

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Docetaxel Nordic 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml koncentrat innehåller 20 mg docetaxel.

En injektionsflaska med 1 ml koncentrat innehåller 20 mg docetaxel.

En injektionsflaska med 4 ml koncentrat innehåller 80 mg docetaxel.

En injektionsflaska med 8 ml koncentrat innehåller 160 mg docetaxel.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje 1 ml injektionsflaska av koncentratet innehåller 0,5 ml vattenfri etanol (395 mg).

Varje 4 ml injektionsflaska av koncentratet innehåller 2 ml vattenfri etanol (1580 mg).

Varje 8 ml injektionsflaska av koncentratet innehåller 4 ml vattenfri etanol (3160 mg).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Koncentratet är en gul till gulbrun, klar, oljeaktig lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Bröstcancer

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

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

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

Docetaxel i kombination med capecitabin är avsett 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 är avsett för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer, efter behandlingssvikt på tidigare kemoterapi.

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

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

Magsäckscancer av adenocarcinomtyp

Docetaxel i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil är avsett 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 i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil är avsett 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 peroralt dexametason 12 timmar, 3 timmar och 1 timme före infusionen av docetaxel (se avsnitt 4.4).

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

Docetaxel ges som infusion under en timme var tredje vecka.

Bröstcancer

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

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

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

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

Icke-småcellig lungcancer

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

Prostatacancer

Metastaserande kastrationsresistent prostatacancer

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

Metastaserande hormonkänslig prostatacancer

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

Magsäckscancer av adenocarcinomtyp

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

Huvud- och halscancer

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

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

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

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

Dosjustering under behandling

Allmänt

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

Reducerad dos ska ges till patienter som får febril neutropeni, neutrofila granulocyter $< 0,5 \times 10^9/l$ i mer än en vecka, svåra eller kumulativa hudreaktioner eller svår perifer neutropati under docetaxelbehandling. Dosen ska då reduceras från 100 mg/m² till 75 mg/m² och/eller från 75 till 60 mg/m². Om patienten fortsätter att visa dessa reaktioner vid 60 mg/m² ska behandlingen avbrytas.

Adjuvant behandling för bröstcancer

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

I kombination med cisplatin

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

I kombination med capecitabin

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

För dosändringar av trastuzumab, se produktresumén för trastuzumab.

I kombination med cisplatin och 5-fluorouracil

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

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

Toxicitet	Dosjustering
Diarré grad 3	Första episoden: reducera 5-FU med 20%. Andra episoden: reducera 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: avsluta endast 5-FU, vid alla upprepade cykler. Tredje episoden: reducera docetaxeldosen med 20%.
Stomatit/mukosit grad 4	Första episoden: avsluta endast 5-FU, vid alla upprepade 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 huvudhalsregionen och som fick komplicerad neutropeni (inklusive förlängd neutropeni, febril neutropeni eller infektion), rekommenderades G-CSF som profylaktisk behandling (t.ex. dag 6-15) i alla påföljande cykler.

Särskilda patientgrupper:

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

I kombination med cisplatin och 5-fluorouracil vid behandling av adenocarcinom i ventrikeln exkluderade den kliniska prövningen patienter med ALAT och/eller ASAT > 1,5 x ULN i association med alkaliska fosfataser > 2,5 x ULN, och bilirubin > 1 x ULN. För dessa patienter rekommenderas ingen dosreduktion och docetaxel ska 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

Säkerhet och effekt av docetaxel vid nasofaryngeal cancer för barn i åldern 1 månad upp till 18 år har ännu inte fastställts.

Det finns ingen relevant användning av docetaxel för 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 produktresumén för capecitabin).

Administreringsätt

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

4.3 Kontraindikationer

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

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

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 ska 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 docetaxelinhållande behandlingsregim kunde enterokolit utvecklas när som helst och leda till döden redan på insättningsdagen. Patienterna ska noggrant övervakas avseende tidiga manifestationer av allvarlig gastrointestinal toxicitet (se avsnitt 4.2, 4.4 Hematologi och 4.8).

Överkänslighet

Patienter bör övervakas noga avseende överkänslighetsreaktioner, särskilt under den första och andra infusionen. Överkänslighetsreaktioner kan inträffa inom några minuter efter att infusionen av

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

Hud

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

Allvarliga hudbiverkningar (SCAR) såsom Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) har rapporterats vid docetaxelbehandling. Patienter ska informeras om tecken och 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 leverinsufficiens

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

Patienter med njurinsufficiens

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

Centrala nervsystemet

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

Hjärttoxicitet

Hjärtsvikt har observerats hos patienter som behandlats med docetaxel i kombination med trastuzumab, speciellt efter 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 produktresumén för trastuzumab.

Ventrikulär arytm i 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, itraconazol, klaritromycin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telitromycin och vorikonazol) (se avsnitt 4.5).

Ytterligare försiktighetsåtgärder vid adjuvant behandling av bröstcancer

Svåra neutropenier

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

Gastrointestinala reaktioner

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

Kronisk hjärtinsufficiens (CHF)

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

Patienter med 4+ noder

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

Äldre

Försiktighetsåtgärder vid adjuvant behandling av bröstcancer

Tillgänglig data är begränsade 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, var 209 patienter 65 år eller äldre och 68 patienter äldre än 75 år. Incidensen av relaterade nagelförändringar var $\geq 10\%$ högre hos patienter ≥ 65 år jämfört med yngre patienter som behandlades med docetaxel var tredje vecka. Incidensen av relaterad feber, diarré, anorexi och perifert ödem var $\geq 10\%$ högre hos patienter som var 75 år eller äldre jämfört med patienter yngre än 65 år.

Försiktighetsåtgärder vid behandling av hormonkänslig prostatacancer

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

Försiktighetsåtgärder vid behandling av adenocarcinom i magsäcken

Av de 300 (221 patienter i fas III-delen och 79 patienter i fas II-delen av studien) patienter som behandlades med docetaxel i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil i magsäckscancerstudien, 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, neutropeni, infektioner förekom med en frekvens $\geq 10\%$ högre hos patienter som var 65 år eller äldre jämfört med yngre patienter. Äldre som behandlas med TCF bör övervakas noga.

