandling ges med radioterapi).
- pneumoni (lunginflammation)
- lungfibros (ärrbildning och förtjockning i lungorna med andnöd)
- dimsyn på grund av svullnad i ögats näthinna (cystiskt makulaödem)
- minskad halt av natrium och/eller magnesium i blodet (störningar i elektrolytbalansen)
- ventrikuläryrmi eller ventrikulär takykardi (yttrar sig som oregelbundna och/eller snabba hjärtslag, svår andnöd, yrsel och/eller svimning). Några av dessa symtom kan vara allvarliga. Om detta händer måste du genast informera läkare
- reaktioner på injektionsstället vid platsen för tidigare reaktion
- non-Hodgkins lymfom (en cancer som påverkar immunsystemet) och andra cancerformer kan uppträda hos patienter som behandlas med docetaxel tillsammans med vissa andra cancerbehandlingar.

- Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN) (blåsbildning, flagnig eller blödning på någon del av din hud (inklusive dina läppar, ögon, mun, näsa, könsorgan, händer eller fötter) med eller utan hudutslag. Du kan också ha influensaliknande symtom på samma gång, som feber, frossa eller värkande muskler.)
- Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) (rött, fjällande utbrett hudutslag med bulor under den svullna huden (inklusive hudveck, bål och övre extremiteter) och blåsor åtföljt av feber.)
- Tumörlyssyndrom är ett allvarligt tillstånd som kan upptäckas genom förändringar i blodprov såsom ökad nivå av urinsyra, kalium, fosfor och minskad kalciumnivå; och resulterar i symtom såsom anfall, njursvikt (reducerad mängd eller mörkfärgad urin) och hjärtrytmrubbningar. Om detta händer måste du genast informera läkare.
- Myosit (muskelinflammation – värme, rodnad och svullnad - som ger muskelsmärta och svaghet)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur TAXOTERE ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på ytterkartongen och på injektionsflaskans etikett efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst +25°C och minst +2°C.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

TAXOTERE infusionskoncentrat 10 mg docetaxel/ml bör användas omedelbart efter beredning. Emellertid har kemisk-fysikalisk stabilitet demonstrerats för denna lösning i 8 timmar vid förvaring i rumstemperatur (vid högst 25°C) eller mellan +2°C och +8°C.

Infusionsvätskan skall användas inom 4 timmar vid rumstemperatur (vid högst 25°C).

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Vad TAXOTERE koncentrat innehåller:

- Den aktiva substansen är docetaxel (som trihydrat). En ml av docetaxel lösning innehåller 40 mg docetaxel (vattenfritt). En injektionsflaska innehåller 80 mg/2 ml docetaxel.
- Övrigt innehållsämne är polysorbat 80 och citronsyra.

Vad spädningsvätskan innehåller:

13% (w/w) etanol (95%) i vatten för injektionsvätskor (se avsnitt 2).

TAXOTEREs utseende och förpackningsstorlek:

TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrat för infusionsvätska, lösning är en klar, gul till gul-brun lösning

En blisterförpackning innehåller:

- en injektionsflaska för engångsbruk med koncentrat och
- en injektionsflaska för engångsbruk med spädningsvätska.

Innehavare av godkännande för försäljning:

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail

94250 Gentilly
Frankrike

Tillverkare:

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

eller

Sanofi-Aventis Zrt.
(Harbor Park) 1, Campona utca
Budapest 1225
Ungern

För vidare information om detta läkemedel, kontakta det lokala ombudet för innehavaren av försäljningstillståndet.

België/Belgique/ Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Malta

sanofi S.r.l.
Tel: +39. 02 39394275

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel: +48 22 280 00 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 35 89 400

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

sanofi S.r.l.
Tel: +39.800.536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Denna bipacksedel ändrades senast den

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal.

BEREDNINGSANVISNING FÖR TAXOTERE 80 mg/2ml KONCENTRAT TILL INFUSIONSVÄTSKA OCH SPÄDNINGSVÄTSKA FÖR TAXOTERE

Läs igenom hela denna text innan du påbörjar beredningen av TAXOTERE infusionskoncentrat och TAXOTERE infusionsvätska.

1. FORMULERING

TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning är en klar, viskös, gul-gulbrun lösning som innehåller 40 mg/ml docetaxel (vattenfritt) i polysorbat 80 och citronsyra. Spädningsvätska för TAXOTERE är en 13% (w/w) lösning av etanol (95%) i vatten för injektionsvätskor.

2. FÖRPACKNING

TAXOTERE tillhandahålls i injektionsflaskor för engångsbruk.

En kartong innehåller en blisterförpackning med en injektionsflaska TAXOTERE (80 mg/2 ml) och en injektionsflaska med spädningsvätska för TAXOTERE.

TAXOTERE injektionsflaskor skall förvaras mellan +2°C och +25°C och skyddas från ljus. TAXOTERE skall inte användas efter utgångsdatum som anges på kartongen, blisterförpackningen och injektionsflaskorna.

2.1 TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning:

- Injektionsflaskan med TAXOTERE 80 mg/2 ml är en genomskinlig 15 ml glasflaska med en röd «flip-off» kapsyl.
- Injektionsflaskan med TAXOTERE 80 mg/2 ml innehåller en lösning av docetaxel i polysorbat 80 med en koncentration av 40 mg/ml.
- En TAXOTERE 80 mg/2 ml injektionsflaska innehåller 2 ml av lösningen med 40 mg docetaxel/ml i Polysorbat 80, fyllnadsvolym: 94,4 mg/2,36 ml. Denna volym har fastställts under utvecklingen av TAXOTERE för att kompensera för förluster vid beredning av TAXOTERE infusionskoncentrat som uppkommer på grund av skumbildning, vidhäftning på glasflaskans väggar samt viss «död volym». Denna överfyllnad säkerställer att man efter spädningsvätska erhåller en minsta volym på 8 ml TAXOTERE infusionskoncentrat innehållande 10 mg/ml docetaxel vilket motsvarar 80 mg/2 ml docetaxel, i enlighet med märkningen på etiketten.

2.2 Spädningsvätska för TAXOTERE 80 mg/2 ml koncentrat till infusionsvätska:

- Injektionsflaskan med spädningsvätska för TAXOTERE 80 mg/2 ml är en 15 ml genomskinlig glasflaska med en genomskinlig, ofärgad «flip-off»-kapsyl.
- Spädningsvätskan för TAXOTERE är en 13% (w/w) lösning av etanol 95% i vatten för injektionsvätskor.
- En flaska med spädningsvätska för TAXOTERE 80 mg/2 ml innehåller 7,33 ml. Denna volym har fastställts baserat på fyllnadsvolymer i injektionsflaskan med TAXOTERE 80 mg/2 ml.

Tillförsel av hela innehållet av spädningsvätskan till flaskan med TAXOTERE säkerställer att TAXOTERE infusionskoncentrat får en koncentration av 10 mg/ml docetaxel.

3. REKOMMENDATIONER FÖR SÄKER HANTERING

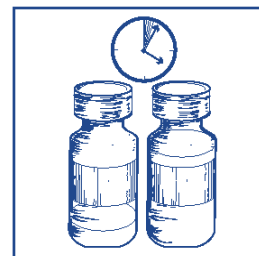
TAXOTERE är ett cytotoxiskt läkemedel mot cancer och liksom för andra potentiellt toxiska föreningar skall försiktighet iakttas när TAXOTERE-lösningar bereds och hanteras. Användning av handskar rekommenderas.

Om TAXOTERE infusionskoncentrat eller infusionsvätska kommer i kontakt med huden, tvätta omedelbart noggrant med tvål och vatten. Om TAXOTERE infusionskoncentrat eller infusionsvätska kommer i kontakt med slemhinnor, skölj omedelbart och noggrant med rikliga mängder vatten.

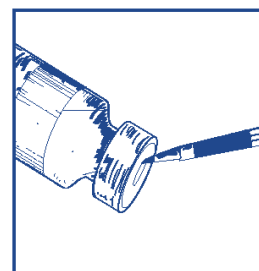
4. FÖRBEREDELSE FÖR INTRAVENÖS ADMINISTRERING

4.1 Beredning av TAXOTERE infusionskoncentrat 10 mg docetaxel/ml

- 4.1.1 Om injektionsflaskorna förvarats i kylskåp, tag ut det antal TAXOTERE-förpackningar som behövs ur kylskåpet och låt stå i rumstemperatur (vid högst 25°C) i 5 minuter.



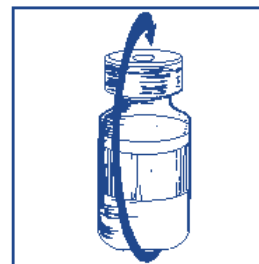
- 4.1.2 Drag, med hjälp av en spruta, aseptiskt upp hela innehållet i en flaska med vätska för TAXOTERE genom att delvis tippa upp och ned på flaskan.



