PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Docetaxel Ebewe 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 10 mg docetaxel.

Varje injektionsflaska om 2 ml innehåller 20 mg docetaxel (vattenfri) (10 mg/ml).
Varje injektionsflaska om 8 ml innehåller 80 mg docetaxel (vattenfri) (10 mg/ml).
Varje injektionsflaska om 16 ml innehåller 160 mg docetaxel (vattenfri) (10 mg/ml).

Hjälpämne med känd effekt
Varje ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 265 mg etanol motsvarande 26 % w/w.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.
Klar, färglös till svagt gul lösning, pH 3,0–4,5, utan synliga partiklar

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Bröstcancer
Docetaxel Ebewe i kombination med doxorubicin och cyklofosfamid är indicerat för adjuvant behandling av patienter med:

- operabel nodpositiv bröstcancer.
- operabel nodnegativ bröstcancer

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

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

Docetaxel Ebewe monoterapi är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer efter svikt på tidigare cytostatikabehandling. Cytostatikabehandlingen bör ha inkluderat ett antracyklin eller ett alkylerande medel.

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

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

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

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

Prostatacancer
Docetaxel Ebewe i kombination med prednison eller prednisolon är indicerat för behandling av patienter med hormonrefraktär metastaserande prostatacancer.

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

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

4.2 Dosering och administreringssätt

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

Dosering
För bröstcancer, icke-småcellig lung-, magsäcks-, och huvud-halscancer, kan premedicinering i form av en peroral kortikosteroid, såsom dexametason 16 mg per dag (t ex 8 mg två gånger dagligen) i 3 dagar med början en dag före administrering av docetaxel användas om ej kontraindicerat (se avsnitt 4.4).
För metastaserande kastrationsresistent prostatacancer, är den rekommenderade premedicineringen, vid samtidig administrering av prednison eller prednisolon, 8 mg peroralt dexametason 12 timmar, 3 timmar och 1 timme före infusionen av docetaxel (se avsnitt 4.4).
För metastaserande hormonkänslig prostatacancer, är den rekommenderade premedicineringen, oavsett samtidig administrering av prednison eller prednisolon, 8 mg peroral dexametason 12 timmar, 3 timmar och 1 timme före infusionen av docetaxel (se avsnitt 4.4).

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

Docetaxel ges som infusion under en timme var tredje vecka.

Bröstcancer
För adjuvant behandling av operabel nodpositiv och nodnegativ bröstcancer är den rekommenderade dosen av docetaxel 75 mg/m^2 administrerat 1 timme efter doxorubicin 50 mg/m^2 och cyklofosfamid 500 mg/m^2 var tredje vecka i 6 cykler (TAC regim) (se Dosjustering under behandling).

För behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer är den rekommenderade dosen av docetaxel monoterapi 100 mg/m^2. I första linjens behandling ges 75 mg/m^2 docetaxel i kombination med doxorubicin (50 mg/m^2).

I kombination med trastuzumab är den rekommenderade dosen av docetaxel 100 mg/m^2 var tredje vecka, med trastuzumab som administreras varje vecka. I den pivotala studien gavs den första

infusionen av docetaxel dagen efter den första dosen av trastuzumab. De följande doserna av docetaxel gavs omedelbart efter slutförd infusion av trastuzumab, om den förgående dosen av trastuzumab tolererades väl. För dosering och administrering av trastuzumab, se produktresumén.

I kombination med capecitabin är den rekommenderade dosen av docetaxel 75 mg/m^2 var tredje vecka, kombinerat med capecitabin i dosen 1250 mg/m^2 två gånger dagligen (inom 30 minuter efter måltid) i två veckor följt av en veckas viloperiod. För beräkning av capecitabin dos baserad på kroppsyta, se produktresumé för capecitabin.

Icke-småcellig lungcancer
För patienter som tidigare ej fått kemoterapi och behandlas mot icke-småcellig lungcancer är den rekommenderade doseringen 75 mg/m^2 docetaxel omedelbart följt av 75 mg/m^2 cisplatin under 30-60 minuter. Vid behandling efter svikt på tidigare platinabaserad kemoterapi är den rekommenderade dosen 75 mg/m^2 som monoterapi.

Prostatacancer
Metastaserande kastrationsresistent prostatacancer
Den rekommenderade dosen är 75 mg/m^2 docetaxel. Administrering av 5 mg prednison eller prednisolon peroralt två gånger dagligen sker fortlöpande (se avsnitt 5.1).

Metastaserande hormonkänslig prostatacancer
Den rekommenderade dosen är 75 mg/m^2 docetaxel var tredje vecka i sex behandlingsomgångar. Administrering av 5 mg prednison eller prednisolon peroralt två gånger dagligen kan ske fortlöpande.

Magsäckscancer av adenocarcinomtyp
Den rekommenderade dosen är 75 mg/ m^2 docetaxel givet som en en-timmes infusion, följt av cisplatin 75 mg/ m^2, som en 1-3 timmars infusion (båda endast dag 1) följt av 5-fluorouracil 750 mg/ m^2 dagligen givet som en 24-timmars kontinuerlig infusion under 5 dagar som startar efter cisplatin infusionen.
Behandlingen upprepas var tredje vecka. Patienter måste premedicineras med antiemetika och lämplig hydrering före cisplatin infusion. G-CSF bör ges profylaktiskt för att minska risken för hematologisk toxicitet (se även Dosjustering under behandling).

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

- Induktionsbehandling med cytostatika följt av radioterapi (TAX 323)
  Vid induktionsbehandling av inoperabel lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud- och halsregionen, rekommenderas dosen 75 mg/m^2 docetaxel givet som en en-timmes infusion, följt av cisplatin 75 mg/ m^2, som en en-timmes infusion dag ett, följt av 5-fluorouracil 750 mg/ m^2 givet som en kontinuerlig infusion under 5 dagar. Denna behandlingsregim administreras var 3:e vecka i 4 cykler. Efter behandling med cytostatika bör patienterna behandlas med radioterapi.

- Induktionsbehandling med cytostatika följt av kemoradioterapi (TAX 324)
  Vid induktionsbehandling av lokalt avancerad (icke resektabel, låg sannolikhet för kirurgisk bot, organsparande syfte) skivepitelcancer i huvud- och halsregionen, rekommenderas dosen 75 mg/ m^2 docetaxel givet som en en-timmes infusion, följt av cisplatin 100 mg/ m^2, som en 30-minuters till 3-timmars infusion dag ett, följt av 5-fluorouracil 1000 mg/m^2 givet som en kontinuerlig infusion från dag 1 till dag 4. Denna behandlingsregim administreras var 3:e vecka i 3 cykler. Efter behandling med cytostatika bör patienterna behandlas med kemoradioterapi.

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

Dosjustering under behandling

Allmänt
Docetaxel skall ges när antalet neutrofila granulocyter är ≥ 1,5 x 10^9/l.
Reducerad dos skall ges till patienter som får febril neutropeni, antal neutrofila granulocyter < 0,5 x 10^9/l i mer än en vecka, svåra eller kumulativa hudreaktioner eller svår perifer neutropati under docetaxelbehandling. Dosen skall då reduceras från 100 mg/m^2 till 75 mg/m^2 och/eller från 75 till 60 mg/m^2. Om patienten fortsätter att visa dessa reaktioner vid 60 mg/m^2 skall behandlingen avbrytas.

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

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

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

För dosändringar av trastuzumab, se produktresumé för trastuzumab.

I kombination med cisplatin och 5-fluorouracil
Om en episod av febril neutropeni, långdragen neutropeni eller neutropen infektion inträffar trots G-CSF behandling, bör docetaxeldosen reduceras från 75 till 60 mg/m^2. Vid upprepade episoder av komplicerad neutropeni, bör docetaxeldosen reduceras från 60 till 45 mg/m^2. Vid trombocytopeni av grad 4 bör docetaxeldosen reduceras från 75 till 60 mg/m^2. Patienter bör inte behandlas igen med upprepade cykler av docetaxel förrän neutrofiler återhämtat sig till en nivå > 1.500 celler/mm^3 och trombocyter återhämtat sig till en nivå > 100.000 celler/mm^3. Avsluta behandlingen om dessa toxiciteter blir långvariga. (Se avsnitt 4.4).

