

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ml koncentrat indeholder 20 mg docetaxel vandfri.

Et hætteglas af 1 ml koncentrat indeholder 20 mg docetaxel.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat)

Koncentratet er en klar, farveløs til svag gul opløsning.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

#### Brystkræft

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

- operabel, lymfeknude-positiv brystkræft
- operabel, lymfeknude-negativ brystkræft

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

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

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

DOCETAXEL KABI i kombination med trastuzumab er indiceret til behandling af patienter med metastatisk brystkræft, som har HER2-positive tumorer, og som ikke tidligere har fået kemoterapi mod metastatisk sygdom.

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

## Ikke-småcellet lungekræft

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

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

## Prostatakræft

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

DOCETAXEL KABI i kombination med androgen deprivationsbehandling, med eller uden prednison eller prednisolon, er indiceret til behandling af patienter med metastatisk hormonfølsom prostatakræft.

## Gastrisk adenokarcinom

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

## Hoved- og halskræft

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

## **4.2 Dosering og administration**

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

### Dosering

Medmindre det er kontraindiceret, kan der til brystkræft, ikke-småcellet lungekræft, gastrisk samt hoved-og halskræft gives et peroralt kortikosteroid som præmedicinering, eksempelvis dexamethazon 16 mg per dag (f.eks. 8 mg 2 gange daglig). Præmedicineringen gives i 3 dage startende 1 dag før docetaxel-administration (se pkt. 4.4). Ved metastatisk kastrationsresistent prostatakræft er det anbefalede præmedicineringsregime, på grund af den samtidige behandling med prednison eller prednisolon, oral dexamethason 8 mg 12 timer, 3 timer og 1 time før docetaxelinfusion (se pkt. 4.4). Ved metastatisk hormonfølsom prostatakræft, er det anbefalede præmedicineringsregime, uanset samtidig anvendelse af prednison eller prednisolon, oral dexamethason 8 mg 12 timer, 3 timer og 1 time før docetaxel-infusion (se pkt. 4.4).

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

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

### Brystkræft

Den anbefalede doxetaxel-dosis til adjuverende behandling af operabel lymfeknude-positiv og lymfeknude-negativ brystkræft er 75 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uge i 6 perioder, administreret 1 time efter doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> og cyclophosphamid 500 mg/m<sup>2</sup> (TAC-regime) (se også: Dosisjustering under behandling). Til behandling af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft er den anbefalede dosis docetaxel i monoterapi 100 mg/m<sup>2</sup>. Som førstebehandling indgives 75 mg/m<sup>2</sup> doxetaxel i kombinationsbehandling med doxorubicin (50 mg/m<sup>2</sup>).

I kombination med trastuzumab er den anbefalede dosis af docetaxel  $100 \text{ mg/m}^2$  hver 3. uge med en ugentlig administration af trastuzumab. I pivotalstudiet blev den initiale docetaxel-infusion givet dagen efter den første dosis trastuzumab. Den efterfølgende docetaxel-dosis blev givet umiddelbart efter ophør af trastuzumab-infusionen, hvis trastuzumab-infusionen var veltolereret. Vedrørende trastuzumab-dosis og -administration, se produktresumé for trastuzumab.

I kombination med capecitabin er den anbefalede DOCETAXEL KABI-dosis  $75 \text{ mg/m}^2$  hver 3. uge kombineret med capecitabin  $1250 \text{ mg/m}^2$  to gange daglig (indenfor 30 minutter efter et måltid) i 2 uger efterfulgt af en uges pause. For beregning af capecitabin-dosis i overensstemmelse med legemsoverflade, se capecitabin-produktresuméet.

#### *Ikke-småcellet lungekræft*

For patienter, der ikke tidligere er behandlet med kemoterapi, der behandles for ikke-småcellet lungekræft, er den anbefalede dosis af docetaxel  $75 \text{ mg/m}^2$ , straks efterfulgt af cisplatin  $75 \text{ mg/m}^2$  givet over 30-60 minutter. For behandling efter forudgående svigt af platinbaseret kemoterapi, er den anbefalede dosis  $75 \text{ mg/m}^2$  givet som enkeltstof.

#### *Prostatakræft*

##### *Metastatisk kastrationsresistent prostatakræft*

Den anbefalede dosis af docetaxel er  $75 \text{ mg/m}^2$ . Prednison eller prednisolon 5 mg 2 gange daglig gives kontinuerligt (se pkt. 5.1).

##### *Metastatisk hormonfølsom prostatakræft*

Den anbefalede dosis af docetaxel er  $75 \text{ mg/m}^2$  hver 3. uge i 6 perioder. Prednison eller prednisolon 5 mg 2 gange dagligt kan gives kontinuerligt.

#### *Gastrisk adenokarcinom*

Den anbefalede dosis af docetaxel er  $75 \text{ mg/m}^2$  som en 1-times infusion, efterfulgt af cisplatin  $75 \text{ mg/m}^2$ , som en 1-3-timers infusion (begge kun på dag 1), efterfulgt af 5-fluoruracil  $750 \text{ mg/m}^2$  pr. dag, givet som en 24-timers kontinuerlig infusion i 5 dage, med start efter endt cisplatin-infusion. Behandlingen gentages hver 3. uge. Patienterne præmedicineres med antiemetika og passendehydrering til administration af cisplatin. Man bør anvende profylaktisk G-CSF for at nedsætte risikoen for hæmatologisk toksicitet (se også ”Dosisjustering under behandling”).

#### *Hoved-og hals-kræft*

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

- Induktions kemoterapi efterfulgt af strålebehandling (TAX 323)  
Til den indledende behandling af inoperabel, lokalt fremskredne pladecellecarcinom i hoved og hals (SCCHN) er den anbefalede dosis docetaxel  $75 \text{ mg/m}^2$  som en 1-times infusion, efterfulgt af 1 times infusion med cisplatin  $75 \text{ mg/m}^2$  på dag 1, efterfulgt af 5-fluoruracil som en kontinuerlig infusion på  $750 \text{ mg/m}^2$  pr. dag i fem dage. Dette regime blev administreret hver 3. uge i 4 cyklusser. Efter kemoterapi bør patienterne få strålebehandling.
- Induktions kemoterapi efterfulgt af kemo-stråleterapi (TAX 324)  
Til den indledende behandling af patienter med lokalt fremskreden pladecellecarcinom i hoved og hals (SCCHN) (ikke muligt af resektere, lav sandsynlighed for kirurgisk helbredelse samt med bevarelse af organer som mål), er den anbefalede dosis docetaxel  $75 \text{ mg/m}^2$  som en 1-times intravenøs infusion på dag 1, efterfulgt af cisplatin  $100 \text{ mg/m}^2$  dministreret som en 30 minutter til 3 timers infusion, efterfulgt af 5-fluoruracil  $1000 \text{ mg/m}^2$  som en kontinuerlig infusion fra dag 1 til dag 4. Dette regime administreres hver 3. uge i 3 cyklusser. Patienter bør modtage kemo-strålingsterapi efter kemoterapi

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

## Dosisjustering under behandling:

### Generelt

Docetaxel kan gives, når neutrocyttallet er  $\geq 1.500$  celler/mm<sup>3</sup>.

I de følgende tilfælde bør dosis af docetaxel reduceres fra 100 mg/m<sup>2</sup> til 75 mg/m<sup>2</sup> og/eller fra 75 mg/m<sup>2</sup> til 60 mg/m<sup>2</sup>: Hos patienter, som under docetaxel-behandling har haft enten febril neutropeni, neutrofile leukocyetter  $< 500$  celler/mm<sup>3</sup> i mere end en uge, alvorlige eller kumulative reaktioner eller alvorlig perifer neuropati. Hvis patienten fortsætter med at få disse reaktioner ved 60 mg/m<sup>2</sup> bør behandlingen stoppes.

### Adjuverende behandling til brystkraeft

Primær G-CSF-profilakse bør overvejes til patienter, som får docetaxel-, doxorubicin- og cyclophosphamid- (TAC)-adjuverende behandling for brystkraeft. Patienter, som får febril neutropeni og/eller neutropenisk infektion bør have deres docetaxel-dosis reduceret til 60 mg/m<sup>2</sup> i alle efterfølgende cykler (se pkt. 4.4 og 4.8). Patienter, som får grad 3- eller 4-stomatitis, bør have deres dosis reduceret til 60 mg/m<sup>2</sup>.

### I kombination med cisplatin

I de følgende tilfælde bør docetaxel-dosis reduceres til 65 mg/m<sup>2</sup> i de følgende behandlingsrunder: 1) hos patienter med en initialdosis på 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxel i kombination med cisplatin, med en minimum blodpladeværdi under den tidligere behandlingsrunde på  $< 25000$  celler/mm<sup>3</sup> 2) hos patienter, der får febril neutropeni, 3) hos patienter, med alvorlig, ikke-hæmatologisk toksicitet. For cisplatin-dosisjustering, se tilsvarende produktresumé

### I kombination med capecitabin

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

Vedrørende dosisjusteringer for trastuzuma, se produktresuméet for trastuzumab.

### I kombination med cisplatin og 5-fluoruracil

Docetaxel-dosis bør reduceres fra 75 til 60 mg/m<sup>2</sup>, hvis der trods anvendelse af G-CSF opstår: 1) febril neutropeni, 2) prolongeret neutropeni, 3) eller neutropenisk infektion. I tilfælde af efterfølgende episoder med kompliceret neutropeni, bør dosis af docetaxel reduceres fra 60 mg/m<sup>2</sup> til 45 mg/m<sup>2</sup>. I tilfælde af grad 4-trombocytopeni bør dosis af docetaxel reduceres fra 75 mg/m<sup>2</sup> til 60 mg/m<sup>2</sup>.

Patienter bør ikke genbehandles med efterfølgende cyklusser af docetaxel indtil neutrofil-antallet gendannes til et niveau  $> 1.500$  celler/mm<sup>3</sup> og blodplader gendannes til et niveau  $> 100.000$  celler/mm<sup>3</sup>. Afbryd behandlingen, hvis disse toksiciteter varer ved (se pkt. 4.4).

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

Toksicitet	Dosis justering
Diarré grad 3	Første episode: Reducer 5-FU-dosis med 20 % Anden episode: Reducer så docetaxel-dosis med 20 %
Diarré grad 4	Første episode: Reducer docetaxel- og 5-FU-dosis med 20 % Anden episode: Afbryd behandlingen
Stomatitis/mucositis	Første episode: Reducer 5-FU-dosis med 20 %

<b>Toksicitet</b>	<b>Dosis justering</b>
grad 3 Stomatitis/mucositis	Anden episode: Stop kun 5-FU i alle efterfølgende cyklusser Tredje episode: Reducer docetaxel-dosis med 20 %
grad 4	Første episode: Stop kun 5-FU i alle efterfølgende cyklusser Anden episode: Reducer docetaxel-dosis med 20 %

For cisplatin- og 5-fluoruracil-dosis justeringer: Se tilsvarende produktresumé.

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

#### Specielle patientgrupper:

##### Patienter med nedsat leverfunktion:

På basis af farmakokinetiske data med docetaxel givet som enkeltstof ved en dosis på 100 mg/m<sup>2</sup>, er den anbefalede dosis docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> til patienter, som både har forhøjelse af transaminase (ALAT og/eller ASAT) på mere end 1,5 gange den øvre normalværdi og af basisk fosfatase på mere end 2,5 gange den øvre normalværdi ( se pkt. 4.4 og pkt. 5.2). For de patienter med serum-bilirubin > øvre normalværdi og/eller ALAT og ASAT > 3,5 gange øvre normalværdi og basiske fosfataser > 6 gange øvre normalværdi, kan det ikke anbefales at reducere dosis. I sådanne tilfælde bør docetaxel kun anvendes på tvingende indikation. I kombinationsbehandling med cisplatin og 5-fluoruracil til behandling af patienter med gastrisk adenokarcinom ekskluderede pivotalstudiet patienter med ALAT og/eller ASAT > 1,5 gange ULN associeret med alkalisk fosfatase > 2,5 x ULN, og bilirubin > 1 x ULN. Hos disse patienter kan det ikke anbefales at reducere dosis. I sådanne tilfælde bør docetaxel kun anvendes på tvingende indikation. Der foreligger ingen data for patienter med nedsat leverfunktion i kombinationsbehandling ved andre indikationer.

##### Pædiatrisk population

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

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

##### Ældre:

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

##### Administration

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

#### **4.3 Kontraindikationer**

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

Patienter med en udgangsværdi for neutrofile granulocytter på < 1.500 celler/mm<sup>3</sup>.

Patienter med svær leverinsufficiens (se pkt. 4.2 og 4.4).

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

#### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Medmindre det er kontraindiceret, kan der til brystkræft og ikke-småcellet lungekræft gives et peroralt kortikosteroid som præmedicinering, eksempelvis dexamethasone 16 mg per dag i 3 dage (f.eks. 8 mg

2 gange daglig). Præmedicineringen påbegyndes dagen inden infusion med docetaxel. Dette kan nedsætte forekomst og sværhedsgrad af væskeretention og sværhedsgraden af overfølsomhedsreaktioner (se pkt. 4.2). Til prostatakræft er præmedicineringen oral dexamethason 8 mg, 12 timer, 3 timer og 1 time før docetaxel-infusionen (se pkt. 4.2).

### Hæmatologi

Neutropeni er den hyppigst forekommende bivirkning ved docetaxel. Neutrocyt-lavpunkt sås efter gennemsnitligt 7 dage, men intervallet kan være kortere hos patienter, der tidligere har fået en kraftigt virkende behandling. Blodbilledet skal følges løbende hos alle patienter, som behandles med docetaxel. Behandling med docetaxel bør gentages, når neutrocyttallet igen er  $\geq 1.500$  celler/mm<sup>3</sup> (se pkt. 4.2).

Hvis der opstår alvorlig neutropeni ( $< 500$  celler/mm<sup>3</sup>) i mere end 7 dage i løbet af en docetaxelbehandling, anbefales det at reducere dosis i de efterfølgende cyklusser eller at tage passende symptomatiske forholdsregler (se pkt. 4.2).

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

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

### Gastrointestinale reaktioner

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

### Overfølsomhedsreaktioner

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

### Kutane reaktioner

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

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

### Væskeretention

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

### Respirationssygdomme

Akut respiratorisk distress syndrom, interstiel pneumoni/pneumonitis, interstiel lungesygdom, lungefibrose og respirationssvigt er blevet rapporteret og kan være associeret med dødelig udgang. Strålepneumonitis er blevet rapporteret hos patienter i samtidig strålebehandling. Hvis pulmonale symptomer udvikles eller forværres, skal patienterne overvåges nøje, undersøges omgående og sættes i passende behandling. Det anbefales at afbryde behandlingen med docetaxel, indtil der foreligger en diagnose. Tidlig brug af understøttende behandling kan hjælpe til at bedre tilstanden. Fordelene ved at genoptage behandlingen med docetaxel skal overvejes nøje.

### Patienter med nedsat leverfunktion

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

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

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

### Patienter med nedsat nyrefunktion

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

### Nervesystemet

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

### Kardiotoksicitet

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

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

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

Hjertefunktionen bør vurderes før behandlingsstart.

#### Øjne

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

#### Anden primær malignitet

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

#### Tumorlyse syndrom

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

#### Andet

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

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

#### Yderligere forsigtighedsregler for anvendelse ved adjuverende behandling af brystkræft.

#### Kompliceret neutropeni

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

#### Gastrointestinale reaktioner

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

#### Kongestivt hjertesvigt (CHF)

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

#### Patienter med 4+ lymfeknuder

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

#### Ældre

#### Forsigtighedsregler for anvendelse ved adjuverende behandling af brystkræft

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

#### Forsigtighedsregler ved behandling af kastrationsresistent prostatakræft

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

#### Forsigtighedsregler ved behandling af hormonfølsom prostatakræft

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

#### Forsigtighedsregler ved behandling af gastrisk adenokarcinom

Blandt 300 patienter (221 patienter i fase III-delen af undersøgelsen og 79 patienter i fase II-delen af undersøgelsen), som fik behandling med docetaxel i kombination med cisplatin og 5-fluoruracil i undersøgelsen af gastrisk kræft, var 74 patienter 65 år eller ældre og 4 patienter var 75 år eller ældre. Forekomsten af alvorlige bivirkninger var højere i gruppen med de ældre personer i forhold til gruppen med de yngre patienter. Forekomsten af de følgende bivirkninger (alle grader): Letargi, stomatitis, neutropenisk infektion opstod  $\geq 10\%$  oftere hos de patienter, som var 65 år eller derover end hos de yngre patienter. Ældre personer, som behandles med TCF, bør monitoreres nøje.

#### Hjælpstoffer:

Dette lægemiddel indeholder 395 mg alkohol (ethanol) i hver 1 ml, hvilket svarer til 39,5% w/v. Mængden i 9 ml af en dosis svarer til 88,9 ml øl eller 35,6 ml vin.

Skadeligt for dem, der lider af alkoholisme.

Skal tages i betragtning hos gravide og ammende kvinder, hos børn og hos patienter i højrisikogruppe, såsom patienter med leversydom eller epilepsi.

Virkningen af alkohol kan være reduceret, idet denne medicin almindeligvis gives langsomt i løbet af 1 time.

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

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

Samtidig administration af lægemidler, der indeholder feks. propylenglycol eller ethanol kan føre til akkumulering af ethanol og udløse bivirkninger, særligt hos yngre børn med lav eller umoden metabolisk kapacitet.

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

I tilfælde af kombination med CYP3A4-hæmmere kan forekomsten af docetaxelrelaterede bivirkninger stige som et resultat af reduceret metabolisering. Hvis samtidig anvendelse af en potent CYP3A4-hæmmer (f.eks. ketoconazol, itraconazol, clarithromycin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin og voriconazol) ikke kan undgås, er tæt klinisk overvågning

nødvendig, og justering af docetaxeldosis kan være hensigtsmæssig under behandling med potente CYP3A4-hæmmere (se pkt. 4.4). I et farmakokinetisk studie med 7 patienter resulterede samtidig administration af docetaxel og den potente CYP3A4-hæmmer ketoconazol i et signifikant fald i docetaxel-clearance på 49 %.

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

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

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

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### Kvinder i den fertile alder/kontraception til mænd og kvinder

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

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

##### Graviditet

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

##### Amning

Docetaxel er lipofilt, men det vides ikke, om det udskilles i human mælk. På grund af risiko for skadelige påvirkninger af barnet skal amning derfor ophøre under behandling med docetaxel.

##### Fertilitet

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

#### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

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

føre motorkøretøj eller betjene maskiner, samt frarådes at føre motorkøretøj og betjene maskiner, hvis de oplever disse bivirkninger under behandlingen.