- 4.1.3 Överför hela innehållet i sprutan till motsvarande TAXOTERE-flaska.

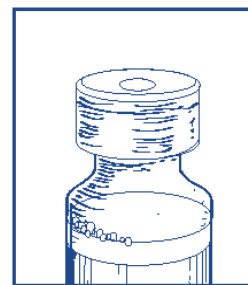


- 4.1.4 Tag bort sprutan och nålen och blanda manuellt genom att vända flaskan från sida till sida ett antal gånger i åtminstone 45 sekunder. Skaka inte.



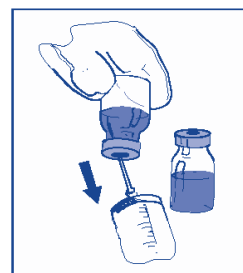
- 4.1.5** Låt flaskan med TAXOTERE infusionskoncentrat 10 mg docetaxel/ml stå i 5 minuter i rumstemperatur (vid högst 25°C) och kontrollera sedan att lösningen är homogen och klar (skum är normalt även efter 5 minuter på grund av att beredningen innehåller polysorbat 80).

TAXOTERE infusionskoncentrat 10 mg docetaxel/ml bör användas omedelbart efter beredning. Emellertid har kemisk-fysikalisk stabilitet demonstrerats för denna lösning i 8 timmar vid förvaring i rumstemperatur (vid högst 25°C) eller mellan +2°C och +8°C.

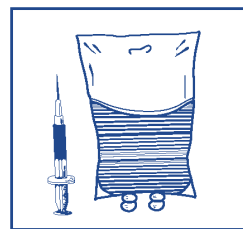


4.2 Beredning av infusionsvätska

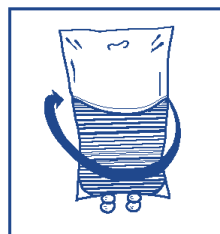
- 4.2.1** Mer än en flaska med TAXOTERE infusionskoncentrat 10 mg docetaxel/ml kan behövas för att få ut önskad dos för en patient. Baserat på den dos, uttryckt i mg, som krävs för den aktuella patienten dras motsvarande volym av TAXOTERE infusionskoncentrat 10 mg docetaxel/ml aseptiskt upp, i en graderad spruta, från det antal flaskor som behövs. Till exempel motsvarar en dos av 140 mg docetaxel 14 ml TAXOTERE infusionskoncentrat 10 mg docetaxel/ml.



- 4.2.2** Tillsätt den mängd TAXOTERE infusionskoncentrat 10 mg docetaxel/ml som behövs i en 250 ml infusionspåse eller flaska innehållande antingen glukos 5% eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) infusionsvätska, lösning. Om en större dos än 200 mg docetaxel krävs används en större volym infusionsvätska så att en koncentration av 0,74 mg docetaxel/ml inte överskrids.



- 4.2.3** Blanda infusionsvätskan genom att rotera infusionspåsen eller flaskan för hand.



- 4.2.4** TAXOTERE infusionslösning skall användas inom 4 timmar och administreras aseptiskt, intravenöst som en en-timmars infusion, i rumstemperatur (vid högst 25°C) och under normala ljusförhållanden.

- 4.2.5** Liksom alla andra parenterala produkter bör TAXOTERE infusionskoncentrat och infusionsvätska inspekteras visuellt före användning. Lösningar som innehåller fällning skall kasseras.



5. AVFALL

Allt material som har använts för spädning och administrering skall behandlas som riskavfall och hanteras enligt gällande rutiner för dylikt. Läkemedel ska inte kastas i avloppet. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

Bipacksedel: information till användaren
TAXOTERE 20 mg/ 1ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
docetaxel

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad TAXOTERE är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder TAXOTERE
3. Hur du använder TAXOTERE
4. Eventuella biverkningar
5. Hur TAXOTERE ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad TAXOTERE är och vad det används för

Namnet på detta läkemedel är TAXOTERE. Det generiska namnet är docetaxel. Docetaxel är en substans som har sitt ursprung i barren från idegranen. Docetaxel hör till gruppen anticancerläkemedel som kallas taxoider.

Din läkare har ordinerat TAXOTERE för behandling av bröstcancer, speciella former av lungcancer (icke-småcellig lungcancer), prostatacancer, magsäckscancer eller huvud- halscancer:

- Vid behandling av långt framskriden bröstcancer kan TAXOTERE ges antingen för sig själv eller i kombination med doxorubicin eller trastuzumab eller capecitabin.
- Vid behandling av bröstcancer i tidigt skede med eller utan lymfkörtelengagemang kan TAXOTERE ges i kombination med doxorubicin och cyklofosamid.
- Vid behandling av lungcancer kan TAXOTERE ges antingen för sig själv eller i kombination med cisplatin.
- Vid behandling av prostatacancer ges TAXOTERE i kombination med prednison eller prednisolon.
- Vid behandling av magsäckscancer ges TAXOTERE i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil.
- Vid behandling av huvud- halscancer ges TAXOTERE i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil.

2. Vad du behöver veta innan du använder TAXOTERE

Du ska inte ordineras TAXOTERE:

- om du är allergisk mot docetaxel eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om antalet vita blodkroppar är för lågt.
- om du har en allvarlig leversjukdom.

Varningar och försiktighet

Före varje behandling med TAXOTERE, kommer blodprover att tas på dig för att kontrollera om du har tillräckligt med blodkroppar och tillräcklig leverfunktion för att få TAXOTERE. Vid rubbning av antalet vita blodkroppar kan du få feber eller infektioner.

Tala omedelbart med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du får smärta eller ömhet i buken, diarré, rektalblödning, blod i avföringen eller feber. Dessa symtom kan vara de första tecknen på en allvarlig skada i mage och tarm, vilken kan vara dödlig. Din läkare ska behandla dessa symtom omedelbart.

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du har synproblem. Vid fall av synproblem, speciellt dimsyn, ska du omedelbart låta undersöka dina ögon och din syn.

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du har upplevt en allergisk reaktion vid tidigare behandling med paklitaxel.

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du har hjärtproblem.

Om du utvecklar akuta eller får förvärrade problem med lungorna (feber, andnöd eller hosta), berätta omedelbart för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Läkaren kan välja att avsluta din behandling omedelbart.

Du kommer att förmedicinerats med en oral kortikosteroid (intas via munnen) såsom dexametason dagen före TAXOTERE-behandlingen. Kortisontabletterna kommer du att ta ytterligare 1 eller 2 dagar efter behandlingsdagen med TAXOTERE för att minimera risken för vissa biverkningar som kan uppkomma efter TAXOTERE-infusionen, särskilt allergiska reaktioner och vätskeansamling (svullnad av händer, fötter, ben eller viktökning).

Under din behandling kan du eventuellt få andra läkemedel för att upprätthålla mängden av dina blodkroppar.

Allvarliga hudproblem som Stevens-Johnson Syndrome (SJS), Toxic Epidermal Necrolysis (TEN), Akut Generalised Exantematös Pustulos (AGEP) har rapporterats med TAXOTERE:

- SJS-/TEN-symtom kan omfatta blåsor, flagnig eller blödning på någon del av din hud (inklusive dina läppar, ögon, mun, näsa, könsdelar, händer eller fötter) med eller utan hudutslag. Du kan också ha influensaliknande symtom på samma gång, som feber, frossa eller värkande muskler.
- AGEP-symtom kan omfatta ett rött, fjällande utbrett hudutslag med bulor under den svullna huden (inklusive hudveck, bål och övre extremiteter) och blåsor åtföljt av feber.

Om du utvecklar svåra hudreaktioner eller någon av reaktionerna ovan, kontakta genast din läkare eller sjukvårdspersonal.

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du har njurproblem eller höga nivåer av urinsyra i blodet innan du börjar med TAXOTERE.

TAXOTERE innehåller alkohol. Tala med din läkare om du har alkoholmissbruk, epilepsi eller nedsatt leverfunktion. Se också avsnitt "TAXOTERE innehåller etanol (alkohol)" nedan.

Andra läkemedel och TAXOTERE

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana för att TAXOTERE eller den andra medicinen kanske inte verkar så bra som förväntat och för att det är mer troligt att du får en biverkan.

Mängden alkohol i detta läkemedel kan påverka effekten av andra läkemedel.

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid eller ammar, tror du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

TAXOTERE får INTE ges under graviditet såvida inte din läkare uttryckligen har ordinerat det.

Du får inte bli gravid under behandlingen eller under 2 månader efter att behandlingen med detta läkemedel har avslutats. Du ska använda ett tillförlitligt preventivmedel under behandlingen och i 2 månader efter att behandlingen har avslutats eftersom Taxotere kan vara skadligt för det ofödda barnet. Om du skulle bli gravid under TAXOTERE-behandlingen måste du omedelbart informera din läkare.