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

Toxicitet	**Dosjustering**
Diarré grad 3	Första episoden: reducera 5-FU med 20 %. Andra episoden: reducera docetaxeldosen med 20 %.
Diarré grad 4	Första episoden: reducera docetaxel och 5-FU med 20 %. Andra episoden: avbryt behandlingen.
Stomatit/mukosit grad 3	Första episoden: reducera 5-FU med 20 %. Andra episoden: sätt endast ut 5-FU, vid alla efterföljande cykler. Tredje episoden: reducera docetaxeldosen med 20 %.

Stomatit/mukosit grad 4	Första episoden: sätt endast ut endast 5-FU, vid alla efterföljande cykler. Andra episoden: reducera docetaxeldosen med 20 %.

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

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

Särskilda patientgrupper:

Patienter med nedsatt leverfunktion
Baserat på farmakokinetiska data med docetaxel 100 mg/m² som monoterapi, är den rekommenderade dosen av docetaxel 75 mg/m² till patienter med både förhöjda transaminaser (ALAT och/eller ASAT) mer än 1,5 gånger den övre normalvärdesgränsen (ULN) och alkaliska fosfataser (ALP) högre än 2,5 gånger övre normalvärdesgränsen (se avsnitt 4.4 och 5.2). Till patienter med serumbilirubin högre än övre normalvärdesgränsen och/eller ALAT och ASAT-värden på mer än 3,5 gånger den övre normalvärdesgränsen samtidigt med alkaliska fosfataser högre än 6 gånger den övre normalvärdesgränsen, kan ingen rekommendation angående dosreduktion ges och docetaxel bör ej användas om inte strikt indikation föreligger.
I kombination med cisplatin och 5-fluorouracil vid behandling av adenocarcinom i ventrikeln exkluderade den kliniska prövningen patienter med ALAT och/eller ASAT > 1,5 x ULN i association med alkaliska fosfataser > 2,5 x ULN, och billirubin > 1 x ULN; För dessa patienter rekommenderas ingen dosreduktion och docetaxel skall endast användas på strikt indikation. Inga data finns tillgängliga för patienter med nedsatt leverfunktion som behandlats med docetaxel i kombination, vid de övriga indikationerna.

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

Äldre
Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys föreligger inga särskilda rekommendationer för behandling av äldre.
I kombination med capecitabin rekommenderas en reduktion av startdosen av capecitabin till 75% av beräknad fulldos hos patienter som är 60 år eller äldre (se produktresumé för capecitabin).

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

4.3 Kontraindikationer

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

Docetaxel skall inte ges till patienter med antal neutrofila granulocyter < 1,5 x 10^9/l.

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

Hematologi

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

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

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

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

Gastrointestinala reaktioner

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

Överkänslighet

Patienter bör övervakas noga avseende överkänslighetsreaktioner, särskilt under den första och andra infusionen. Överkänslighetsreaktioner kan inträffa inom några minuter efter att infusionen av docetaxel påbörjats. Därför bör utrustning för att behandla hypotoni och bronkospasm finnas tillgänglig. Milda överkänslighetsreaktioner såsom rodnad eller lokala hudreaktioner, kräver ej att behandlingen avbryts. Om däremot svåra reaktioner uppträder, såsom svår hypotoni, bronkospasm eller generaliserat utslag/erytem, måste behandlingen med docetaxel avbrytas omedelbart och adekvat terapi inledas. Patienter som har utvecklat svåra överkänslighetsreaktioner bör ej på nytt få docetaxel.

Patienter som tidigare har haft en överkänslighetsreaktion mot paklitaxel kan vara i riskzonen för att utveckla överkänslighetsreaktion mot docetaxel, inklusive en mer allvarlig överkänslighetsreaktion. Dessa patienter bör noggrant övervakas vid initiering av docetaxelbehandling.

Hud

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

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

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

Andningspåverkan
Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), interstitiell pneumoni/pneumonit, interstitiell lungsjukdom, lungfibros och respiratorisk svikt har rapporterats och kan associeras med dödlig utgång. Fall med strålningspneumonit har rapporterats hos patienter som fått samtidig radioterapi.
Om nya eller förvärrade pulmonella symtom utvecklas, bör patienter övervakas noga, utredas snabbt och behandlas på lämpligt sätt. Docetaxelterapin rekommenderas att avbrytas tills diagnos ställts. Tidig användning av stödjande vårdåtgärder kan bidra till att förbättra tillståndet. Nyttan med att återuppta behandling med docetaxel måste noga utvärderas.

Patienter med leverinsufficiensPatienter som behandlas med docetaxel vid en dos av 100 mg/m² som monoterapi och som har transaminaser (ALAT och/eller ASAT) högre än 1,5 gånger den övre normalvärdesgränsen samtidigt med alkaliska fosfataser på mer än 2,5 gånger den övre normalvärdesgränsen, löper högre risk att utveckla svåra biverkningar såsom ”toxic deaths” inkluderande sepsis och gastrointestinal blödning vilken kan vara livshotande, febril neutropeni, infektioner, trombocytopeni, stomatit och asteni. Därför är den rekommenderade dosen av docetaxel till patienter med förhöjda levervärden 75 mg/m² och leverfunktionstester bör göras innan behandlingen påbörjas och före varje cykel (se avsnitt 4.2).
Till patienter med serumbilirubin högre än normalvärdesgränsen och/eller ASAT/ALAT-värden på mer än 3,5 gånger den övre normalvärdesgränsen som samtidigt har alkaliska fosfataser högre än 6 gånger övre normalvärdesgränsen, kan ingen rekommendation angående dosreduktion ges och docetaxel bör ej användas om inte strikt indikation föreligger.
I den pivotala kliniska prövningen där man kombinerade cisplatin och 5-fluorouracil för behandling av patienter med adenocarcinom i magsäcken, exkluderades patienter med ALAT och/eller ASAT > 1,5 x ULN i kombination med alkaliska fosfataser > 2,5 x ULN, och bilirubin > 1 x ULN; För dessa patienter, kan ingen dosreduktion rekommenderas och docetaxel bör endast användas om strikt indikation föreligger. Inga data finns tillgängliga för patienter med nedsatt leverfunktion som behandlats med docetaxel i kombination vid de övriga indikationerna.

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

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

Hjärttoxicitet
Hjärtsvikt har observerats hos patienter som behandlats med docetaxel i kombination med trastuzumab, speciellt efter antracyklininnehållande (doxorubicin eller epirubicin) kemoterapi. Den kan vara måttlig till allvarlig och har varit förenad med dödsfall (se avsnitt 4.8).
Alla patienter som bedöms lämpliga för behandling med docetaxel i kombination med trastuzumab ska genomgå initial hjärtundersökning. Hjärtfunktionen bör kontrolleras ytterligare under behandling (t ex var tredje månad) för att underlätta identifieringen av patienter som utvecklar hjärtsvikt. För mer detaljer, se produktresumé för trastuzumab.

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

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

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

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

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

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

Ytterligare försiktighetsåtgärder vid adjuvant behandling av bröstcancer

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

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

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

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

Äldre
Försiktighetsåtgärder vid adjuvant behandling av bröstcancer
Tillgänglig data är begränsad avseende patienter äldre än 70 år och behandling med docetaxel i kombination med doxorubicin och cyklofosfamid.

Försiktighetsåtgärder vid behandling av kastrationsresistent prostatacancer
Av de 333 patienter som behandlades med docetaxel var tredje vecka i en prostatacancerstudie (TAX 327), var 209 patienter 65 år eller äldre och 68 patienter äldre än 75 år. Incidensen av relaterade nagelförändringar var ≥ 10 % högre hos patienter ≥ 65 år jämfört med yngre patienter som behandlades med docetaxel var tredje vecka. Incidensen av relaterad feber, diarré, anorexi och perifert ödem var ≥ 10 % högre hos patienter som var 75 år eller äldre jämfört med patienter yngre än 65 år.

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

Hjälpämnen

Docetaxel Ebewe innehåller etanol
Detta läkemedel innehåller 265 mg alkohol (etanol) per ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, motsvarande 26 % w/w. Mängden i 1 ml av detta läkemedel motsvarar 7 ml öl eller 3 ml vin.

En dos av 100 mg/ml^2 av detta läkemedel som ges till en vuxen som väger 70 kg ger en exponering av 71 mg/kg etanol vilket kan orsaka förhöjd alkoholkoncentration i blodet motsvarande ungefär 11,8 mg/100 ml.