Hjälpämnen

1 ml – injektionsflaska:

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

4 ml – injektionsflaska:

Detta läkemedel innehåller 50 vol % etanol (alkohol) d.v.s. upp till 1 580 mg per injektionsflaska, vilket motsvarar 40 ml öl eller 16 ml vin.

8 ml – injektionsflaska:

Detta läkemedel innehåller 50 vol% etanol (alkohol) d.v.s. upp till 3 160 mg per injektionsflaska, motsvarande 80 ml öl eller 33 ml vin per injektionsflaska.

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 ska därför iaktas vid samtidig behandling med docetaxel och dessa läkemedel, då det finns en potentiell risk för interaktion av betydelse.

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

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

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

Farmakokinetiken för docetaxel, doxorubicin och 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

Det finns ingen information från användningen av docetaxel i 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 ska användas under graviditet endast då det är absolut indicerat.

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen för alla indikationer

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

- 1312 respektive 121 patienter som behandlats med 100 mg/m² respektive 75 mg/m² 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 erhöill docetaxel i kombination med doxorubicin och cyklofosfamid (kliniskt viktiga behandlingsrelaterade oönskade händelser är presenterade)
- 300 magsäckscancer patienter (221 patienter i fas III-delen och 79 patienter i fas II-delen av studien) som erhöill docetaxel i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil (kliniskt viktiga behandlingsrelaterade oönskade händelser är presenterade)
- 174 och 251 huvud- och halscancerpatienter som erhöill docetaxel i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil (kliniskt viktiga behandlingsrelaterade oönskade händelser är presenterade).
- 545 patienter (STAMPEDE-studien) som erhöill docetaxel i kombination med prednison eller prednisolon och ADT.

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

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

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

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

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

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

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

Följande biverkningar observeras vanligen för docetaxel:

Immunsystemet:

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

Centrala och perifera nervsystemet:

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

Hud och subkutan vävnad:

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

Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället:

Reaktioner på infusionsstället var i allmänhet milda och utgjordes av hyperpigmentering, inflammation, rodnad eller torrhet i huden, flebit eller extravasering samt svullnad av venen. Vätskeretention i form av perifer ödem, samt mer sällsynt pleura-utgjutning, perikardiell utgjutning, ascites och viktökning har rapporterats. Det perifer 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 100 mg/m² monoterapi

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektioner (G3/4: 5,7%; inklusive sepsis och pneumoni, dödlig utgång hos 1,7%)	Infektion associerad med G4 neutropeni (G3/4: 4,6%)	
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G4: 76,4%); Anemi (G3/4: 8,9%); Febril neutropeni	Trombocytopeni (G4: 0,2%)	
Immunsystemet	Hypersensitivitet (G3/4: 5,3%)		
Metabolism och nutrition	Anorexi		
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3: 4,1%); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 4%); Smakförändring (svår 0,07%)		
Hjärtat		Arytmi (G3/4: 0,7%)	Hjärtsvikt
Blodkärlet		Hypotoni; Hypertension; Blödning	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné (svår 2,7%)		
Magtarmkanalen	Stomatit (G3/4: 5,3%); Diarré (G3/4: 4%); Illamående (G3/4: 4%); Kräkning (G3/4: 3%)	Förstoppning (svår 0,2%); Buksmärta (svår 1%); Gastrointestinal blödning (svår 0,3%)	Esofagit (svår 0,4%)

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
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 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 administreringsstället:

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 75 mg/m² monoterapi

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektioner (G3/4: 5%)	
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G4: 54,2%); Anemi (G3/4: 10,8%); Trombocytopeni (G4: 1,7%)	Febril neutropeni
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktioner (inga svåra)

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
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)
Blodkär		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	Alopece; Hudreaktioner (G3/4: 0,8%)	Nagelförändringar (svåra 0,8%)
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni (svår 12,4%); Vätskeretention (svår 0,8%); Smärta	
Undersökningar		G3/4 bilirubinstegring (< 2%)

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

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektion (G3/4: 7,8%)		
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G4: 91,7%); Anemi (G3/4: 9,4%); Febril neutropeni; Trombocytopeni (G4: 0,8%)		
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktioner (G3/4: 1,2%)	
Metabolism och nutrition		Anorexi	
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3: 0,4%)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0,4%)	
Hjärtat		Hjärtsvikt; Arytmi (inga svåra)	
Blodkär			Hypotoni
Magtarmkanalen	Illamående (G3/4: 5%); Stomatit (G3/4: 7,8%); Diarré (G3/4: 6,2%); Kräkning (G3/4: 5%); Förstoppning		
Hud och subkutan vävnad	Alopece; Nagelförändringar (svåra 0,4%); Hudreaktioner (inga svåra)		
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi	

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni (svår 8,1%); Vätskeretention (svår 1,2%); Smärta	Reaktion på infusionsstället	
Undersökningar		G3/4 bilirubinstegring ($< 2,5\%$); 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 75 mg/m² i kombination med cisplatin

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektioner (G3/4: 5,7%)		
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G4: 51,5%); Anemi (G3/4: 6,9%); Trombocytopeni (G4: 0,5%)	Febril neutropeni	
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner (G3/4: 2,5%)		
Metabolism och nutrition	Anorexi		
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3: 3,7%); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 2%)		
Hjärtat		Arytmi (G3/4: 0,7%)	Hjärtsvikt
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%)		
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 bilirubinstegring (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 100 mg/m² i kombination med trastuzumab

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

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

Hjärtat:

Symtomatisk hjärtsvikt rapporterades hos 2,2% av de patienter som behandlades med docetaxel plus trastuzumab jämfört med 0% av de patienter som behandlades med docetaxel som monoterapi. I docetaxel plus trastuzumab armen hade 64% tidigare behandlats med 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/m² resulterar i neutropeni hos 97% av patienterna, 76% av grad 4, baserat nadir. Incidensen av febril neutropeni/neutropen sepsis var också ökad hos patienter behandlade med trastuzumab plus docetaxel (23% mot 17% för patienter behandlade med docetaxel i monoterapi).