Du får inte amma under tiden du behandlas med TAXOTERE.

Om du är man och behandlas med TAXOTERE ska du inte skaffa barn och du måste använda ett tillförlitligt preventivmedel under behandlingen och i 4 månader efter att behandlingen med detta läkemedel har avslutats. Du bör söka rådgivning angående bevarande av sperma innan behandlingen påbörjas eftersom docetaxel kan påverka den manliga fertiliteten.

Körförmåga och användning av maskiner:

Mängden alkohol i detta läkemedel kan försämra din förmåga att köra bil eller använda maskiner. Detta läkemedel kan ge dig biverkningar som kan påverka din förmåga att köra bil och använda maskiner (se avsnitt 4 Eventuella biverkningar). Om detta sker, kör inte bil och använd inte maskiner förrän du diskuterat detta med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

TAXOTERE innehåller etanol (alkohol)

Detta läkemedel innehåller 50 vol% vattenfri etanol (alkohol), d.v.s. upp till 395 mg vattenfri etanol per injektionsflaska, motsvarande 10 ml öl eller 4 ml vin.

Skadligt för personer som lider av alkoholism.

Ta hänsyn till alkoholinnehållet om du är gravid, ammande, barn, eller tillhör en högriskgrupp såsom patienter med leversjukdom eller epilepsi.

Mängden alkohol i detta läkemedel kan ha effekter på det centrala nervsystemet (den del av nervsystemet som innefattar hjärnan och ryggmärgen).

3. Hur du använder TAXOTERE

TAXOTERE kommer att ges till dig av sjukvårdspersonal.

Vanlig dos

Dosen kommer att bero på din vikt och ditt allmäntillstånd. Din läkare kommer att räkna ut din kroppsyta i kvadratmeter (m²) och fastställer vilken dos du ska få.

Administreringsätt och administreringsväg

TAXOTERE kommer att ges som en infusion i en av dina vener (intravenös användning). Infusionen kommer att pågå i ungefär en timme, och ges på sjukhuset.

Administreringsintervall

Vanligtvis ges TAXOTERE-infusionen en gång var tredje vecka.

Din läkare kan ändra dos och doseringsintervall beroende på hur dina blodprover är, hur du mår och hur du reagerar på TAXOTERE-behandlingen. Informera din läkare speciellt om du får diarré, sår i munnen, känselbortfall eller stickningar, feber och ge henne/honom dina blodprovresultat. Sådan information hjälper henne/honom att besluta om dosen behöver sänkas. Om du har några ytterligare frågor om användningen av detta läkemedel, fråga din behandlande läkare eller sjukhusapotekets personal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Din läkare kommer att diskutera dessa med dig och förklara de potentiella riskerna och nyttan med behandlingen för dig.

De vanligaste rapporterade biverkningarna av TAXOTERE när det används för sig själv är: minskning av antalet röda blodkroppar eller vita blodkroppar, håravfall, illamående, kräkning, sår i munnen, diarré och trötthet.

Om du får TAXOTERE i kombination med andra cytostatiska medel, kan svårighetsgraden av biverkningarna öka.

Under pågående behandling på sjukhuset kan följande allergiska reaktioner förekomma (kan drabba fler än 1 av 10 personer) inträffa:

- rodnad i ansiktet, hudreaktioner, klåda
- tyngdkänsla över bröstet, andningssvårigheter
- feber eller frossa
- ryggvärk
- lågt blodtryck.

Flera allvarliga reaktioner kan inträffa.

Om du haft en allergisk reaktion mot paklitaxel, kan du också uppleva en allergisk reaktion mot docetaxel, vilken kan vara allvarligare.

Ditt allmäntillstånd kommer att övervakas noggrant under behandlingen av sjukhusets personal. Meddela personalen omedelbart om du märker någon av dessa reaktioner.

Mellan infusionerna med TAXOTERE kan följande inträffa och frekvensen kan variera mellan givna kombinationer av läkemedel:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- Infektioner, minskning i antal röda blodkroppar (anemi) eller vita blodkroppar (vilka är viktiga för att bekämpa infektioner) och trombocyter
- feber: om detta sker måste du omedelbart kontakta din läkare
- allergiska reaktioner som beskrivs ovan
- aptitlöshet (anorexi)
- sömnlöshet
- domningskänsla eller myrkrypningar eller smärta i leder eller muskler
- huvudvärk
- smakförändring
- inflammation i ögat eller ökat tårflöde
- svullnad orsakad av bristfälligt lymfdränage
- andfäddhet
- nästäppa; inflammation av hals och näsa; hosta

- näsblod
- sår i munnen
- orolig mage inklusive illamående, kräkningar och diarré, förstoppning
- magsmärta
- matsmältningsbesvär
- håravfall: efter avslutad behandling bör normal hårväxt i de flesta fall återkomma. I vissa fall (ingen känd frekvens) har permanent håravfall observerats
- rodnad och svullnad av handflator och fotsulor, vilket kan orsaka hudfjällning (detta kan även inträffa på armarna, i ansiktet eller på kroppen)
- förändring i färgen på dina naglar och eventuell påföljande nagelavlossning
- muskelsmärta eller värk; ryggvärk eller skelettsmärta
- menstruationsrubbnings
- svullnad av händer, fötter, ben
- trötthet; eller influensaliknande symtom
- viktökning eller viktminskning.
- infektion i övre luftvägarna.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- svampinfektion i munnen
- uttorkning
- yrsel
- nedsatt hörsel
- sänkt blodtryck; oregelbunden eller ökad hjärtrytm
- hjärtsvikt
- inflammation i matstrupen
- muntorrhet
- sväljsvårigheter eller sväljningssmärter
- ökad blödningsbenägenhet
- förhöjda leverenzymvärden (därför behovet av regelbundna blodprovskontroller).
- ökning av blodsockernivåerna (diabetes)
- minskning av kalium, kalcium och/eller fosfat i blodet.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- svimning
- hudreaktioner, kärlväggsinflammation och svullnad lokalt vid insticksstället
- blodproppar
- akut myeloid leukemi och myelodysplastiskt syndrom (typer av blodcancer) kan uppträda hos patienter som behandlas med docetaxel tillsammans med vissa andra cancerbehandlingar.

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare):

- inflammation i tjocktarmen, tunntarmen vilken kan vara dödlig (har rapporterats); perforering av tarmen

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare):

- interstitiell lungsjukdom (inflammation i lungorna som orsakar hosta och andningssvårigheter). Inflammation i lungorna kan också utvecklas när docetaxelbehandling ges med radioterapi).
- pneumoni (lunginflammation)
- lungfibros (ärrbildning och förtjockning i lungorna med andnöd)
- dimsyn på grund av svullnad i ögats näthinna (cystiskt makulaödem)
- minskad halt av natrium och/eller magnesium i blodet (störningar i elektrolytbalansen)
- ventrikulär arytm eller ventrikulär takykardi (yttrar sig som oregelbundna och/eller snabba hjärtslag, svår andnöd, yrsel och/eller svimning). Några av dessa symtom kan vara allvarliga. Om detta händer måste du genast informera läkare
- reaktioner på injektionsstället vid platsen för tidigare reaktion

- non-Hodgkins lymfom (en cancer som påverkar immunsystemet) och andra cancerformer kan uppträda hos patienter som behandlas med docetaxel tillsammans med vissa andra cancerbehandlingar.
- Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN) (blåsbildning, flagnig eller blödning på någon del av din hud (inklusive dina läppar, ögon, mun, näsa, könsorgan, händer eller fötter) med eller utan hudutslag. Du kan också ha influensaliknande symtom på samma gång, som feber, frossa eller värkande muskler.)
- Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) (rött, fjällande utbrett hudutslag med bulor under den svullna huden (inklusive hudveck, bål och övre extremiteter) och blåsor åtföljt av feber.)
- Tumörlyssyndrom är ett allvarligt tillstånd som kan upptäckas genom förändringar i blodprov såsom ökad nivå av urinsyra, kalium, fosfor och minskad kalciumnivå; och resulterar i symtom såsom anfall, njursvikt (reducerad mängd eller mörkfärgad urin) och hjärtrytmrubbningar. Om detta händer måste du genast informera läkare.
- Myosit (muskelinflammation – värme, rodnad och svullnad - som ger muskelsmärta och svaghet)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#)*. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur TAXOTERE ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på ytterkartongen och på injektionsflaskans etikett efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25°C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Använd injektionsflaskan omedelbart efter öppnandet. Om den inte används på en gång, är förvaringstid och förvaringsförhållanden användarens ansvar.

Ur en mikrobiologisk synvinkel måste beredning/spädning ske under kontrollerade och aseptiska förhållanden.

Använd läkemedlet omedelbart när det tillsatts infusionspåsen. Om det inte används på en gång, är förvaringstid och förvaringsförhållanden användarens ansvar, och bör inte vara längre än 6 timmar vid temperatur vid högst 25°C inkluderat en timmes infusionstid.