Som jämförelse, för en vuxen som dricker ett glas vin eller 500 ml öl, är alkoholkoncentrationen i blodet troligtvis ungefär 50 mg/100 ml.

Samtidig användning av läkemedel som innehåller t.ex. propylenglykol eller etanol, kan leda till ackumulering av etanol och orsaka biverkningar, särskilt hos yngre barn med låg eller outvecklad metaboliseringsförmåga.

Skadligt för personer som lider av alkoholism.

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

Hänsyn bör tas till möjliga effekter på det centrala nervsystemet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

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

av docetaxel och den kraftiga CYP3A4-hämmaren ketokonazol till en signifikant minskning av docetaxels clearance med 49%.

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Preventivmedel till män och kvinnor

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

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

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

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

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil för alla indikationer

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

- 1312 respektive 121 patienter som behandlats med 100 mg/m² respektive 75 mg/m² docetaxel som monoterapi
- 258 patienter som erhöll docetaxel i kombination med doxorubicin
- 406 patienter som erhöll docetaxel i kombination med cisplatin
- 92 patienter som erhöll docetaxel i kombination med trastuzumab
- 255 patienter som erhöll docetaxel i kombination med capecitabin
- 332 patienter (TAX 327) som erhöll docetaxel i kombination med prednison eller prednisolon (kliniskt viktiga behandlingsrelaterade biverkningar redovisas)
- 1276 patienter (744 och 532 i TAX 316 respektive GEICAM 9805) som erhöll docetaxel i kombination med doxorubicin och cyklofosfamid (kliniskt viktiga behandlingsrelaterade oönskade händelser är presenterade).
- 300 magsäckscancerpatienter (221 patienter i fas III delen och 79 patienter i fas II delen av studien) som erhöll docetaxel i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil (kliniskt viktiga behandlingsrelaterade oönskade händelser är presenterade)
- 174 och 251 huvud- och halscancerpatienter som erhöll docetaxel i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil (kliniskt viktiga behandlingsrelaterade oönskade händelser är presenterade)

Reaktionerna har beskrivits genom användande av NCI Common Toxicity Criteria (grad 3 = G3; grad 3-4 = G3/4; grad 4 = G4) samt COSTART- och MedDRA-termerna.
Frekvenserna definieras som: mycket vanliga (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100, < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1000, < 1/100), sällsynta (≥ 1/10 000,< 1/1000), mycket sällsynta (< 1/10 000)), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

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

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

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

Följande biverkningar observeras vanligen för docetaxel:

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

Centrala och perifera nervsystemet
Utveckling av svår perifer neurotoxicitet kräver dosreduktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Milda till måttliga neurosensoriska symptom karaktäriseras av parestesi, dysestesi eller smärta inklusive brännande känsla. Neuromotoriska symptom är i huvudsak karaktäriserade av svaghetskänsla.

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

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

Tabell över biverkningar vid bröstcancer för Docetaxel Ebewe 100 mg/m^2 monoterapi

MedDRA organsystem klassificering	**Mycket vanliga biverkningar**	**Vanliga biverkningar**	**Mindre vanliga biverkningar**
Infektioner och infestationer	Infektioner (G3/4: 5,7 %; inklusive sepsis och pneumoni, dödlig hos 1,7 %)	Infektion associerad med G4 neutropeni (G3/4: 4,6 %)	
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G4: 76,4 %); Anemi (G3/4: 8,9 %); Febril neutropeni	Trombocytopeni (G4: 0,2 %)	
Immunsystemet	Hypersensitivitet (G3/4: 5,3 %)		
Metabolism och nutrition	Anorexi		
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3: 4,1 %); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 4 %) Smakförändring (svår 0,07 %)		
Hjärtat		Arrytmi (G3/4: 0,7 %)	Hjärtsvikt
Blodkärl		Hypotoni; Hypertension; Blödning	
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Dyspné (svår 2,7 %)		

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Magtarmkanalen	Stomatit (G3/4: 5,3 %); Diarré (G3/4: 4 %); Illamående (G3/4: 4 %); Kräkning (G3/4: 3 %)	Förstoppning (svår 0,2 %); Buksmärta (svår 1 %); Gastrointestinal blödning (svår 0,3 %)	Esofagit (svår 0,4 %)
Hud och subkutan vävnad	Alopeci; Hudreaktioner (G3/4: 5,9 %); Nagelförändringar (svåra 2,6 %)		
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi (svår 1,4 %)	Artralgi	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vätskeretention (svår 6,5 %); Asteni (svår 11,2 %); Smärta	Reaktion på infusionsstället; bröstsmärta utan hjärtpåverkan (svår 0,4 %)	
Undersökningar		G3/4 bilirubin stegring (< 5 %); G3/4 stegring av alkaliska fosfataser (< 4 %); G3/4 ASAT stegring (< 3 %); G3/4 ALAT stegring (< 2 %)	

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

Blodet och lymfsystemet
Sällsynta: Blödningar associerade med G3/4 trombocytopeni.

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

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

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

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

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektioner (G3/4: 5 %)	

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

Tabell över biverkningar vid bröstcancer för Docetaxel Ebewe 75 mg/m^2 i kombination med doxorubicin

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektioner (G3/4: 7,8 %)		
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G4: 91,7 %) Anemi (G3/4: 9,4 %); Febril neutropeni; Trombocytopeni (G4: 0,8 %)		
Immunsystemet		Överkänslighets-reaktioner (G3/4: 1,2 %)	
Metabolism och nutrition		Anorexi	
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati(G3: 0,4 %)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0,4 %)	
Hjärtat		Hjärtsvikt Arytmi (inga svåra)	
Blodkärl			Hypotoni

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Magtarmkanalen	Illamående (G3/4: 5 %) Stomatit (G3/4: 7,8 %) Diarré (G3/4: 6,2 %) Kräkning (G3/4: 5 %) Förstoppning		
Hud och subkutan vävnad	Alopeci Nagelförändringar (svåra 0,4 %) Hudreaktioner (inga svåra)		
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni (svår 8,1 %) Vätskeretention (svår 1,2 %) Smärta	Reaktion på infusionsstället	
Undersökningar		G3/4 bilirubin stegring (< 2,5 %) G3/4 stegring av alkaliska fosfataser (< 2,5 %)	G3/4 ASAT stegring (< 1 %); G3/4 ALAT stegring (< 1 %)

Tabell över biverkningar vid icke småcellig lungcancer för Docetaxel Ebewe 75 mg/m^2 i kombination med cisplatin

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

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

Tabell över biverkningar vid bröstcancer för Docetaxel Ebewe 100 mg/m^2 i kombination med trastuzumab

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

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi; artralgi; smärta i extremiteterna; skelettsmärta; ryggsmärta	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni; perifert ödem; pyrexi; trötthet; slemhinneinflammation smärta; influensaliknande symtom; bröstsmärta; frossa	Letargi
Undersökningar	Viktökning	

Beskrivning av utvalda biverkningar vid bröstcancer för Docetaxel Ebewe 100 mg/m^2 i kombination med trastuzumab

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

Blodet och lymfsystemet
Mycket vanliga: hematologisk toxicitet var ökad hos patienter som behandlades med trastuzumab och docetaxel jämfört med docetaxel i monoterapi (32 % neutropeni grad 3/4 mot 22 %, vid användning av NCI-CTC-kriterier). Notera att detta troligen är en underskattning då docetaxel i monoterapi vid en dos på 100 mg/m^2 resulterar i neutropeni hos 97 % av patienterna, 76 % av grad 4, baserat nadir. Incidensen av febril neutropeni/neutropen sepsis var också ökad hos patienter behandlade med trastuzumab plus docetaxel (23 % mot 17 % för patienter behandlade med docetaxel i monoterapi).