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

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

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

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektion (G3/4: 3,3%)	
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G3/4: 32%); Anemi (G3/4: 4,9%)	Trombocytopeni; (G3/4: 0,6%); Febril neutropeni
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktioner (G3/4: 0,6%)
Metabolism och nutrition	Anorexi (G3/4: 0,6%)	
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 1,2%) Smakförändringar (G3/4: 0%)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0%)
Ögon		Ökat tårflöde (G3/4: 0,6%)
Hjärtat		Minskning av vänster hjärtkammarfunktion (G3/4: 0,3%)
Andningsvägar, 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 högrisk lokalt avancerad eller metastaserande hormonkänslig prostatacancer för docetaxel 75 mg/m² i kombination med prednison eller prednisolon och ADT (STAMPEDE-studien)

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G3-4: 12%); Anemi Febril neutropeni; (G3-4: 15%)	
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktioner (G3-4: 1%)
Endokrina systemet		Diabetes (G3-4: 1%)
Metabolism och nutrition		Anorexi
Psykiska störningar	Sömnlöshet (G3: 1%)	
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati (≥G3: 2%) ^a Huvudvärk	Yrsel

Ögon		Dimsyn
Hjärtat		Hypotension (G3: 0%)
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Dyspné (G3: 1%) Hosta (G3: 0%) Övre luftvägsinfektion (G3: 1%)	Faryngit (G3: 0%)
Magtarmkanalen	Diarré (G3: 3%) Stomatit (G3: 0%) Förstoppning (G3: 0%) Illamående (G3: 1%) Dyspepsi Buksmärta (G3: 0%) Uppblåsthet	Kräkningar (G3: 1%)
Hud och subkutan vävnad	Alopece (G3 : 3%) ^a Nagelförändringar (G3 : 1%)	Hudutslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Letargi (G3-4: 2%); Influensaliknande symtom (G3: 0%) Asteni (G3: 0%) Vätskeretention	Feber (G3: 1%) Oral candidiasis Hypokalcemi (G3: 0%) Hypofosfatemi (G3-4: 1%) Hypokalemi (G3: 0%)

^aFrån GETUG AFU15-studien

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

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektion (G3/4: 2,4%); Neutropen infektion (G3/4: 2,6%)		
Blodet och lymfsystemet	Anemi (G3/4: 3%); Neutropeni (G3/4: 59,2%); Trombocytopeni (G3/4: 1,6%); Febril neutropeni (G3/4: NA)		
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktioner (G3/4: 0,6%)	
Metabolism och nutrition	Anorexi (G3/4: 1,5%)		
Centrala och perifera nervsystemet	Smakförändring (G3/4: 0,6%); Perifer sensorisk neuropati (G3/4: < 0,1%)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0%)	Syncope (G3/4: 0%); Neurotoxicitet (G3/4: 0%); Somnolens (G3/4: 0%)
Ögon	Konjunktivit (G3/4: < 0,1%)	Ökat tårflöde (G3/4: <0,1%)	

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

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

Centrala och perifera nervsystemet:

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

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

Hjärtat

I studie TAX 316 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 diagnosticerades med CHF mer än

30 dagar efter behandlingsperioden. Två patienter i TAC-armen och 4 patienter i FAC-armen avled på grund av hjärtsvikt.

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

Hud och subkutan vävnad:

I studie TAX 316 observerades alopeci vid uppföljning efter avslutad kemoterapi hos 687 av 744 TAC-patienter (92,3%) och hos 645 av 736 FAC-patienter (87,6%). I slutet av uppföljningsperioden (faktisk median uppföljningstid på 8 år), observerades pågående alopeci hos 29 TAC-patienter (3,9%) och 16 FAC patienter (2,2%).

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

Reproduktionsorgan och bröstkörtel:

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

Allmänna symtom och/eller symtom vid 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 median uppföljningstiden på 8 år) var perifert ödem kvarstående hos 19 TAC-patienter (2,6%) och hos 4 FAC-patienter (0,5%).

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

I studien TAX316 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 i uppföljningsperioden hos 4 patienter (0,8%) i TAC-armen och hos 2 patienter (0,4%) i FAC-armen. Vid slutet av uppföljningsperioden (median uppföljningstid på 10 år och 5 månader) hade inga patienter (0%) i TAC-armen perifert ödem och det observerades vara kvarstående hos 1 patient (0,2%) i FAC-armen.

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

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

uppföljningsperioden observerades asteni vara kvarstående hos 2 patienter (0,4%) i TAC-armen och hos 2 patienter (0,4%) i FAC-armen.

Akut leukemi / Myelodysplastiskt syndrom

Efter 10 års uppföljning i studie TAX 316 hade akut leukemi rapporterats hos 3 av 744 TAC-patienter (0,4%) och hos 1 av 736 FAC-patienter (0,1%). En TAC-patient (0,1%) och 1 FAC-patient (0,1%) avled på grund av AML under uppföljningsperioden (median uppföljningstid 8 år). Myelodysplastiskt syndrom rapporterades hos 2 av 744 TAC-patienter (0,3%) och hos 1 av 736 FAC-patienter (0,1%). Efter 10 års uppföljning i GEICAM studien, utvecklades akut leukemi hos 1 av 532 (0,2%) patienter i TAC-armen. Inga fall rapporterades hos patienter i FAC-armen. Inga patienter diagnosticerades med myelodysplastiskt syndrom i någon av behandlingsgrupperna.