Fysikalisk och kemisk stabilitet under användning, för infusion beredd enligt rekommendation, har visats i påsar (ej PVC) upp till 48 timmar vid förvaring mellan 2-8 °C.

Docetaxel infusionslösning är övermättad och kan därför kristalliseras över tiden. Om kristaller uppträder ska lösningen inte längre användas och ska kasseras.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Vad TAXOTERE innehåller:

- Den aktiva substansen är docetaxel (som trihydrat). En ml av koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 20 mg docetaxel.
- Övriga innehållsämnen är polysorbat 80, vattenfri etanol (se avsnitt 2) och citronsyra.

TAXOTERES utseende och förpackningsstorlek:

TAXOTERE koncentrat för infusionsvätska, lösning är en blekt gul till gul-brun lösning.

Koncentratet tillhandahålls i en 7 ml genomskinlig glasflaska med en grön aluminiumförslutning och en grön plast «flip-off»-kapsyl.

Varje kartong innehåller en injektionsflaska med 1 ml koncentrat (20 mg docetaxel).

Innehavare av godkännande för försäljning:

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

Tillverkare:

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

eller

Sanofi-Aventis Zrt.
(Harbor Park) 1, Campona utca
Budapest 1225
Ungern

För vidare information om detta läkemedel, kontakta det lokala ombudet för innehavaren av försäljningstillståndet.

België/ Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Malta

sanofi S.r.l.
Tel: +39. 02 39394275

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Deutschland

Norge

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
sanofi S.r.l.
Tel: +39.800.536389

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska
sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Denna bipacksedel ändrades senast den

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida <http://www.ema.europa.eu/>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal

BEREDNINGSANVISNING FÖR TAXOTERE 20 mg/1 ml KONCENTRAT TILL INFUSIONSVÄTSKA, LÖSNING

Det är viktigt att du läser igenom hela denna text innan du påbörjar beredningen av TAXOTERE infusionslösning.

Rekommendationer för en säker hantering:

Docetaxel är ett cytotoxiskt läkemedel och liksom för andra potentiellt toxiska föreningar skall försiktighet iakttas när lösningar bereds och hanteras. Användning av handskar rekommenderas.

Om TAXOTERE infusionskoncentrat eller infusionsvätska kommer i kontakt med huden, tvätta omedelbart noggrant med tvål och vatten. Om det kommer i kontakt med slemhinnor, skölj omedelbart och noggrant med rikliga mängder vatten.

Förberedelse för intravenös administrering

Förberedelse av infusionslösning

ANVÄND INTE andra läkemedel som innehåller docetaxel bestående av 2 injektionsflaskor (koncentrat och spädningsvätska) med detta läkemedel (TAXOTERE 20 mg/1 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning vilket endast innehåller 1 injektionsflaska).

TAXOTERE 20 mg/1 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning kräver INGEN föregående spädning med spädningsvätska och är klart att tillsätta till infusionslösningen.

- Varje injektionsflaska är för engångsbruk och bör användas omgående efter öppnandet. Om det inte används på en gång, är förvaringstid och förvaringsförhållanden användarens ansvar. Mer än en injektionsflaska med koncentrat till infusionsvätska, lösning kan behövas för att få ut önskad dos för en patient. Till exempel, en dos på 140 mg docetaxel kräver 7 ml docetaxel koncentrat till infusionsvätska, lösning.
- Drag aseptiskt upp den mängd koncentrat till infusionsvätska, lösning som behövs med en graderad spruta med en 21G nål fastsatt.

I TAXOTERE 20 mg/1 ml injektionsflaska är koncentrationen av docetaxel 20 mg/ml.

- Injicera sedan som en engångsinjektion i en 250 ml infusionspåse eller flaska innehållande antingen 5%-ig glukoslösning eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) infusionsvätska, lösning. Om en större dos än 190 mg docetaxel krävs används en större volym infusionsvätska så att en koncentration av 0,74 mg/ml docetaxel inte överskrids.
- Blanda infusionslösningen genom att rotera infusionspåsen eller flaskan för hand.
- Ur en mikrobiologisk synvinkel måste beredning/spädning ske under kontrollerade och aseptiska förhållanden och infusionslösningen måste användas omedelbart. Om den inte används på en gång är förvaringstid och förvaringsförhållanden användarens ansvar.

När det enligt rekommendationen är tillsatt i infusionspåsen är docetaxel infusionslösning stabil under 6 timmar om det förvaras vid högst 25°C. Det bör användas inom 6 timmar (inklusive en timmes infusionstid). Dessutom har fysikalisk och kemisk stabilitet under användning, för infusion beredd enligt rekommendation, visats i påsar (ej PVC) upp till 48 timmar vid förvaring mellan 2-8 °C.

Docetaxel infusionslösning är övermättad och kan därför kristalliseras över tiden. Om kristaller uppträder ska lösningen inte längre användas och ska kasseras.

- Liksom med alla parenterala produkter ska infusionslösningen inspekteras visuellt innan de används. Lösningar som innehåller fällning skall kasseras.

Kassering:

Allt material som har använts för spädning och administrering skall behandlas som riskavfall och hanteras enligt gällande rutiner för dylikt. Läkemedel ska inte kastas i avloppet. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

Bipacksedel: information till användaren
TAXOTERE 80 mg/4ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
docetaxel

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad TAXOTERE är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder TAXOTERE
3. Hur du använder TAXOTERE
4. Eventuella biverkningar
5. Hur TAXOTERE ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad TAXOTERE är och vad det används för

Namnet på detta läkemedel är TAXOTERE. Det generiska namnet är docetaxel. Docetaxel är en substans som har sitt ursprung i barren från idegranen. Docetaxel hör till gruppen anticancerläkemedel som kallas taxoider.

Din läkare har ordinerat TAXOTERE för behandling av bröstcancer, speciella former av lungcancer (icke-småcellig lungcancer) prostatacancer, magsäckscancer eller huvud- halscancer:

- Vid behandling av långt framskriden bröstcancer kan TAXOTERE ges antingen för sig själv eller i kombination med doxorubicin eller trastuzumab eller capecitabin.
- Vid behandling av bröstcancer i tidigt skede med eller utan lymfkörtelengagemang kan TAXOTERE ges i kombination med doxorubicin och cyklofosamid.
- Vid behandling av lungcancer kan TAXOTERE ges antingen för sig själv eller i kombination med cisplatin.
- Vid behandling av prostatacancer ges TAXOTERE i kombination med prednison eller prednisolon.
- Vid behandling av magsäckscancer ges TAXOTERE i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil.
- Vid behandling av huvud- halscancer ges TAXOTERE i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil.

2. Innan du använder TAXOTERE

Du ska inte ordinerats TAXOTERE:

- om du är allergisk mot docetaxel eller något annat innehållsämne i detta läkemedel.
- om antalet vita blodkroppar är för lågt.
- om du har en allvarlig leversjukdom.

Varningar och försiktighet

Före varje behandling med TAXOTERE, kommer blodprover att tas på dig för att kontrollera om du har tillräckligt med blodkroppar och tillräcklig leverfunktion för att få TAXOTERE. Vid rubbning av antalet vita blodkroppar kan du få feber eller infektioner.

Tala omedelbart med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du får smärta eller ömhet i buken, diarré, rektalblödning, blod i avföringen eller feber. Dessa symtom kan vara de första tecknen på en allvarlig skada i mage och tarm, vilken kan vara dödlig. Din läkare ska behandla dessa symtom omedelbart.

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du har synproblem. Vid fall av synproblem, speciellt dimsyn, ska du omedelbart låta undersöka dina ögon och din syn.

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du har upplevt en allergisk reaktion vid tidigare behandling med paklitaxel.

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du har hjärtproblem.

Om du utvecklar akuta eller får förvärrade problem med lungorna (feber, andnöd eller hosta), berätta omedelbart för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Läkaren kan välja att avsluta din behandling omedelbart.

Du kommer att förmedicineras med en oral kortikosteroid (intas via munnen) såsom dexametason dagen före TAXOTERE-behandlingen. Kortisontabletterna kommer du att ta ytterligare 1 eller 2 dagar efter behandlingsdagen med TAXOTERE för att minimera risken för vissa biverkningar som kan uppkomma efter TAXOTERE-infusionen, särskilt allergiska reaktioner och vätskeansamling (svullnad av händer, fötter, ben eller viktökning).

Under din behandling kan du eventuellt få andra läkemedel för att upprätthålla mängden av dina blodkroppar.