Tabell över biverkningar vid bröstcancer för Docetaxel Ebewe 75 mg/m^2 i kombination med capecitabin

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

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
		Nagelfärgförändring Onykolys (G3/4: 1 %)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi (G3/4: 2 %) Artralgi (G3/4: 1 %)	Smärta i extremiteterna (G3/4: <1 %); Ryggsmärta (G3/4: 1 %)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni (G3/4: 3 %) Pyrexi (G3/4: 1 %) Trötthet/svaghet (G3/4: 5 %) Perifert ödem (G3/4: 1 %)	Letargi Smärta
Undersökningar		Viktminskning; G3/4 bilirubin stegring (9 %)

Tabell över biverkningar vid metastaserande kastrationsresistent prostatacancer för Docetaxel Ebewe 75 mg/m^2 i kombination med prednison eller prednisolon

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

Tabell över biverkningar vid adjuvant behandling med Docetaxel Ebewe 75 mg/m^2 i kombination med doxorubicin och cyklofosfamid hos patienter med nod-positiv (TAX316) och nod-negativ (GEICAM9805) bröstcancer – poolade data

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektion (G3/4: 2,4 %) Neutropen infektion (G3/4: 2,6 %)		
Blodet och lymfsystemet	Anemi (G3/4: 3 %) Neutropeni (G3/4: 59,2 %) Trombocytopeni (G3/4: 1,6 %) Febril neutropeni (G3/4: NA)		
Immunsystemet		Överkänslighets-reaktioner (G3/4: 0,6 %)	
Metabolism och nutrition	Anorexi (G3/4: 1,5 %)		
Centrala och perifera nervsystemet	Smakförändring (G3/4: 0,6 %); Perifer sensorisk neuropati (G3/4: < 0,1 %)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0 %);	Synkope (G3/4: 0 %) Neurotoxicitet (G3/4: 0 %); Somnolens (G3/4: 0 %)
Ögon	Konjunktivit (G3/4: < 0,1 %)	Ökat tårflöde (G3/4: < 0,1 %)	
Hjärtat		Arytmi (G3/4: 0,2 %);	
Blodkärl	Värmevallningar (G3/4: 0,5 %)	Hypotoni (G3/4: 0 %) Flebit (G3/4: 0 %)	Lymfödem (G3/4: 0 %)
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Hosta (G3/4: 0 %)	
Magtarmkanalen	Illamående (G3/4: 5 %) Stomatit (G3/4: 6 %) Kräkning (G3/4: 4,2 %) Diarré (G3/4: 3,4 %) Förstoppning (G3/4: 0,5 %)	Buksmärta (G3/4: 0,4 %)	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci (kvarstående: < 3 %); Hudåkommor (G3/4: 0,6 %); Nagelförändringar (G3/4: 0,4 %)		
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi (G3/4: 0,7 %) Artralgi (G3/4: 0,2 %)		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Amenorré (G3/4: NA)		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni (G3/4: 10,0 %) Feber (G3/4: NA) Perifert ödem (G3/4: 0,2 %)		

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Undersökningar		Viktökning (G3/4: 0 %); Viktminskning (G3/4: 0,2 %)	

Beskrivning av utvalda biverkningar för adjuvant behandling med Docetaxel Ebewe 75 mg/m^2 i kombination med doxorubicin och cyklofosfamid hos patienter med nod-positiv (TAX316) och nod-negativ (GEICAM9805) bröstcancer

Centrala och perifera nervsystemet
I studie TAX316 uppkom perifer sensorisk neuropati under behandlingsperioden och kvarstod under uppföljningsperioden hos 84 patienter (11,3 %) i TAC-armen och 15 patienter (2 %) i FAC-armen. Vid slutet av uppföljningsperioden (medianuppföljningstid på 8 år) observerades att perifer sensorisk neuropati fortfarande kvarstod hos 10 patienter (1,3 %) i TAC-armen och hos 2 patienter (0,3 %) i FAC-armen. I studien GEICAM 9805 uppkom perifer sensorisk neuropati under behandlingen och kvarstod under uppföljningsperioden hos 10 patienter (1,9 %) i TAC-armen och 4 patienter (0,8 %) i FAC-armen. Vid slutet av uppföljningsperioden (medianuppföljningstid på 10 år och 5 månader) observerades att perifer sensorisk neuropati fortfarande kvarstod hos 3 patienter (0,6 %) i TAC-armen och hos 1 patient (0,2 %) i FAC-armen.

Hjärtat
I studie TAX316 hade 26 patienter (3,5 %) i TAC-armen och 17 patienter (2,3 %) i FAC-armen utvecklat kronisk hjärtinsufficiens. Alla utom en patient i varje arm diagnostiserades med CHF mer än 30 dagar efter behandlingsperioden. Två patienter i TAC-armen och 4 patienter i FAC-armen avled på grund av hjärtsvikt.
I GEICAM 9805 studien, utvecklade 3 patienter (0,6%) i TAC-armen och 3 patienter (0,6%) i FAC-armen kronisk hjärtinsufficiens under uppföljningstiden.
Vid slutet av uppföljningsperioden (faktisk medianuppföljningstid på 10 år och 5 månader) hade inga patienter CHF i TAC-armen och 1 patient i TAC-armen hade avlidit på grund av dilaterad kardiomyopati och man observerade att CHF kvarstod hos 1 patient (0,2 %) i FAC-armen.

Hud och subkutan vävnad
I studie TAX316 observerades alopeci vid uppföljning efter avslutad kemoterapi hos 687 av 744 TAC-patienter (92, 3 %) och hos 645 av 736 FAC-patienter (87,6 %).
I slutet av uppföljningsperioden (faktisk median uppföljningstid på 8 år) observerades pågående alopeci hos 29 TAC-patienter (3,9 %) och 16 FAC-patienter (2,2 %).
I GEICAM 9805 studien hade alopeci som uppkommit under behandlingsperioden och kvarstod under uppföljningsperioden observerats för 49 patienter (9,2%) i TAC-armen och 35 patienter (6,7%) i FAC-armen. Alopecia relaterat till studieläkemedlet startade eller förvärrades under uppföljningsperioden på 42 patienter (7,9%) i TAC-armen och 30 patienter (5,8%) i FAC-armen. Vid slutet av uppföljningsperioden (medianuppföljningstid på 10 år och 5 månader) observerades att alopeci kvarstod hos 3 patienter (0,6 %) i TAC-armen och hos 1 patient (0,2 %) i FAC-armen.

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

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället
I studie TAX316 uppkom perifert ödem under behandlingsperioden och kvarstod under uppföljningsperioden efter avslutad kemoterapi. Det observerades hos 119 av 744 TAC-patienter (16,0 %) och hos 23 av 736 FAC-patienter (3,1 %). Vid slutet av uppföljningsperioden (den faktiska medianuppföljningstiden på 8 år) var perifert ödem kvarstående hos 19 TAC-patienter (2,6 %) och hos 4 FAC-patienter (0,5 %). I studie TAX316 uppkom lymfödem under behandlingsperioden och kvarstod under uppföljningsperioden efter avslutad kemoterapi hos 11 av 744 TAC-patienter (1,5 %) och hos 1 av 736 FAC-patienter (0,1 %). Vid slutet av uppföljningsperioden (den faktiska medianuppföljningstiden på 8 år) observerades lymfödem vara kvarstående hos 6 TAC patienter (0,8 %) och 1 FAC patient (0,1 %). I studien TAX316 uppstod asteni under behandlingsperioden och kvarstod i uppföljningsperioden efter avslutad kemoterapi hos 236 av 744 TAC-patienter (31,7 %) och 180 av 736 FAC-patienter (24,5 %). Vid slutet av uppföljningsperioden (den faktiska median uppföljningstiden på 8 år) observerades asteni vara kvarstående hos 29 TAC-patienter (3,9 %) och 16 FAC-patienter (2,2 %).

I studie GEICAM 9805 uppkom perifert ödem under behandlingsperioden och kvarstod under uppföljningsperioden hos 4 patienter (0,8 %) i TAC-armen och hos 2 patienter (0,4 %) i FAC-armen. Vid slutet av uppföljningsperioden (medianuppföljningstid på 10 år och 5 månader) hade inga patienter (0 %) i TAC-armen perifert ödem och det observerades vara kvarstående hos 1 patient (0,2 %) i FAC-armen. Lymfödem som uppkom under behandlingsperioden kvarstod under uppföljningsperioden hos 5 patienter (0,9 %) i TAC-armen och 2 patienter (0,4 %) i FAC-armen. Vid slutet av uppföljningsperioden observerades att lymfödem kvarstod hos 4 patienter (0,8 %) i TAC-armen och hos 1 patient (0,2 %) i FAC-armen. Asteni som uppkom under behandlingsperioden och kvarstod under uppföljningsperioden observerades hos 12 patienter (2,3 %) i TAC-armen och 4 patienter (0,8 %) i FAC-armen. Vid slutet av uppföljningsperioden observerades asteni vara kvarstående hos 2 patienter (0,4 %) i TAC-armen och hos 2 patienter (0,4 %) i FAC-armen.