Neutropena komplikationer

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

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

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

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

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Neutropen infektion; Infektion (G3/4: 11,7%)	
Blodet och lymfsystemet	Anemi (G3/4: 20,9%); Neutropeni (G3/4: 83,2%); Trombocytopeni (G3/4: 8,8%); Febril neutropeni	
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner (G3/4: 1,7%)	
Metabolism och nutrition	Anorexi (G3/4: 11,7%)	
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 8,7%)	Yrsel (G3/4: 2,3%); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 1,3%)
Ögon		Ökat tårflöde (G3/4: 0%)
Öron och balansorgan		Nedsatt hörsel (G3/4: 0%)
Hjärtat		Arytmi (G3/4: 1,0%)
Magtarmkanalen	Diarré (G3/4: 19,7%); Illamående (G3/4: 16%); Stomatit (G3/4: 23,7%); Kräkning (G3/4: 14,3%)	Förstoppning (G3/4: 1,0%); Gastrointestinal smärta (G3/4: 1,0%)

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar
		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%); Fever (G3/4: 2,3%); Vätskeretention (svår/livshotande: 1%)	

Beskrivning av utvalda biverkningar vid adenocarcinom i magsäcken för docetaxel 75 mg/m² i kombination med cisplatin och 5-fluorouracil

Blodet och lymfsystemet:

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

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

- Induktionsbehandling med cytostatika följt av radioterapi (TAX 323)

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektion (G3/4: 6,3%); Neutropen infektion		
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)		Cancersmärta (G3/4: 0,6%)	
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G3/4: 76,3%); Anemi (G3/4: 9,2%); Trombocytopeni (G3/4: 5,2%)	Febril neutropeni	
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktioner (inga allvarliga)	
Metabolism och nutrition	Anorexi (G3/4: 0,6%)		
Centrala och perifera nervsystemet	Dysgeusi/Parosmi; Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 0,6%);	Yrsel	
Ögon		Ökat tårflöde; Konjunktivit	
Öron och balansorgan		Nedsatt hörsel	
Hjärtat		Hjärtmuskelischemi (G3/4: 1,7%)	Arytmi (G3/4: 0,6%)

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Blodkärlet		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/dysfagi/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%); Pyrexia (G3/4: 0,6%); Vätskeretention; Ödem		
Undersökningar		Viktökning	

- Induktionsbehandling med cytostatika följt av kemoradioterapi (TAX 324)

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
Infektioner och infestationer	Infektion (G3/4: 3,6%);	Neutropen infektion	
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)		Cancersmärta (G3/4: 1,2%)	
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni (G3/4: 83,5%); Anemi (G3/4: 12,4%); Trombocytopeni (G3/4: 4,0%) Febril neutropeni		
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktioner
Metabolism och nutrition	Anorexi (G3/4: 12,0%)		
Centrala och perifera nervsystemet	Dysgeusi/Parosmi (G3/4: 0,4%); Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 1,2%)	Yrsel (G3/4: 2,0%); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0,4%)	
Ögon		Ökat tårflöde	Konjunktivit
Öron och balansorgan	Nedsatt hörsel (G3/4: 1,2%)		
Hjärtat		Arytmi (G3/4: 2,0%)	Hjärtmuskelischemi
Blodkärlet			Venösa sjukdomar
Magtarmkanalen	Illamående (G3/4: 13,9%);	Dyspepsi (G3/4: 0,8%);	

MedDRA organsystem klassificering	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar
	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%);	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; Deskvation	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi (G3/4: 0,4%)	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Letargi (G3/4: 4,0%); Pyrexia (G3/4: 3,6%); Vätskeretention (G3/4: 1,2%); Ödem (G3/4: 1,2%)		
Undersökningar	Viktnedgång		Viktökning

Erfarenheter efter marknadsföring:

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

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

Blodet och lymfsystemet

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

Immunsystemet

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

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

Centrala och perifera nervsystemet

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

Ögon

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

Öron och balansorgan

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

Hjärtat

Sällsynta fall av myokardinfarkt har rapporterats.

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

Blodkärl

Venösa tromboemboliska händelser har rapporterats i sällsynta fall.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

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

Magtarmkanalen

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

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

Sällsynta fall av tarmvred och intestinal obstruktion har rapporterats.

Lever och gallvägar

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

Hud och subkutan vävnad

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

Njurar och urinvägar

Nedsatt njurfunktion och njursvikt har rapporterats. Hos ca 20% av dessa fall fanns inga riskfaktorer för akut njursvikt såsom samtidiga nefrotoxiska läkemedel och gastrointestinala åkommor.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Återuppträdande av lokal reaktion "radiation recall phenomenon" har rapporterats i sällsynta fall.

Återuppträdande av hudreaktion vid ställe för tidigare extravasation efter infusion av docetaxel på nytt administreringsställe, så kallad «injection site recall reaction», har rapporterats (frekvens ej känd).

Vätskeretentionen har inte åtföljts av akuta episoder av oliguri eller hypotoni. Dehydrering och lungödem har rapporterats i sällsynta fall.

Metabolism och nutrition

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

Muskuloskeletala störningar

Myosit har rapporterats med docetaxel (ingen känd frekvens).

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Ett fåtal fall av överdosering har rapporterats. Det finns ingen känd antidot mot överdosering av docetaxel. I händelse av överdosering ska 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 mukositis. Vid fall av överdos bör patienten behandlas med G-CSF.

Övriga lämpliga symptomatiska åtgärder vidtas vid behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Taxaner, ATC-kod: L01CD02

Verkningsmekanism

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

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

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 $\geq$ 80%, mellan 18 och 70 år. Efter stratifiering i enlighet med antalet positiva lymfnoder (1-3, 4+), randomiserades 1491 patienter

att behandlas med antingen docetaxel 75 mg/m² administrerat 1 timme efter doxorubicin 50 mg/m² och cyklofosfamid 500 mg/m² (TAC-armen) eller doxorubicin 50 mg/m² följt av fluorouracil 500 mg/m² och cyklofosfamid 500 mg/m² (FAC-armen). Båda behandlingarna administrerades var tredje vecka i 6 cykler. Docetaxel administrerades som en 1-timmes infusion, övriga läkemedel gavs som intravenös bolusdos dag ett. G-CSF administrerades som en sekundär profylax till patienter som fick svår neutropeni (febril neutropeni, förlängd neutropeni eller infektion). Patienter i TAC-armen behandlades med antibiotika profylaktiskt, 500 mg ciprofloxacin peroralt två gånger dagligen i 10 dagar med start dag 5 i varje cykel eller motsvarande. I båda armarna, efter den sista cykeln i kemoterapi, behandlades patienter som hade positiva östrogen- och/eller progesteronreceptorer med 20 mg tamoxifen dagligen i upp till 5 år. Adjuvant strålningsterapi förskrevs i enlighet med 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 effektendpunkten och total överlevnad (OS) var den sekundära effektendpunkten.