#### 4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen for alle indikationer.

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

- 1.312 og 121 patienter, som fik henholdsvis 100 mg/m<sup>2</sup> og 75 mg/m<sup>2</sup> af docetaxel som enkeltstof.
- 258 patienter, som fik docetaxel i kombinationsbehandling med doxorubicin.
- 406 patienter, som fik docetaxel i kombination med cisplatin.
- 92 patienter, som fik docetaxel i kombination med trastuzumab.
- 255 patienter, som fik docetaxel i kombination med capecitabin.
- 332 patienter (TAX 327), som fik docetaxel i kombination med prednison eller prednisolon (klinisk vigtige behandlingsrelaterede bivirkninger er nævnt).
- 1.276 patienter (744 i TAX 316 og 532 i GEICAM 9805), som fik docetaxel i kombination med doxorubicin og cyclophosphamid (klinisk vigtige behandlingsrelaterede bivirkninger er nævnt).
- 300 gastrisk adenokarcinoma-patienter (221 patienter i fase III-delen af undersøgelsen og 79 patienter i fase II-delen af undersøgelsen), som blev behandlet med docetaxel i kombination med cisplatin og 5-fluoruracil (klinisk vigtige behandlingsrelaterede bivirkninger er nævnt).
- 174 og 251 hoved- og hals-kræft-patienter, som blev behandlet med docetaxel i kombination med cisplatin og 5-fluoruracil (klinisk vigtige behandlingsrelaterede bivirkninger er nævnt).
- 545 patienter (STAMPEDE studie), der modtog docetaxel i kombination med prednison eller predisolon og androgen deprivationsbehandling.

Disse reaktioner blev beskrevet under brug af NCI Common Toxicity Criteria (grad 3 = G3; grad 3-4 = G3/4; grad 4 = G4), COSTART-terminerne og MEdDRA-terminerne. Hyppigheder defineres som: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ); sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1000$ ); meget sjælden ( $< 1/10.000$ ); hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data).

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

De mest almindeligt rapporterede bivirkninger med docetaxel er: neutropeni (som var reversibel og ikke kumulativ, median-dagen til nadir var 7 dage og median-varigheden af alvorlig neutropeni ( $< 500$  celler/mm<sup>3</sup>) var 7 dage), anæmi, alopeci, kvalme, opkastning, stomatitis, diarré og asteni. Bivirkningerne for docetaxel kan blive mere alvorlige, når docetaxel gives i kombination med andre kemoterapeutiske midler.

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

I kombination med capecitabin er de mest almindelige behandlingsrelaterede bivirkninger ( $\geq 5\%$ ) medtaget, som blev rapporteret i et fase III-studie med brystkræftpatienter, hvor anthracyclinbehandling ikke havde haft effekt (se: produktresuméet for capecitabin).

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

Følgende bivirkninger er jævnligt observeret med docetaxel:

Immunsystemet:

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

Nervesystemet:

Udvikling af svær perifer neurotoxicitet kræver reduktion af dosis (se pkt. 4.2 og 4.4).

Milde til moderate neurosensoriske symptomer er karakteriseret ved paræstesi, dysæstesi eller smerter inklusive brændende fornemmelser. Neuromotoriske tilfælde er hovedsagligt karakteriseret ved svaghed.

Hud og subkutane væv:

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

Der er rapporter om mindre hyppige, alvorlige reaktioner såsom udslæt efterfulgt af afskalning, der sjældent førte til afbrydelse eller ophør med docetaxel-behandlingen (se pkt. 4.2 og 4.4). Svære negleforandringer er karakteriseret ved hypo- eller hyper-pigmentering og sommetider smerter og onykolyse.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:

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

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

Tabel over bivirkninger ved behandling af brystkræft med DOCETAXEL KABI 100 mg/m<sup>2</sup> enkeltstof:

MedDRA Systemorganklasser	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger	Ikke almindelige bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektioner (G3/4: 5,7 %; inklusive sepsis og pneumoni, letal hos 1,7 %)	Infektion associeret med G4-neutropeni (G3/4: 4,6 %)	
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G4: 76,4 %); Anæmi (G3/4: 8,9 %); Febril neutropeni	Trombocytopeni (G4: 0,2 %)	
Immunsystemet	Overfølsomhed (G3/4: 5,3 %)		
Metabolisme og ernæring	Anoreksi		
Nervesystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3: 4,1 %); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 4 %); Dysgeusi (alvorlig: 0,07 %)		

<b>MedDRA Systemorganklasser</b>	<b>Meget almindelige bivirkninger</b>	<b>Almindelige bivirkninger</b>	<b>Ikke almindelige bivirkninger</b>
Hjerte		Arytmi (G3/4: 0,7 %)	Hjertesvigt
Vaskulære sygdomme		Hypotension; Hypertension; Hæmoragi	
Luftveje, thorax og mediastinum	Dyspnø (alvorlig: 2,7 %)		
Mave-tarmkanalen	Stomatitis (G3/4: 5,3 %); Diarré (G3/4: 4 %); Kvalme (G3/4: 4 %); Opkastning (G3/4: 3 %)	Konstipation (alvorlig: 0,2 %); Mavesmerter (alvorlig: 1 %); Gastrointestinal Hæmoragi (alvorlig: 0,3 %)	Oesophagitis (alvorlig: 0,4%)
Hud og subkutane væv	Alopeci; Hudlidelser (G3/4: 5,9 %); Neglesygdomme (alvorlig: 2,6 %)		
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi (alvorlig: 1,4 %)	Artralgi	
Almene symptomer og reaktioner på administrations- stedet	Væskeretention (alvorlig: 6,5 %) Asteni (alvorlig: 11,2 %); smerter	Reaktioner på infusionsstedet; Ikke-kardiale bryst- smerter (alvorlig: 0,4 %)	
Undersøgelser		G3/4 Forhøjet bilirubin i blodet (< 5 %); G3/4 forhøjet alkalisk fosfatase i blodet (< 4 %); G3/4 ASAT forhøjet (< 3 %); G3/4 ALAT forhøjet (< 2 %)	

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger ved behandling af brystkræft med DOCETAXEL KABI 100 mg/m<sup>2</sup> enkeltstof

Blod og lymfesystem:

Sjældent: Blødningsepisoder associeret med grad 3/4 trombocytopeni.

Nervesystemet:

Reversibilitets-data tilgængelige hos 35,3 % af de patienter, som udviklede neurotoksicitet efter docetaxel-behandling med 100 mg/m<sup>2</sup> som enkelt stof. Tilfældene var spontant reversible inden for 3 måneder.

Hud og subkutane væv:

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

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:

Den mediane kumulative dosis til behandlingsophør var mere end 1000 mg/m<sup>2</sup> og median-tiden til reversibilitet af væskeretention var 16,4 uger (range 0 til 42 uger). Begyndelsen af moderat og alvorlig retention var forsinket hos patienter (median kumulativ dosis: 818,9 mg/m<sup>2</sup>) med

præmedicinering set i forhold til patienter uden præmedicinering (median kumulativ dosis: 489,7 mg/m<sup>2</sup>). Det har imidlertid været rapporteret hos nogle patienter under de tidlige kure af behandlingen.

Tabel over bivirkninger ved behandling af ikke små-cellet lungekræft med DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> enkelstof:

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

Tabel over bivirkninger ved behandling af brystkræft med DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> i kombination med doxorubicin:

MedDRA Systemorganklasser	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger	Ikke almindelige bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektioner (G3/4: 7,8 %)		
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G4: 91,7 %); Anæmi (G3/4: 9,4 %); Febril neutropeni; Trombocytopeni (G4: 0,8 %)		
Immunsystemet		Overfølsomhed (G3/4: 1,2 %)	
Metabolisme og ernæring		Anoreksi	
Nervesystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3: 0,4 %)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0,4 %)	

<b>MedDRA Systemorganklasser</b>	<b>Meget almindelige bivirkninger</b>	<b>Almindelige bivirkninger</b>	<b>Ikke almindelige bivirkninger</b>
Hjerte		Hjertesvigt; Arytmi (ikke alvorlig)	
Vaskulære sygdomme			Hypotension
Mave-tarmkanalen	Kvalme (G3/4: 5 %); Stomatitis (G3/4: 7,8 %); Diarré (G3/4: 6,2 %); Opkastning (G3/4: 5 %); Konstipation		
Hud og subkutane væv	Aloopi; Neglesygdomme (alvorlig 0,4 %); Hudreaktioner (ikke alvorlig)		
Knogler, led, muskler og bindevæv		Myalgi	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Asteni (alvorlig: 8,1 %); Væskeretention (alvorlig 1,2 %); Smerter	Reaktioner på infusionsstedet	
Undersøgelser		G3/4 Forhøjet bilirubin i blodet (< 2,5 %); G3/4 Forhøjet alkalisk fosfatase i blodet <td>G3/4 ASAT forhøjet<br %);<br="" (&lt;="" 1=""/>G3/4 ALAT forhøjet<br %)<="" (&lt;="" 1="" td=""/></td>	G3/4 ASAT forhøjet G3/4 ALAT forhøjet 

Tabel over bivirkninger ved behandling af ikke-småcellet lungekræft med DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> i kombination med cisplatin:

<b>MedDRA Systemorganklasser</b>	<b>Meget almindelige bivirkninger</b>	<b>Almindelige bivirkninger</b>	<b>Ikke almindelige bivirkninger</b>
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektioner (G3/4: 5,7 %)		
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G4: 51,5 %); Anæmi (G3/4: 6,9 %); Trombocytopeni (G4: 0,5 %)	Febril neutropeni	
Immunsystemet	Overfølsomhed (G3/4: 2,5 %)		
Metabolisme og ernæring	Anoreksi		
Nervesystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3: 3,7 %); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 2 %)		
Hjerte		Arytmi (G3/4: 0,7 %)	Hjertesvigt
Vaskulære sygdomme		Hypotension (G3/4:	

<b>MedDRA Systemorganklasser</b>	<b>Meget almindelige bivirkninger</b>	<b>Almindelige bivirkninger</b>	<b>Ikke almindelige bivirkninger</b>
		0,7 %)	
Mave-tarmkanalen	Kvalme (G3/4: 9,6 %); Opkastning (G3/4: 7,6 %); Diarré (G3/4: 6,4 %); Stomatitis (G3/4: 2 %)	Konstipation	
Hud og subkutane væv	Alopeci; Neglesygdomme (alvorlig 0,7 %); Hudreaktioner (G3/4: 0,2 %)		
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi (alvorlig 0,5 %)		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Asteni (alvorlig 9,9 %); Væskeretention (alvorlig 0,7 %); Feber (G3/4: 1,2 %)	Reaktioner på infusionsstedet; smerter	
Undersøgelser		G3/4 Forhøjet bilirubin i blodet (2,1 %); G3/4 ALAT forhøjet (1,3 %)	G3/4 ASAT forhøjet (0,5 %); G3/4 Forhøjet alkalisk fosfatase i blodet (0,3 %)

Tabel over bivirkninger ved behandling af brystkræft med DOCETAXEL KABI 100 mg/m<sup>2</sup> i kombination med trastuzumab:

<b>MedDRA Systemorganklasser</b>	<b>Meget almindelige bivirkninger</b>	<b>Almindelige bivirkninger</b>
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G3/4: 32 %); Febril neutropeni (inklusive neutropeni associeret med feber og brug af antibiotika) eller neutopenisk sepsis	
Metabolisme og ernæring	Anoreksi	
Psykiske forstyrrelser	Søvnsløshed	
Nervesystemet	Paraesthesia; hovedpine; dysgeusi; hypoästesi	
Øjne	Forhøjet lakrimation; konjunktivitis	
Hjerte		Hjertesvigt
Vaskulære sygdomme	Lymfødem	
Luftveje, thorax og mediastinum	Epistaxis; pharyngolaryngeal smerte; nasopharyngitis; dyspnø; hoste; næseflåd	
Mave-tarmkanalen	Kvalme; diarré; opkastning; konstipation; stomatitis; dyspepsi; mavesmerter	
Hud og subkutane væv	Alopeci; erythema; udslæt; neglesygdomme	

<b>MedDRA Systemorganklasser</b>	<b>Meget almindelige bivirkninger</b>	<b>Almindelige bivirkninger</b>
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi; artralgi; smerter i ekstremiteterne; knoglesmerter; rygssmerter	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Asteni; periferalt ødem; pyrexii; træthed; inflammation i slimhinderne; smerter; influenza-lignende symptomer; brystsmerter; kulderystelser	Letargi
Undersøgelser	Vægtforøgelse	

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger ved behandling af brystkræft med DOCETAXEL KABI 100 mg/m<sup>2</sup> i kombination med trastuzumab

*Blod og lymfesystem:*

Meget almindelig: Hæmatologisk toksicitet var forhøjet hos de patienter, som modtog trastuzumab og docetaxel, i forhold til de patienter som fik behandling med docetaxel alene (32 % grad 3/4 neutropeni *versus* 22 %, under anvendelse af NCI-CTC kriterierne). Bemærk, at dette sandsynligvis er underestimeret, da docetaxel alene ved en dosis på 100 mg/m<sup>2</sup> er kendt for at resultere i neutropeni hos 97 % af patienterne, 76 % grad 4, baseret på laveste blodtælling. Forekomsten af febril neutropeni/neutropenisk sepsis var også forhøjet hos de patienter, der fik behandling med Herceptin plus docetaxel (23 % *versus* 17 % for de patienter, der fik behandling med docetaxel alene).

*Hjerte:*

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

Tabel over bivirkninger ved behandling af brystkræft med DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> i kombination med capecitabin:

<b>MedDRA Systemorganklasser</b>	<b>Meget almindelige bivirkninger</b>	<b>Almindelige bivirkninger</b>
Infektioner og parasitære sygdomme		Oral candidiasis (G3/4: < 1 %)
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G3/4: 63 %); Anæmi (G3/4: 10 %)	Trombocytopeni (G3/4: 3 %)
Metabolisme og ernæring	Anoreksi (G3/4: 1 %); Nedsat appetit	Dehydrering (G3/4: 2 %);
Nervesystemet	Dysgeusi (G3/4: < 1 %); Paræsthesi (G3/4: < 1 %)	Svimmelhed; Hovedpine (G3/4: < 1 %); Perifer neuropati
Øjne	Forhøjet lakrimation	
Luftveje, thorax og mediastinum	Pharyngolaryngeale smerter (G3/4: 2 %)	Dyspnø (G3/4: 1 %); Hoste (G3/4: < 1 %); Epistaxis (G3/4: < 1 %)
Mave-tarmkanalen	Stomatitis (G3/4: 18 %); Diarré (G3/4: 14 %); Kvalme (G3/4: 6 %); Opkastning (G3/4: 4 %); Konstipation (G3/4: 1 %); Mavesmerter (G3/4: 2 %); Dyspepsi	Øvre mavesmerter; Tør mund
Hud og subkutane væv	Hånd- og fodsyndrom (G3/4: 24 %) Aloopi (G3/4: 6 %); Neglesygdomme (G3/4: 2 %)	Dermatitis; Erythematost udslæt (G3/4: < 1 %); Misfarvning af

<b>MedDRA Systemorganklasser</b>	<b>Meget almindelige bivirkninger</b>	<b>Almindelige bivirkninger</b>
		negle; Onycholysis (G3/4: 1 %)
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi (G3/4: 2 %); Artralgi (G3/4: 1 %)	Smerter i ekstremiteterne (G3/4: < 1 %); Rygsmerter (G3/4: 1 %);
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Asteni (G3/4: 3 %); Pyrexia (G3/4: 1 %); Træthed/svaghed (G3/4: 5 %); Perifert ødem (G3/4: 1 %);	Letargi; smerter
Undersøgelser		Vægtab; G3/4 Forhøjet bilirubin i blodet (9 %)

Tabel over bivirkninger ved behandling af metastatisk kastrationsresistent prostatakræft med DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> i kombination med prednison eller prednisolon

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

Tabel over bivirkninger i højrisiko lokalt avanceret eller metastatisk hormonfølsom prostatakræft med DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> i kombination med prednison eller prednisolon og androgen deprivationsbehandling (STAMPEDE studie).

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

<sup>a</sup> fra GETUG AFU15 studiet

Tabel over bivirkninger ved adjuverende behandling med DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> i kombination med doxorubicin og cyclophosphamid hos patienter med lymfeknude-positiv (TAX 316) og lymfeknudenegativ (GEICAM 9805) brystkræft – pooled data:

MedDRA Systemorganklasser	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger	Ikke almindelige bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektioner (G3/4: 2,4 %); Neutropenisk infektion (G3/4: 2,6%)		
Blod og lymfesystem	Anæmi (G3/4: 3 %); Neutropeni (G3/4: 59,2 %);		

<b>MedDRA Systemorganklasser</b>	<b>Meget almindelige bivirkninger</b>	<b>Almindelige bivirkninger</b>	<b>Ikke almindelige bivirkninger</b>
	Trombocytopeni (G3/4: 1,6 %); Febril neutropeni (G3/4: NA)		
Immunsystemet		Overfølsomhed (G3/4: 0,6 %)	
Metabolisme og ernæring	Anoreksi (G3/4: 1,5 %)		
Nervesystemet	Dysgeusi (G3/4: 0,6 %); Perifer sensorisk neuropati (G3/4: < 0,1 %)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0 %);	Synkope (G3/4: 0 %) Neurotoksicitet (G3/4: 0 %); Døsighed (G3/4: 0 %)
Øjne	Konjunktivitis (G3/4: < 0,1 %)	Øget tåresekretion (G3/4: < 0,1 %);	
Hjerte		Arytmi (G3/4: 0,2 %);	
Vaskulære sygdomme	Hedeture (G3/4: 0,5%)	Hypotension (G3/4: 0 %); Flebitis (G3/4: 0 %)	Lymfødem (G3/4: 0 %)
Luftveje, thorax og mediastinum		Hoste (G3/4: 0 %)	
Mave-tarmkanalen	Kvalme (G3/4: 5,0 %); Stomatitis (G3/4: 6,0 %); Opkastning (G3/4: 4,2 %); Diarré (G3/4: 3,4 %); Obstipation (G3/4: 0,5 %)	Mavesmerter (G3/4: 0,4 %)	
Hud og subkutane væv	Alopeci (vedvarende: < 3%); Hudsygdomme (G3/4: 0,6%) Neglesygdomme (G3/4: 0,4 %)		
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi (G3/4: 0,7 %); Artralgi (G3/4: 0,2 %)		
Det reproduktive system og mammae	Amenorré (G3/4: NA)		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Asteni (G3/4: 10,0 %); Feber (G3/4: NA); Perifert ødem (G3/4: 0,2 %)		
Undersøgelser		Vægtforøgelse (G3/4: 0%); Vægtab (G3/4: 0,2 %)	

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger ved adjuverende behandling med DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> i kombination med doxorubicin og cyclophosphamid hos patienter med lymfeknude-positiv (TAX 316) og lymfeknude-negativ (GEICAM 9805) brystkræft

Nervesystemet:

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

#### Hjerte:

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

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

#### Hud og subkutane væv:

I studiet TAX 316 blev alopeci, der fortsatte ind i opfølgningsperioden efter endt kemoterapi, rapporteret hos 687 ud af 744 TAC-patienter (92,3%) og 645 ud af 736 FAC-patienter (87,6%). Ved slutningen af opfølgningsperioden (faktisk median opfølgningstid var 8 år) blev alopeci fortsat observeret hos 29 TAC-patienter (3,9%) og 16 FAC-patienter (2,2%).