Akut leukemi/Myelodysplastiskt syndrom
Efter 10 års uppföljning i studie TAX316 hade akut leukemi rapporterats hos 3 av 744 TAC-patienter (0,4 %) och hos 1 av 736 FAC-patienter (0,1 %). En TAC-patient (0,1 %) och 1 FAC-patient (0,1 %) avled på grund av AML under uppföljningsperioden (medianuppföljningstid 8 år). Myelodysplastiskt syndrom rapporterades hos 2 av 744 TAC-patienter (0,3 %) och hos 1 av 736 FAC-patienter (0,1 %). Efter 10 års uppföljning i GEICAM 9805-studien, utvecklades akut leukemi hos 1 av 532 (0,2%) patienter i TAC-armen. Inga fall rapporterades hos patienter i FAC-armen. Inga patienter diagnosticerades med myelodysplastiskt syndrom i någon av behandlingsgrupperna.

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

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

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

Tabell över biverkningar vid adenocarcinom i magsäcken för Docetaxel Ebewe 75 mg/m^2 i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil

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

Beskrivning av utvalda biverkningar vid adenocarcinom i magsäcken för Docetaxel Ebewe 75 mg/m^2 i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil

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

Tabell över biverkningar vid huvud-halscancer för Docetaxel Ebewe 75 mg/m^2 i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil

- Induktionsbehandling med cytostatika följt av radioterapi (TAX 323)

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

- Induktionsbehandling med cytostatika följt av kemoradioterapi (TAX 324)

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

Erfarenheter efter marknadsföring

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)
Sekundära primära maligniteter (ingen känd frekvens), inklusive non-Hodgkins-lymfom, har rapporterats i samband med docetaxel vid användning i kombination med andra cancerbehandlingar som är kända för att vara associerade med sekundära primära maligniteter. Akut myeloid leukemi och

myelodysplastiskt syndrom har rapporterats (frekvens mindre vanlig) i pivotala kliniska studier i bröstcancer med TAC-regim.

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

Immunsystemet:
Fall av anafylaktisk chock, i vissa fall dödlig, har rapporterats.
Överkänslighetsreaktioner (ingen känd frekvens) har rapporterats med docetaxel hos patienter som tidigare upplevde överkänslighetsreaktioner mot paklitaxel.

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

Ögon
Mycket sällsynta fall av övergående synrubbningar (blixt, blinkljus, skotom) har rapporterats, vanligtvis uppträdande under infusion av läkemedlet och i samband med överkänslighetsreaktioner. Dessa synrubbningar var reversibla vid avbrytande av infusionen.Sällsynta fall av ökat tårflöde med eller utan konjunktivit har rapporterats, liksom fall av tårkanalstenos, vilket lett till besvär med alltför stora tårmängder. Fall av cystisktmakulaödem (CMO) har rapporterats hos patienter som behandlats med docetaxel.

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

Hjärtat:
Sällsynta fall av myokardinfarkt har rapporterats.
Ventrikulär arytmi inklusive ventrikulär takykardi (ingen känd frekvens), ibland dödlig, har rapporterats hos patienter som behandlats med docetaxel i kombinationsbehandling med doxorubicin, 5-fluorouracil och/eller cyklofosfamid.

Blodkärl
Venösa tromboemboliska händelser har rapporterats i sällsynta fall.

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

Magtarmkanalen
Sällsynta fall av enterokolit, inkluderande kolit, ischemisk kolit och neutropen enterokolit har rapporterats med potentiellt dödlig utgång som följd (ingen känd frekvens).
Sällsynta fall av dehydrering har rapporterats till följd av gastrointestinala besvär såsom enterokolit och gastrointestinal perforation.
Sällsynta fall av tarmvred och intestinal obstruktion har rapporterats.

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

Hud och subkutan vävnad
Fall av kutan lupus erythematosus, bullösa utslag som erythema multiforme och allvarliga hudbiverkningar såsom Stevens-Johnsons syndrom (SJS), Toxisk Epidermal Nekrolys (TEN) och Akut Generaliserad Exantematös Pustulos (AGEP) har rapporterats vid behandling med docetaxel.

I vissa fall kan andra bidragande faktorer ha medverkat till utvecklingen av detta. Sklerodermiliknande förändringar som ofta föregås av perifera lymfödem har rapporterats vid behandling med docetaxel. Fall av permanent alopeci (ingen känd frekvens) har rapporterats.

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

Allmänna symtom och/eller symptom vid administreringsstället:
Återuppträdande av lokal reaktion s k «radiation recall phenomenon» har rapporterats i sällsynta fall. Infusionsreaktion (hudreaktion vid tidigare extravasationsställe efter infusion av docetaxel på nytt administreringsställe) kan vid administrering av docetaxel återkomma vid ställen för tidigare reaktion eller extravasation (frekvens ej känd).
Vätskeretentionen har inte åtföljts av akuta episoder av oliguri eller hypotoni. Dehydrering och lungödem har rapporterats i sällsynta fall.

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

Muskuloskeletala störningar
Myosit har rapporterats med docetaxel (ingen känd frekvens).

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel och immunmodulerande medel, antineoplastiska medel, växtalkaloider och andra naturprodukter, taxaner. ATC-kod: L01CD02

Verkningsmekanism
Docetaxel är ett anticancer-medel som verkar genom att underlätta sammansättningen av tubulin till stabila mikrotubuli samt genom att hämma depolymerisationen, vilket leder till en uttalad minskning av fritt tubulin. Bindningen av docetaxel till mikrotubuli ändrar inte antalet protofilament i mikrotubuli.

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

Bröstcancer
Docetaxel i kombination med doxorubicin och cyklofosfamid, adjuvant behandling

Patienter med operabel nodpositiv bröstcancer (TAX 316)

Data från en öppen randomiserad multicenterstudie stödjer användning av docetaxel för adjuvant behandling av patienter med operabel nodpositiv bröstcancer och KPS ≥ 80 %, mellan 18 och 70 år. Efter stratifiering i enlighet med antalet positiva lymfnoder (1-3, 4+), randomiserades 1491 patienter att behandlas med antingen docetaxel 75 mg/m^2 administrerat 1 timme efter doxorubicin 50 mg/m^2 och cyklofosfamid 500 mg/m^2 (TAC-armen) eller doxorubicin 50 mg/m^2 följt av fluorouracil 500 mg/m^2 och cyklofosfamid 500 mg/m^2 (FAC-armen). Båda behandlingarna administrerades var tredje vecka i 6 cykler. Docetaxel administrerades som en 1-timmes infusion, övriga läkemedel gavs som intravenös bolusdos dag ett. G-CSF administrerades som en sekundär profylax till patienter som fick svår neutropeni (febril neutropeni, förlängd neutropeni eller infektion). Patienter i TAC-armen behandlades med antibiotika profylaktiskt, 500 mg ciprofloxacin peroralt två gånger dagligen i 10 dagar med start dag 5 i varje cykel eller motsvarande. I båda armarna, efter den sista cykeln i kemoterapin, behandlades patienter som hade positiva östrogen- och/eller progesteronreceptorer med 20 mg tamoxifen dagligen i upp till 5 år. Adjuvant strålningsterapi förskrevs i enlighet med de gällande riktlinjer hos deltagande institutioner. Strålningsterapi förskrevs till 69% av patienterna som behandlades med TAC och till 72% av patienterna som behandlades med FAC. Två interimsanalyser och en final analys gjordes. Den första interimsanalysen var planerad 3 år efter det datum då halva studiepopulationen var rekryterad. Den andra interimsanalysen gjordes efter att totalt 400 fall av sjukdomsfri överlevnad (DFS) hade registrerats vilket gav en median uppföljningstid på 55 månader. Den finala analysen gjordes när alla patienter nått sitt 10-årsuppföljningsbesök (såvida de inte haft någon DFS-händelse eller hade följts upp tidigare). Sjukdomsfri överlevnad (DFS) var den primära effektendpointen och total överlevnad (OS) var den sekundära effektendpointen.

