

20. februar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Docetaxel "Nordic", koncentrat til infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

28171

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Docetaxel "Nordic"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ml koncentrat indeholder 20 mg docetaxel.

1 hætteglas på 1 ml koncentrat indeholder 20 mg docetaxel.

1 hætteglas på 4 ml koncentrat indeholder 80 mg docetaxel.

1 hætteglas på 8 ml koncentrat indeholder 160 mg docetaxel.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hvert hætteglas med 1 ml koncentrat indeholder 0,5 ml vandfri ethanol (395 mg).

Hvert hætteglas med 4 ml koncentrat indeholder 2 ml vandfri ethanol (1580 mg).

Hvert hætteglas med 8 ml koncentrat indeholder 4 ml vandfri ethanol (3160 mg).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat).

Koncentratet er en gul til brunliggul klar, olieret opløsning.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Brystkræft

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

* operabel, lymfeknude-positiv brystkræft
* operabel, lymfeknude-negativ brystkræft.

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

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

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

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

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

Ikke-småcellet lungekræft

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

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

Prostatakræft

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

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

Gastrisk adenokarcinom

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

Hoved- og halskræft

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

**4.2 Dosering og administration**

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

Dosering

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

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

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

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

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

*Brystkræft*

Den anbefalede docetaxel-dosis til adjuverende behandling af operabel lymfeknude-positiv og lymfeknude-negativ brystkræft er 75 mg/m² hver 3. uge i 6 perioder, administreret 1 time efter doxorubicin 50 mg/m² og cyclophosphamid 500 mg/m² (TAC-regime) (se også: Dosisjustering under behandling).

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

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

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

*Ikke-småcellet lungekræft*

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

*Prostatakræft*

*Metastatisk kastrationsresistent prostatakræft*

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

*Metastatisk hormonfølsom prostatakræft*

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

*Gastrisk adenokarcinom*

Den anbefalede dosis af docetaxel er 75 mg/m² som en 1‑times infusion, efterfulgt af cisplatin 75 mg/m², som en 1‑3‑timers infusion (begge kun på dag 1), efterfulgt af 5‑fluoruracil 750 mg/m² pr. dag, givet som en 24‑timers kontinuerlig infusion i 5 dage, med start efter endt cisplatin-infusion.

Behandlingen gentages hver 3. uge. Patienterne præmedicineres med antiemetika og passende hydrering til administration af cisplatin. Man bør anvende profylaktisk G‑CSF for at nedsætte risikoen for hæmatologisk toksicitet (se også ”Dosisjustering under behandling”).

*Hoved- og hals-kræft*

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

* Induktions kemoterapi efterfulgt af strålebehandling (TAX 323)

Til den indledende behandling af inoperabel, lokalt fremskredne pladecellekarcinom i hoved og hals (SCCHN) er den anbefalede dosis docetaxel 75 mg/m² som en 1‑times infusion, efterfulgt af 1 times infusion med cisplatin 75 mg/m² på dag 1, efterfulgt af 5‑fluoruracil som en kontinuerlig infusion på 750 mg/m² pr. dag i fem dage. Dette regime blev administreret hver 3. uge i 4 cyklusser. Efter kemoterapi bør patienterne få strålebehandling.

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

Til den indledende behandling af patienter med lokalt fremskreden pladecellekarcinom i hoved og hals (SCCHN) (ikke-resekterbar, lav sandsynlighed for kirurgisk helbredelse samt med bevarelse af organer som mål), er den anbefalede dosis docetaxel 75 mg/m² som en 1‑times intravenøs infusion på dag 1, efterfulgt af cisplatin 100 mg/m² administreret som en 30 minutter til 3 timers infusion, efterfulgt af 5‑fluoruracil 1.000 mg/m² som en kontinuerlig infusion fra dag 1 til dag 4. Dette regime administreres hver 3. uge i 3 cyklusser. Patienter bør modtage kemo-strålingsterapi efter kemoterapi

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

Dosisjustering under behandling

*Generelt*

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

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

*Adjuverende behandling til brystkræft*

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

*I kombination med cisplatin*

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

*I kombination med capecitabin*

* For capecitabin dosis-justeringer se capecitabins produktresumé.
* Hos patienter, der første gang udvikler grad 2-toksicitet, der vedvarer til tidspunktet for den næste docetaxel/capecitabin-behandling skal behandlingen udsættes, til der er grad 0‑1-toksicitet. Derefter genoptages behandlingen med 100 % af den oprindelige dosis.
* Hos patienter, der for anden gang udvikler grad 2-toksicitet eller første gang grad 3-toksicitet, skal behandlingen udsættes, indtil grad 0‑1 nås. Derefter genoptages behandlingen med docetaxel 55 mg/m². Denne fremgangsmåde gælder, uanset hvor patienten befinder sig i behandlingscyklus.
* Ved ethvert efterfølgende tegn på toksicitet eller ved grad 4-toksicitet seponeres docetaxel-behandling.

Vedrørende dosisjusteringer for trastuzumab: Se produktresuméet for trastuzumab.

*I kombination med cisplatin og 5‑fluoruracil*

Docetaxel-dosis bør reduceres fra 75 til 60 mg/m², hvis der trods anvendelse af G‑CSF opstår: 1) febril neutropeni, 2) prolongeret neutropeni, 3) eller neutropenisk infektion. I tilfælde af efterfølgende episoder med kompliceret neutropeni, bør dosis af docetaxel reduceres fra 60 mg/m² til 45 mg/m². I tilfælde af grad 4-trombocytopeni bør dosis af docetaxel reduceres fra 75 mg/m² til 60 mg/m². Patienter bør ikke genbehandles med efterfølgende cyklusser af docetaxel indtil neutrofil-antallet gendannes til et niveau > 1.500 celler/mm³ og blodplader gendannes til et niveau > 100.000 celler/mm³. Afbryd behandlingen, hvis disse toksiciteter varer ved (se pkt. 4.4).

De anbefalede dosis-modifikationer for gastrointestinal toksicitet hos patienter behandlet med docetaxel i kombination med cisplatin og 5‑fluoruracil (5‑FU):

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

For cisplatin- og 5‑fluoruracil-dosisjusteringer: Se tilsvarende produktresumé.

Til patienter, som i SCCHN pivotalstudiet udviklede kompliceret neutropeni (inklusive prolongeret neutropeni, febril neutropeni eller infektion), blev G‑CSF anbefalet som profylakse (f.eks. dag 6‑15) i alle efterfølgende cyklusser.

Specielle patientgrupper

*Patienter med nedsat leverfunktion*

På basis af farmakokinetiske data med docetaxel givet som enkeltstof ved en dosis på 100 mg/m², er den anbefalede dosis docetaxel 75 mg/m² til patienter, som både har forhøjelse af transaminase (ALAT og/eller ASAT) på mere end 1,5 gange den øvre normalværdi og af basisk fosfatase på mere end 2,5 gange den øvre normalværdi (se pkt. 4.4 og pkt. 5.2). For de patienter med serum-bilirubin > øvre normalværdi og/eller ALAT og ASAT > 3,5 gange øvre normalværdi og basiske fosfataser > 6 gange øvre normalværdi, kan det ikke anbefales at reducere dosis. I sådanne tilfælde bør docetaxel kun anvendes på tvingende indikation.

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

*Pædiatrisk population*

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

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

*Ældre personer*

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

Administration

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

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

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

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

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

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

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

Hæmatologi

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

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

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

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

Gastrointestinale reaktioner

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

Overfølsomhedsreaktioner

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

Kutane reaktioner

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

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

Væskeretention

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

Respirationssygdomme

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

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

Patienter med nedsat leverfunktion

Hos patienter, der behandles med docetaxel som enkeltstof i dosis på 100 mg/m², som har en serum- transaminase-værdi (ALAT og/eller ASAT) på mere end 1,5 gange den øvre normalværdi samtidig med, at de serum-basiske fosfatase-værdier overstiger den øvre normalværdi 2,5 gange, er der en større risiko for udvikling af alvorlige bivirkninger. Bivirkningerne kan omfatte toksisk dødsfald inklusive sepsis og maveblødning, som kan blive letal, febril neutropeni, infektioner, trombocytopeni, stomatitis og asteni. Derfor er den anbefalede dosis docetaxel 75 mg/m² til de patienter, der har forhøjet leverfunktionstest (LFT), og LFT skal måles ved start og før hver behandlingscyklus (se pkt. 4.2).

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

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

Patienter med nedsat nyrefunktion

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

Nervesystemet

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

Kardiotoksicitet

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

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

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

Hjertefunktionen bør vurderes før behandlingsstart.