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

#### Det reproduktive system og mammae:

I studiet TAX316 forekom amenorré i løbet af behandlingsperioden og fortsatte ind i opfølgningsperioden efter afsluttet kemoterapi og blev rapporteret hos 202 af 744 TAC patienter (27,2 %) og hos 125 af 736 FAC patienter (17,0 %). Det blev observeret, at amenorré fortsatte ved afslutningen af opfølgningsperioden (median opfølgningstid på 8 år) hos 121 af 744 TAC patienter (16,3 %) og hos 86 FAC patienter (11,7 %).

I studiet GEICAM9805 blev det observeret, at amenorré, som forekom i løbet af behandlingsperioden og fortsatte ind i opfølgningsperioden fortsat blev observeret hos 18 patienter (3,4 %) i TAC-armen og hos 5 patienter (1,0 %) i FAC-armen. Ved afslutningen af opfølgningsperioden (median opfølgningstid på 10 år og 5 måneder) blev det observeret, at amenorré fortsatte hos 7 patienter (1,3 %) i TAC-armen og hos 4 patienter (0,8 %) i FAC-armen.

#### Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:

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

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

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

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

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

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

#### Akut leukæmi / myelodysplastisk syndrom

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

Myelodysplastisk syndrom blev rapporteret hos 2 ud af 744 TAC-patienter (0,3%) og hos 1 ud af 736 FAC-patienter (0,1%).

Efter 10 års opfølgning i GEICAM9805-studiet forekom akut leukæmi hos 1 ud af 532 (0,2%) patienter i TAC-armen. Der blev ikke set nogen tilfælde hos patienter i FAC-armen. Myelodysplastisk syndrom blev ikke diagnosticeret i nogen af behandlingsgrupperne.

#### Neutropeniske komplikationer

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

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

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

Tabel over bivirkninger ved behandling af gastrisk adenokarcinom med DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> i kombination med cisplatin og 5-fluoruracil:

<b>MedDRA Systemorganklasser</b>	<b>Meget almindelige bivirkninger</b>	<b>Almindelige bivirkninger</b>
Infektioner og parasitære sygdomme	Neutropensk infektion; Infektion (G3/4: 11,7 %)	
Blod og lymfesystem	Anæmi (G3/4: 20,9 %);	

<b>MedDRA Systemorganklasser</b>	<b>Meget almindelige bivirkninger</b>	<b>Almindelige bivirkninger</b>
	Neutropeni (G3/4: 83,2 %); Trombocytopeni (G3/4: 8,8 %); Febril neutropeni	
Immunsystemet	Overfølsomhed (G3/4: 1,7 %)	
Metabolisme og ernæring	Anoreksi (G3/4: 11,7 %)	
Nervesystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 8,7 %)	Svimmelhed (G3/4: 2,3 %); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 1,3 %)
Øjne		Forhøjet lakrimation (G3/4: 0 %)
Øre og labyrint		Nedsat hørelse (G3/4: 0 %)
Hjerte		Arytmii (G3/4: 1,0 %)
Mave-tarmkanalen	Diarré (G3/4: 19,7 %); Kvalme (G3/4: 16 %); Stomatitis (G3/4: 23,7 %); Opkastning (G3/4: 14,3 %)	Konstipation (G3/4: 1,0 %); Gastrointestinale smerter (G3/4: 1,0 %); Oesophagitis/dysfagi/odynofagi (G3/4: 0,7 %)
Hud og subkutane væv	Alopeci (G3/4: 4,0 %)	Kløende udslæt (G3/4: 0,7 %); Neglesygdomme (G3/4: 0,7 %); Hudafskalning (G3/4: 0 %)
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Letargi (G3/4: 19,0 %); Feber (G3/4: 2,3 %); Væskeretention (alvorlig/livstruende: 1 %)	

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger ved behandling af gastrisk adenokarcinom med DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> i kombination med cisplatin og 5-fluorouracil

Blod og lymfesystem:

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

Tabel over bivirkninger ved behandling af hoved- og halskræft med DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> i kombination med cisplatin og 5-fluoruracil:

- Induktionskemoterapi efterfulgt af strålebehandling (TAX 323)

<b>MedDRA Systemorganklasser</b>	<b>Meget almindelige bivirkninger</b>	<b>Almindelige bivirkninger</b>	<b>Ikke almindelige bivirkninger</b>
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektion (G3/4: 6,3 %); Neutropenisk infektion		
Benigne, maligne og unspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)		Kræftsmarter (G3/4: 0,6 %)	
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G3/4: 76,3 %); Anæmi (G3/4: 9,2 %); Trombocytopeni (G3/4: 5,2 %)	Febril neutropeni	
Immunsystemet		Overfølsomhed (ikke)	

<b>MedDRA Systemorganklasser</b>	<b>Meget almindelige bivirkninger</b>	<b>Almindelige bivirkninger</b>	<b>Ikke almindelige bivirkninger</b>
		alvorlig)	
Metabolisme og ernæring	Anoreksi (G3/4: 0,6 %)		
Nervesystemet	Dysgeusi/parosmi Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 0,6 %)	Svimmelhed	
Øjne		Forhøjet lakrimation Konjunktivitis	
Øre og labyrint		Nedsat hørelse	
Hjerte		Iskæmisk hjertesygdom (G3/4: 1,7 %)	Arytmii (G3/4: 0,6 %)
Vaskulære sygdomme		Venesygdomme (G3/4: 0,6 %)	
Mave-tarmkanalen	Kvalme (G3/4: 0,6 %); Stomatitis (G3/4: 4,0 %); Diarré (G3/4: 2,9 %); Opkastning (G3/4: 0,6 %)	Konstipation; Oesophagitis/dysfagi/odynofagi (G3/4: 0,6 %); Gastrointestinale smerter; dyspepsi; Gastrointestinale blødninger (G3/4: 0,6 %)	
Hud og subkutane væv	Alopeci (G3/4: 10,9 %)	Kløende udslæt; Tør hud; Hudafskalning (G3/4: 0,6 %)	
Knogler, led, muskler og bindevæv		Myalgi (G3/4: 0,6 %)	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Letargi (G3/4: 3,4 %); Pyrekxi (G3/4: 0,6 %); Væskeretention; Ødem		
Undersøgelser		Vægtstigning	

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

<b>MedDRA Systemorganklasser</b>	<b>Meget almindelige bivirkninger</b>	<b>Almindelige bivirkninger</b>	<b>Ikke almindelige bivirkninger</b>
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektion (G3/4: 3,6 %)	Neutropenisk infektion	
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)		Kræftsmerter (G3/4: 1,2 %)	
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G3/4: 83,5 %); Anæmi (G3/4: 12,4 %); Trombocytopeni (G3/4: 4,0 %); Febril neutropeni		
Immunsystemet			Overfølsomhed
Metabolisme og ernæring	Anoreksi (G3/4: 12,0 %)		

<b>MedDRA Systemorganklasser</b>	<b>Meget almindelige bivirkninger</b>	<b>Almindelige bivirkninger</b>	<b>Ikke almindelige bivirkninger</b>
Nervesystemet	Dysgeusi/parosmi (G3/4: 0,4%); Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 1,2 %)	Svimmelhed (G3/4: 2,0 %); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0,4 %)	
Øjne		Forhøjet lakrimation	Konjunktivitis
Øre og labrint	Nedsat hørelse (G3/4: 1,2 %)		
Hjerte		Arytmi (G3/4: 2,0 %)	Iskæmisk hjertesygdom
Vaskulære lidelser			Venesygdomme
Mave-tarmkanalen	Kvalme (G3/4: 13,9 %); Stomatitis (G3/4: 20,7 %); Opkastning (G3/4: 8,4 %) Diarré (G3/4: 6,8 %); Esophagitis/dysphagi/o dynophagi (G3/4: 12,0 %) Konstipation (G3/4: 0,4 %)	Dyspepsi (G3/4: 0,8 %) Gastrointestinal smerte (G3/4: 1,2 %) Gastrointestinal blødning (G3/4: 0,4 %)	
Hud og subkutane væv	Alopeci (G3/4: 4,0 %) Kløende udslæt	Tør hud; Afskalning	
Knogler, led, muskler og bindevæv		Myalgi (G3/4: 0,4 %)	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Letargi (G3/4: 4,0 %); Feber (G3/4: 3,6%) Væskeretention G3/4: 1,2 %) Ødemer (G3/4: 1,2%)		
Undersøgelser	Vægttab		Vægtøgning

Erfaringer efter markedsføring:

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

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

*Blod og lymfesystem:*

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

*Immunsystemet:*

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

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

*Nervesystemet:*

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

Øjne:

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

Øre og labyrinth:

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

Hjerte:

Sjældne tilfælde af myokardieinfarkt er rapporteret.

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

Vaskulære sygdomme:

Venøse tromboemboliske tilfælde er sjældent rapporteret.

Airveje, thorax og mediastinum:

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

Mave-tarmkanalen:

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

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

Lever og galdeveje:

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

Hud og subkutane væv:

Med docetaxel er der rapporteret tilfælde af kutan lupus erythematosus, bulløst udslæt såsom erythema multiforme og alvorlige kutane bivirkninger såsom Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og akut generaliseret eksantematis pustulose.

Ved behandling med docetaxel er der rapporteret om sklerodermi-lignende forandringer, som oftest forudgået af perifert lymfødem. Tilfælde af permanent alopeci er rapporteret (hyppighed ikke kendt).

Nyre og urinveje

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

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:

Der er sjældne rapporter om radiation recall-fænomen.

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

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

#### Metabolisme og ernæring:

Tilfælde af elektrolytforsyrelser er rapporteret. Der er rapporteret tilfælde af hyponatriæmi, typisk forbundet med dehydrering, opkastning og pneumoni. Hypokaliæmi, hypomagnesiæmi og hypocalcæmi er observeret, sædvanligvis i forbindelse med lidelser i mave-tarmkanalen og især med diarré. Tumорlyse syndrom, der er potentiel dødelig, er rapporteret (hyppighed ikke kendt).

#### Sygdomme i bevægeapparatet

Myositis er rapporteret med docetaxel (hyppighed ikke kendt).

#### Indberetning af formodede bivirkninger

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

## **4.9 Overdosering**

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

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation : Antineoplastiske stoffer, plantealkaloider og andre naturprodukter, taxaner, ATC kode: L01CD 02

#### Virkningsmekanisme

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

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

#### Farmakodynamiske virkninger

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

## Klinisk effekt og sikkerhed

### Brystkræft

#### *DOCETAXEL KABI i kombination med doxorubicin og cyclophosphamid: Adjuverende behandling*

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

Data fra et multicenter åbent randomiseret studium støtter anvendelsen af den adjuverende behandling til patienter med operabel lymfeknude-positiv brystkræft og KPS  $\geq 80\%$  i alderen mellem 18 og 70 år. Efter stratificering i henhold til antallet af positive lymfeknuder (1-3, 4+), blev 1491 patienter randomiseret til enten at få enten docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> administreret en time efter doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> og cyclophosphamid 500 mg/m<sup>2</sup> (TAC-arm), eller doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup>, fulgt af fluoruracil 500 mg/m<sup>2</sup> og cyclophosphamid 500 mg/m<sup>2</sup> (FAC-arm). Begge regimer blev administreret en gang hver 3. uge i 6 perioder. Docetaxel blev administreret som en 1-times infusion. Alle andre lægemidler blev givet som intravenøs bolus på dag 1. G-CSF blev administreret som sekundær profylakse til patienter, som fik kompliceret neutropeni (febril neutropeni, forlænget neutropen eller infektion). Patienter på TAC-armen fik antibiotisk profylakse med ciprofloxacin 500 mg oralt 2 gange daglig i 10 dage, startende på dag 5 af hver periode, eller lignende. Efter den sidste cyklus af kemoterapi, fik patienter i begge arme, der havde positive østrogener- og/eller progesteron-receptorer tamoxifen 20 mg daglig i op til 5 år. Adjuverende stråleterapi blev givet i henhold til eksisterende vejledninger på de deltagende centre og blev givet til 69 % af patienterne, som fik TAC, og 72 % af patienterne som fik FAC. Der blev udført to interim-analysen og en endelig analyse. Den første interim-analyse var planlagt til 3 år efter dato, hvor halvdelen af tilmeldingerne til studiet var nået. Den anden interim-analyse blev udført efter optagelse af i alt 400 sygdoms-fri overlevelser (DFS), hvilket førte til en median opfølgningstid på 55 måneder. Den endelige analyse blev udført, da alle patienter havde nået deres 10 års opfølgningsbesøg (medmindre de havde DFS eller udgik tidligere fra opfølgning). DFS var det primære effektdepunkt, og total overlevelse (OS) var det sekundære effektdepunkt.

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

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

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

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

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

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

Data fra et multicenter, åbent, randomiseret studium støtter anvendelsen af DOCETAXEL KABI som adjuverende behandling til patienter med operabel, lymfeknude-negativ brystkræft, der er egnede til kemoterapibehandling. 1.060 patienter blev randomiseret til at få enten DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> administreret 1 time efter doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> og cyclophosphamid 500 mg/m<sup>2</sup> (539 patienter i TAC-armen) eller doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> efterfulgt af fluoruracil 500 mg/m<sup>2</sup> og cyclophosphamid 500 mg/m<sup>2</sup> (521 patienter i FAC-armen) som adjuverende behandling.

Patienterne havde operabel, lymfeknude-negativ brystkræft med høj risiko for tilbagefald ifølge 1998 St. Gallen-kriterierne (tumorstørrelse > 2 cm og/eller negative østrogenreceptorer (ER) og progesteronreceptorer (PR) og/eller høj histologisk/nukleær grad (grad 2 til 3) og/eller alder < 35 år). Begge regimer blev administreret en gang hver 3. uge i 6 cykler. DOCETAXEL KABI blev administreret som infusion over 1 time, alle andre lægemidler blev givet intravenøst på dag 1 hver 3. uge. Primær G-CSF-profylakse blev gjort obligatorisk i TAC-armen, efter 230 patienter var blevet randomiseret. Hyppigheden af grad 4 neutropeni, febril neutropeni og neutropenisk infektion blev reduceret hos patienter der fik primær G-CSF-profylakse (se pkt. 4.8). I begge arme fik patienter med ER+ og/eller PR+ tumorer 20 mg tamoxifen en gang daglig i op til 5 år efter den sidste kemoterapicyklus. Adjuverende strålebehandling blev administreret i henhold til guidelines på de deltagende behandlingssteder og blev givet til 57,3 % af de patienter, der fik TAC, og til 51,2 % af de patienter, der fik FAC.

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

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

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

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

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

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

#### Undergruppeanalyser – adjuverende behandling hos patienter med lymfeknude-negativ brystkræft

(intent-to-treat analyse)

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

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

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

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

TAC = docetaxel, doxorubicin og cyclophosphamid

FAC = 5-fluoruracil, doxorubicin and cyclophosphamid

CI = Konfidensinterval; ER = østrogenreceptor

PR = progesteronreceptor

<sup>a</sup> ER/PR-negativ eller grad 3 eller tumorstørrelse >5 cm

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

*DOCETAXEL KABI som enkeltstof*

Der er udført to randomiserede, sammenlignende fase III-studier med docetaxel doseret hver 3. uge i den anbefalede dosis på  $100 \text{ mg/m}^2$  til patienter med metastatisk brystkræft. Der indgik henholdsvis 326 patienter, som tidligere havde fået behandling med alkylerende stoffer uden effekt, og 392 patienter, som tidligere havde fået behandling med anthracyclin uden effekt.

Hos de patienter, der tidligere havde fået behandling med alkylerende stoffer uden effekt, blev docetaxel sammenlignet med doxorubicin ( $75 \text{ mg/m}^2$  hver 3. uge). Uden at påvirke overlevelsestiden (docetaxel 15 måneder mod doxorubicin 14 måneder,  $p = 0,38$ ) eller tiden til progression (docetaxel 27 uger mod doxorubicin 23 uger,  $p = 0,54$ ), øgede docetaxel responsraten (52 % mod 37 %,  $p = 0,01$ ) og gav hurtigere respons (12 uger mod 23 uger,  $p = 0,007$ ).

3 patienter (2 %), der fik docetaxel, ophørte med behandlingen grundet væskeretention, hvorimod 15 patienter (9 %), der fik doxorubicin, stoppede behandlingen grundet hjertetoksicitet (3 tilfælde af letal hjerteinsufficiens).

Hos de patienter, der tidligere havde fået behandling med anthracyclin uden effekt, blev docetaxel sammenlignet med kombinationsbehandling med mitomycin C og vinblastine ( $12 \text{ mg/m}^2$  hver 6. uge og  $6 \text{ mg/m}^2$  hver 3. uge). Docetaxel øgede responsraten (33 % mod 12 %,  $p < 0,0001$ ), forlængede tiden til progression (19 uger mod 11 uger,  $p = 0,0004$ ), samt forlængede overlevelsen (11 måneder mod 9 måneder,  $p = 0,01$ ).

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

Et åbent multicenter randomiseret fase III-studie blev udført for at sammenligne docetaxel monoterapi med paclitaxel i behandlingen af fremskreden brystkræft hos patienter, hvis tidligere behandling havde inkluderet et antracyklin. 449 patienter blev randomiseret til enten at modtage docetaxel monoterapi  $100 \text{ mg/m}^2$  givet som 1 times infusion eller paclitaxel  $175 \text{ mg/m}^2$  givet som en infusion over 3 timer. Begge behandlingsmåder blev administreret hver 3. uge. Docetaxel forlængede median-tiden til progression (24,6 uger vs 15,6 uger;  $p < 0,01$ ) og median-overlevelse (15,3 måneder vs 12,7 måneder;  $p = 0,03$ ) uden at påvirke det primære endepunkt (32 % vs 25 %,  $p = 0,10$ ), samlet respons rate (32 % vs 25 %,  $p = 0,10$ ).

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

#### *DOCETAXEL KABI i kombination med doxorubicin*

Et stort randomiseret fase III-studie, med 429 tidligere ubehandlede patienter med metastatisk sygdom, er blevet udført med doxorubicin ( $50 \text{ mg/m}^2$ ) i kombination med docetaxel ( $75 \text{ mg/m}^2$ ) (AT arm) *versus* doxorubicin ( $60 \text{ mg/m}^2$ ) i kombination med cyclophosphamid ( $600 \text{ mg/m}^2$ ) (AC arm). Begge regimer blev indgivet på dag 1 hver 3. uge.