En final analys utfördes med en aktuell median uppföljningstid på 96 månader.
En signifikant längre sjukdomsfri överlevnad demonstrerades för TAC-armen jämfört med FAC-armen. Incidensen av återfall vid 10 år var reducerad hos patienter som behandlades med TAC jämfört med de patienter som behandlades med FAC (39% mot 345%) d v s en absolut riskreduktion med 6% (p = 0,0043). Total överlevnad vid 10 år var också signifikant ökad med TAC jämfört med FAC (76% mot 69%) d v s en absolut reduktion för risk att dö med 7% (p = 0,002). Eftersom fördelen som observerats hos patienter med 4+noder inte var statistiskt signifikant vad gäller sjukdomsfri överlevnad (DFS) och total överlevnad (OS) är det positiva nytta/risk-förhållandet för TAC-behandlade patienter med 4+ noder inte fullt påvisat vid den finala analysen.

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

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

		Sjukdomsfri överlevnad			Total överlevnad		
Patientunder-grupp	**Antal patienter**	**Hazard ratio***	**95 % CI**	**p=**	**Hazard ratio***	**95 % CI**	**p=**
Antal positiva noder							
Total	745	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020
1-3	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,12	0,2746

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

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

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

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

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

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

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

91,3% i TAC-armen och 89% i FAC-armen vid tidpunkterna för 10-års uppföljning.

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

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

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

Patientundergrupp	**Antal patienter i TAC-gruppen**	**Sjukdomsfri överlevnad**	
		Hazard ratio*	**95 % CI**
Totalt	539	0,68	0,49-0,93
Ålderskategori 1			
<50 år	260	0,67	0,43-1,05
≥50 år	279	0,67	0,43-1,05
Ålderskategori 2			
<35 år	42	0,31	0,11-0,89
≥35 år	497	0,73	0,52-1,01
Hormonreceptor-status			
Negativ	195	0,7	0,45-1,1
Positiv	344	0,62	0,4-0,97
Tumörstorlek			
≤2 cm	285	0,69	0,43-1,1
>2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Histologisk grad			
Grad 1 (inkluderar icke-bedömd grad)	64	0,79	0,24-2,6
Grad 2	216	0,77	0,46-1,3
Grad 3	259	0,59	0,39-0,9
Menopausal status			
Premenopausal	285	0,64	0,40-1
Postmenopausal	254	0,72	0,47-1,12

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

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

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

TAC = docetaxel, doxorubicin och cyklofosfamid
FAC = 5-fluorouracil, doxorubicin och cyklofosfamid
CI = konfidensintervall; ER = östrogenreceptor
PR = progesteronreceptor

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

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

Docetaxel som monoterapi
Två randomiserade jämförande fas III studier har genomförts på patienter med metastaserad bröstcancer med terapisvikt på behandling baserad på alkylerande medel (326 patienter) eller antracyklin (392 patienter). Rekommenderad dos och behandlingsregim (100 mg/m^2 docetaxel var tredje vecka) användes.
Hos patienter med terapisvikt på efter behandling baserad på alkylerande medel jämfördes docetaxel med doxorubicin (75 mg/m^2 var tredje vecka). Utan att påverka överlevnadstid (15 månader för docetaxel jämfört med 14 månader för doxorubicin, p = 0,38) eller tid till progression (27 veckor för docetaxel jämfört med 23 veckor för doxorubicin, p = 0,54), var responsfrekvens högre (52 % jämfört med 37 %, p = 0,01) och tid till respons kortare (12 veckor jämfört med 23 veckor, p = 0,007) för docetaxel. Tre docetaxel-patienter (2 %) avbröt behandlingen på grund av vätskeretention, medan 15 doxorubicin-patienter (9 %) avbröt behandlingen på grund av hjärttoxicitet (tre fall av dödlig kronisk hjärtinsufficiens).
Hos patienter med terapisvikt på efter behandling baserad på antracyklin jämfördes docetaxel med kombinationen mitomycin C och vinblastin (12 mg/m^2 var sjätte vecka respektive 6 mg/m^2 var tredje vecka). Behandling med docetaxel gav en högre responsfrekvens (33 % jämfört med 12 %, p< 0,0001), en förlängd tid till progression (19 veckor jämfört med 11 veckor, p = 0,0004) och en förlängd överlevnadstid (11 månader jämfört med 9 månader, p = 0,01).
Under dessa två fas III studier var docetaxels säkerhetsprofil i överensstämmelse med den som sågs i fas II studierna (se avsnitt 4.8).
En öppen randomiserad multicenterstudie fas III har genomförts med docetaxel som monoterapi jämfört mot paklitaxel för behandling av avancerad bröstcancer hos patienter vars tidigare cytostatikabehandling bör ha inkluderat ett antracyklinpreparat. Totalt 449 patienter randomiserades till att få antingen docetaxel som monoterapi 100 mg/m^2 som en 1-timmes infusion eller paklitaxel 175 mg/m^2 som en 3-timmars infusion. Båda behandlingsregimerna administrerades var tredje vecka.
Utan att påverka primär ”endpoint” eller ”overall response rate” (32 % jämfört med 25 %, p = 0,10), förlängde docetaxel mediantiden till progression (24,6 veckor jämfört med 15,6 veckor, p< 0,01) och median överlevnad (15,3 månader jämfört med 12,7 månader, p = 0,03).
Fler grad 3/4 biverkningar observerades för docetaxel som monoterapi (55,4 %) jämfört med paklitaxel (23,0 %).

Docetaxel i kombination med doxorubicin
En stor randomiserad fas III-studie, inkluderande 429 tidigare obehandlade patienter med metastaserande sjukdom, har genomförts med doxorubicin (50 mg/m^2) i kombination med docetaxel (75 mg/m^2) (AT-arm) jämfört med doxorubicin (60 mg/m^2) i kombination med cyklofosfamid (600 mg/m^2) (AC-arm). Båda behandlingarna gavs dag 1 var tredje vecka.

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

I denna studie visade AT-armen en högre incidens av uttalad neutropeni (90% mot 68,6%), febril neutropeni (33,3% mot 10%), infektion (8% mot 2,4%) diarré (7,5% mot 1,4%), asteni (8,5% mot 2,4%) och smärta (2,8% mot 0%) jämfört med AC-armen. Å andra sidan visade AC-armen en högre incidens av uttalad anemi (15,8% mot 8,5%) än AT-armen samt en högre incidens av allvarlig hjärttoxicitet: hjärtsvikt (3,8% mot 2,8%), absolut LVEF sänkning ≥ 20% (13,1% mot 6,1%), absolut LVEF sänkning ≥ 30% (6,2% mot 1,1%). Behandlingsrelaterad död inträffade i AT-armen för 1 patient (hjärtsvikt) och i AC-armen dog 4 patienter (1 patient till följd av septisk chock och 3 till följd av hjärtsvikt).

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

Docetaxel i kombination med trastuzumab
Docetaxel i kombination med trastuzumab har studerats för behandling av patienter med metastaserad bröstcancer vilkas tumörer överuttrycker HER2 och som tidigare inte fått kemoterapi mot metastaserad sjukdom. 186 patienter randomiserades för behandling med docetaxel (100 mg/m^2) med eller utan trastuzumab; 60% av patienterna behandlades innan med antracyklinbaserad adjuvant kemoterapi. Docetaxel plus trastuzumab var effektivt hos patienterna oavsett om de hade erhållit adjuvant antracyklinbehandling eller ej. Den huvudsakliga testmetoden för att bestämma HER2-positivitet i den pivotala studien var immunohistokemi (IHC). En minoritet av patienterna testades med fluoroscence *in-situ* hybridisering (FISH). I den här studien hade 87% av patienterna en sjukdom som var IHC3+ och 95% av de inkluderade patienterna som var IHC3+ och/eller FISH-positiva. Resultat på effekt sammanfattas i följande tabell:

Parameter	Docetaxel plus trastuzumab[1] n = 92	Docetaxel[1] n = 94
Svarsfrekvens (95 % CI)	61 % (50-71)	34 % (25-45)
Median varaktighet av respons (månader) (95 % CI)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
Median-TTP (månader) (95 % CI)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Medianöverlevnad (månader) (95 % CI)	30,5[2] (26,8-ne)	22,1[2] (17,6-28,9)

TTP = tid till progression, ”ne” indikerar att ett värde ej kunnat beräknas eller uppnås.
[1]Komplett analysset (intent-to-treat)
[2]Beräknad medianöverlevnad.