Øjne

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

Andre primære maligniteter

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

Tumorlyse syndrom

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

Andet

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

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

Yderligere forsigtighedsregler for anvendelse ved adjuverende behandling af brystkræft

*Kompliceret neutropeni*

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

*Gastrointestinale reaktioner*

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

*Kongestivt hjertesvigt (CHF)*

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

*Patienter med 4+lymfeknuder*

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

*Ældre*

*Forsigtighedsregler for anvendelse ved adjuverende behandling af brystkræft*

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

*Forsigtighedsregler ved behandling af kastrationsresistent prostatakræft*

Ud af 333 patienter behandlet med docetaxel hver tredje uge i et prostatakræftstudium (TAX 327), var 209 patienter 65 år eller derover og 68 patienter var ældre end 75 år. Blandt de patienter, der fik docetaxel hver tredje uge, var hyppigheden af relaterede negleforandringer ≥10 % højere i patientgruppen på 65 år og derover, end i gruppen af yngre patienter. Hyppigheden af relateret feber, diarré, anoreksi og perifere ødemer var ≥ 10 % højere hos patienter som var 75 år eller ældre end hos patienter under 65 år.

*Forsigtighedsregler ved behandling af hormonfølsom prostatakræft*

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

*Forsigtighedsregler ved behandling af gastrisk adenokarcinom*

Blandt 300 patienter (221 patienter i fase III‑delen af studiet og 79 patienter i fase II‑delen af studiet), som fik behandling med docetaxel i kombination med cisplatin og 5‑fluoruracil i studiet af gastrisk kræft, var 74 patienter 65 år eller ældre og 4 patienter var 75 år eller ældre. Forekomsten af alvorlige bivirkninger var højere i gruppen med de ældre patienter i forhold til gruppen med de yngre patienter. Forekomsten af de følgende bivirkninger (alle grader): Letargi, stomatitis, neutropenisk infektion opstod ≥ 10 % oftere hos de patienter, som var 65 år eller derover end hos de yngre patienter.

Ældre patienter, som behandles med TCF, bør monitoreres nøje.

Hjælpestoffer

1 ml - hætteglas:

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

4 ml - hætteglas:

Dette lægemiddel indeholder 50 vol % ethanol (alkohol), dvs. op til 1.580 mg ethanol per hætteglas, svarende til 40 ml øl eller 16 ml vin.

8 ml - hætteglas:

Dette lægemiddel indeholder 50 vol % ethanol (alkohol), dvs. op til 3.160 mg ethanol per hætteglas, svarende til 80 ml øl eller 33 ml vin.

Kan være skadelig for alkoholikere.

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

Mulige virkninger på centralnervesystemet skal tages i betragtning.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Mængden af alkohol i dette lægemiddel kan ændre virkningen af andre lægemidler.

*In vitro*-studier har vist, at docetaxels metabolisme kan ændres ved samtidig medicinering med stoffer, som inducerer, hæmmer eller metaboliseres (og således hæmmer enzymet kompetitivt) af cytochrom P450‑3A, f.eks. ciclosporin, ketoconazol og erythromycin. Man bør derfor udvise forsigtighed ved samtidig medicinering med disse lægemidler på grund af risikoen for en betydelig interaktion.

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

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

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

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

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Kvinder i den fertile alder/kontraception til mænd og kvinder

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

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

Graviditet

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

Amning

Docetaxel er et lipofil stof, men det vides ikke, om det udskilles i modermælk.

På grund af risiko for skadelige påvirkninger af barnet, skal amning derfor ophøre under behandling med docetaxel.

Fertilitet

Studier i dyr har vist, at docetaxel kan ændre fertiliteten hos hanner (se pkt. 5.3). Mænd, som er i behandling med docetaxel, skal derfor søge vejledning vedrørende opbevaring af sæd inden behandling.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

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

**4.8 Bivirkninger**

Resume af sikkerhedsprofilen for alle indikationer

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

* 1.312 og 121 patienter, som fik henholdsvis 100 mg/m² og 75 mg/m² af docetaxel som enkeltstof.
* 258 patienter, som fik docetaxel i kombinationsbehandling med doxorubicin.
* 406 patienter, som fik docetaxel i kombination med cisplatin.
* 92 patienter, som fik docetaxel i kombination med trastuzumab.
* 255 patienter, som fik docetaxel i kombination med capecitabin.
* 332 patienter (TAX 327), som fik docetaxel i kombination med prednison eller prednisolon (klinisk relevante behandlingsrelaterede bivirkninger er medtaget).
* 1.276 patienter (744 i TAX 316 og 532 i GEICAM 9805), som fik docetaxel i kombination med doxorubicin og cyclophosphamid (bivirkninger til klinisk vigtig behandling er præsenteret).
* 300 gastrisk adenokarcinom-patienter (221 patienter i fase III‑delen af studiet og 79 patienter i fase II‑delen af studiet), som blev behandlet med docetaxel i kombination med cisplatin og 5‑fluoruracil (klinisk vigtige behandlingsrelaterede bivirkninger er nævnt).
* 174 og 251 hoved- og hals-kræftpatienter, som blev behandlet med docetaxel i kombination med cisplatin og 5‑fluoruracil (klinisk vigtige behandlingsrelaterede bivirkninger er nævnt).
* 545 patienter (STAMPEDE studie), der modtog docetaxel i kombination med prednison eller prednisolon og androgen deprivationsbehandling.

Disse reaktioner blev beskrevet under brug af NCI Common Toxicity Criteria (grad 3 = G3; grad 3‑4 = G3/4; grad 4 = G4), COSTART-termerne og MedDRA-termerne. Hyppigheder defineres som: meget almindelig (≥ 1/10); almindelig (≥ 1/100 til < 1/10); ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100); sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000); meget sjælden (< 1/10.000); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

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

De mest almindeligt rapporterede bivirkninger med docetaxel var: Neutropeni (som var reversibel og ikke kumulativ, median-dagen til nadir var 7 dage og median-varigheden af alvorlig neutropeni (< 500 celler/mm³) var 7 dage), anæmi, alopeci, kvalme, opkastning, stomatitis, diarré og asteni. Bivirkningerne for docetaxel kan blive mere alvorlige, når docetaxel gives i kombination med andre kemoterapeutiske midler.

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

I kombination med capecitabin er de mest almindelige behandlingsrelaterede bivirkninger (≥ 5 %), som blev rapporteret i et fase III‑studium med brystkræftpatienter, hvor antracyklinbehandling ikke havde haft effekt, medtaget (se: Produktresuméet for capecitabin).

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

Følgende bivirkninger er jævnligt observeret med docetaxel:

Immunsystemet

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

Nervesystemet

Udvikling af svær perifer neurotoksicitet kræver reduktion af dosis (se pkt. 4.2 og 4.4). Milde til moderate neurosensoriske symptomer er karakteriseret ved paræstesi, dysæstesi eller smerter inklusiv brændende fornemmelser. Neuromotoriske tilfælde er hovedsageligt karakteriseret ved svaghed.

Hud og subkutane væv

Reversible kutane reaktioner blev observeret og de var almindeligvis milde til moderate. Reaktionerne var karakteriseret ved udslæt inklusive lokale udbrud, hovedsagelig på fødder og hænder (inklusiv svært hånd og fod syndrom), men også arme, ansigt og thorax.

Reaktionerne var ofte associerede med kløe. Udbruddene opstår ofte inden for en uge efter docetaxel-infusion. Der er rapporter om mindre hyppige, alvorlige reaktioner såsom udslæt efterfulgt af afskalning, der sjældent førte til afbrydelse eller ophør med docetaxel-behandlingen (se pkt. 4.2 og 4.4). Svære negle- forandringer er karakteriseret ved hypo- eller hyper-pigmentering og sommetider smerter og onykolyse.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