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

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

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

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

Data från en öppen randomiserad multicenterstudie stöder användningen av 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/m² administrerat 1 timme efter doxorubicin 50 mg/m² och cyklofosfamid 500 mg/m² (539 patienter i TAC-armen) eller doxorubicin 50 mg/m² följt av fluorouracil 500 mg/m² och cyklofosfamid 500 mg/m² (521 patienter i FAC-armen) som adjuvant behandling vid operabel nodnegativ bröstcancer hos patienter med hög återfallsrisk enl. 1998 St. Gallen-kriterier (tumörstorlek >2 cm och/eller negativ ER och PR och/eller hög histologisk/nukleär grad (grad 2 till 3) och/eller ålder < 35 år). Båda regimerna administrerades var tredje vecka i 6 cykler. 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 enl. lokala riktlinjer vid de deltagande institutionerna och gavs till 57,3% av patienterna som fick TAC och 51,2% av patienterna som fick FAC.

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

Efter en medianuppföljningstid på 77 månader visades signifikant längre sjukdomsfri överlevnad för TAC-armen jämfört med FAC-armen. TAC-behandlade patienter hade en 32%-ig minskning av återfallsrisken jämfört med de som behandlades med FAC (hazard ratio = 0,68; 95% CI (0,49-0,93); $p = 0,01$). Vid median uppföljningstid på 10 år och 5 månader, visade patienter behandlade i TAC-armen en 16,5%-ig 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.

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

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

Vid 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
Hormonreceptorstatus			
Negativ	195	0,70	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	0,40-1,0
Postmenopausal	254	0,72	0,47-1,12

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

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

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

TAC = docetaxel, doxorubicin och cyklofosfamid

FAC = 5-fluorouracil, doxorubicin och cyklofosfamid

CI = konfidensintervall; ER = östrogenreceptor

ER = östrogenreceptor

PR = progesteronreceptor

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

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

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/m² docetaxel var tredje vecka) användes.

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

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

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

En öppen randomiserad multicenterstudie i 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/m² som en 1-timmars infusion eller paklitaxel 175 mg/m² som en 3-timmars infusion. Båda behandlingsregimerna administrerades var tredje vecka. Utan att påverka primär "endpoint" eller "overall response rate" (32% jämfört med 25%, $p = 0,10$), förlängde docetaxel mediantiden till progression (24,6 veckor jämfört med 15,6 veckor, $p < 0,01$) och median överlevnad (15,3 månader jämfört med 12,7 månader, $p = 0,03$). Fler grad 3/4-biverkningar observerades för docetaxel som monoterapi (55,4%) jämfört med paklitaxel (23,0%).

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/m²) i kombination med docetaxel (75 mg/m²) (AT-arm) jämfört med doxorubicin (60 mg/m²) i kombination med cyklofosamid (600 mg/m²) (AC-arm). Båda behandlingarna gavs dag 1 var tredje vecka.

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

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

patient (hjärtsvikt) och i AC-armen dog 4 patienter (1 patient till följd av septisk chock och 3 till följd av hjärtsvikt).

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

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/m²) med eller utan trastuzumab; 60% av patienterna behandlades innan med antracyklinbaserad adjuvant kemoterapi. Docetaxel plus trastuzumab var effektivt hos patienterna oavsett om de hade erhållit adjuvant antracyklinbehandling eller ej. Den huvudsakliga testmetoden för att bestämma HER2-positivitet i den pivotala studien var immunohistokemi (IHC). En minoritet av patienterna testades med fluorescens *in-situ*-hybridisering (FISH). I den här studien hade 87% av patienterna en sjukdom som var IHC3+ och 95% av de inkluderade patienterna som var IHC3+ och/eller FISH-positiva. Resultat på effekt sammanfattas i följande tabell:

Parameter	Docetaxel plus trastuzumab ¹ 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)
Median överlevnad (månader) (95% CI)	30,5 ² (26,8-ne)	22,1 ² (17,6-28,9)

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

¹Komplett analysset (intent-to-treat)

²Beräknad medianöverlevnad

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/m² som en intravenös infusion under en timme var tredje vecka) och capecitabin (1250 mg/m² 2 gånger dagligen i två veckor följt av en veckas viloperiod).

256 patienter randomiserades till behandling enbart med docetaxel (100 mg/m² som en intravenös infusion under en timme var tredje vecka). Överlevnaden var längre i den grupp som erhållit kombinationen docetaxel + capecitabin (p = 0,0126). Medianöverlevnaden var 442 dagar (docetaxel + capecitabin) jämfört med 352 dagar (docetaxel enbart). De totala objektiva respons-frekvenserna i den totala randomiserade populationen (bedömning av prövare) var 41,6% (docetaxel + capecitabin) jämfört med 29,7% (enbart docetaxel); p = 0,0058. Tiden till progression var längre i den grupp som erhållit kombinationen docetaxel + capecitabin (p < 0,0001). Mediantiden till progression var 186 dagar (docetaxel + capecitabin) jämfört med 128 dagar (docetaxel enbart).