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

<u>Icke-småcellig lungcancer</u>
Patienter som tidigare behandlats med cytostatika med eller utan strålbehandling
I en fas III-studie på tidigare behandlade patienter var tid till progress (12,3 veckor jämfört med 7 veckor) och totalöverlevnad signifikant längre för docetaxel 75 mg/m^2 jämfört med bästa understödjande behandling. Överlevnadstid efter 1 år var också signifikant längre i docetaxelgruppen (40 %) jämfört med bästa understödjande behandling (16 %). Det förekom mindre användning av morfinanalgetika (p< 0,01), icke-morfinanalgetika (p< 0,01), annan sjukdomsrelaterad medicinering (p = 0,06) och strålbehandling (p< 0,01) hos patienter som behandlats med docetaxel 75 mg/m² jämfört med de som erhållit bästa understödjande behandling.
Overall response rate var 6,8 % hos evaluerbara patienter och median för responsduration var 26,1 veckor.

Docetaxel i kombination med platinamedel hos patienter som tidigare inte behandlats med kemoterapi
I en fas III-studie randomiserades 1218 patienter med icke resektabel stadium IIIB eller IV icke-småcellig lungcancer, med KPS 70 % eller högre och som ej behandlats med cytostatika för denna sjukdom, till antingen docetaxel (T) 75 mg/m^2 som en en-timmes infusion omedelbart följt av cisplatin (Cis) 75 mg/m^2 under 30-60 minuter var tredje vecka (TCis), docetaxel 75 mg/m^2 som en entimmes infusion i kombination med karboplatin (AUC 6 mg/ml.min) under 30-60 minuter var tredje vecka eller vinorelbin (V) 25 mg/m^2 administrerat under 6-10 minuter dag 1, 8, 15, 22 följt av cisplatin 100 mg/m^2 administrerat dag 1 upprepat var fjärde vecka (VCis).

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

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

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

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

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

Prostatacancer
Säkerheten och effekten av docetaxel i kombination med prednison eller prednisolon hos patienter med hormonrefraktär metastaserande prostatacancer utvärderades i en randomiserad multicenter fas III studie. Totalt 1006 patienter med KPS≥60 randomiserades till följande behandlingsgrupper:

- Docetaxel 75 mg/m^2 var tredje vecka i 10 cykler.
- Docetaxel 30 mg/m^2 varje vecka under de 5 första veckorna i en 6 veckors-cykel i 5 cykler.
- Mitoxantron 12 mg/m^2 var tredje vecka i 10 cykler.

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

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

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

† Log rank test (stratifierad)
**Tröskel för statistisk signifikans = 0,0175*
***PSA: prostataspecifikt antigen*

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

Inga statistiska skillnader observerades mellan behandlingsgrupperna med avseende på livskvalitet.

Magsäckscancer av adenocarcinomtyp
En multicenter, öppen, randomiserad studie genomfördes för att utvärdera säkerheten och effektiviteten av docetaxel för behandling av patienter med metastaserande adenocarcinom i ventrikeln, inklusive adenocarcinom i den gastroesofagala övergången, vilken inte behandlats med cytostatika för metastaserande sjukdom tidigare. Totalt behandlades 445 patienter med KPS > 70 med antingen docetaxel (T) (75 mg/m^2 dag 1) i kombination med cisplatin (C) (75 mg/m^2 dag 1) och 5-fluorouracil (F) (750 mg/m^2 per dag under 5 dagar) eller cisplatin (C) (100 mg/m^2 dag 1) och 5-fluorouracil (F) (1000 mg/m^2 per dag under 5 dagar). Behandlingscykelns längd var 3 veckor för TCF armen och 4 veckor för CF armen. Medianantalet cykler som administrerades per patient var 6 (med en spridning på 1-16) för TCF armen jämfört med 4 (med en spridning på 1-12) för CF armen. Tid till progression (TTP) var primär end-point. Risken för progression reducerades med 32,1% och associerades med en signifikant längre TTP (p = 0,0004) med fördel för TCF armen. Totalöverlevnaden var också signifikant längre (p = 0,0201) med fördel för TCF armen med en minskning av mortalitetsrisken med 22,7%. Effekt resultaten summeras i tabellen nedan:

Effekt av docetaxel vid behandling av patienter med magsäckscancer av adenocarcinomtyp

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

* Icke-stratifierat logrank-test

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

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

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

Huvud- och halscancer

- Induktionsbehandling med cytostatika följt av radioterapi (TAX323)

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

Lokalregionala behandlingar med strålning gavs antingen med konventionellt fraktioneringsmönster (1,8-2,0 Gy en gång dagligen, 5 dagar i veckan i en total dos av 66 till 70 Gy), eller i en accelererad/hyperfraktionerad strålningsregim (två gånger dagligen, med ett minimalt interfraktions intervall på 6 timmar, 5 dagar i veckan). Totalt 70 Gy rekommenderades i accelererade regimer och 74 Gy för hyperfraktionerade behandlingsscheman. Kirurgiskt avlägsnande var tillåtet efter cytostatika, före eller efter radioterapi.

Patienter i TPF behandlingsarmen erhöll antibiotika som profylax med 500 mg ciprofloxacin givet peroralt två gånger dagligen i 10 dagar med början på dag 5 av varje cykel, eller motsvarande. Den primära endpointen, progressionsfri överlevnad (PFS), var signifikant längre i TPF behandlingsarmen jämfört med PF behandlingsarmen, p = 0,0042 (median PFS: 11,4 jämfört med 8,3 månader) med en total median uppföljningstid på 33,7 månader. Median total överlevnad var också signifikant längre i TPF behandlingsarmen jämfört med PF behandlingsarmen (median OS: 18,6 jämfört med 14,5 månader) med en 28% riskreduktion av mortalitet, p = 0,0128. Resultat på effekt presenteras i tabell nedan:

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

Endpoint	**Docetaxel + Cis+5-FU** **n = 177**	**Cis+5-FU** **n = 181**
Median progressionsfri överlevnad (månader) (95 % CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Justerad Hazard ratio (95 % CI) *p-värde	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Median överlevnad (månader) (95 % CI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Hazard ratio (95 % CI) ** p-värde	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
Bästa totalt svar på kemoterapi (%) (95 % CI)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
*** p-värde	0,006	
Bästa totalt svar på studiebehandling [kemoterapi +/- radioterapi] (%) (95 % CI)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
*** p-värde	0,006	
Median varaktighet på respons av kemoterapi ± radioterapi (månader) (95 % CI)	n = 128 15,7 (13,4-24.6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
Hazard ratio (95 % CI) ** p-värde	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

Hazardratio mindre än 1 innebär fördel för docetaxel +cisplatin+5-FU
*Cox-modell (justering för primärtumörställe, kliniskt stadium T och N samt PSWHO)
**Log-ranktest
***Chitvå-test

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

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

- Induktionsbehandling med cytostatika följt av kemoradioterapi (TAX324)

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

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

Endpoint	**Docetaxel + Cis+5-FU** n = 225	**Cis+5-FU** n = 246
Median total överlevnad (månader) (95 % CI)	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
Hazard ratio (95 % CI) *p-värde	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Median PFS (månader) (95 % CI)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6-20,2)
Hazard ratio (95 % CI) **p-värde	0,71 (0,56-0,90) 0,004	
Bästa totalt svar (CR + PR) på kemoterapi (%)	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)

(95 % CI) ***p-värde	0,070	
Bästa totalt svar (CR + PR) på studiebehandling [kemoterapi +/- radioterapi] (%) (95 % CI)	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
***p-värde	0,209	

Hazard ratio mindre än 1 innebär fördel docetaxel + cisplatin + fluorouracil
* ojusterat log-ranktest
** ojusterat log-ranktest, inte justerat för multipla jämförelser
*** Chitvå-test, inte justerat för multipla jämförelser
NA = ej relevant

Pediatrisk population
Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för docetaxel för alla grupper av den pediatriska populationen för bröstcancer, icke-småcellig lungcancer, prostatacancer, magsäckscancer och huvud-halscancer som inte inkluderar typ II och III lågt differentierad nasofaryngeal cancer (information om pediatrisk användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption
Docetaxels farmakokinetik har utvärderats i fas-I-studier på cancerpatienter efter tillförsel av 20-115 mg/m^2. Den farmakokinetiska profilen för docetaxel är oberoende av dos och kan beskrivas med en farmakokinetisk tre-kompartment modell med halveringstider för α, β och γ-fasen på 4 minuter, 36 minuter respektive 11,1 timmar. Den sena fasen beror delvis på en relativt långsam återdistribution av docetaxel från perifera kompartment.