Allvarliga hudproblem som Stevens-Johnson Syndrome (SJS), Toxic Epidermal Necrolysis (TEN), Akut Generalised Exantematös Pustulos (AGEP) har rapporterats med TAXOTERE:

- SJS-/TEN-symtom kan omfatta blåsor, flagnig eller blödning på någon del av din hud (inklusive dina läppar, ögon, mun, näsa, könsdelar, händer eller fötter) med eller utan hudutslag. Du kan också ha influensaliknande symtom på samma gång, som feber, frossa eller värkande muskler.
- AGEP-symtom kan omfatta ett rött, fjällande utbrett hudutslag med bulor under den svullna huden (inklusive hudveck, bål och övre extremiteter) och blåsor åtföljt av feber.

Om du utvecklar svåra hudreaktioner eller någon av reaktionerna ovan, kontakta genast din läkare eller sjukvårdspersonal.

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du har njurproblem eller höga nivåer av urinsyra i blodet innan du börjar med TAXOTERE.

TAXOTERE innehåller alkohol. Tala med din läkare om du har alkoholmissbruk, epilepsi eller nedsatt leverfunktion. Se också avsnitt ”TAXOTERE innehåller etanol (alkohol)” nedan.

Andra läkemedel och TAXOTERE

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana för att TAXOTERE eller den andra medicinen kanske inte verkar så bra som förväntat och för att det är mer troligt att du får en biverkan.

Mängden alkohol i detta läkemedel kan påverka effekten av andra läkemedel.

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid eller ammar, tror du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

TAXOTERE får INTE ges under graviditet såvida inte din läkare uttryckligen har ordinerat det.

Du får inte bli gravid under behandlingen eller under 2 månader efter att behandlingen med detta läkemedel har avslutats. Du ska använda ett tillförlitligt preventivmedel under behandlingen och i 2 månader efter att behandlingen har avslutats eftersom Taxotere kan vara skadligt för det ofödda barnet. Om du skulle bli gravid under TAXOTERE-behandlingen måste du omedelbart informera din läkare.

Du får inte amma under tiden du behandlas med TAXOTERE.

Om du är man och behandlas med TAXOTERE ska du inte skaffa barn och du måste använda ett tillförlitligt preventivmedel under behandlingen och i 4 månader efter att behandlingen med detta läkemedel har avslutats. Du bör söka rådgivning angående bevarande av sperma innan behandlingen påbörjas eftersom docetaxel kan påverka den manliga fertiliteten.

Körförmåga och användning av maskiner:

Mängden alkohol i detta läkemedel kan försämra din förmåga att köra bil eller använda maskiner. Detta läkemedel kan ge dig biverkningar som kan påverka din förmåga att köra bil och använda maskiner (se avsnitt 4 Eventuella biverkningar). Om detta sker, kör inte bil och använd inte maskiner förrän du diskuterat detta med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

TAXOTERE innehåller etanol (alkohol)

Detta läkemedel innehåller 50 vol% vattenfri etanol (alkohol), d.v.s. upp till 1,58 g vattenfri etanol per injektionsflaska, motsvarande 40 ml öl eller 17 ml vin.

Skadligt för personer som lider av alkoholism.

Ta hänsyn till alkoholinnehållet om du är gravid, ammande, barn, eller tillhör en högriskgrupp såsom patienter med leversjukdom eller epilepsi.

Mängden alkohol i detta läkemedel kan ha effekter på det centrala nervsystemet (den del av nervsystemet som innefattar hjärnan och ryggmärgen).

3. Hur du använder TAXOTERE

TAXOTERE kommer att ges till dig av sjukvårdspersonal.

Vanlig dos

Dosen kommer att bero på din vikt och ditt allmäntillstånd. Din läkare kommer att räkna ut din kroppsytta i kvadratmeter (m²) och fastställer vilken dos du ska få.

Administreringsätt och administreringsväg

TAXOTERE kommer att ges som en infusion i en av dina vener (intravenös användning). Infusionen kommer att pågå i ungefär en timme, och ges på sjukhuset.

Administreringsintervall

Vanligtvis ges TAXOTERE-infusionen en gång var tredje vecka.

Din läkare kan ändra dos och doseringsintervall beroende på hur dina blodprover är, hur du mår och hur du reagerar på TAXOTERE-behandlingen. Informera din läkare speciellt om du får diarré, sår i munnen, känselbortfall eller stickningar, feber och ge henne/honom dina blodprovresultat. Sådan information hjälper henne/honom att besluta om dosen behöver sänkas. Om du har några ytterligare frågor om användningen av detta läkemedel, fråga din behandlande läkare eller sjukhusapotekets personal.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Din läkare kommer att diskutera dessa med dig och förklara de potentiella riskerna och nyttan med behandlingen för dig.

De vanligaste rapporterade biverkningarna av TAXOTERE när det används för sig själv är: minskning av antalet röda blodkroppar eller vita blodkroppar, håravfall, illamående, kräkning, sår i munnen, diarré och trötthet.

Om du får TAXOTERE i kombination med andra cytostatiska medel, kan svårighetsgraden av biverkningarna öka.

Under pågående behandling på sjukhuset kan följande allergiska reaktioner förekomma (kan drabba fler än 1 av 10 personer) inträffa:

- rodnad i ansiktet, hudreaktioner, klåda
- tyngdkänsla över bröstet, andningssvårigheter
- feber eller frossa
- ryggvärk
- lågt blodtryck.

Flera allvarliga reaktioner kan inträffa.

Om du haft en allergisk reaktion mot paklitaxel, kan du också uppleva en allergisk reaktion mot docetaxel, vilken kan vara allvarligare.

Ditt allmäntillstånd kommer att övervakas noggrant under behandlingen av sjukhusets personal. Meddela personalen omedelbart om du märker någon av dessa reaktioner.

Mellan infusionerna med TAXOTERE kan följande inträffa och frekvensen kan variera mellan givna kombinationer av läkemedel:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- Infektioner, minskning i antal röda blodkroppar (anemi) eller vita blodkroppar (vilka är viktiga för att bekämpa infektioner) och trombocyter
- feber: om detta sker måste du omedelbart kontakta din läkare
- allergiska reaktioner som beskrivs ovan
- aptitlöshet (anorexi)
- sömnlöshet
- domningskänsla eller myrkrypningar eller smärta i leder eller muskler
- huvudvärk
- smakförändring
- inflammation i ögat eller ökat tårflöde
- svullnad orsakad av bristfälligt lymfdränage
- andfåddhet
- nästäppa; inflammation av hals och näsa; hosta
- näsblod
- sår i munnen

- orolig mage inklusive illamående, kräkningar och diarré, förstoppning
- magsmärtor
- matsmältningsbesvär
- håravfall: efter avslutad behandling bör normal hårväxt i de flesta fall återkomma. I vissa fall (ingen känd frekvens) har permanent håravfall observerats
- rodnad och svullnad av handflator och fotsulor, vilket kan orsaka hudfjällning (detta kan även inträffa på armarna, i ansiktet eller på kroppen)
- förändring i färgen på dina naglar och eventuell påföljande nagelavlossning
- muskelsmärtor eller värk; ryggvärk eller skelettsmärtor
- menstruationsrubbingar
- svullnad av händer, fötter, ben
- trötthet; eller influensaliknande symtom
- viktökning eller viktninskning.
- infektion i övre luftvägarna.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- svampinfektion i munnen
- uttorkning
- yrsel
- nedsatt hörsel
- sänkt blodtryck; oregelbunden eller ökad hjärtrytm
- hjärtsvikt
- inflammation i matstrupen
- muntorrhet
- sväljsvårigheter eller sväljningssmärtor
- ökad blödningsbenägenhet
- förhöjda leverenzymvärden (därför behovet av regelbundna blodprovskontroller).
- ökning av blodsockernivåerna (diabetes)
- minskning av kalium, kalcium och/eller fosfat i blodet.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- svimning
- hudreaktioner, kärlväggsinflammation och svullnad lokalt vid insticksstället
- blodproppar
- akut myeloid leukemi och myelodysplastiskt syndrom (typer av blodcancer) kan uppträda hos patienter som behandlas med docetaxel tillsammans med vissa andra cancerbehandlingar.

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare):

- inflammation i tjocktarmen, tunntarmen vilken kan vara dödlig (har rapporterats); perforering av tarmen

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare):

- interstitiell lungsjukdom (inflammation i lungorna som orsakar hosta och andningssvårigheter). Inflammation i lungorna kan också utvecklas när docetaxelbehandling ges med radioterapi).
- pneumoni (lunginflammation)
- lungfibros (ärrbildning och förtjockning i lungorna med andnöd)
- dimsyn på grund av svullnad i ögats näthinna (cystiskt makulaödem)
- minskad halt av natrium och/eller magnesium i blodet (störningar i elektrolytbalansen)
- ventrikulära arytmier eller ventrikulär takykardi (yttrar sig som oregelbundna och/eller snabba hjärtslag, svår andnöd, yrsel och/eller svimning). Några av dessa symtom kan vara allvarliga. Om detta händer måste du genast informera läkare.
- reaktioner på injektionsstället vid platsen för tidigare reaktion
- non-Hodgkins lymfom (en cancer som påverkar immunsystemet) och andra cancerformer kan uppträda hos patienter som behandlas med docetaxel tillsammans med vissa andra cancerbehandlingar.

- Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN) (blåsbildning, flagnig eller blödning på någon del av din hud (inklusive dina läppar, ögon, mun, näsa, könsorgan, händer eller fötter) med eller utan hudutslag. Du kan också ha influensaliknande symtom på samma gång, som feber, frossa eller värkande muskler.)
- Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) (rött, fjällande utbrett hudutslag med bulor under den svullna huden (inklusive hudveck, bål och övre extremiteter) och blåsor åtföljt av feber.)
- Tumörlyssyndrom är ett allvarligt tillstånd som kan upptäckas genom förändringar i blodprov såsom ökad nivå av urinsyra, kalium, fosfor och minskad kalciumnivå; och resulterar i symtom såsom anfall, njursvikt (reducerad mängd eller mörkfärgad urin) och hjärtrytmrubbningar. Om detta händer måste du genast informera läkare.
- Myosit (muskelinflammation – värme, rodnad och svullnad - som ger muskelsmärta och svaghet)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V*](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. HUR TAXOTERE SKA FÖRVARAS

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på ytterkartongen och på injektionsflaskans etikett efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25°C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Använd injektionsflaskan omedelbart efter öppnandet. Om den inte används på en gång, är förvaringstid och förvaringsförhållanden användarens ansvar.

Ur en mikrobiologisk synvinkel måste beredning/spädning ske under kontrollerade och aseptiska förhållanden.

Använd läkemedlet omedelbart när det tillsatts infusionspåsen. Om det inte används på en gång, är förvaringstid och förvaringsförhållanden användarens ansvar, och bör inte vara längre än 6 timmar vid temperatur vid högst 25°C inkluderat en timmes infusionstid.

Fysikalisk och kemisk stabilitet under användning, för infusion beredd enligt rekommendation, har visats i påsar (ej PVC) upp till 48 timmar vid förvaring mellan 2-8 °C.

Docetaxel infusionslösning är övermättad och kan därför kristalliseras över tiden. Om kristaller uppträder ska lösningen inte längre användas och ska kasseras.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Vad TAXOTERE innehåller:

- Den aktiva substansen är docetaxel. En ml av koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 20 mg docetaxel som trihydrat.
- Övriga innehållsämnen är polysorbat 80, vattenfri etanol (se avsnitt 2) och citronsyra.

TAXOTERES utseende och förpackningsstorlek:

TAXOTERE koncentrat för infusionsvätska, lösning är en blekt gul till gul-brun lösning.

Koncentratet tillhandahålls i en 7 ml genomskinlig glasflaska med en cerisfärgad aluminiumförslutning och en cerisfärgad plast «flip-off»-kapsyl.

Varje kartong innehåller en injektionsflaska med 4 ml koncentrat (80 mg docetaxel).

Innehavare av godkännande för försäljning:

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

Tillverkare:

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

eller

Sanofi-Aventis Zrt.
(Harbor Park) 1, Campona utca
Budapest 1225
Ungern

För vidare information om detta läkemedel, kontakta det lokala ombudet för innehavaren av försäljningstillståndet.

België/Belgique/ Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Malta

sanofi S.r.l.
Tel: +39. 02 39394275

Danmark

Sanofi Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

sanofi S.r.l.
Tel: +39.800.536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos,
Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Denna bipacksedel ändrades senast den

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida <http://www.ema.europa.eu/>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal.

BEREDNINGSANVISNING FÖR TAXOTERE 80 mg/ 4 ml KONCENTRAT TILL INFUSIONSVÄTSKA, LÖSNING

Det är viktigt att du läser igenom hela denna text innan du påbörjar beredningen av TAXOTERE infusionslösning.

Rekommendationer för en säker hantering:

Docetaxel är ett cytotoxiskt läkemedel och liksom för andra potentiellt toxiska föreningar skall försiktighet iakttas när lösningar bereds och hanteras. Användning av handskar rekommenderas.

Om TAXOTERE infusionskoncentrat eller infusionsvätska kommer i kontakt med huden, tvätta omedelbart noggrant med tvål och vatten. Om det kommer i kontakt med slemhinnor, skölj omedelbart och noggrant med rikliga mängder vatten.

Förberedelse för intravenös administrering:

Förberedelse av infusionslösning

ANVÄND INTE andra läkemedel som innehåller docetaxel bestående av 2 injektionsflaskor (koncentrat och spädningsvätska) med detta läkemedel (TAXOTERE 80 mg/4 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning vilket endast innehåller 1 injektionsflaska).

TAXOTERE 80 mg/4 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning kräver INGEN föregående spädning med spädningsvätska och är klart att tillsätta till infusionslösningen.

- Varje injektionsflaska är för engångsbruk och bör användas omgående efter öppnandet. Om det inte används på en gång, är förvaringstid och förvaringsförhållanden användarens ansvar. Mer än en injektionsflaska med koncentrat till infusionsvätska, lösning kan behövas för att få ut önskad dos för en patient. Till exempel, en dos på 140 mg docetaxel kräver 7 ml docetaxel koncentrat till infusionsvätska, lösning.
- Drag aseptiskt upp den mängd koncentrat till infusionsvätska, lösning som behövs med en graderad spruta med en 21G nål fastsatt.

I TAXOTERE 80 mg/4 ml injektionsflaska är koncentrationen av docetaxel 20 mg/ml.

- Injicera sedan som en engångsinjektion i en 250 ml infusionspåse eller flaska innehållande antingen 5%-ig glukoslösning eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) infusionsvätska, lösning. Om en större dos än 190 mg docetaxel krävs används en större volym infusionsvätska så att en koncentration av 0,74 mg/ml docetaxel inte överskrids.
- Blanda infusionslösningen genom att rotera infusionspåsen eller flaskan för hand.
- Ur en mikrobiologisk synvinkel måste beredning/spädning ske under kontrollerade och aseptiska förhållanden och infusionslösningen måste användas omedelbart. Om den inte används på en gång är förvaringstid och förvaringsförhållanden användarens ansvar. När det enligt rekommendationen är tillsatt i infusionspåsen är docetaxel infusionslösning stabil under 6 timmar om det förvaras vid högst 25°C. Det bör användas inom 6 timmar (inklusive en timmes infusionstid). Dessutom har fysikalisk och kemisk stabilitet under användning, för infusion beredd enligt rekommendation, visats i påsar (ej PVC) upp till 48 timmar vid förvaring mellan 2-8 °C. Docetaxel infusionslösning är övermättad och kan därför kristalliseras över tiden. Om kristaller uppträder ska lösningen inte längre användas och ska kasseras.
- Liksom med alla parenterala produkter ska infusionslösningen inspekteras visuellt innan de används. Lösningar som innehåller fällning skall kasseras.

Kassering:

Allt material som har använts för spädning och administrering skall behandlas som riskavfall och hanteras enligt gällande rutiner för dylikt. Läkemedel ska inte kastas i avloppet. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

Bipacksedel: information till användaren
TAXOTERE 160 mg/8ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
docetaxel

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad TAXOTERE är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder TAXOTERE
3. Hur du använder TAXOTERE
4. Eventuella biverkningar
5. Hur TAXOTERE ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad TAXOTERE är och vad det används för

Namnet på detta läkemedel är TAXOTERE. Det generiska namnet är docetaxel. Docetaxel är en substans som har sitt ursprung i barren från idegranen. Docetaxel hör till gruppen anticancerläkemedel som kallas taxoider.

Din läkare har ordinerat TAXOTERE för behandling av bröstcancer, speciella former av lungcancer (icke-småcellig lungcancer), prostatacancer, magsäckscancer eller huvud- halscancer:

- Vid behandling av långt framskriden bröstcancer kan TAXOTERE ges antingen för sig själv eller i kombination med doxorubicin eller trastuzumab eller capecitabin.
- Vid behandling av bröstcancer i tidigt skede med eller utan lymfkörtelengagemang kan TAXOTERE ges i kombination med doxorubicin och cyklofosamid.
- Vid behandling av lungcancer kan TAXOTERE ges antingen för sig själv eller i kombination med cisplatin.
- Vid behandling av prostatacancer ges TAXOTERE i kombination med prednison eller prednisolon.
- Vid behandling av magsäckscancer ges TAXOTERE i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil.
- Vid behandling av huvud- halscancer ges TAXOTERE i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil

2. Innan du använder TAXOTERE

Du ska inte ordineras TAXOTERE:

- om du är allergisk mot docetaxel eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om antalet vita blodkroppar är för lågt.
- om du har en allvarlig leversjukdom.