Icke-småcellig lungcancer

Patienter som tidigare behandlats med cytostatika med eller utan strålbehandling

I en fas III-studie på tidigare behandlade patienter var tid till progress (12,3 veckor jämfört med 7 veckor) och totalöverlevnad signifikant längre för docetaxel 75 mg/m² jämfört med bästa

understödjande behandling. Överlevnadstid efter 1 år var också signifikant längre i docetaxelgruppen (40%) jämfört med bästa understödjande behandling (16%). Det förekom mindre användning av morfinanalgetika ($p < 0,01$), icke-morfinanalgetika ($p < 0,01$), annan sjukdomsrelaterad medicinering ($p = 0,06$) och strålbehandling ($p < 0,01$) hos patienter som behandlats med docetaxel 75 mg/m² jämfört med de som erhållit bästa understödjande behandling.

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

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/m² som en en-timmes infusion omedelbart följt av cisplatin (Cis) 75 mg/m² under 30-60 minuter var tredje vecka (TCis), docetaxel 75 mg/m² som en en-timmes infusion i kombination med karboplatin (AUC 6 mg/ml.min) under 30-60 minuter var tredje vecka eller vinorelbin (V) 25 mg/m² administrerat under 6-10 minuter dag 1, 8, 15, 22 följt av cisplatin 100 mg/m² administrerat dag 1 upprepat var fjärde vecka (VCis).

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

	TCis n = 408	VCis n = 404	Statistisk analys
Överlevnad (primär end-point):			
Medianöverlevnad (månader)	11,3	10,1	Hazard ratio: 1,122 [97,2% CI: 0,937; 1,342]*
1-års överlevnad (%)	46	41	Skillnad i behandling: 5,4% [95% CI: -1,1; 12,0]
2-års överlevnad (%)	21	14	Skillnad i behandling: 6,2% [95% CI: 0,2; 12,3]
Mediantid till progression (veckor):	22,0	23,0	Hazard ratio: 1,032 [95% CI: 0,876; 1,216]
Total responsfrekvens (%):	31,6	24,5	Skillnad i behandling: 7,1% [95% CI: 0,7; 13,5]

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

Sekundära end-points inkluderade smärtförändring, global skattning av livskvalitet (QoL) genom EuroQoL-5D (EQ5D), Lung Cancer Symptom Scale (LCSS) och förändringar i Karnofsky 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

Metastaserande kastrationsresistent prostatacancer

Säkerhet och effekt av docetaxel i kombination med prednison eller prednisolon hos patienter med metastaserande kastrationsresistent prostatacancer utvärderades i en randomiserad multicenter fas III-studie. Totalt 1006 patienter med KPS ≥ 60 randomiserades till följande behandlingsgrupper:

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

Alla 3 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-ranktest (stratifieratd)

*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.

Metastaserande hormonkänslig prostatacancer

STAMPEDE-studien

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

CHAARTED-studien

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

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

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

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

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

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

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

Svarsfrekvensvariabler: Fishers Exakta test

*p-värde för beskrivande syfte.

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

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

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

Magsäckscancer av adenocarcinomtyp

En multicenter, öppen, randomiserad studie genomfördes för att utvärdera säkerheten och effektiviteten av docetaxel för behandling av patienter med metastaserande adenocarcinom i ventrikeln, inklusive adenocarcinom i den gastroesofagala övergången, vilken inte behandlats med

cytostatika för metastaserande sjukdom tidigare. Totalt behandlades 445 patienter med KPS > 70 med antingen docetaxel (T) (75 mg/m² dag 1) i kombination med cisplatin (C) (75 mg/m² dag 1) och 5-fluorouracil (F) (750 mg/m² per dag under 5 dagar) eller cisplatin (C) (100 mg/m² dag 1) och 5-fluorouracil (F) (1000 mg/m² per dag under 5 dagar). Behandlingscykelns längd var 3 veckor för TCF armen och 4 veckor för CF armen. Medianantalet cykler som administrerades per patient var 6 (med en spridning på 1-16) för TCF armen jämfört med 4 (med en spridning på 1-12) för CF armen. Tid till progression (TTP) var primär end-point. Risken för progression reducerades med 32,1% och associerades med en signifikant längre TTP (p = 0,0004) med fördel för TCF armen. Totalöverlevnaden var också signifikant längre (p = 0,0201) med fördel för TCF armen med en minskning av mortalitetsrisken med 22,7%. Effekt resultaten summeras i tabellen nedan:

Effekt av docetaxel vid behandling av patienter med magsäckscancer av adenocarcinomtyp

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

*Icke-stratifierat logrank test

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

En uppdaterad överlevnadsanalys som genomfördes med en median uppföljningstid på 41,6 månader visade inte längre någon statistisk signifikant skillnad, dock alltid med fördel för TCF regimen och visade att fördelen med TCF jämfört med CF tydligt kan observeras mellan 18 och 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 (TAX 323)
Säkerhet och effekt av docetaxel vid induktionsbehandling av patienter med avancerad skivepitelcancer i huvud-halsregionen utvärderades i en fas III, multicenter, öppen, randomiserad studie (TAX 323). I denna studie randomiserades 358 patienter med inoperabel lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud-halsregionen med WHO utförande status 0 eller 1 till en av de två behandlingsarmarna. Patienter i docetaxelarmen erhöll docetaxel (T) 75 mg/m² följt av cisplatin (P) 75 mg/m² följt av 5-fluorouracil (F) 750 mg/m² dagligen som en kontinuerlig infusion i 5 dagar.