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

I dette studie viste AT-armen en hyppigere forekomst af alvorlig neutropeni (90 % *versus* 68,6 %), febril neutropeni (33,3 % *versus* 10 %), infektion (8 % *versus* 2,4 %), diarré (7,5 % *versus* 1,4 %), asteni (8,5 % *versus* 2,4 %) og smærter ((2,4 % *versus* 0 %) end AC-armen. På den anden side viste AC-armen en hyppigere forekomst af alvorlig anæmi (15,8 % *versus* 8,5 %) end AT-armen og tillige en hyppigere forekomst af alvorlig hjertetoksicitet: Hjerteinsufficiens (3,8 % *versus* 2,8 %), total LVEF-nedsættelse  $\geq 20\%$  (13,1 % *versus* 6,1 %), total LVEF-nedsættelse  $\geq 30\%$  (6,2 % *versus*

1,1 %). Toksisk død forekom hos 1 patient i AT-armen (hjerteinsufficiens) og i 4 patienter i AC-armen (1 på grund af septisk shock og 3 på grund af hjerteinsufficiens). I begge arme var livskvaliteten målt via et EORTC-spørgeskema sammenlignelig og stabil under behandling og opfølgning.

#### *DOCETAXEL KABI i kombination med trastuzumab*

Docetaxel i kombination med trastuzumab blev undersøgt til behandling af patienter med metastatisk brystkræft, hvis tumorer var HER2-positive, og som ikke tidligere havde fået kemoterapi for metastatisk sygdom. 186 patienter blev randomiseret til at få docetaxel ( $100 \text{ mg/m}^2$ ) med eller uden trastuzumab. 60 % af patienter fik først anthracyclinbaseret adjuverende kemoterapi. docetaxel + trastuzumab var effektivt til patienterne, uanset om de havde fået adjuverende anthracyclin eller ikke. Den primære testmetode, som blev anvendt til at bestemme HER2-positivitet i dette pivotal-studie var immunohistokemi (IHC). En mindre del af patienterne blev testet ved hjælp af fluorescence in situ hybridization (FISH). I dette studium havde 87 % af patienterne sygdom, som var IHC 3+, og 95 % af de inkluderede patienter havde sygdom, som var IHC3+ og/eller patienterne var FISH positive. Resultaterne af effekten er opsummeret i den følgende tabel:

Parameter	Docetaxel plus trastuzumab <sup>1</sup> <b>n = 92</b>	Docetaxel <sup>1</sup> <b>n = 94</b>
Response rate (95 %CI)	61 % (50-71)	34 % (25-45)
Gennemsnitlig varighed af respons (måneder) (95 %CI)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
Gennemsnitlig TTP (måneder) (95 %CI)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Gennemsnitlig overlevelse (måneder) (95% CI)	30,5 <sup>2</sup> (26,8-ne)	22,1 <sup>1</sup> (17,6-28,9)

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

<sup>1</sup>Fuldt analysesæt (intent to treat)

<sup>2</sup>Estimeret median overlevelse.

#### *DOCETAXEL KABI i kombination med capecitabin*

Data fra et randomiseret, kontrolleret, klinisk fase 3-multicenterstudie understøtter anvendelsen af capecitabin i kombination med docetaxel til behandling af patienter med lokal fremskreden eller metastatisk brystkræft hos hvem cytotoxisk kemoterapi med et anthracyklin, har været uden effekt. I dette kliniske studium randomiseredes 255 patienter til behandling med docetaxel ( $75 \text{ mg/m}^2$  som en 1-times intravenøs infusion hver 3. uge) og capecitabin ( $1250 \text{ mg/m}^2$  to gange daglig i 2 uger efterfulgt af en uges pause). 256 patienter blev randomiseret til behandling med docetaxel alene ( $100 \text{ mg/m}^2$  som 1 times intravøs infusion hver 3. uge). Overlevelsen var bedre i kombinationsarmen med docetaxel + capecitabin ( $p = 0,0126$ ). Den mediane overlevelse var 442 dage (docetaxel + capecitabin) vs. 352 dage (docetaxel alene). De objektive responsrater i den randomiserede population (investigators vurdering) var 41,6 % (docetaxel+capecitabin) vs. 29,7 % (docetaxel alene);  $p = 0,0058$ . Tid indtil progressiv sygdom var længere i kombinationsarmen med Xeloda + docetaxel ( $p < 0,0001$ ). Den mediane tid indtil progression var 186 dage (docetaxel+capecitabin) vs. 128 dage (docetaxel alene).

#### *Ikke-småcellet lungekræft.*

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

I et fase III-studie med tidligere behandlede patienter var tid til progression (12,3 uger vs. 7 uger) og den samlede overlevelse signifikant længere for docetaxel ved doseringen  $75 \text{ mg/m}^2$  end for bedste palliative behandling. Den 1-årige overlevelsrate var signifikant længere med docetaxel (40 %) end for bedste palliative behandling (16 %).

Der var mindre brug af smertestillende morfika ( $p < 0,01$ ), smertestillende ikke-morfika ( $p < 0,01$ ), anden ikke-sygdomsrelateret medicin ( $p = 0,06$ ) og strålebehandling ( $p < 0,01$ ) hos de patienter, der fik behandling med docetaxel ved doseringen  $75 \text{ mg/m}^2$  end hos patienterne, der fik bedste palliative behandling.

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

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

1218 patienter med inoperabel ikke-småcellet lungekræft stadium IIIB eller IV med KPS på 70 % eller mere og som ikke tidligere havde fået kemoterapi mod denne tilstand, blev i et fase III-studie randomiseret til enten docetaxel (T)  $75 \text{ mg/m}^2$  administreret som 1-times infusion umiddelbart efterfulgt af cisplatin (Cis)  $75 \text{ mg/m}^2$  administreret i løbet af 30-60 minutter hver 3. uge (TCis), docetaxel  $75 \text{ mg/m}^2$  som en 1-times infusion i kombination med carboplatin (AUC 6 mg/ml per min) administreret i løbet af 30-60 minutter hver 3. uge, vinorelbin (V)  $25 \text{ mg/m}^2$  administreret i løbet af 6 til 10 minutter på dag 1, 8, 15, 22 efterfulgt af cisplatin  $100 \text{ mg/m}^2$  administreret på dag 1 af cyklusser gentaget hver 4. uge (VCis).

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

	TCis n = 408	VCis n = 404	Statistisk analyse
Total overlevelse (Primær endepunkt)			
Median overlevelsestid (måneder)	11,3	10,1	Harzard ratio: 1,122 (97,2 %CI:0,937;1,342)*
1-års overlevelse (%)	46	41	Behandlingsforskel 5,4 % (95 %CI:-1,1;12,0)
2-års overlevelse (%)	21	14	Behandlingsforskel 6,2 % (95 %CI:0,2;12,3)
Gennemsnitlig tid til progression (uger)	22,0	23,0	Hazard ratio: 1,032 (95 %CI:0,876;1,216)
Total response rate (%)	31,6	24,5	Behandlingsforskel (95 %CI:0,7;13,5)

\*: rettet for multible sammenligninger og justeret for stratification faktorer (stadie af sygdommen og behandlingsregion), baseret på beregnet patientpopulation.

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

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

### Prostatakræft

#### Metastatisk kastrationsresistent prostatakræft

Sikkerheden og effekten af docetaxel i kombination med prednison eller prednisolon hos patienter med metastatisk kastrationsresistant prostatakræft blev undersøgt i et randomiseret multicenter fase III-studium (TAX 327). I alt 1006 patienter med KPS  $\geq 60$  blev randomiseret i følgende behandlingsgrupper:

- Docetaxel  $75 \text{ mg/m}^2$  hver 3. uge i 10 behandlingsrunder.
- Docetaxel  $30 \text{ mg/m}^2$  administreret ugentlig i de første 5 uger i en 6 ugers behandlingsrunde i

5 behandlingsrunder.

- Mitoxantrone 12 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uge i 10 behandlingsrunder.

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

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

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

†Stratificeret log rank test

\*Tærskel for statistisk signifikans =0,0175

\*\*PSA: Prostata-Specific Antigen

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

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

### Metastatisk hormonfølsom prostatakræft

#### *STAMPEDE studie*

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

- Standarpleje + docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>, administreret hver 3. uge i 6 perioder
- Standardpleje alene

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

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

Hos disse metastatiske prostatakræft patienter, var medianen for den samlede overlevelse signifikant længere i den docetaxel behandlede gruppe i forhold til standardpleje alene gruppen. Den samlede

median overlevelse var 19 måneder længere med tilføjelse af docetaxel til standardplejen (HR = 0,76, 95 % CI = 0,62 -0,92 p=0,005).

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

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

Endepunkt	Docetaxel+standardpleje	Standardpleje alene
Antallet af metastatiske prostatskræft patienter	362	724
Median samlede overlevelse (måneder) <b>95% CI</b>	62 51-73	43 40-48
Justeret hazard ratio 95% CI p-værdi <sup>a</sup>	0,76 (0,62-0,92) 0,005	
Fejlfri overlevelse <sup>b</sup> Median (måneder) 95% CI Justeret hazard ratio 95% CI p-værdi <sup>a</sup>	20,4 16,8-25,2	12 9,6-12 0,66 (0,57-0,76) < 0,001

<sup>a</sup>p-værdien er beregnet ud fra likelihood ratio test og justeret for alle stratificeringsfaktorer (undertagen center og planlagt hormonbehandling) og stratificeret efter forsøgsperiode.

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

#### CHAARTED studie

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

- androgen deprivationsbehandling + docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> i begyndelsen af androgen deprivationsbehandlingen, administeret hver 3. uge i 6 perioder
- androgen deprivationsbehandling alene

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

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

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

Endepunkt	Docetaxel + androgen deprivationsbehandling	androgen deprivationsbehandling alene
Antal patienter	397	393
Samlet medial overlevelse (måneder) <b>Alle patienter</b> <b>95% CI</b>	57,6 49,1-72,8	44,0 34,4-49,1
Justeret hazard ratio 95% CI	0,61 (0,47-0,80)	-- --

p-værdi <sup>a</sup>	0,0003	--
Progressionfri overlevelse		
Median (måneder)	19,8	11,6
95% CI	16,7-22,8	10,8-14,3
Justeret hazard ratio	0,60	--
95% CI	0,51-0,72	--
p-værdi*	P<0,0001	--
PSA respons** ved 6 måneder – N(%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p-værdi <sup>a*</sup>	<0,0001	--
PSA respons** ved 12 måneder – N(%)	110 (27,7)	66 (16,8)
p-værdi <sup>a*</sup>	<0,0001	--
Tid til kastrationsresistant prostatakræft <sup>b</sup>		
Median (måneder)	20,2	11,7
95% CI	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Justeret hazard ratio	0,61	--
95% CI	(0,51-0,72)	--
p-værdi <sup>a*</sup>	<0,0001	--
Tid til klinisk progression <sup>c</sup>		
Median (måneder)	33,0	19,8
95% CI	(27,3-41,2)	(17,9-22,8)
Justeret hazard ratio	0,61	--
95% CI	(0,50-0,75)	--
p-værdi <sup>a*</sup>	<0,0001	--

<sup>a</sup> Tid til hændelsesvariabler: stratificeret log-rank test.

Responseratio variabler: Fisher's Exact test

\* p-værdi for beskrivende formål

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

<sup>b</sup>Tid til kastrationsresistant prostatakræft = tiden fra randomisering til PSA progression eller klinisk progression (dvs. øget symptomatisk knoglemetastaser, progression pr. Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) kriterier, eller klinisk forværring grundet kræft pr. Investigator's opinion), alt efter hvad der forekom først.

<sup>c</sup>Tid til klinisk progression = tiden fra randomisering til klinisk progression (dvs. øget symptomatisk knoglemetastaser, progression ifølge (RECIST) kriterier, eller klinisk forværring grundet kræft pr. Investigator's opinion).

### Gastrisk adenokarcinom

En multicenter, åben, randomiseret undersøgelse har evalueret sikkerhed og effekt af docetaxel til behandling af patienter med metastatisk gastrisk adenokarcinom, inklusive adenokarcinom af den gastrooesophagele forbindelse. Patienterne havde ikke tidligere fået kemoterapi for metastatisk sygdom. 445 patienter med KPS > 70 blev behandlet med enten docetaxel (T) (75 mg/m<sup>2</sup> på dag 1) i kombination med cisplatin (C) (75 mg/m<sup>2</sup> på dag 1) og 5-fluoruracil (F) (750 mg/m<sup>2</sup> pr. dag i 5 dage) eller cisplatin (100 mg/m<sup>2</sup> på dag 1) og 5-fluoruracil (1000 mg/m<sup>2</sup> pr. dag i 5 dage). Behandlingscyklus var på 3 uger for TCF-armen og 4 uger for CF-armen. Median-antallet af cyklusser administreret pr. patient var 6 (med en range på 1-16) for TCF-armen sammenlignet med 4 (med en range på 1-12) for CF-armen. Progressionstid (TTP) var det primære endepunkt. Nedstættelsen af risikoen for progression var 32,1 % og blev associeret med en signifikant længere TTP (p = 0,0004) til fordel for TCF-armen. Overlevelse i alt var også signifikant længere (p = 0,0201) til fordel for TCF-armen med en nedstættelse af risikoen for død på 22,7 %. Effektresultater er vist i den følgende tabel:

### Effekten af docetaxel ved behandling af patienter med gastrisk adenokarcinom

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

\*Ustratificerede logrank test

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

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

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

#### Hoved- og halskræft

- Induktions kemoterapi efterfulgt af strålebehandling (TAX 323)

Sikkerheden og effekten af docetaxel i den indledende behandling af patienter med pladecellecarcinom i hovedet og halsen (SCCHN) blev evalueret i en fase III, multicenter, åben, randomiseret undersøgelse (TAX323). I denne undersøgelse blev 358 patienter med inoperabelt, lokalt fremskreden SCCHN og WHO funktionsstatus 0 eller 1, randomiseret i en af to behandlingsarme. Patienter i docetaxel-armen fik docetaxel (T)  $75 \text{ mg/m}^2$  efterfulgt af cisplatin (P)  $75 \text{ mg/m}^2$  efterfulgt af 5-fluoruracil  $750 \text{ mg/m}^2$  daglig som en kontinuerlig infusion i 5 dage. Dette regime blev administreret hver 3. uge i 4 cyklusser til tilfælde hvor der som mindstemål blev observeret mindre respons ( $> 25\%$  reduktion i den bidimensionelt målte tumorstørrelse) efter 2 cyklusser. Ved slutningen af kemoterapi fik patienter, hvis sygdomstilstand ikke var forværret, strålebehandling i 7 uger med et interval på mindst 4 uger og maksimalt 7 uger, udført efter fastlagte retningslinier (TPF/RT) I komparator-armen af studiet fik patienterne cisplatin (P)  $100 \text{ mg/m}^2$  efterfulgt af 5-fluoruracil (F)  $1000 \text{ mg/m}^2$  (PF) daglig i 5 dage. Dette regime blev administreret hver 3. uge i 4 cyklusser hos patienter, hvor der som mindstemål efter 2 cyklusser blev observeret en mindre respons ( $\geq 25\%$  reduktion i den bidimensionalt målte tumor størrelse). Efter endt kemoterapi, med et minimum interval på 4 uger og et maksimum interval på 7 uger, blev de patienter, hvis sygdom ikke forværredes, strålebehandlet (RT) i 7 uger i henhold til de fastlagte retningslinier (PF/RT). Lokoregional behandling med stråling blev givet enten med en konventionel fraktion (1,8 Gy-2,0 Gy en gang daglig, 5 dage om ugen til en total dosis på 66 til 70 Gy), eller accelererede /hyperfraktionerede regimer af strålebehandling (to gange daglig, med et minimum interfraktion-interval på 6 timer, 5 dage pr. uge). I alt 70 Gy blev anbefalet til accelererede regimer og 74 Gy for hyperfraktionerede systemer. Kirurgisk resektion blev tilladt efter

kemoterapi, før eller efter strålebehandling. Patienter fra TPF-armen blev behandlet med profylaktisk antibiotika med ciprofloxacin 500 mg oralt 2 gange daglig i 10 dage. Behandlingen begyndte på dag 5 i hver cyklus, eller tilsvarende. Det primære endepunkt i denne undersøgelse, progression-fri overlevelse (PFS), var signifikant længere i TPF-armen sammenlignet med PF-armen,  $p = 0,0042$  (median PFS: 11,4 vs. 8,3 måneder respektivt) med en samlet median opfølgningstid på 33,7 måneder. Median overlevelse i alt var også signifikant længere til fordel for TPF-armen sammenlignet med PF-armen (median OS: 18,6 vs. 14,5 måneder respektivt) med en 28 % reduktion af risikoen for død,  $p = 0,0128$ . Effektresultaterne er vist i tabellen nedenfor:

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

ENDEPUNKT	Docetaxel+ Cis+5-FU <b>n = 177</b>	Cis+5-FU <b>n = 181</b>
Median progression fri overlevelse (måneder) (95 %CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Tilpasset hazard ratio (95 %CI)		0,70 (0,55-0,89)
*p-værdi		0,0042
Median overlevelse (måneder) (95 %CI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Hazard ratio (95 %CI)		0,72 (0,56-0,93)
**p-værdi		0,0128
Bedste respons i alt til kemoterapi (%) (95 %CI)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
***p-værdi		0,006
Bedste respons i alt til undersøgelsesbehandling [kemoterapi +/- strålebehandling] (%) (95 %CI)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
***p-værdi		0,006
Median varighed af respons til kemoterapi ± strålebehandling (måneder) (95 %CI)	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
Hazard ratio (95 %CI)		0,72 (0,52-0,99)
**p-værdi		0,0457

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

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

\*\*Logrank test

\*\*\* Chi-square-test

*Livskvalitetsparametre*

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

*Kliniske fordelsparametre*

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

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

- Induktions kemoterapi efterfulgt af kemostråleterapi (TAX 324)

Sikkerheden og effekten af docetaxel i den indledende behandling af patienter med lokalt fremskredent pladecellecarcinom i hoved og hals (SCCHN) blev evalueret i et randomiseret, multicenter, open-label fase III studie (TAX 324). I dette studie blev 501 patienter med lokalt fremskredent SCCHN og en WHO funktionsstatus på 0 eller 1, randomiseret i en af to arme. Studiepopulationen bestod af patienter med teknisk uresekterbar sygdom, patienter med lav chance for kirurgisk helbredelse og patienter med bevarelse af organer som mål. Evaluering af effekt og sikkerhed blev foretaget udelukkende ud fra kriterier om overlevelse. Succesrig organbevarelse indgik ikke formelt som succeskriterium. Patienter i docetaxel-armen fik docetaxel (T)  $75 \text{ mg/m}^2$  ved intravenøs infusion på dag 1, efterfulgt af cisplatin (P)  $100 \text{ mg/m}^2$  administreret som en 30 minutter til 3 timers intravenøs infusion, efterfulgt af kontinuerlig intravenøs infusion af 5-fluoruracil(F)  $1000 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$  fra dag 1 til dag 4. Disse cyklusser blev gentaget hver 3. uge i 3 cyklusser. Patienter uden forværret sygdom skulle ifølge protokollen modtage CRT (PF/CRT). Patienter i komparator-armen modtog cisplatin (P)  $100 \text{ mg/m}^2$  administreret som en 30 minutter til 3 timers intravenøs infusion på dag 1, efterfulgt af kontinuerlig intravenøs infusion af 5-fluoruracil(F)  $1000 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$  fra dag 1 til dag 5. Disse cyklusser blev gentaget hver 3. uge i 3 cyklusser. Alle patienter uden forværret sygdom skulle ifølge protokollen modtage CRT (PF/CRT).