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

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

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

| **Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen** | **Meget almindelige bivirkninger** | **Almindelige bivirkninger** | **Ikke almindelige bivirkninger** |
| --- | --- | --- | --- |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Infektioner (G3/4: 5,7 %; inklusive sepsis og pneumoni, letal hos 1,7 %) | Infektion associeret med G4‑neutropeni (G3/4: 4,6 %) |  |
| Blod og lymfesystem | Neutropeni (G4: 76,4 %);  Anæmi (G3/4: 8,9 %);  Febril neutropeni | Trombocytopeni (G4: 0,2 %) |  |
| Immunsystemet | Overfølsomhed (G3/4: 5,3 %) |  |  |
| Metabolisme og ernæring | Anoreksi |  |  |
| Nervesystemet | Perifer sensorisk neuropati (G3: 4,1 %); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 4 %);  Dysgeusi (alvorlig: 0,07 %) |  |  |
| Hjerte |  | Arytmi (G3/4: 0,7 %) | Hjertesvigt |
| Vaskulære sygdomme |  | Hypotension; Hypertension; Hæmoragi |  |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Dyspnø (alvorlig: 2,7 %) |  |  |
| Mave-tarm-kanalen | Stomatitis (G3/4: 5,3 %);  Diarré (G3/4: 4 %);  Kvalme (G3/4: 4 %);  Opkastning (G3/4: 3 %) | Konstipation (alvorlig: 0,2 %);  Mavesmerter (alvorlig: 1 %);  Gastrointestinal hæmoragi (alvorlig: 0,3 %) | Øsofagitis (alvorlig: 0,4 %) |
| Hud og subkutane væv | Alopeci;  Hudlidelser (G3/4: 5,9 %);  Neglesygdomme (alvorlig: 2,6 %) |  |  |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Myalgi (alvorlig: 1,4 %) | Artralgi |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Væskeretention (alvorlig: 6,5 %);  Asteni (alvorlig: 11,2 %);  Smerter | Reaktioner på infusionsstedet;  Ikke-kardiale brystsmerter (alvorlig: 0,4 %) |  |
| Undersøgelser |  | G3/4 forhøjet bilirubin i blodet (< 5 %);  G3/4 forhøjet alkalisk fosfatase i blodet (< 4 %);  G3/4 ASAT forhøjet (< 3 %);  G3/4 ALAT forhøjet (< 2 %) |  |

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

*Blod og lymfesystem*

Sjælden: Blødningsepisoder associeret med grad 3/4 trombocytopeni.

*Nervesystemet*

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

*Hud og subkutane væv*

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

*Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet*

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

Tabel over bivirkninger ved behandling af ikke-småcellet lungekræft med docetaxel 75 mg/m² enkeltstof

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

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

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

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

| **Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen** | **Meget almindelige bivirkninger** | **Almindelige bivirkninger** | **Ikke almindelige bivirkninger** |
| --- | --- | --- | --- |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Infektioner (G3/4: 5,7 %) |  |  |
| Blod og lymfesystem | Neutropeni (G4: 51,5 %);  Anæmi (G3/4: 6,9 %);  Trombocytopeni (G4: 0,5 %) | Febril neutropeni |  |
| Immunsystemet | Overfølsomhed (G3/4: 2,5 %) |  |  |
| Metabolisme og ernæring | Anoreksi |  |  |
| Nervesystemet | Perifer sensorisk neuropati (G3: 3,7 %);  Perifer motorisk neuropati (G3/4: 2 %) |  |  |
| Hjerte |  | Arytmi (G3/4: 0,7 %) | Hjertesvigt |
| Vaskulære sygdomme |  | Hypotension (G3/4: 0,7 %) |  |
| Mave-tarm-kanalen | Kvalme (G3/4: 9,6 %);  Opkastning (G3/4: 7,6 %);  Diarré (G3/4: 6,4 %);  Stomatitis (G3/4: 2 %) | Konstipation |  |
| Hud og subkutane væv | Alopeci;  Neglesygdomme (alvorlig 0,7 %);  Hudreaktioner (G3/4: 0,2 %) |  |  |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Myalgi (alvorlig 0,5 %) |  |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Asteni (alvorlig 9,9 %);  Væskeretention (alvorlig 0,7 %);  Feber (G3/4: 1,2 %) | Reaktioner på infusionsstedet;  Smerter |  |
| Undersøgelser |  | G3/4 forhøjet bilirubin i blodet (2,1 %);  G3/4 ALAT forhøjet (1,3 %) | G3/4 ASAT forhøjet (0,5 %);  G3/4 forhøjet alkalisk fosfatase i blodet (0,3 %) |

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

| **Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen** | **Meget almindelige bivirkninger** | **Almindelige bivirkninger** |
| --- | --- | --- |
| Blod og lymfesystem | Neutropeni (G3/4: 32 %);  Febril neutropeni (inclusive neutropeni associeret med feber og brug af antibiotika) eller neutropenisk sepsis |  |
| Metabolisme og ernæring | Anoreksi |  |
| Psykiske forstyrrelser | Søvnløshed |  |
| Nervesystemet | Paræstesi;  Hovedpine;  Dysgeusi;  Hypoæstesi |  |
| Øjne | Forhøjet lakrimation;  Konjunktivitis |  |
| Hjerte |  | Hjertesvigt |
| Vaskulære sygdomme | Lymfødem |  |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Epistaxis;  Faryngolaryngeal Nasofaryngitis;  Dyspnø;  Hoste;  Næseflåd |  |
| Mave-tarm-kanalen | Kvalme;  Diarré;  Opkastning;  Konstipation;  Stomatitis;  Dyspepsi;  Mavesmerter |  |
| Hud og subkutane væv | Alopeci;  Erythema;  Udslæt;  Neglesygdomme |  |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Myalgi;  Artralgi;  Smerter i ekstremiteterne;  Knoglesmerter;  Rygsmerter |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Asteni;  Periferalt ødem;  Pyreksi;  Træthed;  Inflammation i slimhinderne;  Smerter;  Influenza-lignende symptomer;  Brystsmerter;  Kulderystelser | Letargi |
| Undersøgelser | Vægtforøgelse |  |

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

*Hjerte*

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

*Blod og lymfesystem*

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

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

| **Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen** | **Meget almindelige bivirkninger** | **Almindelige bivirkninger** |
| --- | --- | --- |
| Infektioner og parasitære sygdomme |  | Oral candidiasis (G3/4: < 1 %) |
| Blod og lymfesystem | Neutropeni (G3/4: 63 %);  Anæmi (G3/4: 10 %) | Trombocytopeni (G3/4: 3 %) |
| Metabolisme og ernæring | Anoreksi (G3/4: 1 %);  Nedsat appetit | Dehydrering (G3/4: 2 %); |
| Nervesystemet | Dysgeusi (G3/4: < 1 %);  Paræstesi (G3/4: < 1 %) | Svimmelhed;  Hovedpine (G3/4: < 1 %);  Perifer neuropati |
| Øjne | Forhøjet lakrimation |  |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Faryngolaryngeale smerter (G3/4: 2 %) | Dyspnø (G3/4: 1 %);  Hoste (G3/4: < 1 %);  Epistaxis (G3/4: < 1 %) |
| Mave-tarm-kanalen | Stomatitis (G3/4: 18 %);  Diarré (G3/4: 14 %);  Kvalme (G3/4: 6 %);  Opkastning (G3/4: 4 %);  Konstipation (G3/4: 1 %);  Mavesmerter (G3/4: 2 %);  Dyspepsi | Øvre mavesmerter;  Tør mund |
| Hud og subkutane væv | Hånd- og fodsyndrom (G3/4: 24 %);  Alopeci (G3/4: 6 %);  Neglesygdomme (G3/4: 2 %) | Dermatitis;  Erytematøst udslæt (G3/4: < 1 %);  Misfarvning af negle;  Onykolyse (G3/4: 1 %) |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Myalgi (G3/4: 2 %);  Artralgi (G3/4: 1 %) | Smerter i ekstremiteterne (G3/4: < 1 %);  Rygsmerter (G3/4: 1 %); |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Asteni (G3/4: 3 %);  Pyreksi (G3/4: 1 %);  Træthed/svaghed (G3/4: 5 %);  Perifert ødem (G3/4: 1 %) | Letargi; smerter |
| Undersøgelser |  | Vægttab;  G3/4 forhøjet bilirubin i blodet (9 %) |

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

| **Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen** | **Meget almindelige bivirkninger** | **Almindelige bivirkninger** |
| --- | --- | --- |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Infektioner (G3/4: 3,3 %) |  |
| Blod og lymfesystem | Neutropeni (G3/4: 32 %);  Anæmi (G3/4: 4,9 %) | Trombocytopeni; (G3/4: 0,6 %); Febril neutropeni |
| Immunsystemet |  | Overfølsomhed (G3/4: 0,6 %) |
| Metabolisme og ernæring | Anoreksi (G3/4: 0.6 %) |  |
| Nervesystemet | Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 1,2 %);  Dysgeusi (G3/4: 0 %) | Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0 %) |
| Øjne |  | Forhøjet lakrimation (G3/4: 0,6 %) |
| Hjerte |  | Nedsat venstre ventrikelfunktion (G3/4: 0,3 %) |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  | Epistaxis (G3/4: 0 %);  Dyspnø (G3/4: 0,6 %);  Hoste (G3/4: 0 %) |
| Mave-tarm-kanalen | Kvalme (G3/4: 2,4 %);  Diarré (G3/4: 1,2 %);  Stomatitis/ faryngitis (G3/4: 0,9 %);  Opkastning (G3/4: 1,2 %) |  |
| Hud og subkutane væv | Alopeci;  Neglesygdomme (ikke alvorlig) | Eksfoliativt udslæt (G3/4: 0,3 %) |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  | Artralgi (G3/4: 0,3 %);  Myalgi (G3/4: 0,3 %) |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Træthed (G3/4: 3,9 %);  Væskeretention (alvorlig: 0,6 %) |  |