Denna regim administrerades var tredje vecka i 4 cykler varvid i alla fall minsta respons ($\geq 25\%$ reduktion i uppmätt tvådimensionell tumörstorlek) observerades efter 2 cykler. Vid slutet av cytostatikabehandling, med ett minsta intervall om 4 veckor och ett maximalt intervall om 7 veckor, erhöll patienter vars sjukdom inte progredierade, radioterapi (RT) enligt lokala behandlingsrekommendationer i 7 veckor (TPF/RT). Patienter i den jämförande armen erhöll cisplatin (P) 100 mg/m² följt av 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m² dagligen i 5 dagar. Denna regim administrerades var tredje vecka i 4 cykler varvid i alla fall minsta respons ($\geq 25\%$ reduktion i uppmätt tvådimensionell tumörstorlek) observerades efter 2 cykler. Vid slutet av cytostatikabehandling, med ett minsta intervall om 4 veckor och ett maximalt intervall om 7 veckor, erhöll patienter vars sjukdom inte progredierade radioterapi (RT) enligt lokala behandlingsrekommendationer i 7 veckor (PF/RT). Lokalregionala behandlingar med strålning gavs antingen med konventionellt fraktioneringsmönster (1,8-2,0 Gy en gång dagligen, 5 dagar i veckan i en total dos av 66 till 70 Gy), eller i en accelererad/hyperfraktionerad strålningsregim (två gånger dagligen, med ett minimalt interfraktionsintervall på 6 timmar, 5 dagar i veckan). Totalt 70 Gy rekommenderades i accelererade regimer och 74 Gy för hyperfraktionerade behandlingsscheman. Kirurgiskt avlägsnande var tillåtet efter cytostatika, före eller efter radioterapi. Patienter i TPF behandlingsarmen erhöll antibiotika som profylax med 500 mg ciprofloxacin givet peroralt två gånger dagligen i 10 dagar med början på dag 5 av varje cykel, eller motsvarande. Den primära endpointen, progressionsfri överlevnad (PFS), var signifikant längre i TPF behandlingsarmen jämfört med PF behandlingsarmen, $p = 0,0042$ (median PFS: 11,4 jämfört med 8,3 månader) med en total median uppföljningstid på 33,7 månader. Median total överlevnad var också signifikant längre i TPF behandlingsarmen jämfört med PF behandlingsarmen (median OS: 18,6 jämfört med 14,5 månader) med en 28% riskreduktion av mortalitet, $p = 0,0128$. Resultat på effekt presenteras i tabell nedan:

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

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

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

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

**Log-ranktest

***Chitvåtest

Livskvalitetsparametrar

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

Kliniska fördelsparametrar

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

- Induktionsbehandling med cytostatika följt av kemoradioterapi (TAX 324)
Säkerhet och effekt av docetaxel vid induktionsbehandling av patienter med lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud-halsregionen utvärderades i en fas III, multicenter, öppen, randomiserad studie (TAX 324). I denna studie randomiserades 501 patienter med lokalt avancerad skivepitelcancer i huvudhalsregionen med WHO utförande status 0 eller 1 till en av de två behandlingsarmarna. Studiepopulationen bestod av patienter med kirurgiskt icke resektabel sjukdom, patienter med låg sannolikhet att botas med kirurgi och patienter med möjlighet till organpreservation. Effekt- och säkerhetsutvärderingen inriktades endast på överlevnads-endpoints och framgången med organbevarande togs inte upp formellt. Patienter i docetaxelarmen erhöll docetaxel (T) 75 mg/m² som intravenös infusion dag 1 följt av cisplatin (P) 100 mg/m² administrerat som en 30-minuters till 3-timmars intravenös infusion, följt av kontinuerlig intravenös infusion med 5-fluorouracil (F)

1000 mg/m²/dag från dag 1 till dag 4. Cyklerna upprepades var tredje vecka i 3 cykler. Alla patienter vars sjukdom inte progredierade erhöll kemoradioterapi enligt protokollet (TPF/CRT). Patienter i den jämförande armen erhöll cisplatin (P) 100 mg/m² som en 30-minuters till 3-timmars intravenös infusion dag 1 följt av den kontinuerliga intravenösa infusionen med 5-fluorouracil (F) 1000 mg/m²/dag från dag 1 till dag 5. Cyklerna upprepades var tredje vecka i 3 cykler. Alla patienter som inte hade progressiv sjukdom erhöll kemoradioterapi enligt protokollet (TPF/CRT). Patienter i båda behandlingsarmarna erhöll kemoradioterapi i 7 veckor efter induktionscytostatikabehandling med minsta intervall på 3 veckor och inte senare än 8 veckor efter start av den senaste cykeln (dag 22 till dag 56 av senaste cykeln). Under radioterapi gavs carboplatin (AUC 1,5) varje vecka som en 1-timmars intravenös infusion, maximalt 7 doser. Strålning gavs med en fraktion dagligen (2 Gy en gång dagligen, 5 dagar i veckan i 7 veckor i en total dos av 70-72 Gy). Kirurgi i det primära sjukdomsområdet och/eller hals kan övervägas när som helst efter avslutad kemoradioterapi. Alla patienter i docetaxelarmen av studien erhöll antibiotika som profylax. Den primära effekt endpointen i denna studie, total överlevnad, var signifikant längre (log-rank test, p = 0,0058) med docetaxelregimen jämfört med PF (median OS: 70,6 jämfört med 30,1 månader), med en 30% riskreduktion av mortalitet jämfört med PF (hazard ratio (HR) = 0,70, 95% konfidensintervall (CI) = 0,54-0,90) med en total median follow up-tid på 41,9 månader. Sekundär endpoint, PFS, visade en 29% riskreduktion av progression eller död och en 22 månaders förbättring i median PFS (35,5 månader för TPF och 13,1 för PF). Detta var också statistiskt signifikant med en HR på 0,71; 95% CI 0,56-0,90; log-ranktest p = 0,004. Resultat av effekt presenteras i tabellen nedan:

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

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

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

*ojusterat log-ranktest

**ojusterat log-ranktest, inte justerat för multipla jämförelser

***Chi square test, inte justerat för multipla jämförelser

NA-ej relevant

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för docetaxel för alla grupper av den pediatrika populationen för bröstcancer, icke-småcellig lungcancer,

prostatacancer, magsäckscancer och huvud-halscancer som inte inkluderar typ II och III lågt differentierad nasofaryngeal cancer (information om pediatrik 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/m². Den farmakokinetiska profilen för docetaxel är oberoende av dos och kan beskrivas med en farmakokinetisk tre-kompartimentmodell med halveringstider för α -, β - och γ - (terminala) fasen på 4 minuter, 36 minuter respektive 11,1 timmar och 17,5 timmar vid mätning under upp till 24 timmar. I en ytterligare studie som bedömde farmakokinetiken för docetaxel på patienter vid liknande doser (75-100 mg/m²) men över ett längre tidsintervall (över 22 dagar) sågs en längre genomsnittlig terminal eliminationshalveringstid på mellan 91 och 120 timmar. Den sena fasen beror delvis på en relativt långsam återdistribution av docetaxel från perifera kompartment.