Varningar och försiktighet

Före varje behandling med TAXOTERE, kommer blodprover att tas på dig för att kontrollera om du har tillräckligt med blodkroppar och tillräcklig leverfunktion för att få TAXOTERE. Vid rubbning av antalet vita blodkroppar kan du få feber eller infektioner.

Tala omedelbart med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du får smärta eller ömhet i buken, diarré, rektalblödning, blod i avföringen eller feber. Dessa symtom kan vara de första tecknen på en allvarlig skada i mage och tarm, vilken kan vara dödlig. Din läkare ska behandla dessa symtom omedelbart.

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du har synproblem. Vid fall av synproblem, speciellt dimsyn, ska du omedelbart låta undersöka dina ögon och din syn.

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du har upplevt en allergisk reaktion vid tidigare behandling med paklitaxel.

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du har hjärtproblem.

Om du utvecklar akuta eller får förvärrade problem med lungorna (feber, andnöd eller hosta), berätta omedelbart för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Läkaren kan välja att avsluta din behandling omedelbart.

Du kommer att förmedicineras med en oral kortikosteroid (intas via munnen) såsom dexametason dagen före TAXOTERE-behandlingen. Kortisontabletterna kommer du att ta ytterligare 1 eller 2 dagar efter behandlingsdagen med TAXOTERE för att minimera risken för vissa biverkningar som kan uppkomma efter TAXOTERE-infusionen, särskilt allergiska reaktioner och vätskeansamling (svullnad av händer, fötter, ben eller viktökning).

Under din behandling kan du eventuellt få andra läkemedel för att upprätthålla mängden av dina blodkroppar.

Allvarliga hudproblem som Stevens-Johnson Syndrome (SJS), Toxic Epidermal Necrolysis (TEN), Akut Generalised Exantematös Pustulos (AGEP) har rapporterats med TAXOTERE:

- SJS-/TEN-symtom kan omfatta blåsor, flagnig eller blödning på någon del av din hud (inklusive dina läppar, ögon, mun, näsa, könsdelar, händer eller fötter) med eller utan hudutslag. Du kan också ha influensaliknande symtom på samma gång, som feber, frossa eller värkande muskler.
- AGEP-symtom kan omfatta ett rött, fjällande utbrett hudutslag med bulor under den svullna huden (inklusive hudveck, bål och övre extremiteter) och blåsor åtföljt av feber.

Om du utvecklar svåra hudreaktioner eller någon av reaktionerna ovan, kontakta genast din läkare eller sjukvårdspersonal.

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du har njurproblem eller höga nivåer av urinsyra i blodet innan du börjar med TAXOTERE.

TAXOTERE innehåller alkohol. Tala med din läkare om du har alkoholmissbruk, epilepsi eller nedsatt leverfunktion. Se också avsnitt ”TAXOTERE innehåller etanol (alkohol)” nedan.

Andra läkemedel och TAXOTERE

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana för att TAXOTERE eller den andra medicinen kanske inte verkar så bra som förväntat och för att det är mer troligt att du får en biverkan.

Mängden alkohol i detta läkemedel kan påverka effekten av andra läkemedel.

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid eller ammar, tror du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

TAXOTERE får INTE ges under graviditet såvida inte din läkare uttryckligen har ordinerat det.

Du får inte bli gravid under behandlingen eller under 2 månader efter att behandlingen med detta läkemedel har avslutats. Du ska använda ett tillförlitligt preventivmedel under behandlingen och i 2 månader efter att behandlingen har avslutats eftersom Taxotere kan vara skadligt för det ofödda barnet. Om du skulle bli gravid under TAXOTERE-behandlingen måste du omedelbart informera din läkare.

Du får inte amma under tiden du behandlas med TAXOTERE.

Om du är man och behandlas med TAXOTERE ska du inte skaffa barn och du måste använda ett tillförlitligt preventivmedel under behandlingen och i 4 månader efter att behandlingen med detta läkemedel har avslutats. Du bör söka rådgivning angående bevarande av sperma innan behandlingen påbörjas eftersom docetaxel kan påverka den manliga fertiliteten.

Körförmåga och användning av maskiner:

Mängden alkohol i detta läkemedel kan försämra din förmåga att köra bil eller använda maskiner. Detta läkemedel kan ge dig biverkningar som kan påverka din förmåga att köra bil och använda maskiner (se avsnitt 4 Eventuella biverkningar). Om detta sker, kör inte bil och använd inte maskiner förrän du diskuterat detta med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

TAXOTERE innehåller etanol (alkohol)

Detta läkemedel innehåller 50 vol% vattenfri etanol (alkohol), d.v.s. upp till 3,16 g vattenfri etanol per injektionsflaska, motsvarande 80 ml öl eller 33 ml vin.

Skadligt för personer som lider av alkoholism.

Ta hänsyn till alkoholinnehållet om du är gravid, ammande, barn, eller tillhör en högriskgrupp såsom patienter med leversjukdom eller epilepsi.

Mängden alkohol i detta läkemedel kan ha effekter på det centrala nervsystemet (den del av nervsystemet som innefattar hjärnan och ryggmärgen).

3. Hur du använder TAXOTERE

TAXOTERE kommer att ges till dig av sjukvårdspersonal.

Vanlig dos

Dosen kommer att bero på din vikt och ditt allmäntillstånd. Din läkare kommer att räkna ut din kroppsytta i kvadratmeter (m²) och fastställer vilken dos du ska få.

Administreringsätt och administreringsväg

TAXOTERE kommer att ges som en infusion i en av dina vener (intravenös användning). Infusionen kommer att pågå i ungefär en timme, och ges på sjukhuset.

Administreringsintervall

Vanligtvis ges TAXOTERE-infusionen en gång var tredje vecka.

Din läkare kan ändra dos och doseringsintervall beroende på hur dina blodprover är, hur du mår och hur du reagerar på TAXOTERE-behandlingen. Informera din läkare speciellt om du får diarré, sår i

munnen, känselbortfall eller stickningar, feber och ge henne/honom dina blodprovresultat. Sådan information hjälper henne/honom att besluta om dosen behöver sänkas. Om du har några ytterligare frågor om användningen av detta läkemedel, fråga din behandlande läkare eller sjukhusapotekets personal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Din läkare kommer att diskutera dessa med dig och förklara de potentiella riskerna och nyttan med behandlingen för dig.

De vanligaste rapporterade biverkningarna av TAXOTERE när det används för sig själv är: minskning av antalet röda blodkroppar eller vita blodkroppar, håravfall, illamående, kräkning, sår i munnen, diarré och trötthet.

Om du får TAXOTERE i kombination med andra cytostatiska medel, kan svårighetsgraden av biverkningarna öka.

Under pågående behandling på sjukhuset kan följande allergiska reaktioner förekomma (kan drabba fler än 1 av 10 personer) inträffa:

- rodnad i ansiktet, hudreaktioner, klåda
- tyngdkänsla över bröstet, andningssvårigheter
- feber eller frossa
- ryggvärk
- lågt blodtryck.

Flera allvarliga reaktioner kan inträffa.

Om du haft en allergisk reaktion mot paklitaxel, kan du också uppleva en allergisk reaktion mot docetaxel, vilken kan vara allvarligare.

Ditt allmäntillstånd kommer att övervakas noggrant under behandlingen av sjukhusets personal. Meddela personalen omedelbart om du märker någon av dessa reaktioner.

Mellan infusionerna med TAXOTERE kan följande inträffa och frekvensen kan variera mellan givna kombinationer av läkemedel:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- Infektioner, minskning i antal röda blodkroppar (anemi) eller vita blodkroppar (vilka är viktiga för att bekämpa infektioner) och trombocyter
- feber: om detta sker måste du omedelbart kontakta din läkare
- allergiska reaktioner som beskrivs ovan
- aptitlöshet (anorexi)
- sömnlöshet
- domningskänsla eller myrkrypningar eller smärta i leder eller muskler
- huvudvärk
- smakförändring
- inflammation i ögat eller ökat tårflöde
- svullnad orsakad av bristfälligt lymfdränage
- andfäddhet
- nästäppa; inflammation av hals och näsa; hosta
- näsblod
- sår i munnen
- orolig mage inklusive illamående, kräkningar och diarré, förstoppning
- magsmärta

- matsmältningsbesvär
- håravfall: efter avslutad behandling bör normal hårväxt i de flesta fall återkomma. I vissa fall (ingen känd frekvens) har permanent håravfall observerats
- rodnad och svullnad av handflator och fotsulor, vilket kan orsaka hudfjällning (detta kan även inträffa på armarna, i ansiktet eller på kroppen)
- förändring i färgen på dina naglar och eventuell påföljande nagelavlossning
- muskelsmärta eller värk; ryggvärk eller skelettsmärta
- menstruationsrubbingar
- svullnad av händer, fötter, ben
- trötthet; eller influensaliknande symtom
- viktökning eller viktminskning.
- infektion i övre luftvägarna.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- svampinfektion i munnen
- uttorkning
- yrsel
- nedsatt hörsel
- sänkt blodtryck; oregelbunden eller ökad hjärtrytm
- hjärtsvikt
- inflammation i matstrupen
- muntorrhet
- sväljsvårigheter eller sväljningssmärter
- ökad blödningsbenägenhet
- förhöjda leverenzymvärden (därav behovet av regelbundna blodprovskontroller).
- ökning av blodsockernivåerna (diabetes)
- minskning av kalium, kalcium och/eller fosfat i blodet.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- svimning
- hudreaktioner, kärlväggsinflammation och svullnad lokalt vid insticksstället
- blodproppar
- akut myeloid leukemi och myelodysplastiskt syndrom (typer av blodcancer) kan uppträda hos patienter som behandlas med docetaxel tillsammans med vissa andra cancerbehandlingar.