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

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

a fra GETUG AFU15 studiet

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

| **Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen** | **Meget almindelige bivirkninger** | **Almindelige bivirkninger** | **Ikke almindelige bivirkninger** |
| --- | --- | --- | --- |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Infektioner (G3/4: 2,4 %);  Neutropenisk infektion (G3/4: 2,6 %) |  |  |
| Blod og lymfesystem | Anæmi (G3/4: 3 %);  Neutropeni (G3/4: 59,2 %);  Trombocytopeni (G3/4: 1,6 %);  Febril neutropeni (G3/4: NA) |  |  |
| Immunsystemet |  | Overfølsomhed (G3/4: 0,6 %) |  |
| Metabolisme og ernæring | Anoreksi (G3/4: 1,5 %) |  |  |
| Nervesystemet | Dysgeusi (G3/4: 0,6 %);  Perifer sensorisk neuropati (G3/4: < 0,1 %) | Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0 %); | Synkope (G3/4: 0 %);  Neurotoksicitet (G3/4: 0 %);  Døsighed (G3/4: 0 %) |
| Øjne | Konjunktivitis (G3/4: < 0,1 %) | Øget tåresekretion (G3/4: < 0,1 %); |  |
| Hjerte |  | Arytmi (G3/4: 0,2 %); |  |
| Vaskulære sygdomme | Hedeture (G3/4: 0,5 %) | Hypotension (G3/4: 0 %);  Flebitis (G3/4: 0 %) | Lymfødem (G3/4: 0 %) |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  | Hoste (G3/4: 0 %) |  |
| Mave-tarm-kanalen | Kvalme (G3/4: 5,0 %);  Stomatitis (G3/4: 6,0 %);  Opkastning (G3/4: 4,2 %);  Diarré (G3/4: 3,4 %); | Mavesmerter (G3/4: 0,4 %) |  |
|  | Obstipation (G3/4: 0,5 %) |  |  |
| Hud og subkutane væv | Alopeci (persisterende: < 3 %);  Hudsygdomme (G3/4: 0,6 %);  Neglesygdomme (G3/4: 0,4 %) |  |  |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Myalgi (G3/4: 0,7 %);  Artralgi (G3/4: 0,2 %) |  |  |
| Det reproduktive system og mammae | Amenoré (G3/4: NA) |  |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Asteni (G3/4: 10,0 %);  Feber (G3/4: NA);  Perifert ødem (G3/4: 0,2 %) |  |  |
| Undersøgelser |  | Vægtforøgelse (G3/4: 0 %);  Vægttab (G3/4: 0,2 %) |  |

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

*Nervesystemet*

I studiet TAX 316 forekom perifer sensorisk neuropati i løbet af behandlingsperioden og fortsatte ind i opfølgningsperioden hos 84 patienter (11,3 %) i TAC-armen og hos 15 patienter (2 %) i FAC-armen. Ved afslutningen af opfølgningsperioden (median opfølgningstid på 8 år), blev det observeret, at perifer sensorisk neuropati fortsatte hos 10 patienter (1,3 %) i TAC-armen og hos 2 patienter (0,3 %) i FAC-armen. I studiet GEICAM 9805 forekom perifer sensorisk neuropati under behandlingen og fortsatte ind i opfølgningsperioden hos 10 patienter (1,9 %) i TAC-armen og hos 4 patienter (0,8 %) i FAC-armen. Ved afslutningen af opfølgningsperioden (median opfølgningstid på 10 år og 5 måneder) blev det observeret, at perifer sensorisk neuropati fortsatte hos 3 patienter (0,6 %) i TAC-armen og hos 1 patient (0,2 %) i FAC-armen.

*Hjerte*

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

I studiet GEICAM 9805 udviklede 3 patienter (0,6 %) i TAC-armen og 3 patienter (0,6 %) i FAC-armen kongestivt hjertesvigt i opfølgningsperioden. Ved afslutningen af opfølgningsperioden (faktisk median opfølgningstid på 10 år og 5 måneder) havde ingen patienter CHF i TAC-armen og 1 patient i TAC-armen døde af dilateret kardiomyopati, og det blev observeret at CHF fortsatte hos 1 patient (0,2 %) i FAC-armen.

*Hud og subkutane væv*

I studiet TAX 316 blev alopeci, der fortsatte ind i opfølgningsperioden efter endt kemoterapi, rapporteret hos 687 ud af 744 TAC‑patienter (92,3 %) og hos 645 ud af 736 FAC‑patienter (87,6 %).

Ved slutningen af opfølgningsperioden (faktisk median opfølgningstid var 8 år) blev alopeci fortsat observeret hos 29 TAC‑patienter (3,9 %) og hos 16 FAC‑patienter (2,2 %).

I studiet GEICAM 9805 fortsatte alopeci, som forekom i løbet af behandlingsperioden, ind i opfølgningsperioden og blev fortsat observeret hos 49 patienter (9,2 %) i TAC-armen og hos 35 patienter (6,7 %) i FAC-armen. Alopeci relateret til forsøgsmedicinen forekom eller forværredes i løbet af opfølgningsperioden hos 42 patienter (7,9 %) i TAC-armen og hos 30 patienter (5,8 %) i FAC-armen. Ved afslutningen af opfølgningsperioden (median opfølgningstid på 10 år og 5 måneder) blev det observeret, at alopeci fortsatte hos 3 patienter (0,6 %) i TAC-armen og hos 1 patient (0,2 %) i FAC-armen.

*Det reproduktive system og mammae*

I studiet TAX 316 forekom amenoré i løbet af behandlingsperioden og fortsatte ind i opfølgningsperioden efter afsluttet kemoterapi og blev rapporteret hos 202 af 744 TAC-patienter (27,2 %) og hos 125 af 736 FAC-patienter (17,0 %). Det blev observeret, at amenoré fortsatte ved afslutningen af opfølgningsperioden (median opfølgningstid på 8 år) hos 121 af 744 TAC-patienter (16,3 %) og hos 86 FAC-patienter (11,7 %). I studiet GEICAM 9805 blev det observeret, at amenoré, som forekom i løbet af behandlingsperioden og fortsatte ind i opfølgningsperioden fortsat blev observeret hos 18 patienter (3,4 %) i TAC-armen og hos 5 patienter (1,0 %) i FAC-armen. Ved afslutningen af opfølgningsperioden (median opfølgningstid på 10 år og 5 måneder) blev det observeret, at amenoré fortsatte hos 7 patienter (1,3 %) i TAC-armen og hos 4 patienter (0,8 %) i FAC-armen.

*Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet*

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

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

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

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

Lymfødem, der forekom i behandlingsperioden, fortsatte i opfølgningsperioden hos 5 patienter (0,9 %) i TAC-armen og 2 patienter (0,4 %) i FAC-armen. I slutningen af opfølgningsperioden blev lymfødem observeret at være vedvarende hos 4 patienter (0,8 %) i TAC-armen og hos 1 patient (0,2 %) i FAC-armen.

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

*Akut leukæmi / myelodysplastisk syndrom*

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

Efter 10 års opfølgning i GEICAM 9805-studiet forekom akut leukæmi hos 1 ud af 532 (0,2 %) patienter i TAC-armen. Der blev ikke set nogen tilfælde hos patienter i FAC-armen. Myelodysplastisk syndrom blev ikke diagnosticeret i nogen af behandlingsgrupperne.