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

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

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

ENDEPUNKT	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
strålebehandling] (%) (95 %CI)		0,209

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

\* Ujusteret log-rank test

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

\*\*\* Chi-square-test, ikke justeret for multipel sammenligning

NA: Not Applicable

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

Fase I-studier har undersøgt docetaxels farmakokinetiske egenskaber hos kræftpatienter efter indgivt af 20- 115 mg/m<sup>2</sup>. Docetaxels kinetiske profil er dosis-uafhængig og i overensstemmelse med en 3-compartment farmakokinetisk model, med halveringstider for α, β og γ (terminal) faserne på henholdsvis 4 min., 36 min. og mellem 11,1 time og 17,5 timer, ved prøvetagning i op til 24 timer. Et yderligere studie, der har undersøgt docetaxels farmakokinetiske egenskaber hos patienter ved lignende doser (75-100 mg/m<sup>2</sup>), men over et længere tidsinterval (over 22 dage), fandt en længere gennemsnitlig terminal eliminationshalveringstid mellem 91 og 120 timer. Den sene fase skyldes til dels den relativt langsomme redistribution af docetaxel fra perifere compartments.

### Fordeling

Efter administration af docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> givet som infusion over 1 time, fandtes den gennemsnitlige maksimale plasmakoncentration at være 3,7 mg/ml med et AUC på 4,6 h.µg/ml. Gennemsnitsværdierne for den totale clearance og steady-state fordelingsvolumen var henholdsvis 21 l/h/m<sup>2</sup> og 113 l. Den interindividuelle variation i totalclearance var ca 50 %. Docetaxels plasmaproteinbinding er > 95 %.

### Elimination

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

### Specielle populationer

#### *Alder og køn*

En farmakokinetisk populationsanalyse af docetaxel er blevet gennemført hos 577 patienter. De farmakokinetiske parametre i modellen lå tæt på det, der blev observeret i fase I-studier. Docetaxels farmakokinetik varierede ikke med patientens alder eller køn.

#### *Nedsat leverfunktion*

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

#### *Væskeretention*

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

## Kombinationsbehandling

### *Doxorubicin*

Docetaxel influerer ikke på clearance af doxorubicin eller plasmaniveauet af doxorubicinol (en doxorubicinmetabolit), når det anvendes i kombination.

Den samtidige administration af docetaxel, doxorubicin og cyclophosphamid påvirkede ikke deres farmakokinitik.

### *Capecitabin*

Fase I-studier, som evaluerede capecitabins effekt på docetaxels farmakokinetik og vice versa, viste ingen effekt af capecitabin på docetaxels farmakokinetik ( $C_{max}$  og AUC) og ingen effekt af docetaxel på capecitabins hovedmetabolit 5'-DFUR's farmakokinetik.

### *Cisplatin*

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

### *Cisplatin og 5-fluoruracil*

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

### *Prednison og dexamethason*

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

### *Prednison*

Der blev ikke observeret effekt af prednison på docetaxels farmakokinetik.

## **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Karcinogeniciteten af docetaxel er ikke undersøgt.

Docetaxel har vist sig at være genotoksisk via en aneugen mekanisme *in vitro* i mikronucleus -og kromosom-aberrationstesten i CHO-K<sub>1</sub> celler, samt *in vivo* i mikronucleustesten i mus. Derimod induceredes ingen mutationer i Ames test eller i en CHO/HGPRT gen mutation assay. Disse resultater er i overensstemmelse med docetaxels farmakologiske aktivitet.

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

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpes stoffer**

Polysorbat 80  
Ethanol, vandfri  
Citronsyre, vandfri (pH-justering)

## **6.2 Uforligeligheder**

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

## **6.3 Opbevaringstid**

### Uåbnet hætteglas

2 år

### Efter åbning af hætteglasset

Hvert hætteglas er til engangsbrug og skal anvendes straks efter åbning. Hvis det ikke anvendes straks, er brugerens ansvarlig for i-brug opbevaringstid- og betingelser.

### Efter tilsætning til infusionspose

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal rekonstituering/fortynding ske under kontrollerede og aseptiske forhold, og lægemidlet skal anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er brugerens ansvarlig for i-brug opbevaringstid- og betingelser.

Efter anbefalet tilsætning til infusionspose, er docetaxel infusionsopløsningen stabil i 6 timer, hvis den opbevares under 25°C. Den skal anvendes indenfor 6 timer (inklusive en time administration af intravenøs infusion).

Fysisk og kemisk i-brug stabilitet af infusionsopløsningen fremstillet som anbefalet er endvidere påvist i op til 48 timer, når opbevaret mellem 2°C til 8°C i ikke-PVC poser.

## **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares over 25°C.

Opbevares i original yderpakning for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

6 ml klar, farveløs Type-I hætteglas, lukket med flurotec gummipropper og en grøn flip-off aluminium kapsel, indeholdende 1 ml koncentrat.

Hver æske indeholder 1 hætteglas.

## **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

DOCETAXEL KABI er et antineoplastisk stof, og ligesom andre potentielle toksiske stoffer skal det behandles med forsigtighed ved håndtering og tilberedning af opløsningen. Det anbefales, at man anvender handsker.

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

### Forberedelse til intravenøs administration:

#### Tilberedning af infusionsvæske

**ANVEND IKKE andre docetaxel lægemidler, som består af 2 hætteglas (koncentrat og solvent) med dette lægemiddel (DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, som indeholder 1 hætteglas).**

**DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning kræver INGEN fortynding med solvent og er derfor klar til at blive tilsat til infusionsvæsken.**

Hvert hætteglas er til engangsbrug og skal anvendes straks.

Hvis hætteglassene er blevet opbevaret på køl, så lad de påkrævede antal æsker af DOCETAXEL KABI koncentrat til infusionsvæske, opløsning stå 5 minutter under 25°C før brug.

Mere end 1 hætteglas af DOCETAXEL KABI koncentrat til infusionsvæske, opløsning kan blive nødvendigt for at opnå den påkrævede dosis til patienten. Udtrak aseptisk den ønskede mængde af DOCETAXEL KABI koncentrat til infusionsvæske, opløsning ved brug af kalibreret sprøjte.

**Koncentrationen er 20 mg/ml i DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml hætteglas.**

Det påkrævede volumen af **DOCETAXEL KABI** koncentrat til infusionsvæske, opløsning kan injiceres via en enkelt injektion (one shot) i en 250 ml infusionspose- eller flaske indeholdende enten 5% glucoseopløsning eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) infusionsvæske.

Hvis en større dosis end 190 mg docetaxel er påkrævet, anvendes et større volumen infusionsvehikel således at en koncentration på 0,74 mg/ml docetaxel ikke overskrides.

Bland infusionsposen- eller flasken manuelt med vippende bevægelser.

Infusionsvæsken skal anvendes indenfor 6 timer opbevaret under 25°C inklusive en time infusion til patienten.

Tilsvarende andre parenterale produkter, skal **DOCETAXEL KABI** visuelt inspiceres før brug, og opløsninger indeholdende et bundfald skal kasseres.

Docetaxel infusionsvæske er overmættet og kan derfor udkrystallisere over tid. Hvis der opstår krystaller, må opløsningen ikke længere anvendes og skal bortskaffes.

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

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1,  
61352 Bad Homburg v.d.Höhe  
Tyskland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLAELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/12/770/005

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLAELSE/FORNYELSE AF TILLAELSEN**

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

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

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

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ml koncentrat indeholder 20 mg docetaxel vandfri.

Et hætteglas af 4 ml koncentrat indeholder 80 mg docetaxel.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hvert hætteglas af koncentrat indeholder 2 ml ethanol vandfri (1,58 g).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat)

Koncentratet er en klar, farveløs til svag gul opløsning.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

#### Brystkræft

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

- operabel, lymfeknude-positiv brystkræft
- operabel, lymfeknude-negativ brystkræft

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

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

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

DOCETAXEL KABI i kombination med trastuzumab er indiceret til behandling af patienter med metastatisk brystkræft, som har HER2-positive tumorer, og som ikke tidligere har fået kemoterapi mod metastatisk sygdom.

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

### Ikke-småcellet lungekræft

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

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

### Prostatakræft

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

DOCETAXEL KABI i kombination med androgen deprivationsbehandling, med eller uden prednison eller prednisolon, er indiceret til behandling af patienter med metastatisk hormonfølsom prostatakræft.

### Gastrisk adenokarcinom

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

### Hoved- og halskræft

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

## **4.2 Dosering og administration**

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

### Dosering

Medmindre det er kontraindiceret, kan der til brystkræft, ikke-småcellet lungekræft, gastrisk samt hoved-og halskræft gives et peroralt kortikosteroid som præmedicinering, eksempelvis dexamethazon 16 mg per dag (f.eks. 8 mg 2 gange daglig). Præmedicineringen gives i 3 dage startende 1 dag før docetaxel-administration (se pkt. 4.4). Ved metastatisk kastrationsresistent prostatakræft er det anbefalede præmedicineringsregime, på grund af den samtidige behandling med prednison eller prednisolon, oral dexamethason 8 mg 12 timer, 3 timer og 1 time før docetaxelinfusion (se pkt. 4.4). Ved metastatisk hormonfølsom prostatakræft, er det anbefalede præmedicineringsregime, uanset samtidig anvendelse af prednison eller prednisolon, oral dexamethason 8 mg 12 timer, 3 timer og 1 time før docetaxel-infusion (se pkt. 4.4).

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

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

### Brystkræft

Den anbefalede doxetaxel-dosis til adjuverende behandling af operabel lymfeknude-positiv og lymfeknude-negativ brystkræft er  $75 \text{ mg/m}^2$  hver 3. uge i 6 perioder, administreret 1 time efter doxorubicin  $50 \text{ mg/m}^2$  og cyclophosphamid  $500 \text{ mg/m}^2$  (TAC-regime) (se også: Dosisjustering under behandling). Til behandling af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft er den anbefalede dosis docetaxel i monoterapi  $100 \text{ mg/m}^2$ . Som førstebehandling indgives  $75 \text{ mg/m}^2$  doxetaxel i kombinationsbehandling med doxorubicin ( $50 \text{ mg/m}^2$ ).

I kombination med trastuzumab er den anbefalede dosis af docetaxel  $100 \text{ mg/m}^2$  hver 3. uge med en ugentlig administration af trastuzumab. I pivotalstudiet blev den initiale docetaxel-infusion givet dagen efter den første dosis trastuzumab. Den efterfølgende docetaxel-dosis blev givet umiddelbart efter ophør af trastuzumab-infusionen, hvis trastuzumab-infusionen var veltolereret. Vedrørende trastuzumab-dosis og -administration, se produktresumé for trastuzumab.

I kombination med capecitabin er den anbefalede DOCETAXEL KABI-dosis  $75 \text{ mg/m}^2$  hver 3. uge kombineret med capecitabin  $1250 \text{ mg/m}^2$  to gange daglig (indenfor 30 minutter efter et måltid) i 2 uger efterfulgt af en uges pause. For beregning af capecitabin-dosis i overensstemmelse med legemsoverflade, se capecitabin-produktresuméet.

#### *Ikke-småcellet lungekræft*

For patienter, der ikke tidligere er behandlet med kemoterapi, der behandles for ikke-småcellet lungekræft, er den anbefalede dosis af docetaxel  $75 \text{ mg/m}^2$ , straks efterfulgt af cisplatin  $75 \text{ mg/m}^2$  givet over 30-60 minutter. For behandling efter forudgående svigt af platinbaseret kemoterapi, er den anbefalede dosis  $75 \text{ mg/m}^2$  givet som enkeltstof.

#### *Prostatakræft*

##### *Metastatisk kastrationsresistent prostatakræft*

Den anbefalede dosis af docetaxel er  $75 \text{ mg/m}^2$ . Prednison eller prednisolon 5 mg 2 gange daglig gives kontinuerligt (se pkt. 5.1).

##### *Metastatisk hormonfølsom prostatakræft*

Den anbefalede dosis af docetaxel er  $75 \text{ mg/m}^2$  hver 3. uge i 6 perioder. Prednison eller prednisolon 5 mg 2 gange dagligt kan gives kontinuerligt.

#### *Gastrisk adenokarcinom*

Den anbefalede dosis af docetaxel er  $75 \text{ mg/m}^2$  som en 1-times infusion, efterfulgt af cisplatin  $75 \text{ mg/m}^2$ , som en 1-3-timers infusion (begge kun på dag 1), efterfulgt af 5-fluoruracil  $750 \text{ mg/m}^2$  pr. dag, givet som en 24-timers kontinuerlig infusion i 5 dage, med start efter endt cisplatin-infusion. Behandlingen gentages hver 3. uge. Patienterne præmedicineres med antiemetika og passendehydrering til administration af cisplatin. Man bør anvende profylaktisk G-CSF for at nedsætte risikoen for hæmatologisk toksicitet (se også ”Dosisjustering under behandling”).

#### *Hoved-og hals-kræft*

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

- Induktions kemoterapi efterfulgt af strålebehandling (TAX 323)  
Til den indledende behandling af inoperabel, lokalt fremskredne pladecellecarcinom i hoved og hals (SCCHN) er den anbefalede dosis docetaxel  $75 \text{ mg/m}^2$  som en 1-times infusion, efterfulgt af 1 times infusion med cisplatin  $75 \text{ mg/m}^2$  på dag 1, efterfulgt af 5-fluoruracil som en kontinuerlig infusion på  $750 \text{ mg/m}^2$  pr. dag i fem dage. Dette regime blev administreret hver 3. uge i 4 cyklusser. Efter kemoterapi bør patienterne få strålebehandling.
- Induktions kemoterapi efterfulgt af kemo-stråleterapi (TAX 324)  
Til den indledende behandling af patienter med lokalt fremskreden pladecellecarcinom i hoved og hals (SCCHN) (ikke muligt af resektere, lav sandsynlighed for kirurgisk helbredelse samt med bevarelse af organer som mål), er den anbefalede dosis docetaxel  $75 \text{ mg/m}^2$  som en 1-times intravenøs infusion på dag 1, efterfulgt af cisplatin  $100 \text{ mg/m}^2$  dministreret som en 30 minutter til 3 timers infusion, efterfulgt af 5-fluoruracil  $1000 \text{ mg/m}^2$  som en kontinuerlig infusion fra dag 1 til dag 4. Dette regime administreres hver 3. uge i 3 cyklusser. Patienter bør modtage kemo-strålingsterapi efter kemoterapi

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

## Dosisjustering under behandling:

### Generelt

Docetaxel kan gives, når neutrocyttallet er  $\geq 1.500$  celler/mm<sup>3</sup>.

I de følgende tilfælde bør dosis af docetaxel reduceres fra 100 mg/m<sup>2</sup> til 75 mg/m<sup>2</sup> og/eller fra 75 mg/m<sup>2</sup> til 60 mg/m<sup>2</sup>: Hos patienter, som under docetaxel-behandling har haft enten febril neutropeni, neutrofile leukocyetter  $< 500$  celler/mm<sup>3</sup> i mere end en uge, alvorlige eller kumulative reaktioner eller alvorlig perifer neuropati. Hvis patienten fortsætter med at få disse reaktioner ved 60 mg/m<sup>2</sup> bør behandlingen stoppes.

### Adjouverende behandling til brystkræft

Primær G-CSF-profilakse bør overvejes til patienter, som får docetaxel-, doxorubicin- og cyclophosphamid- (TAC)-adjouverende behandling for brystkræft. Patienter, som får febril neutropeni og/eller neutropenisk infektion bør have deres docetaxel-dosis reduceret til 60 mg/m<sup>2</sup> i alle efterfølgende cykler (se pkt. 4.4 og 4.8). Patienter, som får grad 3- eller 4-stomatitis, bør have deres dosis reduceret til 60 mg/m<sup>2</sup>.

### I kombination med cisplatin

I de følgende tilfælde bør docetaxel-dosis reduceres til 65 mg/m<sup>2</sup> i de følgende behandlingsrunder: 1) hos patienter med en initialdosis på 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxel i kombination med cisplatin, med en minimum blodpladeværdi under den tidligere behandlingsrunde på  $< 25000$  celler/mm<sup>3</sup> 2) hos patienter, der får febril neutropeni, 3) hos patienter, med alvorlig, ikke-hæmatologisk toksicitet. For cisplatin-dosisjustering, se tilsvarende produktresumé

### I kombination med capecitabin

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

Vedrørende dosisjusteringer for trastuzuma, se produktresuméet for trastuzumab.

### I kombination med cisplatin og 5-fluoruracil

Docetaxel-dosis bør reduceres fra 75 til 60 mg/m<sup>2</sup>, hvis der trods anvendelse af G-CSF opstår: 1) febril neutropeni, 2) prolongeret neutropeni, 3) eller neutropenisk infektion. I tilfælde af efterfølgende episoder med kompliceret neutropeni, bør dosis af docetaxel reduceres fra 60 mg/m<sup>2</sup> til 45 mg/m<sup>2</sup>. I tilfælde af grad 4-trombocytopeni bør dosis af docetaxel reduceres fra 75 mg/m<sup>2</sup> til 60 mg/m<sup>2</sup>.

Patienter bør ikke genbehandles med efterfølgende cyklusser af docetaxel indtil neutrofil-antallet gendannes til et niveau  $> 1.500$  celler/mm<sup>3</sup> og blodplader gendannes til et niveau  $> 100.000$  celler/mm<sup>3</sup>. Afbryd behandlingen, hvis disse toksiciteter varer ved (se pkt. 4.4).

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

Toksicitet	Dosis justering
Diarré grad 3	Første episode: Reducer 5-FU-dosis med 20 % Anden episode: Reducer så docetaxel-dosis med 20 %
Diarré grad 4	Første episode: Reducer docetaxel- og 5-FU-dosis med 20 % Anden episode: Afbryd behandlingen
Stomatitis/mucositis	Første episode: Reducer 5-FU-dosis med 20 %

<b>Toksicitet</b>	<b>Dosis justering</b>
grad 3 Stomatitis/mucositis	Anden episode: Stop kun 5-FU i alle efterfølgende cyklusser Tredje episode: Reducer docetaxel-dosis med 20 %
grad 4	Første episode: Stop kun 5-FU i alle efterfølgende cyklusser Anden episode: Reducer docetaxel-dosis med 20 %

For cisplatin- og 5-fluoruracil-dosis justeringer: Se tilsvarende produktresumé.