Distribution
Efter administrering av en dos av 100 mg/m^2 under en en-timmes infusion erhölls en maximal plasmakoncentration av 3,7 µg/ml med ett motsvarande AUC-värde på 4,6 h.µg/ml. Medelvärden för totalkroppsclearance och för distributionsvolym vid steady state var 21 liter/timme/m^2 respektive 113 liter. Variabiliteten mellan patienter avseende totalkroppsclearance var ca 50%. Docetaxels proteinbindningsgrad är mer än 95%.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Prednison
Ingen effekt av prednison har observerats på docetaxels farmakokinetik.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Karcinogeniciteten hos docetaxel har inte studerats.

Docetaxel har visat sig vara genotoxisk genom en aneugen mekanism *in vitro* i mikrokärntest och i kromosomaberrationstest i CHOK1- celler och *in vivo* i mikrokärntest på mus men uppvisar inte mutagenicitet i Ames test eller i CHO/HGPRT genmutationsassay. Resultaten överensstämmer med den farmakologiska aktiviteten hos docetaxel.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Citronsyra (vattenfri)
Makrogol 300
Polysorbat 80
Etanol 96 %

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

2 år.

Hållbarhet efter öppnandet:
28 dagar.

Förvaringsanvisningar efter öppnandet:
Förvaras vid högst 25 ºC.

Hållbarhet efter spädning:
Docetaxel infusionslösning är en övermättad lösning och kan därför kristalliseras/fälla ut över tid. Infusionslösningen ska inspekteras noga visuellt före användning så att det inte förekommer någon fällning. Om infusionslösningen inte är klar eller det verkar förekomma fällning måste den kasseras.

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har visats för 4 timmar vid 2-8 °C med ljusskydd samt under 25 °C utan ljusskydd i glukos 5 % samt natriumklorid 0,9 % (0,30 mg/ml och 0,74 mg/ml).

Från ett mikrobiologiskt perspektiv ska lösningen användas omedelbart. Om läkemedlet ej används direkt är förvaringstid och förvaringsbetingelser användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 ºC.
Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

För förvaringsanvisning för utspädd produkt, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av klart typ 1-glas med gummipropp och aluminiumlock, med eller utan plastskydd (Onco-Safe eller skyddsfolie). ”Onco-Safe” och skyddsfolie är inte i kontakt med läkemedlet och ger ökad säkerhet för apoteks- och sjukvårdspersonal under transport.

Docetaxel Ebewe tillhandahålls i singelförpackningar som innehåller 1 injektionsflaska (20 mg/2 ml, 80 mg/8 ml, 160 mg/16 ml).

Docetaxel Ebewe tillhandahålls i multipelförpackningar som innehåller 5 eller 10 injektionsflaskor (20 mg/2 ml, 80 mg/8 ml, 160 mg/16 ml).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Docetaxel infusionslösning är övermättad och kan därför kristalliseras/fälla ut över tid. Infusionslösning beredd med hjälp av Docetaxel Ebewe koncentrat till infusionsvätska, lösning ska inspekteras noga visuellt före användning så att det inte förekommer någon fällning. Om infusionslösningen inte är klar eller det verkar förekomma fällning måste den kasseras.

Från ett mikrobiologiskt perspektiv ska lösningen användas omedelbart.

<u>Inspektion före användning</u>
Docetaxel Ebewe koncentrat till infusionsvätska, lösning ska inspekteras visuellt före spädning så att det inte förekommer några partiklar eller missfärgningar. Om koncentratet inte är klart eller det verkar förekomma fällning måste det kasseras.

Beredning av infusionslösning
Koncentratet måste spädas före användning.
Infusionslösning måste beredas med antingen 0,9 % natriumkloridlösning eller 5 % glukoslösning och administreras som intravenös infusion.

Om injektionsflaskorna förvaras i kylskåp ska erforderligt antal injektionsflaskor Docetaxel Ebewe koncentrat till infusionsvätska, lösning få stå i rumstemperatur (under 25 °C) tills lösningen nått rumstemperatur.

Den önskade volymen kan dras upp direkt från injektionsflaskan.
Mer än en injektionsflaska kan behövas för att få den önskade dosen för en patient. Baserat på den önskade dosen för en patient uttryckt i mg dras motsvarande volym av 10 mg/ml docetaxel upp med aseptisk teknik från lämpligt antal injektionsflaskor med en graderad spruta med nål. För exempelvis en dos om 140 mg krävs 14 ml docetaxel koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Erforderlig volym Docetaxel Ebewe koncentrat till infusionsvätska, lösning måste injiceras med en enda injektion (en omgång) i en 250 ml infusionspåse eller -flaska innehållande antingen 0,9 % natriumkloridlösning eller 5 % glukoslösning för infusion.

Om större dos än 200 mg docetaxel behövs, använd större volym av infusionsvätska så att koncentrationen docetaxel ej överstiger 0,74 mg/ml.

Blanda innehållet i infusionspåsen eller infusionsflaskan manuellt genom att försiktigt och kontrollerat vända och rotera den och undvik att det bildas skum. Påsen eller flaskan får inte skakas kraftigt under beredning och transport till patienten för administrering.

Docetaxel infusionslösning är stabil i upp till 4 timmar efter beredning och ska användas inom dessa 4 timmar, inklusive förvaring och infusionstiden på en timme till patienten. Infusionen ska administreras aseptiskt vid rumstemperatur (under 25 °C) och med normala ljusbetingelser.

Infusionslösningen som beretts med hjälp av Docetaxel Ebewe koncentrat till infusionsvätska, lösning ska inspekteras noga visuellt före användning så att det inte förekommer någon fällning. Om infusionslösningen inte är klar eller verkar innehålla fällning måste den kasseras.
Från ett mikrobiologiskt perspektiv ska lösningen användas omedelbart.

Det rekommenderas inte att Docetaxel Ebewe koncentrat kommer i kontakt med utrustning av PVC-plast. För att minimera patientexponering för DEHP (di-2-ethylhexylfthalat) som kan lösas ut från infusionspåsar och infusionsset av PVC ska den färdiga Docetaxel Ebewe infusionslösningen förvaras i flaskor eller påsar (polypropen eller polyolefin) och administreras via polyetenbelagda administreringsset.

För att minimera risken för fällning i infusionslösningen rekommenderas att påsar används. Glasflaskor rekommenderas inte.

pH och osmolaritet hos beredd lösning
0,3 mg/ml i glukos 5 %: pH ≈ 3,6; 517 mOsm/kg
0,74 mg/ml i NaCl 0,9 %: pH ≈ 3,3 – 3,6; 849 mOsm/kg

Riktlinjer för säker hantering av cytotoxiska läkemedel
Cytotoxiska beredningar ska ej hanteras av gravid personal. Utbildad personal ska späda läkemedlet. Detta ska ske i avsedd lokal. Arbetsytan bör vara täckt med absorberande engångspapper med plastklädnad på undersidan.
Adekvata skyddshandskar, skyddsmask, och skyddskläder ska användas. Försiktighet ska iakttas för att undvika att läkemedlet kommer i kontakt med hud och slemhinnor. Vid kontakt ska området noga tvättas med tvål och vatten. Vid kontakt med ögonen ska ögonen snabbt sköljas med rikliga mängder vatten.

Använd Luer-lock fattning på alla sprutor och set. Stor håldiameter på nålarna är rekommenderat för att minimera trycket och eventuell bildning av aerosol. Det senare kan också undvikas genom att använda tryckutjämnande nål.

Allt oanvänt läkemedel ska destrueras. Adekvat försiktighet ska tas vid hantering av avfall från beredning av Docetaxel Ebewe. Allt oanvänt läkemedel och material som varit i kontakt med läkemedlet ska placeras i högrisksavfallspåsar. Vassa föremål (nålar, injektionsspruta, injektionsflaskor, etc) ska placeras i lämplig hård behållare. Personal som hanterar avfall ska vara informerade om risker med avfallet. Allt oanvänt läkemedel och material som kommit i kontakt med läkemedlet ska destrueras i enlighet med gällande rutiner för cytostatika.
All oanvänd utspädd lösning ska spolas direkt i avloppet med stora mängder vatten.

Läkemedlet kan användas till flergångsbruk, se avsnitt 6.3.

Administrering
Docetaxel Ebewe är endast för intravenös användning

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG
Mondseestrasse 11
4866 Unterach
Österrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

28094

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2010-02-19
Datum för den senaste förnyelsen: 2014-09-23

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-11-28