Distribution

Efter administrering av en dos av 100 mg/m² under en en-timmes infusion erhöles en maximal plasmakoncentration av 3,7 µg/ml med ett motsvarande AUC-värde på 4,6 h.µg/ml. Medelvärden för totalkroppsclearance och för distributionsvolym vid steady state var 21 liter/timme/m² respektive 113 liter. Variabiliteten mellan patienter avseende totalkroppsclearance var ca 50%. Docetaxels proteinbindningsgrad är mer än 95%.

Eliminering

En studie med ¹⁴C-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 patientgrupper

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.

Leverfunktionsnedsättning

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

Vätskeretention

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

Kombinationsbehandling

Doxorubicin

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

Capecitabin

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

Cisplatin

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

Cisplatin och 5-fluorouracil

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

Prednison och dexametason

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

Prednison

Ingen effekt av prednison har observerats på docetaxels farmakokinetik.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Karcinogeniciteten hos docetaxel har inte studerats.

Docetaxel har visat sig vara genotoxisk genom en aneugen mekanism *in vitro* i mikrokärntest och i kromosomaberrationstest i 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

Polysorbat 80

Etanol, vattenfri

Citronsyra, vattenfri (E330)

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

Fyllnadsstorlek 20 mg/1 ml: 18 månader

Fyllnadsstorlek 80 mg/4 ml: 2 år

Fyllnadsstorlek 160 mg/8ml: 2 år

Efter öppnandet av injektionsflaskan

Varje injektionsflaska är för engångsbruk. Ur en mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart. Om den inte används på en gång är förvaringstid och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 till 8 °C.

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har visats i 4 veckor vid 2 till 8 °C.

När man tillsatt det i infusionspåsen

Ur en mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart. Om den inte används på en gång är förvaringstid och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 till 8 °C om inte spädning har skett under validerade aseptiska förhållanden.

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har visats i polyolefinpåsar i 72 timmar vid 2 till 8 °C och i 8 timmar vid 25 °C.

Docetaxel infusionslösning är övermättad och kan därför kristalliseras över tiden. Om kristaller uppträder ska lösningen inte längre användas och ska kasseras.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt

Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av klart typ 1-glas med propp av klorbutylgummi, aluminiumförlutning och snäpplock av plast innehållande 1 ml av koncentratet.

Injektionsflaska av klart typ 1-glas med propp av klorbutylgummi, aluminiumförlutning och snäpplock av plast innehållande 4 ml av koncentratet.

Injektionsflaska av klart typ 1-glas med propp av klorbutylgummi, aluminiumförlutning och snäpplock av plast innehållande 8 ml av koncentratet.

Varje kartong innehåller en injektionsflaska.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Docetaxel är ett cytotoxiskt läkemedel mot cancer och liksom för andra potentiellt toxiska föreningar ska försiktighet iakttas när docetaxellösningar bereds och hanteras. Användning av handskar rekommenderas.

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

Förberedelse för intravenös administrering

Förberedelse av infusionslösningen

ANVÄND INTE andra läkemedel som innehåller docetaxel bestående av 2 injektionsflaskor (koncentrat och spädningsvätska) med detta läkemedel.

- Docetaxel Nordic 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, vilket innehåller endast 1 injektionsflaska med 1 ml (20 mg/1 ml).
- Docetaxel Nordic 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, vilket innehåller endast 1 injektionsflaska med 4 ml (80 mg/4 ml).
- Docetaxel Nordic 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, vilket innehåller endast 1 injektionsflaska med 8 ml (160 mg/8 ml).

Docetaxel Nordic 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning kräver INGEN föregående spädning med spädningsvätska och är klart att tillsätta till infusionslösningen.

Varje injektionsflaska är för engångsbruk och bör användas omgående.

Om injektionsflaskorna förvarats i kylskåp, tag ut det antal kartonger med docetaxelkoncentrat till infusionsvätska, lösning som behövs ur kylskåpet och låt stå i en temperatur vid 20 - 25°C i 5 minuter.

Mer än en flaska med docetaxelkoncentrat till infusionsvätska, lösning kan behövas för att få ut önskad dos för en patient. Drag aseptiskt upp den mängd som behövs från docetaxelkoncentrat till infusionsvätska, lösning med en graderad spruta med en 21G nål fastsatt.

Varje ml av läkemedlet innehåller 20 mg docetaxel.

Den volym docetaxelkoncentrat till infusionsvätska, lösning som behövs injiceras som en engångsinjektion i en 250 ml infusionspåse eller flaska innehållande antingen 5%-ig glukoslösning eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) infusionsvätska, lösning.

Om en större dos än 190 mg docetaxel krävs används en större volym infusionsvätska så att en koncentration av 0,74 mg/ml docetaxel inte överskrids.

Blanda infusionslösningen genom att rotera infusionspåsen eller flaskan för hand.

Infusionslösningen i infusionspåsen ska användas inom 8 timmar vid temperatur vid 25°C inkluderat en timmes infusionstid hos patienten.

Som en säkerhetsåtgärd rekommenderas att endast PVC-fria slangar och infusionsaggregat används, även om kontakttiden är mycket kort.

Liksom med alla parenterala produkter ska Docetaxel Nordic infusionslösning inspekteras visuellt innan den används. Lösningar som innehåller fällning ska kasseras.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Nordic Group B.V.
Siriusdreef 41
2132 WT Hoofddorp
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

47379

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2014-06-12/2019-02-20

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-08-19