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

#### Specielle patientgrupper:

##### Patienter med nedsat leverfunktion:

På basis af farmakokinetiske data med docetaxel givet som enkeltstof ved en dosis på  $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ , er den anbefalede dosis docetaxel  $75 \text{ mg}/\text{m}^2$  til patienter, som både har forhøjelse af transaminase (ALAT og/eller ASAT) på mere end 1,5 gange den øvre normalværdi og af basisk fosfatase på mere end 2,5 gange den øvre normalværdi ( se pkt. 4.4 og pkt. 5.2). For de patienter med serum-bilirubin > øvre normalværdi og/eller ALAT og ASAT > 3,5 gange øvre normalværdi og basiske fosfataser > 6 gange øvre normalværdi, kan det ikke anbefales at reducere dosis. I sådanne tilfælde bør docetaxel kun anvendes på tvingende indikation. I kombinationsbehandling med cisplatin og 5-fluoruracil til behandling af patienter med gastrisk adenokarcinom ekskluderede pivotalstudiet patienter med ALAT og/eller ASAT > 1,5 gange ULN associeret med alkalisk fosfatase > 2,5 x ULN, og bilirubin > 1 x ULN. Hos disse patienter kan det ikke anbefales at reducere dosis. I sådanne tilfælde bør docetaxel kun anvendes på tvingende indikation. Der foreligger ingen data for patienter med nedsat leverfunktion i kombinationsbehandling ved andre indikationer.

##### Pædiatrisk population

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

Der er ingen relevant anvendelse af DOCETAXEL KABI i den pædiatriske population til indikationerne brystkraeft, ikke-småcellet lungekraeft, prostatakraeft, gastrisk karcinom samt hoved- og halskraeft med undtagelse af type II og III lavt differentieret nasofaryngealt karcinom.

##### Ældre

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

##### Administration

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

### **4.3 Kontraindikationer**

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

Patienter med en udgangsværdi for neutrofile granulocytter på < 1.500 celler/mm<sup>3</sup>.

Patienter med svær leverinsufficiens (se pkt. 4.2 og 4.4).

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

#### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

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

##### Hæmatologi

Neutropeni er den hyppigst forekommende bivirkning ved docetaxel. Neutrocyt-lavpunkt sås efter gennemsnitligt 7 dage, men intervallet kan være kortere hos patienter, der tidligere har fået en kraftigt virkende behandling. Blodbilledet skal følges løbende hos alle patienter, som behandles med docetaxel. Behandling med docetaxel bør gentages, når neutrocyttallet igen er  $\geq 1.500$  celler/mm<sup>3</sup> (se pkt. 4.2).

Hvis der opstår alvorlig neutropeni ( $< 500$  celler/mm<sup>3</sup>) i mere end 7 dage i løbet af en docetaxelbehandling, anbefales det at reducere dosis i de efterfølgende cyklusser eller at tage passende symptomatiske forholdsregler (se pkt. 4.2).

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

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

##### Gastrointestinale reaktioner

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

##### Overfølsomhedsreaktioner

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

## Kutane reaktioner

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

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

## Væskeretention

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

## Respirationssygdomme

Akut respiratorisk distress syndrom, interstiel pneumoni/pneumonitis, interstiel lungesygdom, lungefibre og respirationssvigt er blevet rapporteret og kan være associeret med dødelig udgang. Strålepneumonitis er blevet rapporteret hos patienter i samtidig strålebehandling. Hvis pulmonale symptomer udvikles eller forværres, skal patienterne overvåges nøje, undersøges omgående og sættes i passende behandling. Det anbefales at afbryde behandlingen med docetaxel, indtil der foreligger en diagnose. Tidlig brug af understøttende behandling kan hjælpe til at bedre tilstanden. Fordelene ved at genoptage behandlingen med docetaxel skal overvejes nøje.

## Patienter med nedsat leverfunktion

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

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

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

## Patienter med nedsat nyrefunktion

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

## Nervesystemet

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

## Kardiotoksicitet

Hjertesvigt er observeret hos patienter, som fik docetaxel i kombination med trastuzumab, specielt

efter kemoterapi med anthracyclin (doxorubicin eller epirubicin). Hjertesvigtet kan være moderat til alvorligt og har været associeret med død (se pkt. 4.8).

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

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

Hjertefunktionen bør vurderes før behandlingsstart.

#### Øjne

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

#### Anden primær malignitet

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

#### Tumorlyse syndrom

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

#### Andet

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

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

#### Yderligere forsigtighedsregler for anvendelse ved adjuverende behandling af brystkræft.

##### Kompliceret neutropeni

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

##### Gastrointestinale reaktioner

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

##### Kongestivt hjertesvigt (CHF)

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

### Patienter med 4+ lymfeknuder

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

### Ældre

#### Forsigtighedsregler for anvendelse ved adjuverende behandling af brystkraeft

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

#### Forsigtighedsregler ved behandling af kastrationsresistent prostatakræft

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

#### Forsigtighedsregler ved behandling af hormonfølsom prostatakræft

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

#### Forsigtighedsregler ved behandling af gastrisk adenokarcinom

Blandt 300 patienter (221 patienter i fase III-delen af undersøgelsen og 79 patienter i fase II-delen af undersøgelsen), som fik behandling med docetaxel i kombination med cisplatin og 5-fluoruracil i undersøgelsen af gastrisk kræft, var 74 patienter 65 år eller ældre og 4 patienter var 75 år eller ældre. Forekomsten af alvorlige bivirkninger var højere i gruppen med de ældre personer i forhold til gruppen med de yngre patienter. Forekomsten af de følgende bivirkninger (alle grader): Letargi, stomatitis, neutropenisk infektion opstod  $\geq 10\%$  oftere hos de patienter, som var 65 år eller derover end hos de yngre patienter. Ældre, som behandles med TCF, bør monitoreres nøje.

### Hjælpstoffer:

Dette lægemiddel indeholder 1,58 g alkohol (ethanol) i hver 4 ml, hvilket svarer til 39,5% w/v. Mængden i 9 ml af en dosis svarer til 88,9 ml øl eller 35,6 ml vin.

Skadeligt for dem, der lider af alkoholisme.

Skal tages i betragtning hos gravide og ammende kvinder, hos børn og hos patienter i højrisikogruppe, såsom patienter med leversydom eller epilepsi.

Virkningen af alkohol kan være reduceret, idet denne medicin almindeligvis gives langsomt i løbet af 1 time.

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

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

Samtidig administration af lægemidler, der indeholder feks. propylenglycol eller ethanol kan føre til akkumulering af ethanol og udløse bivirkninger, særligt hos yngre børn med lav eller umoden metabolisk kapacitet.

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

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

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

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

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

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### Kvinder i den fertile alder/kontraception til mænd og kvinder

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

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

##### Graviditet

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

##### Amning

Docetaxel er lipofilt, men det vides ikke, om det udskilles i human mælk. På grund af risiko for skadelige påvirkninger af barnet skal amning derfor ophøre under behandling med docetaxel.

##### Fertilitet

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

#### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

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

#### **4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen for alle indikationer.

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

- 1.312 og 121 patienter, som fik henholdsvis 100 mg/m<sup>2</sup> og 75 mg/m<sup>2</sup> af docetaxel som enkeltstof.
- 258 patienter, som fik docetaxel i kombinationsbehandling med doxorubicin.
- 406 patienter, som fik docetaxel i kombination med cisplatin.
- 92 patienter, som fik docetaxel i kombination med trastuzumab.
- 255 patienter, som fik docetaxel i kombination med capecitabin.
- 332 patienter (TAX 327), som fik docetaxel i kombination med prednison eller prednisolon (klinisk vigtige behandlingsrelaterede bivirkninger er nævnt).
- 1.276 patienter (744 i TAX 316 og 532 i GEICAM 9805), som fik docetaxel i kombination med doxorubicin og cyclophosphamid (klinisk vigtige behandlingsrelaterede bivirkninger er nævnt).
- 300 gastrisk adenokarcinoma-patienter (221 patienter i fase III-delen af undersøgelsen og 79 patienter i fase II-delen af undersøgelsen), som blev behandlet med docetaxel i kombination med cisplatin og 5-fluoruracil (klinisk vigtige behandlingsrelaterede bivirkninger er nævnt).
- 174 og 251 hoved- og hals-kraeft-patienter, som blev behandlet med docetaxel i kombination med cisplatin og 5-fluoruracil (klinisk vigtige behandlingsrelaterede bivirkninger er nævnt).
- 545 patienter (STAMPEDE studie), der modtog docetaxel i kombination med prednison eller prednisolon og androgen deprivationsbehandling.

Disse reaktioner blev beskrevet under brug af NCI Common Toxicity Criteria (grad 3 = G3; grad 3-4 = G3/4; grad 4 = G4), COSTART-termerne og MEdDRA-termerne. Hyppigheder defineres som: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ); sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1000$ ); meget sjælden ( $< 1/10.000$ ); hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data).

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

De mest almindeligt rapporterede bivirkninger med docetaxel er: neutropeni (som var reversibel og ikke kumulativ, median-dagen til nadir var 7 dage og median-varigheden af alvorlig neutropeni ( $< 500$  celler/mm<sup>3</sup>) var 7 dage), anæmi, alopeci, kvalme, opkastning, stomatitis, diarré og asteni. Bivirkningerne for docetaxel kan blive mere alvorlige, når docetaxel gives i kombination med andre kemoterapeutiske midler.

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

I kombination med capecitabin er de mest almindelige behandlingsrelaterede bivirkninger ( $\geq 5\%$ ) medtaget, som blev rapporteret i et fase III-studie med brystkræftpatienter, hvor anthracyclinbehandling ikke havde haft effekt (se: produktresuméet for capecitabin).

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

Følgende bivirkninger er jævnligt observeret med docetaxel:

Immunsystemet:

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

Nervesystemet:

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

Hud og subkutane væv:

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

Der er rapporter om mindre hyppige, alvorlige reaktioner såsom udslæt efterfulgt af afskalning, der sjældent førte til afbrydelse eller ophør med docetaxel-behandlingen (se pkt. 4.2 og 4.4). Svære negleforandringer er karakteriseret ved hypo- eller hyper-pigmentering og sommetider smærter og onykolyse.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:

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

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

Tabel over bivirkninger ved behandling af brystkræft med DOCETAXEL KABI 100 mg/m<sup>2</sup> enkeltstof:

MedDRA Systemorganklasser	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger	Ikke almindelige bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektioner (G3/4: 5,7 %; inklusive sepsis og pneumoni, letal hos 1,7 %)	Infektion associeret med G4-neutropeni (G3/4: 4,6 %)	
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G4: 76,4 %); Anæmi (G3/4: 8,9 %); Febril neutropeni	Trombocytopeni (G4: 0,2 %)	
Immunsystemet	Overfølsomhed (G3/4: 5,3 %)		

<b>MedDRA Systemorganklasser</b>	<b>Meget almindelige bivirkninger</b>	<b>Almindelige bivirkninger</b>	<b>Ikke almindelige bivirkninger</b>
Metabolisme og ernæring	Anoreksi		
Nervesystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3: 4,1 %); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 4 %) Dysgeusi (alvorlig: 0,07 %)		
Hjerte		Arytmii (G3/4: 0,7 %)	Hjertesvigt
Vaskulære sygdomme		Hypotension; Hypertension; Hæmoragi	
Luftveje, thorax og mediastinum	Dyspnø (alvorlig: 2,7 %)		
Mave-tarmkanalen	Stomatitis (G3/4: 5,3 %); Diarré (G3/4: 4 %); Kvalme (G3/4: 4 %); Opkastning (G3/4: 3 %)	Konstipation (alvorlig: 0,2 %); Mavesmerter (alvorlig: 1 %); Gastrointestinal Hæmoragi (alvorlig: 0,3 %)	Oesophagitis (alvorlig: 0,4%)
Hud og subkutane væv	Alopeci; Hudlidelser (G3/4: 5,9 %); Neglesygdomme (alvorlig: 2,6 %)		
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi (alvorlig: 1,4 %)	Artralgi	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Væskeretention (alvorlig: 6,5 %) Asteni (alvorlig: 11,2 %); smerter	Reaktioner på infusionsstedet; Ikke-kardiale brystsmerter (alvorlig: 0,4 %)	
Undersøgelser		G3/4 Forhøjet bilirubin i blodet (< 5 %); G3/4 forhøjet alkalisk fosfatase i blodet (< 4 %); G3/4 ASAT forhøjet (< 3 %); G3/4 ALAT forhøjet (< 2 %)	

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger ved behandling af brystkræft med DOCETAXEL KABI 100 mg/m<sup>2</sup> enkeltstof

*Blod og lymfesystem:*

Sjældent: Blødningsepisoder associeret med grad 3/4 trombocytopeni.

*Nervesystemet:*

Reversibilitets-data tilgængelige hos 35,3 % af de patienter, som udviklede neurotoksicitet efter docetaxel-behandling med 100 mg/m<sup>2</sup> som enkelt stof. Tilfældene var spontant reversibile inden for 3 måneder.

Hud og subkutane væv:

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

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:

Den mediane kumulative dosis til behandlingsophør var mere end 1000 mg/m<sup>2</sup> og median-tiden til reversibilitet af væskeretention var 16,4 uger (range 0 til 42 uger). Begyndelsen af moderat og alvorlig retention var forsinket hos patienter (median kumulativ dosis: 818,9 mg/m<sup>2</sup>) med præmedicinering set i forhold til patienter uden præmedicinering (median kumulativ dosis: 489,7 mg/m<sup>2</sup>). Det har imidlertid været rapporteret hos nogle patienter under de tidlige kure af behandlingen.

Tabel over bivirkninger ved behandling af ikke små-cellet lungekræft med DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> enkeltstof:

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

Tabel over bivirkninger ved behandling af brystkræft med DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> i kombination med doxorubicin:

MedDRA Systemorganklasser	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger	Ikke almindelige bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektioner (G3/4: 7,8 %)		
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G4: 91,7 %); Anæmi (G3/4: 9,4 %); Febril neutropeni; Trombocytopeni (G4: 0,8 %)		

<b>MedDRA Systemorganklasser</b>	<b>Meget almindelige bivirkninger</b> %)	<b>Almindelige bivirkninger</b>	<b>Ikke almindelige bivirkninger</b>
Immunsystemet		Overfølsomhed (G3/4: 1,2 %)	
Metabolisme og ernæring		Anoreksi	
Nervesystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3: 0,4 %)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0,4 %)	
Hjerte		Hjertesvigt; Arytmi (ikke alvorlig)	
Vaskulære sygdomme			Hypotension
Mave-tarmkanalen	Kvalme (G3/4: 5 %); Stomatitis (G3/4: 7,8 %); Diarré (G3/4: 6,2 %); Opkastning (G3/4: 5 %); Konstipation		
Hud og subkutane væv	Alopeci; Neglesygdomme (alvorlig 0,4 %); Hudreaktioner (ikke alvorlig)		
Knogler, led, muskler og bindevæv		Myalgi	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Asteni (alvorlig: 8,1 %); Væskeretention (alvorlig 1,2 %); Smerter	Reaktioner på infusionsstedet	
Undersøgelser		G3/4 Forhøjet bilirubin i blodet (< 2,5 %); G3/4 Forhøjet alkalisk fosfatase i blodet <td>G3/4 ASAT forhøjet<br %);<br="" (&lt;="" 1=""/>G3/4 ALAT forhøjet<br %)<="" (&lt;="" 1="" td=""/></td>	G3/4 ASAT forhøjet G3/4 ALAT forhøjet 

Tabel over bivirkninger ved behandling af ikke små-cellet lungekræft med DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> i kombination med cisplatin:

<b>MedDRA Systemorganklasser</b>	<b>Meget almindelige bivirkninger</b>	<b>Almindelige bivirkninger</b>	<b>Ikke almindelige bivirkninger</b>
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektioner (G3/4: 5,7 %)		
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G4: 51,5 %); Anæmi (G3/4: 6,9 %); Trombocytopeni (G4:0,5 %)	Febril neutropeni	
Immunsystemet	Overfølsomhed (G3/4: 2,5 %)		
Metabolisme og ernæring	Anoreksi		
Nervesystemet	Perifer sensorisk		

<b>MedDRA Systemorganklasser</b>	<b>Meget almindelige bivirkninger</b>	<b>Almindelige bivirkninger</b>	<b>Ikke almindelige bivirkninger</b>
	neuropati (G3: 3,7 %); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 2 %)		
Hjerte		Arytmi (G3/4: 0,7 %)	Hjertesvigt
Vaskulære sygdomme		Hypotension (G3/4: 0,7 %)	
Mave-tarmkanalen	Kvalme (G3/4: 9,6 %); Opkastning (G3/4: 7,6 %); Diarré (G3/4: 6,4 %); Stomatitis (G3/4: 2 %)	Konstipation	
Hud og subkutane væv	Alopeci; Neglesygdomme (alvorlig 0,7 %); Hudreaktioner (G3/4: 0,2 %)		
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi (alvorlig 0,5 %)		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Asteni (alvorlig 9,9 %); Væskeretention (alvorlig 0,7 %); Feber (G3/4: 1,2 %)	Reaktioner på infusionsstedet; smerter	
Undersøgelser		G3/4 Forhøjet bilirubin i blodet (2,1 %); G3/4 ALAT forhøjet (1,3 %)	G3/4 ASAT forhøjet (0,5 %); G3/4 Forhøjet alkalisk fosfatase i blodet (0,3 %)

Tabel over bivirkninger ved behandling af brystkræft med DOCETAXEL KABI 100 mg/m<sup>2</sup> i kombination med trastuzumab:

<b>MedDRA Systemorganklasser</b>	<b>Meget almindelige bivirkninger</b>	<b>Almindelige bivirkninger</b>
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G3/4: 32 %); Febril neutropeni (inklusive neutropeni associeret med feber og brug af antibiotika) eller neutopenisk sepsis	
Metabolisme og ernæring	Anoreksi	
Psykiske forstyrrelser	Søvnsløshed	
Nervesystemet	Paraesthesia; hovedpine; dysgeusi; hypoästesi	
Øjne	Forhøjet lakrimation; konjunktivitis	
Hjerte		Hjertesvigt
Vaskulære sygdomme	Lymfødem	
Luftveje, thorax og mediastinum	Epistaxis; pharyngolaryngeal	

<b>MedDRA Systemorganklasser</b>	<b>Meget almindelige bivirkninger</b>	<b>Almindelige bivirkninger</b>
	smerte; nasopharyngitis; dyspnø; hoste; næseflåd	
Mave-tarmkanalen	Kvalme; diarré; opkastning; konstipation; stomatitis; dyspepsi; mavesmerter	
Hud og subkutane væv	Aloopi; erythema; udslæt; neglesygdomme	
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi; artralgi; smerter i ekstremiteterne; knoglesmerter; rygsmerter	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Asteni; periferalt ødem; pyrexii; træthed; inflammation i slimhinderne; smerter; influenza-lignende symptomer; brystsmerter; kulderystelser	Letargi
Undersøgelser	Vægtforøgelse	

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger ved behandling af brystkræft med DOCETAXEL KABI 100 mg/m<sup>2</sup> i kombination med trastuzumab

Blod og lymfesystem:

Meget almindelig: Hæmatologisk toksicitet var forhøjet hos de patienter, som modtog trastuzumab og docetaxel, i forhold til de patienter som fik behandling med docetaxel alene (32 % grad 3/4 neutropeni *versus* 22 %, under anvendelse af NCI-CTC kriterierne). Bemærk, at dette sandsynligvis er underestimeret, da docetaxel alene ved en dosis på 100 mg/m<sup>2</sup> er kendt for at resultere i neutropeni hos 97 % af patienterne, 76 % grad 4, baseret på laveste blodtælling. Forekomsten af febril neutropeni/neutropenisk sepsis var også forhøjet hos de patienter, der fik behandling med Herceptin plus docetaxel (23 % *versus* 17 % for de patienter, der fik behandling med docetaxel alene).