*Neutropeniske komplikationer*

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

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

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

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

| **Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen** | **Meget almindelige bivirkninger** | **Almindelige bivirkninger** |
| --- | --- | --- |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Neutropenisk infektion;  Infektion (G3/4: 11,7 %) |  |
| Blod og lymfesystem | Anæmi (G3/4: 20,9 %);  Neutropeni (G3/4: 83,2 %);  Trombocytopeni (G3/4: 8,8 %);  Febril neutropeni |  |
| Immunsystemet | Overfølsomhed (G3/4: 1,7 %) |  |
| Metabolisme og ernæring | Anoreksi (G3/4: 11,7 %) |  |
| Nervesystemet | Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 8,7 %) | Svimmelhed (G3/4: 2,3 %);  Perifer motorisk neuropati (G3/4: 1,3 %) |
| Øjne |  | Forhøjet lakrimation (G3/4: 0 %) |
| Øre og labyrint |  | Nedsat hørelse (G3/4: 0 %) |
| Hjerte |  | Arytmi (G3/4: 1,0 %) |
| Mave-tarm-kanalen | Diarré (G3/4: 19,7 %);  Kvalme (G3/4: 16 %);  Stomatitis (G3/4: 23,7 %);  Opkastning (G3/4: 14,3 %) | Konstipation (G3/4: 1,0 %);  Gastrointestinale smerter (G3/4: 1,0 %);  Øsofagitis /dysfagi/odynofagi (G3/4: 0,7 %) |
| Hud og subkutane væv | Alopeci (G3/4: 4,0 %) | Kløende udslæt (G3/4: 0,7 %);  Neglesygdomme (G3/4: 0,7 %);  Hudafskalning (G3/4: 0 %) |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Letargi (G3/4: 19,0 %);  Feber (G3/4: 2,3 %);  Væskeretention (alvorlig/livstruende: 1 %) |  |

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

*Blod og lymfesystem*

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

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

* Induktionskemoterapi efterfulgt af strålebehandling (TAX 323)

| **Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen** | **Meget almindelige bivirkninger** | **Almindelige bivirkninger** | **Ikke almindelige bivirkninger** |
| --- | --- | --- | --- |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Infektion (G3/4: 6,3 %);  Neutropenisk infektion |  |  |
| Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper) |  | Kræftsmerter (G3/4: 0,6 %) |  |
| Blod og lymfesystem | Neutropeni (G3/4: 76,3 %);  Anæmi (G3/4: 9,2 %);  Trombocytopeni (G3/4: 5,2 %) | Febril neutropeni |  |
| Immunsystemet |  | Overfølsomhed (ikke alvorlig) |  |
| Metabolisme og ernæring | Anoreksi (G3/4: 0,6 %) |  |  |
| Nervesystemet | Dysgeusi/parosmi;  Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 0,6 %) | Svimmelhed |  |
| Øjne |  | Forhøjet lakrimation; Konjunktivitis |  |
| Øre og labyrint |  | Nedsat hørelse |  |
| Hjerte |  | Iskæmisk hjertesygdom (G3/4: 1,7 %) | Arytmi (G3/4: 0,6 %) |
| Vaskulære sygdomme |  | Venesygdomme (G3/4: 0,6 %) |  |
| Mave-tarm-kanalen | Kvalme (G3/4: 0,6 %);  Stomatitis (G3/4: 4,0 %);  Diarré (G3/4: 2,9 %);  Opkastning (G3/4: 0,6 %) | Konstipation;  Øsofagitis /dysfagi/  odynofagi (G3/4: 0,6 %);  Gastrointestinale smerter;  Dyspepsi;  Gastrointestinale blødninger (G3/4: 0,6 %) |  |
| Hud og subkutane væv | Alopeci (G3/4: 10,9 %) | Kløende udslæt;  Tør hud;  Hudafskalning (G3/4: 0,6 %) |  |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  | Myalgi (G3/4: 0,6 %) |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Letargi (G3/4: 3,4 %);  Pyreksi (G3/4: 0,6 %);  Væskeretention;  Ødem |  |  |
| Undersøgelser |  | Vægtstigning |  |

* Induktionskemoterapi efterfulgt af kemo- og stråleterapi (TAX 324)

| **Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen** | **Meget almindelige bivirkninger** | **Almindelige bivirkninger** | **Ikke almindelige bivirkninger** |
| --- | --- | --- | --- |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Infektion (G3/4: 3,6 %) | Neutropenisk infektion |  |
| Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper) |  | Cancersmerter (G3/4: 1,2 %) |  |
| Blod og lymfesystem | Neutropeni (G3/4: 83,5 %);  Anæmi (G3/4: 12,4 %);  Trombocytopeni (G3/4: 4,0 %);  Febril neutropeni |  |  |
| Immunsystemet |  |  | Overfølsomhed |
| Metabolisme og ernæring | Anoreksi (G3/4: 12,0 %) |  |  |
| Nervesystemet | Dysgeusi/parosmi (G3/4: 0,4 %);  Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 1,2 %) | Svimmelhed (G3/4: 2,0 %);  Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0,4 %) |  |
| Øjne |  | Forhøjet lakrimation | Konjunktivitis |
| Øre og labyrint | Nedsat hørelse (G3/4: 1,2 %) |  |  |
| Hjerte |  | Arytmi (G3/4: 2,0 %) | Iskæmisk hjertesygdom |
| Vaskulære sygdomme |  |  | Venesygdomme |
| Mave-tarm-kanalen | Kvalme (G3/4: 13,9 %);  Stomatitis (G3/4: 20,7 %);  Opkastning (G3/4: 8,4 %)  Diarré (G3/4: 6,8 %);  Øsofagitis/dysfagi/ odynofagi (G3/4: 12,0 %)  Konstipation (G3/4: 0,4 %) | Dyspepsi (G3/4: 0,8 %)  Gastrointestinal smerte (G3/4: 1,2 %)  Gastrointestinal blødning (G3/4: 0,4 %) |  |
| Hud og subkutane væv | Alopeci (G3/4: 4,0 %);  Kløende udslæt | Tør hud;  Afskalning |  |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  | Myalgi (G3/4: 0,4 %) |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Letargi (G3/4: 4,0 %);  Febril tilstand (G3/4: 3,6 %);  Væskeretention G3/4: 1,2 %);  Ødemer (G3/4: 1,2 %) |  |  |
| Undersøgelser | Vægttab |  | Vægtøgning |

Erfaringer efter markedsføring

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

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

*Blod og lymfesystem*

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

*Immunsystemet*

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

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

*Nervesystemet*

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

*Øjne*

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

*Øre og labyrint*

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

*Hjerte*

Sjældne tilfælde af myokardieinfarkt er rapporteret.

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

*Vaskulære sygdomme*

Venøse tromboemboliske tilfælde er sjældent rapporteret.

*Luftveje, thorax og mediastinum*

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

*Mave-tarm-kanalen*

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

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

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

*Lever og galdeveje*

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

*Hud og subkutane væv*

Med docetaxel er der rapporteret tilfælde af kutan lupus erythematosus, bulløst udslæt såsom erythema multiforme og alvorlige kutane bivirkninger såsom Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og akut generaliseret eksantematøs pustulose. Ved behandling med docetaxel er der rapporteret om sklerodermi-lignende forandringer, som oftest forudgået af perifert lymfødem. Tilfælde af vedvarende alopeci (hyppighed ikke kendt) er rapporteret.

*Nyre og urinveje*

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

*Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet*

Der er sjældne rapporter om radiation recall-fænomen.

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

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

*Metabolisme og ernæring*

Tilfælde af elektrolytforstyrrelser er rapporteret. Der er rapporteret tilfælde af hyponatriæmi, typisk forbundet med dehydrering, opkastning og pneumoni. Hypokaliæmi, hypomagnesiæmi og hypokalcæmi er observeret, sædvanligvis i forbindelse med lidelser i mave-tarm-kanalen og især med diarré. Tumorlyse syndrom, der er potentielt dødeligt, er rapporteret (hyppighed ikke kendt).

*Sygdomme i bevægeapparatet*

Myositis er rapporteret med docetaxel (hyppighed ikke kendt).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK‑2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

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

**4.10 Udlevering**

BEGR – kun til sygehuse

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Taxaner, ATC‑kode: L01CD02.

Virkningsmekanisme

Docetaxel er et antineoplastisk stof, som virker ved at facilitere polymerisering af tubulin til stabile mikrotubuli og hæmme depolymerisering af mikrotubuli til tubulin, hvilket medfører et udtalt fald i koncentrationen af frit tubulin. Binding af docetaxel til mikrotubuli medfører ingen ændring i antallet af protofilamenter.

*In vitro*-studier har vist, at Docetaxel ødelægger det mikrotubulære netværk i celler, som er essentielle for mitosen og cellulære funktioner i interfasen.