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare):

- inflammation i tjocktarmen, tunntarmen vilken kan vara dödlig (har rapporterats); perforering av tarmen

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare):

- interstitiell lungsjukdom (inflammation i lungorna som orsakar hosta och andningssvårigheter). Inflammation i lungorna kan också utvecklas när docetaxelbehandling ges med radioterapi).
- pneumoni (lunginflammation)
- lungfibros (ärrbildning och förtjockning i lungorna med andnöd)
- dimsyn på grund av svullnad i ögats näthinna (cystiskt makulaödem)
- minskad halt av natrium och/eller magnesium i blodet (störningar i elektrolytbalansen)
- ventrikulärytmi eller ventrikulär takykardi (yttrar sig som oregelbundna och/eller snabba hjärtslag, svår andnöd, yrsel och/eller svimning). Några av dessa symtom kan vara allvarliga. Om detta händer måste du genast informera läkare.
- reaktioner på injektionsstället vid platsen för tidigare reaktion
- non-Hodgkins lymfom (en cancer som påverkar immunsystemet) och andra cancerformer kan uppträda hos patienter som behandlas med docetaxel tillsammans med vissa andra cancerbehandlingar.
- Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN) (blåsbildning, flagnig eller blödning på någon del av din hud (inklusive dina läppar, ögon, mun, näsa, könsorgan, händer

eller fötter) med eller utan hudutslag. Du kan också ha influensaliknande symtom på samma gång, som feber, frossa eller värkande muskler.)

- Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) (rött, fjällande utbrett hudutslag med bulor under den svullna huden (inklusive hudveck, bål och övre extremiteter) och blåsor åtföljt av feber.)
- Tumörlyssyndrom är ett allvarligt tillstånd som kan upptäckas genom förändringar i blodprov såsom ökad nivå av urinsyra, kalium, fosfor och minskad kalciumnivå; och resulterar i symtom såsom anfall, njursvikt (reducerad mängd eller mörkfärgad urin) och hjärtrytmrubbningar. Om detta händer måste du genast informera läkare.
- Myosit (muskelinflammation – värme, rodnad och svullnad - som ger muskelsmärta och svaghet)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V*](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. HUR TAXOTERE SKA FÖRVARAS

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på ytterkartongen och på injektionsflaskans etikett efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25°C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Använd injektionsflaskan omedelbart efter öppnandet. Om den inte används på en gång, är förvaringstid och förvaringsförhållanden användarens ansvar.

Ur en mikrobiologisk synvinkel måste beredning/spädning ske under kontrollerade och aseptiska förhållanden.

Använd läkemedlet omedelbart när det tillsatts infusionspåsen. Om det inte används på en gång, är förvaringstid och förvaringsförhållanden användarens ansvar, och bör inte vara längre än 6 timmar vid temperatur vid högst 25°C inkluderat en timmes infusionstid.

Fysikalisk och kemisk stabilitet under användning, för infusion beredd enligt rekommendation, har visats i påsar (ej PVC) upp till 48 timmar vid förvaring mellan 2-8 °C.

Docetaxel infusionslösning är övermättad och kan därför kristalliseras över tiden. Om kristaller uppträder ska lösningen inte längre användas och ska kasseras.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar. Läkemedel ska inte kastas i avloppet. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Vad TAXOTERE innehåller:

- Den aktiva substansen är docetaxel (som trihydrat). En ml av koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 20 mg docetaxel.
- Övriga innehållsämnen är polysorbat 80, vattenfri etanol (se avsnitt 2) och citronsyra.

TAXOTERES utseende och förpackningsstorlek:

TAXOTERE koncentrat för infusionsvätska, lösning är en blekt gul till gul-brun lösning.

Koncentratet tillhandahålls i en 15 ml genomskinlig glasflaska med en blå aluminiumförslutning och en blåfärgad plast «flip-off»-kapsyl.

Varje kartong innehåller en injektionsflaska med 8 ml koncentrat (160 mg docetaxel).

Innehavare av godkännande för försäljning:

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

Tillverkare:

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

eller

Sanofi-Aventis Zrt.
(Harbor Park) 1, Campona utca
Budapest 1225
Ungern

För vidare information om detta läkemedel, kontakta det lokala ombudet för innehavaren av försäljningstillståndet.

België/Belgique/ Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Malta

sanofi S.r.l.
Tel: +39. 02 39394275

Danmark

Sanofi Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

sanofi S.r.l.
Tel: +39.800.536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Denna bipacksedel ändrades senast den

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida <http://www.ema.europa.eu/>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal.

BEREDNINGSANVISNING FÖR TAXOTERE 160 mg/ 8 ml KONCENTRAT TILL INFUSIONSVÄTSKA, LÖSNING

Det är viktigt att du läser igenom hela denna text innan du påbörjar beredningen av TAXOTERE infusionslösning.

Rekommendationer för en säker hantering:

Docetaxel är ett cytotoxiskt läkemedel och liksom för andra potentiellt toxiska föreningar skall försiktighet iakttas när lösningar bereds och hanteras. Användning av handskar rekommenderas.

Om TAXOTERE infusionskoncentrat eller infusionsvätska kommer i kontakt med huden, tvätta omedelbart noggrant med tvål och vatten. Om det kommer i kontakt med slemhinnor, skölj omedelbart och noggrant med rikliga mängder vatten.

Förberedelse för intravenös administrering

Förberedelse av infusionslösning

ANVÄND INTE andra läkemedel som innehåller docetaxel bestående av 2 injektionsflaskor (koncentrat och spädningsvätska) med detta läkemedel (TAXOTERE 160 mg/8 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning vilket endast innehåller 1 injektionsflaska).

TAXOTERE 160 mg/8 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning kräver INGEN föregående spädning med spädningsvätska och är klart att tillsätta till infusionslösningen.

- Varje injektionsflaska är för engångsbruk och bör användas omgående efter öppnandet. Om det inte används på en gång, är förvaringstid och förvaringsförhållanden användarens ansvar. Mer än en injektionsflaska med koncentrat till infusionsvätska, lösning kan behövas för att få ut önskad dos för en patient. Till exempel, en dos på 140 mg docetaxel kräver 7 ml docetaxel koncentrat till infusionsvätska, lösning.
- Drag aseptiskt upp den mängd koncentrat till infusionsvätska, lösning som behövs med en graderad spruta med en 21G nål fastsatt.

I TAXOTERE 160 mg/8 ml injektionsflaska är koncentrationen av docetaxel 20 mg/ml.

- Injicera sedan som en engångsinjektion i en 250 ml infusionspåse eller flaska innehållande antingen 5%-ig glukoslösning eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) infusionsvätska, lösning. Om en större dos än 190 mg docetaxel krävs används en större volym infusionsvätska så att en koncentration av 0,74 mg/ml docetaxel inte överskrids.
- Blanda infusionslösningen genom att rotera infusionspåsen eller flaskan för hand.
- Ur en mikrobiologisk synvinkel måste beredning/spädning ske under kontrollerade och aseptiska förhållanden och infusionslösningen måste användas omedelbart. Om den inte används på en gång är förvaringstid och förvaringsförhållanden användarens ansvar.
- När det enligt rekommendationen är tillsatt i infusionspåsen är docetaxel infusionslösning stabil under 6 timmar om det förvaras vid högst 25°C. Det bör användas inom 6 timmar (inklusive en timmes infusionstid). Dessutom har fysikalisk och kemisk stabilitet under användning, för infusion beredd enligt rekommendation, visats i påsar (ej PVC) upp till 48 timmar vid förvaring mellan 2-8 °C.
- Docetaxel infusionslösning är övermättad och kan därför kristalliseras över tiden. Om kristaller uppträder ska lösningen inte längre användas och ska kasseras.
- Liksom med alla parenterala produkter ska infusionslösningen inspekteras visuellt innan de används. Lösningar som innehåller fällning skall kasseras.

Kassering:

Allt material som har använts för spädning och administrering skall behandlas som riskavfall och hanteras enligt gällande rutiner för dylikt. Läkemedel ska inte kastas i avloppet. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.