Hjerte:

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

Tabel over bivirkninger ved behandling af brystkræft med DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> i kombination med capecitabin:

<b>MedDRA Systemorganklasser</b>	<b>Meget almindelige bivirkninger</b>	<b>Almindelige bivirkninger</b>
Infektioner og parasitære sygdomme		Oral candidiasis (G3/4: < 1 %)
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G3/4: 63 %); Anæmi (G3/4: 10 %)	Trombocytopeni (G3/4: 3 %)
Metabolisme og ernæring	Anoreksi (G3/4: 1 %); Nedsat appetit	Dehydrering (G3/4: 2 %);
Nervesystemet	Dysgeusi (G3/4: < 1 %); Paræsthesi (G3/4: < 1 %)	Svimmelhed; Hovedpine (G3/4: < 1 %); Perifer neuropati
Øjne	Forhøjet lakrimation	
Luftveje, thorax og mediastinum	Pharyngolaryngeale smerter (G3/4: 2 %)	Dyspnø (G3/4: 1 %); Hoste (G3/4: < 1 %); Epistaxis (G3/4: < 1 %)
Mave-tarmkanalen	Stomatitis (G3/4: 18 %);	Øvre mavesmerter;

<b>MedDRA Systemorganklasser</b>	<b>Meget almindelige bivirkninger</b>	<b>Almindelige bivirkninger</b>
	Diarré (G3/4: 14 %); Kvalme (G3/4: 6 %); Opkastning (G3/4: 4 %); Konstipation (G3/4: 1 %); Mavesmerter (G3/4: 2 %); Dyspepsi	Tør mund
Hud og subkutane væv	Hånd- og fodsyndrom (G3/4: 24 %) Alopeci (G3/4: 6 %); Neglesygdomme (G3/4: 2 %)	Dermatitis; Erythematøst udslæt (G3/4:< 1 %); Misfarvning af negle; Onycholysis (G3/4: 1 %)
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi (G3/4: 2 %); Artralgi (G3/4: 1 %)	Smerter i ekstremiteterne (G3/4: < 1 %); Rygsmerter (G3/4: 1 %);
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Asteni (G3/4: 3 %); Pyrexii (G3/4: 1 %); Træthed/svaghed (G3/4: 5 %); Perifert ødem (G3/4: 1 %);	Letargi; smerter
Undersøgelser		Vægtab; G3/4 Forhøjet bilirubin i blodet (9 %)

Tabel over bivirkninger ved behandling af metastatisk kastrationsresistent prostatakræft med DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> i kombination med prednison eller prednisolon

<b>MedDRA Systemorganklasser</b>	<b>Meget almindelige bivirkninger</b>	<b>Almindelige bivirkninger</b>
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektioner (G3/4: 3,3 %)	
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G3/4: 32 %); Anæmi (G3/4: 4,9 %)	Trombocytopeni; (G3/4: 0,6 %); Febril neutropeni
Immunsystemet		Overfølsomhed (G3/4: 0,6 %)
Metabolisme og ernæring	Anoreksi (G3/4: 0,6 %)	
Nervesystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 1,2 %); Dysgeusi (G3/4: 0 %)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0 %)
Øjne		Forhøjet lakrimation (G3/4: 0,6 %)
Hjerte		Nedsat venstre ventrikelfunktion (G3/4: 0,3 %)
Luftveje, thorax og mediastinum		Epistaxis (G3/4: 0 %); Dyspnoe (G3/4: 0,6 %); Hoste (G3/4: 0 %)
Mave-tarmkanalen	Kvalme (G3/4: 2,4 %); Diarré (G3/4: 1,2 %); Stomatitis/Pharyngitis (G3/4: 0,9 %); Opkastning (G3/4: 1,2 %)	
Hud og subkutane væv	Alopeci; Neglesygdomme (ikke alvorlig)	Eksfoliativt udslæt (G3/4: 0,3 %)

<b>MedDRA Systemorganklasser</b>	<b>Meget almindelige bivirkninger</b>	<b>Almindelige bivirkninger</b>
Knogler, led, muskler og bindevæv		Artralgi (G3/4: 0,3 %); Myalgi (G3/4: 0,3 %)
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed (G3/4: 3,9 %); Væskeretention (alvorlig: 0,6 %)	

Tabel over bivirkninger i højrisiko lokalt avanceret eller metastatisk hormonfølsom prostatakræft med DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> i kombination med prednison eller prednisolon og androgen deprivationsbehandling (STAMPEDE studie).

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

<sup>a</sup> fra GETUG AFU15 studiet

Tabel over bivirkninger ved adjuverende behandling med DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> i kombination med doxorubicin og cyclophosphamid hos patienter med lymfeknude-positiv (TAX 316) og lymfeknudnegativ (GEICAM 9805) brystkræft – pooled data:

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

<b>MedDRA Systemorganklasser</b>	<b>Meget almindelige bivirkninger</b>	<b>Almindelige bivirkninger</b>	<b>Ikke almindelige bivirkninger</b>
	0,2 %)		
Undersøgelser		Vægtforøgelse (G3/4: 0%); Vægtab (G3/4: 0,2 %)	

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger ved adjuverende behandling med DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> i kombination med doxorubicin og cyclophosphamid hos patienter med lymfeknude-positiv (TAX 316) og lymfeknude-negativ (GEICAM 9805) brystkræft

Nervesystemet:

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

Hjerte:

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

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

Hud og subkutane væv:

I studiet TAX 316 blev alopeci, der fortsatte ind i opfølgningsperioden efter endt kemoterapi, rapporteret hos 687 ud af 744 TAC-patienter (92,3%) og 645 ud af 736 FAC-patienter (87,6%). Ved slutningen af opfølgningsperioden (faktisk median opfølgningstid var 8 år) blev alopeci fortsat observeret hos 29 TAC-patienter (3,9%) og 16 FAC-patienter (2,2%).

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

Det reproduktive system og mammae:

I studiet TAX316 forekom amenorré i løbet af behandlingsperioden og fortsatte ind i opfølgningsperioden efter afsluttet kemoterapi og blev rapporteret hos 202 af 744 TAC patienter (27,2 %) og hos 125 af 736 FAC patienter (17,0 %). Det blev observeret, at amenorré fortsatte ved afslutningen af opfølgningsperioden (median opfølgningstid på 8 år) hos 121 af 744 TAC patienter (16,3 %) og hos 86 FAC patienter (11,7 %).

I studiet GEICAM9805 blev det observeret, at amenorré, som forekom i løbet af behandlingsperioden og fortsatte ind i opfølgningsperioden fortsat blev observeret hos 18 patienter (3,4 %) i TAC-armen og hos 5 patienter (1,0 %) i FAC-armen. Ved afslutningen af opfølgningsperioden (median

opfølgningstid på 10 år og 5 måneder) blev det observeret, at amenorré fortsatte hos 7 patienter (1,3 %) i TAC-armen og hos 4 patienter (0,8 %) i FAC-armen.

#### Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:

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

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

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

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

Lymfødem, der forekom i behandlingsperioden, fortsatte i opfølgningsperioden hos 5 patienter (0,9 %) i TAC-armen og 2 patienter (0,4 %) i FAC-armen. I slutningen af opfølgningsperioden blev lymfødem observeret at være vedvarende hos 4 patienter (0,8 %) i TAC-armen og hos 1 patient (0,2 %) i FAC-armen. Asteni, som forekom i løbet af behandlingsperioden, fortsatte ind i opfølgningsperioden og blev fortsat observeret hos 12 patienter (2,3 %) i TAC-armen og hos 4 patienter (0,8 %) i FAC-armen. Ved afslutningen af opfølgningsperioden blev asteni observeret at være vedvarende hos 2 patienter (0,4 %) i TAC-armen og hos 2 patienter (0,4 %) i FAC-armen.

#### Akut leukæmi / myelodysplastisk syndrom

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

Myelodysplastisk syndrom blev rapporteret hos 2 ud af 744 TAC-patienter (0,3%) og hos 1 ud af 736 FAC-patienter (0,1%).

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

#### Neutropeniske komplikationer

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

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

	<b>Uden primær G-CSF- profylakse (n = 111) n (%)</b>	<b>Med primær G-CSF- profylakse (n = 421) n (%)</b>
Neutropeni (grad 4)	104 (93,7)	135 (32,1)

Febril neutropeni	28 (25,2)	23 (5,5)
Neutopenisk infektion	14 (12,6)	21(5,0)
Neutopenisk infektion (grad 3-4)	2 (1,8)	5 (1,2)

Tabel over bivirkninger ved behandling af gastrisk adenokarcinom med DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> i kombination med cisplatin og 5-fluoruracil:

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

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger ved behandling af gastrisk adenokarcinom med DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> i kombination med cisplatin og 5-fluorouracil

#### Blod og lymfesystem:

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

Tabel over bivirkninger ved behandling af hoved- og halskræft med DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> i kombination med cisplatin og 5-fluoruracil:

- Induktionskemoterapi efterfulgt af strålebehandling (TAX 323)

MedDRA Systemorganklasser	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger	Ikke almindelige bivirkninger
Infektioner og	Infektion (G3/4:		

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

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

<b>MedDRA Systemorganklasser</b>	<b>Meget almindelige bivirkninger</b>	<b>Almindelige bivirkninger</b>	<b>Ikke almindelige bivirkninger</b>
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektion (G3/4: 3,6 %)	Neutropenisk infektion	
Benigne, maligne og		Kræftsmærter (G3/4:	

<b>MedDRA Systemorganklasser</b>	<b>Meget almindelige bivirkninger</b>	<b>Almindelige bivirkninger</b>	<b>Ikke almindelige bivirkninger</b>
uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)		1,2 %)	
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G3/4: 83,5 %); Anæmi (G3/4: 12,4 %); Trombocytopeni (G3/4: 4,0 %); Febril neutropeni		
Immunsystemet			Overfølsomhed
Metabolisme og ernæring	Anoreksi (G3/4: 12,0 %)		
Nervesystemet	Dysgeusi/parosmi (G3/4: 0,4%); Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 1,2 %)	Svimmelhed (G3/4: 2,0 %); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0,4 %)	
Øjne		Forhøjet lakrimation	Konjunktivitis
Øre og labyrinth	Nedsat hørelse (G3/4: 1,2 %)		
Hjerte		Arytmii (G3/4: 2,0 %)	Iskæmisk hjertesygdom
Vaskulære lidelser			Venesygdomme
Mave-tarmkanalen	Kvalme (G3/4: 13,9 %); Stomatitis (G3/4: 20,7 %); Opkastning (G3/4: 8,4 %) Diarré (G3/4: 6,8 %); Esophagitis/dysphagi/o dynophagi (G3/4: 12,0 %) Konstipation (G3/4: 0,4 %)	Dyspepsi (G3/4: 0,8 %) Gastrointestinal smerte (G3/4: 1,2 %) Gastrointestinal blødning (G3/4: 0,4 %)	
Hud og subkutane væv	Alopeci (G3/4: 4,0 %) Kløende udslæt	Tør hud; Afskalning	
Knogler, led, muskler og bindevæv		Myalgi (G3/4: 0,4 %)	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Letargi (G3/4: 4,0 %); Feber (G3/4: 3,6%) Væskeretention G3/4: 1,2 %) Ødemer (G3/4: 1,2%)		
Undersøgelser	Vægtab		Vægtøgning

Erfaringer efter markedsføring:

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

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

#### Blod og lymfesystem:

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

#### Immunsystemet:

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

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

#### Nervesystemet:

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

#### Øjne:

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

#### Øre og labyrinth:

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

#### Hjerte:

Sjældne tilfælde af myokardieinfarkt er rapporteret.

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

#### Vaskulære sygdomme:

Venøse tromboemboliske tilfælde er sjældent rapporteret.

#### Luftveje, thorax og mediastinum:

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

#### Mave-tarmkanalen:

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

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

#### Lever og galdeveje:

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

### Hud og subkutane væv:

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

### Nyre og urinveje

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

### Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:

Der er sjældne rapporter om radiation recall-fænomen.

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

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

### Metabolisme og ernæring:

Tilfælde af elektrolytforsyrelser er rapporteret. Der er rapporteret tilfælde af hyponatriæmi, typisk forbundet med dehydrering, opkastning og pneumoni. Hypokaliæmi, hypomagnesiæmi og hypocalcæmi er observeret, sædvanligvis i forbindelse med lidelser i mave-tarmkanalen og især med diarré. Tumorlyse syndrom, der er potentiel dødelig, er rapporteret (hyppighed ikke kendt).

### Sygdomme i bevægeapparatet

Myositis er rapporteret med docetaxel (hyppighed ikke kendt).

### Indberetning af formodede bivirkninger

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

## **4.9 Overdosering**

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

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation : Antineoplastiske stoffer, plantealkaloider og andre naturprodukter, taxaner, ATC kode: L01CD 02

### Virkningsmekanisme

Docetaxel er et antineoplastisk stof, som virker ved at facilitere polymerisering af tubulin til stabile mikrotubuli og hæmme depolymerisering af mikrotubuli til tubulin, hvilket medfører et udtalt fald i

koncentrationen af frit tubulin. Binding af docetaxel til mikrotubuli medfører ingen ændring i antallet af protofilamenter.

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

### Farmakodynamiske virkninger

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

### Klinisk effekt og sikkerhed

#### Brystkræft

##### *DOCETAXEL KABI i kombination med doxorubicin og cyclophosphamid: Adjuverende behandling*

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

Data fra et multicenter åbent randomiseret studium støtter anvendelsen af den adjuverende behandling til patienter med operabel lymfeknude-positiv brystkræft og KPS  $\geq 80\%$  i alderen mellem 18 og 70 år. Efter stratificering i henhold til antallet af positive lymfeknuder (1-3, 4+), blev 1491 patienter randomiseret til enten at få enten docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> administreret en time efter doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> og cyclophosphamid 500 mg/m<sup>2</sup> (TAC-arm), eller doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup>, fulgt af fluoruracil 500 mg/m<sup>2</sup> og cyclophosphamid 500 mg/m<sup>2</sup> (FAC-arm). Begge regimer blev administreret en gang hver 3. uge i 6 perioder. Docetaxel blev administreret som en 1-times infusion. Alle andre lægemidler blev givet som intravenøs bolus på dag 1. G-CSF blev administreret som sekundær profylakse til patienter, som fik kompliceret neutropeni (febril neutropeni, forlænget neutropeni eller infektion). Patienter på TAC-armen fik antibiotisk profylakse med ciprofloxacin 500 mg oralt 2 gange daglig i 10 dage, startende på dag 5 af hver periode, eller lignende. Efter den sidste cyklus af kemoterapi, fik patienter i begge arme, der havde positive østrogen- og/eller progesteron-receptorer tamoxifen 20 mg daglig i op til 5 år. Adjuverende stråleterapi blev givet i henhold til eksisterende vejledninger på de deltagende centre og blev givet til 69 % af patienterne, som fik TAC, og 72 % af patienterne som fik FAC. Der blev udført to interim-analyser og en endelig analyse. Den første interim-analyse var planlagt til 3 år efter datoén, hvor halvdelen af tilmeldingerne til studiet var nået. Den anden interim-analyse blev udført efter optagelse af i alt 400 sygdoms-fri overlevelser (DFS), hvilket førte til en median opfølgningstid på 55 måneder. Den endelige analyse blev udført, da alle patienter havde nået deres 10 års opfølgningsbesøg (medmindre de havde DFS eller udgik tidligere fra opfølgning). DFS var det primære effektendepunkt, og total overlevelse (OS) var det sekundære effektendepunkt.

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

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

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

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

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

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

Data fra et multicenter, åbent, randomiseret studium støtter anvendelsen af DOCETAXEL KABI som adjuverende behandling til patienter med operabel, lymfeknude-negativ brystkraeft, der er egnede til kemoterapibehandling. 1.060 patienter blev randomiseret til at få enten DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> administreret 1 time efter doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> og cyclophosphamid 500 mg/m<sup>2</sup> (539 patienter i TAC-armen) eller doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> efterfulgt af fluoruracil 500 mg/m<sup>2</sup> og cyclophosphamid 500 mg/m<sup>2</sup> (521 patienter i FAC-armen) som adjuverende behandling.

Patienterne havde operabel, lymfeknude-negativ brystkraeft med høj risiko for tilbagefald ifølge 1998 St. Gallen-kriterierne (tumorstørrelse > 2 cm og/eller negative østrogenreceptorer (ER) og progesteronreceptorer (PR) og/eller høj histologisk/nuklear grad (grad 2 til 3) og/eller alder < 35 år). Begge regimer blev administreret en gang hver 3. uge i 6 cykler. DOCETAXEL KABI blev administreret som infusion over 1 time, alle andre lægemidler blev givet intravenøst på dag 1 hver 3. uge. Primær G-CSF-profylakse blev gjort obligatorisk i TAC-armen, efter 230 patienter var blevet randomiseret. Hyppigheden af grad 4 neutropeni, febril neutropeni og neutropenisk infektion blev reduceret hos patienter der fik primær G-CSF-profylakse (se pkt. 4.8). I begge arme fik patienter med ER+ og/eller PR+ tumorer 20 mg tamoxifen en gang daglig i op til 5 år efter den sidste kemoterapicyklus. Adjuverende strålebehandling blev administreret i henhold til guidelines på de deltagende behandlingssteder og blev givet til 57,3 % af de patienter, der fik TAC, og til 51,2 % af de patienter, der fik FAC.

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

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

Ved den mediane opfølgningsperiode på 77 måneder var den totale overlevelse (OS) længere i TAC-armen, hvor TAC-behandlede patienter havde 24 % lavere risiko for død sammenlignet med FAC-

behandlede patienter (*hazard ratio* = 0,76; 95 % CI (0,46-1,26; p=0,29). Dog var fordelingen af OS ikke signifikant forskellig i de to grupper.

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

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

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

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

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

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

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

	<b>TAC</b>	<b>FAC</b>	<b>Hazard ratio (TAC/FAC)</b>	
<b>Undergruppe</b>	(n=539)	(n=521)	(95% CI)	<b>p-værdi</b>
Opfylder relativ indikation for kemoterapi <sup>a</sup>				

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

TAC = docetaxel, doxorubicin og cyclophosphamid

FAC = 5-fluoruracil, doxorubicin and cyclophosphamid

CI = Konfidensinterval; ER = østrogenreceptor

PR = progesteronreceptor

<sup>a</sup> ER/PR-negativ eller grad 3 eller tumorstørrelse >5 cm

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

#### *DOCETAXEL KABI som enkeltstof*

Der er udført to randomiserede, sammenlignende fase III-studier med docetaxel doseret hver 3. uge i den anbefalede dosis på 100 mg/m<sup>2</sup> til patienter med metastatisk brystkræft. Der indgik henholdsvis 326 patienter, som tidligere havde fået behandling med alkylerende stoffer uden effekt, og 392 patienter, som tidligere havde fået behandling med anthracyclin uden effekt.