Farmakodynamisk virkning

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

Klinisk virkning og sikkerhed

*Brystkræft*

*Docetaxel i kombination med doxorubicin og cyclophosphamid: Adjuverende behandling*

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

Data fra et multicenter åbent randomiseret studium støtter anvendelsen af docetaxel som den adjuverende behandling til patienter med operabel lymfeknude-positiv brystkræft og KPS > 80 % i alderen mellem 18 og 70 år. Efter stratificering i henhold til antallet af positive lymfeknuder (1‑3, 4+), blev 1.491 patienter randomiseret til enten at få enten docetaxel 75 mg/m² administreret en time efter doxorubicin 50 mg/m² og cyclophosphamid 500 mg/m² (TAC-arm), eller doxorubicin 50 mg/m², fulgt af fluoruracil 500 mg/ m² og cyclophosphamid 500 mg/m² (FAC-arm). Begge regimer blev administreret en gang hver 3. uge i 6 perioder. Docetaxel blev administreret som en 1‑times infusion. Alle andre lægemidler blev givet som intravenøs bolus på dag 1. G‑CSF blev administreret som sekundær profylakse til patienter, som fik kompliceret neutropeni (febril neutropeni, forlænget neutropeni eller infektion). Patienter på TAC-armen fik antibiotisk profylakse med ciprofloxacin 500 mg oralt 2 gange daglig i 10 dage, startende på dag 5 af hver periode, eller lignende. Efter den sidste cyklus af kemoterapi, fik patienter i begge arme, der havde positive østrogen- og/eller progesteron-receptorer tamoxifen 20 mg daglig i op til 5 år. Adjuverende stråleterapi blev givet i henhold til eksisterende vejledninger på de deltagende centre og blev givet til 69 % af patienterne, som fik TAC, og 72 % af patienterne som fik FAC. Der blev udført to interim-analyser og en endelig analyse. Den første interim-analyse var planlagt til 3 år efter datoen, hvor halvdelen af tilmeldingerne til studiet var nået. Den anden interim-analyse blev udført efter optagelse af i alt 400 sygdomsfri overlevelser (DFS), hvilket førte til en median opfølgningstid på 55 måneder. Den endelige analyse blev udført, da alle patienter havde nået deres 10 års opfølgningsbesøg (medmindre de havde DFS eller udgik tidligere fra opfølgning). DFS var det primære effektendepunkt, og total overlevelse (OS) var det sekundære effektendepunkt.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

| **Undergruppe** | **Antal patienter**  **i TAC armen** | **Sygdomsfri overlevelse** | |
| --- | --- | --- | --- |
| **Hazard ratio\*** | **95 % CI** |
| **Samlet** | 539 | 0,68 | 0,49‑0,93 |
| **Alderskategori 1**  < 50 år  ≥ 50 år | 260  279 | 0,67  0,67 | 0,43‑1,05  0,43‑1,05 |
| **Alderskategori 2**  < 35 år  ≥ 35 år | 42  497 | 0,31  0,73 | 0,11‑0,89  0,52‑1,01 |
| **Hormonel receptorstatus**  Negativ  Positiv | 195  344 | 0,7  0,62 | 0,45‑1,1  0,4‑0,97 |
| **Tumorstørrelse**  ≤ 2 cm  > 2 cm | 285  254 | 0,69  0,68 | 0,43‑1,1  0,45‑1,04 |
| **Histologisk grad**  Grad 1 (inklusiv grader, der ikke er fastsat)  Grad 2  Grad 3 | 64  216  259 | 0,79  0,77  0,59 | 0,24‑2,6  0,46‑1,3  0,39‑0,9 |
| **Menopausal status**  Præ-menopausal  Post-menopausal | 285  254 | 0,64  0,72 | 0,40‑1  0,47‑1,12 |

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

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

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

TAC = docetaxel, doxorubicin og cyclophosphamid

FAC = 5‑fluoruracil, doxorubicin and cyclophosphamid

CI = Konfidensinterval

ER = østrogenreceptor

PR = progesteronreceptor

aER/PR-negativ eller grad 3 eller tumorstørrelse > 5 cm

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

*Docetaxel som enkeltstof*

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

Hos de patienter, der tidligere havde fået behandling med alkylerende stoffer uden effekt, blev docetaxel sammenlignet med doxorubicin (75 mg/m² hver 3. uge). Uden at påvirke overlevelsestiden (docetaxel 15 måneder mod doxorubicin 14 måneder, p = 0,38) eller tiden til progression (docetaxel 27 uger mod doxorubicin 23 uger, p = 0,54), øgede docetaxel responsraten (52 % mod 37 %, p = 0,01) og gav hurtigere respons (12 uger mod 23 uger*,* p = 0,007). 3 patienter (2 %), der fik docetaxel, ophørte med behandlingen grundet væskeretention, hvorimod 15 patienter (9 %), der fik doxorubicin, stoppede behandlingen grundet hjertetoksicitet (3 tilfælde af letal hjerteinsufficiens).

Hos de patienter, der tidligere havde fået behandling med antracyklin uden effekt, blev docetaxel sammenlignet med kombinationsbehandling med mitomycin C og vinblastin (12 mg/m² hver 6. uge og 6 mg/m² hver 3. uge). Docetaxel øgede responsraten (33 % mod 12 %, p < 0,0001), forlængede tiden til progression (19 uger mod 11 uger, p = 0,0004), samt forlængede overlevelsen (11 måneder mod 9 måneder, p = 0,01).

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

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

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

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

*Docetaxel i kombination med doxorubicin*

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

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

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

*Docetaxel i kombination med trastuzumab*

Docetaxel i kombination med trastuzumab blev undersøgt til behandling af patienter med metastatisk brystkræft, hvis tumorer var HER2-positive, og som ikke tidligere havde fået kemoterapi for metastatisk sygdom. 186 patienter blev randomiseret til at få docetaxel (100 mg/m²) med eller uden trastuzumab. 60 % af patienter fik først antracyklinbaseret adjuverende kemoterapi. docetaxel + trastuzumab var effektivt til patienterne, uanset om de havde fået adjuverende antracyklin eller ikke. Den primære testmetode, som blev anvendt til at bestemme HER2-positivitet i dette pivotalstudie var immunhistokemi (IHC). En mindre del af patienterne blev testet ved hjælp af *fluoroscence in situ hybridization* (FISH). I dette studium havde 87 % af patienterne sygdom, som var IHC 3+, og 95 % af de inkluderede patienter havde sygdom, som var IHC 3+ og/eller patienterne var FISH positive. Resultaterne af effekten er opsummeret i den følgende tabel:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Parameter | Docetaxel plus trastuzumab1  n = 92 | Docetaxel1  n = 94 |
| Responsrate | 61 % | 34 % |
| (95 % CI) | (50‑71) | (25‑45) |
| Gennemsnitlig varighed af respons | 11,4 | 5,1 |
| (måneder) |
| (95 % CI) | (9,2‑15,0) | (4,4‑6,2) |
| Gennemsnitlig TTP (måneder) | 10,6 | 5,7 |
| (95 % CI) | (7,6‑12,9) | (5,0‑6,5) |
| Gennemsnitlig overlevelse | 30,52 | 22,12 |
| (måneder) | (26,8‑ne) | (17,6‑28,9) |
| (95 % CI) |

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

1Fuldt analysesæt (intent to treat)

2Estimeret median overlevelse.

*Docetaxel i kombination med capecitabin*

Data fra et randomiseret, kontrolleret, klinisk fase 3‑multicenterstudie understøtter anvendelsen af capecitabin i kombination med docetaxel til behandling af patienter med lokal fremskreden eller metastatisk brystkræft hos hvem cytotoksisk kemoterapi med et antracyklin, har været uden effekt. I dette kliniske studium randomiseredes 255 patienter til behandling med docetaxel (75 mg/m² som en 1‑times intravenøs infusion hver 3. uge) og capecitabin (1.250 mg/m² to gange daglig i 2 uger efterfulgt af en uges pause).

256 patienter blev randomiseret til behandling med docetaxel alene (100 mg/ m² som 1 times intravenøs infusion hver 3. uge). Overlevelsen var bedre i kombinationsarmen med docetaxel + capecitabin (p = 0,0126). Den mediane overlevelse var 442 dage (docetaxel + capecitabin) *vs.* 352 dage (docetaxel alene). De objektive responsrater i den randomiserede population (investigators vurdering) var 41,6 % (docetaxel + capecitabin) *vs.* 29,7 % (docetaxel alene); p = 0,0058. Tid indtil progressiv sygdom var længere i kombinationsarmen med docetaxel + capecitabin (p < 0,0001). Den mediane tid indtil progression var 186 dage (docetaxel + capecitabin) *vs.* 128 dage (docetaxel alene).

Ikke-småcellet lungekræft

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

I et fase III‑studie med tidligere behandlede patienter var tid til progression (12,3 uger vs. 7 uger) og den samlede overlevelse signifikant længere for docetaxel ved doseringen 75 mg/m² end for bedste palliative behandling. Den 1‑årige overlevelsesrate var signifikant længere med docetaxel (40 %) end for bedste palliative behandling (16 %). Der var mindre brug af smertestillende morfika (p < 0,01), smertestillende ikke-morfika (p < 0,01), anden ikke-sygdomsrelateret medicin (p = 0,06) og strålebehandling (p < 0,01) hos de patienter, der fik behandling med docetaxel ved doseringen 75 mg/m² end hos patienterne, der fik bedste palliative behandling.

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

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

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

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

|  | TCis  n = 408 | VCis  n = 404 | Statistisk analyse |
| --- | --- | --- | --- |
| Total overlevelse  (Primær endepunkt)  Median overlevelsestid (måneder)  1‑års overlevelse (%)  2‑års overlevelse (%) | 11,3  46  21 | 10,1  41  14 | *Hazard* ratio: 1,122  (97,2 % CI: 0.937; 1,342)\*  Behandlingsforskel 5,4 %  (95 % CI: -1,1; 12,0)  Behandlingsforskel 6,2 %  (95 % CI: 0,2; 12,3) |
| Gennemsnitlig tid til progression (uger) | 22,0 | 23,0 | *Hazard* ratio: 1,032  (95 % CI: 0,876; 1,216) |
| Total responsrate (%) | 31,6 | 24,5 | Behandlingsforskel 7,1 %  (95 % CI:0,7; 13,5) |

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

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

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

*Prostatakræft*

Metastatisk kastrationsresistent prostatakræft

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

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

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

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

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

†Stratificeret log rank test

\*Tærskel for statistisk signifikans = 0,0175

\*\*PSA: Prostata-specifik antigen

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

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

Metastatisk hormonfølsom prostatakræft

*STAMPEDE studie*

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

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

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

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

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

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

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

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

a p-værdien er beregnet ud fra *likelihood* *ratio* test og justeret for alle stratificeringsfaktorer (undtagen center og planlagt hormonbehandling) og stratificeret efter forsøgsperiode.

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

*CHAARTED studie*

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

* ADT + docetaxel 75 mg/m² i begyndelsen af ADT, administreret hver 3. uge i 6 perioder
* ADT alene

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

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

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

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

a Tid til hændelsesvariabler: stratificeret log-rank test.

Responsratio variabler: *Fisher’s Exact test*

\* p-værdi for beskrivende formål

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

b Tid til kastrationsresistent prostatakræft = tiden fra randomisering til PSA-progression eller klinisk progression (dvs. øget symptomatisk knoglemetastaser, progression pr. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST) kriterier, eller klinisk forværring grundet kræft pr. Investigators opinion), alt efter hvad der forekom først.

c Tid til klinisk progression = tiden fra randomisering til klinisk progression (dvs. øget symptomatiske knoglemetastaser, progression ifølge (RECIST) kriterier, eller klinisk forværring grundet kræft pr. Investigators opinion).

*Gastrisk adenokarcinom*

Et multicenter, åbent, randomiseret studie har evalueret sikkerhed og effekt af docetaxel til behandling af patienter med metastatisk gastrisk adenokarcinom, inklusive adenokarcinom af den gastroøsofageale forbindelse. Patienterne havde ikke tidligere fået kemoterapi for metastatisk sygdom. 445 patienter med KPS > 70 blev behandlet med enten docetaxel (T) (75 mg/m² på dag 1) i kombination med cisplatin (C) (75 mg/m² på dag 1) og 5‑fluoruracil (F) (750 mg/m² pr. dag i 5 dage) eller cisplatin (100 mg/m² på dag 1) og 5‑fluoruracil (1.000 mg/m² pr. dag i 5 dage). Behandlings- cyklus var på 3 uger for TCF-armen og 4 uger for CF-armen. Median-antallet af cyklusser administreret pr. patient var 6 (med en range på 1‑16) for TCF-armen sammenlignet med 4 (med en range på 1‑12) for CF-armen. Progressionstid (TTP) var det primære endepunkt. Nedsættelsen af risikoen for progression var 32,1 % og blev associeret med en signifikant længere TTP (p = 0,0004) til fordel for TCF-armen. Overlevelse i alt var også signifikant længere (p = 0,0201) til fordel for TCF- armen med en nedsættelse af risikoen for død på 22,7 %. Effektresultater er vist i den følgende tabel:

Effekten af docetaxel ved behandling af patienter med gastrisk adenokarcinom

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

\*Ustratificerede logrank test

Undergruppe-analyser på tværs af alder, køn og race favoriserede samstemmende TCF-armen sammenlignet med CF-armen.

En opfølgende analyse af overlevelse efter en median-tid på 41,6 måneder viste ikke længere signifikant forskel, selv om TCF-regimet altid gav bedre resultater. Fordelen ved TCF-regimet kontra CF-regimet var helt tydelig mellem 18 og 30 måneders follow-up.

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

Hoved- og halskræft

* Induktions kemoterapi efterfulgt af strålebehandling (TAX 323)

Sikkerheden og effekten af docetaxel i den indledende behandling af patienter med pladecellekarcinom i hovedet og halsen (SCCHN) blev evalueret i et fase III, multicenter, åbent, randomiseret studie (TAX 323). I dette studie blev 358 patienter med inoperabelt, lokalt fremskreden SCCHN og WHO funktionsstatus 0 eller 1, randomiseret i en af to behandlingsarme. Patienter i docetaxel-armen fik docetaxel (T) 75 mg/m² efterfulgt af cisplatin (P) 75 mg/m² efterfulgt af 5‑fluoruracil 750 mg/m² daglig som en kontinuerlig infusion i 5 dage. Dette regime blev administreret hver 3. uge i 4 cyklusser i tilfælde hvor der som mindstemål blev observeret mindre respons (> 25 % reduktion i den bidimensionelt målte tumorstørrelse) efter 2 cyklusser. Ved slutningen af kemoterapi fik patienter, hvis sygdomstilstand ikke var forværret, strålebehandling i 7 uger med et interval på mindst 4 uger og maksimalt 7 uger, udført efter fastlagte retningslinjer (TPF/RT) I komparator-armen af studiet fik patienterne cisplatin (P) 100 mg/m² efterfulgt af 5‑fluoruracil (F) 1.000 mg/m² (PF) daglig i 5 dage. Dette regime blev administreret hver 3. uge i 4 cyklusser hos patienter, hvor der som mindstemål efter 2 cyklusser blev observeret en mindre respons (≥ 25 % reduktion i den bidimensionalt målte tumor størrelse). Efter endt kemoterapi, med et minimum interval på 4 uger og et maksimum interval på 7 uger, blev de patienter, hvis sygdom ikke forværredes, strålebehandlet (RT) i 7 uger i henhold til de fastlagte retningslinjer (PF/RT). Lokoregional behandling med stråling blev givet enten med en konventionel fraktion (1,8 Gy‑2,0 Gy en gang daglig, 5 dage om ugen til en total dosis på 66 til 70 Gy), eller accelererede/hyperfraktionerede regimer af strålebehandling (to gange daglig, med et minimum interfraktion-interval på 6 timer, 5 dage pr. uge). I alt 70 Gy blev anbefalet til accelererede regimer og 74 Gy for hyperfraktionerede systemer. Kirurgisk resektion blev tilladt efter kemoterapi, før eller efter strålebehandling. Patienter fra TPF-armen blev behandlet med profylaktisk antibiotika med ciprofloxacin 500 mg oralt 2 gange daglig i 10 dage. Behandlingen begyndte på dag 5 i hver cyklus, eller tilsvarende.

Det primære endepunkt i dette studie, progression-fri overlevelse (PFS), var signifikant længere i TPF-armen sammenlignet med PF-armen, p = 0,0042 (median PFS: 11,4 vs. 8,3 måneder respektivt) med en samlet median opfølgningstid på 33,7 måneder. Median overlevelse i alt var også signifikant længere til fordel for TPF-armen sammenlignet med PF-armen (median OS: 18,6 vs. 14,5 måneder respektivt) med en 28 % reduktion af risikoen for død, p = 0,0128.

Effektresultaterne er vist i tabellen nedenfor:

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

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

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

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

\*\*Logrank test

\*\*\* Chi-square-test

*Livskvalitetsparametre*

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

*Kliniske fordelsparametre*

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

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

* Induktions kemoterapi efterfulgt af kemostråleterapi (TAX 324)

Sikkerheden og effekten af docetaxel i den indledende behandling af patienter med lokalt fremskredent pladecellekarcinom i hoved og hals (SCCHN) blev evalueret i et randomiseret, multicenter, open-label fase III‑studie (TAX 324). I dette studie blev 501 patienter med lokalt fremskredent SCCHN og en WHO funktionsstatus på 0 eller 1, randomiseret i en af to arme. Studiepopulationen bestod af patienter med teknisk ikke-resekterbar sygdom, patienter med lav chance for kirurgisk helbredelse og patienter med bevarelse af organer som mål. Evaluering af effekt og sikkerhed blev foretaget udelukkende ud fra kriterier om overlevelse. Succesrig organbevarelse indgik ikke formelt som succeskriterium. Patienter i docetaxel-armen fik docetaxel (T) 75 mg/m² ved intravenøs infusion på dag 1, efterfulgt af cisplatin (P) 100 mg/m² administreret som en 30 minutter til 3 timers intravenøs infusion, efterfulgt af kontinuerlig intravenøs infusion af 5‑fluoruracil(F) 1.000 mg/m2/dag fra dag 1 til dag 4. Disse cyklusser blev gentaget hver 3. uge i 3 cyklusser. Patienter uden forværret sygdom skulle ifølge protokollen modtage CRT (PF/CRT). Patienter i komparator-armen modtog cisplatin (P) 100 mg/m² administreret som en 30 minutter til 3 timers intravenøs infusion på dag 1, efterfulgt af kontinuerlig intravenøs infusion af 5‑fluoruracil(F) 1.000 mg/m²/dag fra dag 1 til dag 5. Disse cyklusser blev gentaget hver 3. uge i 3 cyklusser. Alle patienter uden forværret sygdom skulle ifølge protokollen modtage CRT (PF/CRT).

Efter induktions-kemoterapi skulle patienter i begge behandlingsarme modtage 7 ugers CRT med et minimumsinterval på 3 uger, og ikke senere end 8 uger efter påbegyndelse af sidste cyklus (dag 22 til dag 56 af sidste cyklus). Under strålebehandlingsforløbet blev der givet carboplatin (AUC 1,5) ugentligt som en 1‑times intravenøs infusion med et maksimum på 7 doser. Stråling blev udført med megavolt udstyr, med en daglig fraktionering (2 Gy pr. dag, 5 dage om ugen i 7 uger, dosis i alt 70‑72 Gy). Kirurgisk indgreb på det primære sygdomssted og/eller hals kunne overvejes når som helst efter endt CRT. Alle patienter i studiets docetaxel-arm modtog profylaktisk antibiotika. Det primære endepunkt for effektivitet i dette studie, overlevelse i alt (OS), var signifikant længere (log-rank test, p = 0,0058) i det regime, der indeholdt docetaxel sammenlignet med PF (median OS: 70,6 mod 30,1 måneder, respektivt), med en 30 % nedsat risiko i mortalitet sammenlignet med PF (hazard ratio (HR) = 0,70; 95 % konfidensinterval (CI) = 0,54‑0,90) med en samlet median opfølgningstid på 41,9 måneder. Det sekundære endepunkt, progressionsfri overlevelse, (PFS) viste 29 % nedsat risiko for forværring eller død og en 22 måneder forbedring i median PFS (35,5 måned for TPF og 13,1 måned for PF). Dette var også statistisk signifikant med en HR på 0,71; 95 % CI 0,56‑0,90; log-rank test p = 0,004.

Effekten baseret på data fra studiet kan ses i nedenstående tabel.

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

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

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

\* Ujusteret log-rank test

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

\*\*\* Chi-square-test, ikke justeret for multipel sammenligning NA: Not Applicable

Pædiatrisk population

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

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Fase I‑studier har undersøgt docetaxels farmakokinetiske egenskaber hos kræftpatienter efter indgift af 20‑115 mg/m². Docetaxels kinetiske profil er dosis-uafhængig og i overensstemmelse med en 3‑compartment farmakokinetisk model, med halveringstider for α, β og γ (terminal) faserne på henholdsvis 4 min., 36 min. og mellem 11,1 timer og 17,5 timer, ved prøvetagning i op til 24 timer. Et yderligere studie, der har undersøgt docetaxels farmakokinetiske egenskaber hos patienter ved lignende doser (75‑100 mg/m²), men over et længere tidsinterval (over 22 dage), fandt en længere gennemsnitlig terminal eliminationshalveringstid mellem 91 og 120 timer. Den sene fase skyldes til dels den relativt langsomme redistribution af docetaxel fra perifere *compartments*.

Fordeling

Efter administration af docetaxel 100 mg/m² givet som infusion over 1 time, fandtes den gennemsnitlige maksimale plasmakoncentration at være 3,7 mg/ml med et AUC på 4,6 h•µg/ml. Gennemsnitsværdierne for den totale *clearance* og *steady-state* distributionsvolumen var henholdsvis 21 l/h/m² og 113 l. Den interindividuelle variation i total *clearance* var ca. 50 %. Docetaxels plasmaproteinbinding er > 95 %.

Elimination

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

Specielle populationer

*Alder og køn*

En farmakokinetisk populationsanalyse af docetaxel er blevet gennemført hos 577 patienter.

De farmakokinetiske parametre i modellen lå tæt på det, der blev observeret i fase I‑studier. Docetaxels farmakokinetik varierede ikke med patientens alder eller køn.

*Nedsat leverfunktion*

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

*Væskeretention*

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

Kombinationsbehandling

*Doxorubicin*

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

*Capecitabin*

Fase I‑studier, som evaluerede capecitabins effekt på docetaxels farmakokinetik og *vice versa*, viste ingen effekt af capecitabin på docetaxels farmakokinetik (Cmax og AUC) og ingen effekt af docetaxel på capecitabins hovedmetabolit 5’‑DFUR’s farmakokinetik.

*Cisplatin*

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

*Cisplatin og 5‑fluoruracil*

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

*Prednison og dexamethason*

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

*Prednison*

Der blev ikke observeret effekt af prednison på docetaxels farmakokinetik.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Karcinogeniciteten af docetaxel er ikke undersøgt.

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

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

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Polysorbat 80

Vandfri ethanol

Citronsyre, vandfri (E330)

**6.2 Uforligeligheder**

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

**6.3 Opbevaringstid**

Uåbnede hætteglas

Påfyldningsstørrelse 20 mg/1 ml: 18 måneder

Påfyldningsstørrelse 80 mg/4 ml: 2 år

Påfyldningsstørrelse 160 mg/8 ml: 2 år.

Efter anbrud af hætteglasset

Hvert hætteglas er til engangsbrug. Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet straks anvendes. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstid og –forhold inden brug brugerens ansvar, og de er normalt ikke længere end 24 timer ved 2 til 8 °C.

Kemisk og fysisk stabilitet under brug er blevet påvist i 4 uger ved 2 til 8 °C.

Efter tilsætning til infusionspose

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -forhold før brug brugerens ansvar og vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 til 8 °C, medmindre fortyndelsen har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

Kemisk og fysisk stabilitet under brug er blevet påvist i polyolefin-poser i 72 timer mellem 2 °C og 8 °C og i 8 timer ved 25 °C.

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

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 ºC.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Må ikke nedfryses.

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

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Klart glas (type I) hætteglas med chlorbutyl-gummiprop, en aluminiumforsegling og en plastik-afrivningshætte indeholdende 1 ml, 4 ml eller 8 ml koncentrat.

Hver karton indeholder et hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

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

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

Tilberedning for intravenøs administration

*Tilberedning af infusionsvæsken*

Anvend IKKE andre docetaxellægemidler bestående af 2 hætteglas (koncentrat og solvens) sammen med dette lægemiddel.

* Docetaxel Nordic 20 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, som kun indeholder 1 hætteglas med 1 ml (20 mg/1 ml).
* Docetaxel Nordic 20 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, som kun indeholder 1 hætteglas med 4 ml (80 mg/4 ml).
* Docetaxel Nordic 20 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, som kun indeholder 1 hætteglas med 8 ml (160 mg/8 ml).

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

Hvert hætteglas er til engangsbrug og bør anvendes straks.

Hvis hætteglassene opbevares i køleskab, skal det nødvendige antal pakninger med docetaxel koncentrat til infusionsvæske, opløsning, stå ved 20‑25 °C i 5 minutter før brug.

For at kunne udtage den korrekte dosis til patienten kan det være nødvendigt at anvende mere end et hætteglas docetaxel koncentrat til infusionsvæske, opløsning. Udtag den ønskede mængde docetaxel koncentrat til infusionsvæske, opløsning, aseptisk med en kalibreret sprøjte påsat en 21G‑kanyle.

**Hver ml lægemiddel indeholder 20 mg docetaxel.**

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

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

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

Posen med infusionsopløsningen skal bruges inden for 8 timer ved opbevaring under 25 °C inklusive den time, patienten får infusionen.

Selvom kontakttiden er meget lille, anbefales der som en forsigtighedsregel kun slanger og administrationssæt uden PVC.

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

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Nordic Group B.V.

Siriusdreef 41

2132 WT Hoofddorp

Holland

**Repræsentant**

Nordic Drugs AB

Geijersgatan 2 A

Box 300 35

200 61 Limhamn

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

49986

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

12. juni 2014

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

20. februar 2025