Hos de patienter, der tidligere havde fået behandling med alkylerende stoffer uden effekt, blev docetaxel sammenlignet med doxorubicin (75 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uge). Uden at påvirke overlevelsesiden (docetaxel 15 måneder mod doxorubicin 14 måneder, p = 0,38) eller tiden til progression (docetaxel 27 uger mod doxorubicin 23 uger, p = 0,54), øgede docetaxel responsraten (52 % mod 37 %, p = 0,01) og gav hurtigere respons (12 uger mod 23 uger, p = 0,007).

3 patienter (2 %), der fik docetaxel, ophørte med behandlingen grundet væskeretention, hvorimod 15 patienter (9 %), der fik doxorubicin, stoppede behandlingen grundet hjertetoksicitet (3 tilfælde af letal hjerteinsufficiens).

Hos de patienter, der tidligere havde fået behandling med anthracyclin uden effekt, blev docetaxel sammenlignet med kombinationsbehandling med mitomycin C og vinblastine (12 mg/m<sup>2</sup> hver 6. uge og 6 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uge). Docetaxel øgede responsraten (33 % mod 12 %, p < 0,0001), forlængede tiden til progression (19 uger mod 11 uger, p = 0,0004), samt forlængede overlevelsen (11 måneder mod 9 måneder, p = 0,01).

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

Et åbent multicenter randomiseret fase III-studie blev udført for at sammenligne docetaxel monoterapi med paclitaxel i behandlingen af fremskreden brystkræft hos patienter, hvis tidligere behandling havde inkluderet et antracyklin. 449 patienter blev randomiseret til enten at modtage docetaxel monoterapi 100 mg/m<sup>2</sup> givet som 1 times infusion eller paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> givet som en infusion over 3 timer. Begge behandlingsmåder blev administreret hver 3. uge. Docetaxel forlængede median-tiden til progression (24,6 uger vs 15,6 uger; p < 0,01) og median-overlevelse (15,3 måneder vs 12,7 måneder; p = 0,03) uden at påvirke det primære endepunkt (32 % vs 25 %, p = 0,10), samlet respons rate (32 % vs 25 %, p = 0,10).

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

#### *DOCETAXEL KABI i kombination med doxorubicin*

Et stort randomiseret fase III-studie, med 429 tidligere ubehandlede patienter med metastatisk sygdom, er blevet udført med doxorubicin ( $50 \text{ mg/m}^2$ ) i kombination med docetaxel ( $75 \text{ mg/m}^2$ ) (AT arm) *versus* doxorubicin ( $60 \text{ mg/m}^2$ ) i kombination med cyclophosphamid ( $600 \text{ mg/m}^2$ ) (AC arm). Begge regimer blev indgivet på dag 1 hver 3. uge.

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

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

#### *DOCETAXEL KABI i kombination med trastuzumab*

Docetaxel i kombination med trastuzumab blev undersøgt til behandling af patienter med metastatisk brystkræft, hvis tumorer var HER2-positive, og som ikke tidligere havde fået kemoterapi for metastatisk sygdom. 186 patienter blev randomiseret til at få docetaxel ( $100 \text{ mg/m}^2$ ) med eller uden trastuzumab. 60 % af patienter fik først anthracyclinbaseret adjuverende kemoterapi. docetaxel + trastuzumab var effektivt til patienterne, uanset om de havde fået adjuverende anthracyclin eller ikke. Den primære testmetode, som blev anvendt til at bestemme HER2-positivitet i dette pivotal-studie var immunohistokemi (IHC). En mindre del af patienterne blev testet ved hjælp af fluorescence in situ hybridization (FISH). I dette studium havde 87 % af patienterne sygdom, som var IHC 3+, og 95 % af de inkluderede patienter havde sygdom, som var IHC3+ og/eller patienterne var FISH positive. Resultaterne af effekten er opsummeret i den følgende tabel:

Parameter	Docetaxel plus trastuzumab <sup>1</sup> <b>n = 92</b>	Docetaxel <sup>1</sup> <b>n = 94</b>
Response rate (95 %CI)	61 % (50-71)	34 % (25-45)
Gennemsnitlig varighed af respons (måneder) (95 %CI)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
Gennemsnitlig TTP (måneder) (95 %CI)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Gennemsnitlig overlevelse (måneder) (95% CI)	30,5 <sup>2</sup> (26,8-ne)	22,1 <sup>1</sup> (17,6-28,9)

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

<sup>1</sup>Fuldt analysesæt (intent to treat)

<sup>2</sup>Estimeret median overlevelse.

#### *DOCETAXEL KABI i kombination med capecitabin*

Data fra et randomiseret, kontrolleret, klinisk fase 3-multicenterstudie understøtter anvendelsen af capecitabin i kombination med docetaxel til behandling af patienter med lokal fremskreden eller metastatisk brystkræft hos hvem cytotoksisk kemoterapi med et anthracyklin, har været uden effekt. I dette kliniske studium randomiseredes 255 patienter til behandling med docetaxel ( $75 \text{ mg/m}^2$  som

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

#### Ikke-småcellet lungekræft.

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

I et fase III-studie med tidligere behandlede patienter var tid til progression (12,3 uger vs. 7 uger) og den samlede overlevelse signifikant længere for docetaxel ved doseringen  $75 \text{ mg/m}^2$  end for bedste palliative behandling. Den 1-årige overlevelsrate var signifikant længere med docetaxel (40 %) end for bedste palliative behandling (16 %).

Der var mindre brug af smertestillende morfika ( $p < 0,01$ ), smertestillende ikke-morfika ( $p < 0,01$ ), anden ikke-sygdomsrelateret medicin ( $p = 0,06$ ) og strålebehandling ( $p < 0,01$ ) hos de patienter, der fik behandling med docetaxel ved doseringen  $75 \text{ mg/m}^2$  end hos patienterne, der fik bedste palliative behandling.

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

#### *DOCETAXEL KABI i kombination med platinmidler hos patienter der ikke tidligere er behandlet med kemoterapi*

1218 patienter med inoperabel ikke-småcellet lungekræft stadium IIIB eller IV med KPS på 70 % eller mere og som ikke tidligere havde fået kemoterapi mod denne tilstand, blev i et fase III-studie randomiseret til enten docetaxel (T)  $75 \text{ mg/m}^2$  administreret som 1-times infusion umiddelbart efterfulgt af cisplatin (Cis)  $75 \text{ mg/m}^2$  administreret i løbet af 30-60 minutter hver 3. uge (TCis), docetaxel  $75 \text{ mg/m}^2$  som en 1-times infusion i kombination med carboplatin (AUC 6 mg/ml per min) administreret i løbet af 30-60 minutter hver 3. uge, vinorelbin (V)  $25 \text{ mg/m}^2$  administreret i løbet af 6 til 10 minutter på dag 1, 8, 15, 22 efterfulgt af cisplatin  $100 \text{ mg/m}^2$  administreret på dag 1 af cyklusser gentaget hver 4. uge (VCis).

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

	TCis n = 408	VCis n = 404	Statistisk analyse
Total overlevelse (Primær endepunkt)			
Median overlevelsstid (måneder)	11,3	10,1	Hazard ratio: 1,122 (97,2 %CI:0,937;1,342)*
1-års overlevelse (%)	46	41	Behandlingsforskel 5,4 % (95 %CI:-1,1;12,0)
2-års overlevelse (%)	21	14	Behandlingsforskel 6,2 % (95 %CI:0,2;12,3)
Gennemsnitlig tid til progression (uger)	22,0	23,0	Hazard ratio: 1,032 (95 %CI:0,876;1,216)
Total response rate (%)	31,6	24,5	Behandlingsforskel (95 %CI:0,7;13,5)

\*: rettet for multible sammenligninger og justeret for stratification faktorer (stadie af sygdommen og behandlingsregion), baseret på beregnet patientpopulation.

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

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

### Prostatakræft

#### Metastatisk kastrationsresistent prostatakræft

Sikkerheden og effekten af docetaxel i kombination med prednison eller prednisolon hos patienter med metastatisk kastrationsresistent prostatakræft blev undersøgt i et randomiseret multicenter fase III-studium (TAX 327). I alt

1006 patienter med KPS  $\geq 60$  blev randomiseret i følgende behandlingsgrupper:

- Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uge i 10 behandlingsrunder.
- Docetaxel 30 mg/m<sup>2</sup> administreret ugentlig i de første 5 uger i en 6 ugers behandlingsrunde i 5 behandlingsrunder.
- Mitoxantrone 12 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uge i 10 behandlingsrunder.

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

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

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

<sup>†</sup>Stratificeret log rank test

\*Tærskel for statistisk signifikans = 0,0175

\*\*PSA: Prostata-Specific Antigen

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

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

## Metastatisk hormonfølsom prostatakræft

### *STAMPEDE studie*

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

- Standarpleje + docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>, administreret hver 3. uge i 6 perioder
- Standardpleje alene

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

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

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

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

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

Endepunkt	Docetaxel+standardpleje	Standardpleje alene
Antallet af metastatiske prostataskræft patienter	362	724
Median samlede overlevelse (måneder)	62	43
<b>95% CI</b>	51-73	40-48
Justeret hazard ratio	0,76	
95% CI	(0,62-0,92)	
p-værdi <sup>a</sup>	0,005	
Fejlfri overlevelse <sup>b</sup>		
Median (måneder)	20,4	12
95% CI	16,8-25,2	9,6-12
Justeret hazard ratio	0,66	
95% CI	(0,57-0,76)	
p-værdi <sup>a</sup>	< 0,001	

<sup>a</sup>p-værdien er beregnet ud fra likelihood ratio test og justeret for alle stratificeringsfaktorer (undertagen center og planlagt hormonbehandling) og stratificeret efter forsøgsperiode.

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

### *CHAARTED studie*

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

- androgen deprivationsbehandling + docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> i begyndelsen af androgen deprivationsbehandling, administreret hver 3. uge i 6 perioder
- androgen deprivationsbehandling alene

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

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

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

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

<sup>a</sup> Tid til hændelsesvariabler: stratificeret log-rank test.

Responseratio variabler: Fisher's Exact test

\* p-værdi for beskrivende formål

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

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

<sup>c</sup>Tid til klinisk progression = tiden fra randomisering til klinisk progression (dvs. øget symptomatisk knoglemetastaser, progression ifølge (RECIST) kriterier, eller klinisk forværring grundet kræft pr. Investigator's opinion).

### Gastrisk adenokarcinom

En multicenter, åben, randomiseret undersøgelse har evalueret sikkerhed og effekt af docetaxel til behandling af patienter med metastatisk gastrisk adenokarcinom, inklusive adenokarcinom af den gastrooesophagele forbindelse. Patienterne havde ikke tidligere fået kemoterapi for metastatisk sygdom. 445 patienter med KPS > 70 blev behandlet med enten docetaxel (T) ( $75 \text{ mg/m}^2$  på dag 1) i kombination med cisplatin (C) ( $75 \text{ mg/m}^2$  på dag 1) og 5-fluoruracil (F) ( $750 \text{ mg/m}^2$  pr. dag i 5 dage) eller cisplatin ( $100 \text{ mg/m}^2$  på dag 1) og 5-fluoruracil ( $1000 \text{ mg/m}^2$  pr. dag i 5 dage). Behandlingscyklus var på 3 uger for TCF-armen og 4 uger for CF-armen. Median-antallet af cyklusser administreret pr. patient var 6 (med en range på 1-16) for TCF-armen sammenlignet med 4 (med en range på 1-12) for CF-armen. Progressionstid (TTP) var det primære endepunkt. Nedsættelsen af risikoen for progression var 32,1 % og blev associeret med en signifikant længere TTP ( $p = 0,0004$ ) til fordel for TCF-armen. Overlevelse i alt var også signifikant længere ( $p = 0,0201$ ) til fordel for TCF-armen med en nedsættelse af risikoen for død på 22,7 %. Effektresultater er vist i den følgende tabel:

#### Effekten af docetaxel ved behandling af patienter med gastrisk adenokarcinom

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

\*Ustratificerede logrank test

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

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

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

### Hoved- og halskraeft

- Induktions kemoterapi efterfulgt af strålebehandling (TAX 323)

Sikkerheden og effekten af docetaxel i den indledende behandling af patienter med pladecellecarcinom i hovedet og halsen (SCCHN) blev evalueret i en fase III, multicenter, åben, randomiseret undersøgelse (TAX323). I denne undersøgelse blev 358 patienter med inoperabelt, lokalt fremskreden SCCHN og WHO funktionsstatus 0 eller 1, randomiseret i en af to behandlingsarme. Patienter i

docetaxel-armen fik docetaxel (T) 75 mg/m<sup>2</sup> efterfulgt af cisplatin (P) 75 mg/m<sup>2</sup> efterfulgt af 5-fluoruracil 750 mg/m<sup>2</sup> daglig som en kontinuerlig infusion i 5 dage. Dette regime blev administreret hver 3. uge i 4 cyklusser i tilfælde hvor der som mindstemål blev observeret mindre respons (> 25% reduktion i den bidimensionelt målte tumorstørrelse) efter 2 cyklusser. Ved slutningen af kemoterapi fik patienter, hvis sygdomstilstand ikke var forværet, strålebehandling i 7 uger med et interval på mindst 4 uger og maksimalt 7 uger, udført efter fastlagte retningslinier (TPF/RT) I komparator-armen af studiet fik patienterne cisplatin (P) 100 mg/m<sup>2</sup> efterfulgt af 5-fluoruracil (F) 1000 mg/m<sup>2</sup> (PF) daglig i 5 dage. Dette regime blev administreret hver 3. uge i 4 cyklusser hos patienter, hvor der som mindstemål efter 2 cyklusser blev observeret en mindre respons ( $\geq 25\%$  reduktion i den bidimensionalt målte tumor størrelse). Efter endt kemoterapi, med et minimum interval på 4 uger og et maksimum interval på 7 uger, blev de patienter, hvis sygdom ikke forværredes, strålebehandlet (RT) i 7 uger i henhold til de fastlagte retningslinier (PF/RT). Lokoregional behandling med stråling blev givet enten med en konventionel fraktion (1,8 Gy-2,0 Gy en gang daglig, 5 dage om ugen til en total dosis på 66 til 70 Gy), eller accelererede /hyperfraktionerede regimer af strålebehandling (to gange daglig, med et minimum interfraktion-interval på 6 timer, 5 dage pr. uge). I alt 70 Gy blev anbefalet til accelererede regimer og 74 Gy for hyperfraktionerede systemer. Kirurgisk resektion blev tilladt efter kemoterapi, før eller efter strålebehandling. Patienter fra TPF-armen blev behandlet med profylaktisk antibiotika med ciprofloxacin 500 mg oralt 2 gange daglig i 10 dage. Behandlingen begyndte på dag 5 i hver cyklus, eller tilsvarende. Det primære endepunkt i denne undersøgelse, progression-fri overlevelse (PFS), var signifikant længere i TPF-armen sammenlignet med PF-armen, p = 0,0042 (median PFS: 11,4 vs. 8,3 måneder respektivt) med en samlet median opfølgningstid på 33,7 måneder. Median overlevelse i alt var også signifikant længere til fordel for TPF-armen sammenlignet med PF-armen (median OS: 18,6 vs. 14,5 måneder respektivt) med en 28 % reduktion af risikoen for død, p = 0,0128. Effektresultaterne er vist i tabellen nedenfor:

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

ENDEPUNKT	Docetaxel+ Cis+5-FU <b>n = 177</b>	Cis+5-FU <b>n = 181</b>
Median progression fri overlevelse (måneder) (95 %CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Tilpasset hazard ratio (95 %CI)	0,70 (0,55-0,89)	
*p-værdi	0,0042	
Median overlevelse (måneder) (95 %CI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Hazard ratio (95 %CI)	0,72 (0,56-0,93)	
**p-værdi	0,0128	
Bedste respons i alt til kemoterapi (%) (95 %CI)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
***p-værdi	0,006	
Bedste respons i alt til undersøgelsesbehandling [kemoterapi +/- strålebehandling] (%) (95 %CI)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
***p-værdi	0,006	
Median varighed af respons til kemoterapi ± strålebehandling (måneder) (95 %CI)	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
Hazard ratio (95 %CI)	0,72 (0,52-0,99)	
**p-værdi	0,0457	

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

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

\*\*Logrank test

\*\*\* Chi-square-test

#### *Livskvalitetsparametre*

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

#### *Kliniske fordelsparametre*

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

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

- Induktions kemoterapi efterfulgt af kemostråleterapi (TAX 324)

Sikkerheden og effekten af docetaxel i den indledende behandling af patienter med lokalt fremskredent pladecellecarcinom i hoved og hals (SCCHN) blev evalueret i et randomiseret, multicenter, open-label fase III studie (TAX 324). I dette studie blev 501 patienter med lokalt fremskredent SCCHN og en WHO funktionsstatus på 0 eller 1, randomiseret i en af to arme. Studiepopulationen bestod af patienter med teknisk uresekterbar sygdom, patienter med lav chance for kirurgisk helbredelse og patienter med bevarelse af organer som mål. Evaluering af effekt og

sikkerhed blev foretaget udelukkende ud fra kriterier om overlevelse. Succesrig organbevarelse indgik ikke formelt som succeskriterium. Patienter i docetaxel-armen fik docetaxel (T)  $75 \text{ mg/m}^2$  ved intravenøs infusion på dag 1, efterfulgt af cisplatin (P)  $100 \text{ mg/m}^2$  administreret som en 30 minutter til 3 timers intravenøs infusion, efterfulgt af kontinuerlig intravenøs infusion af 5-fluoruracil(F)  $1000 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$  fra dag 1 til dag 4. Disse cyklusser blev gentaget hver 3. uge i 3 cyklusser. Patienter uden forværret sygdom skulle ifølge protokollen modtage CRT (PF/CRT). Patienter i komparator-armen modtog cisplatin (P)  $100 \text{ mg/m}^2$  administreret som en 30 minutter til 3 timers intravenøs infusion på dag 1, efterfulgt af kontinuerlig intravenøs infusion af 5-fluoruracil(F)  $1000 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$  fra dag 1 til dag 5. Disse cyklusser blev gentaget hver 3. uge i 3 cyklusser. Alle patienter uden forværret sygdom skulle ifølge protokollen modtage CRT (PF/CRT).

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

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

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

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

\* Ujusteret log-rank test

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

\*\*\* Chi-square-test, ikke justeret for multipel sammenligning

NA: Not Applicable

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

Fase I-studier har undersøgt docetaxels farmakokinetiske egenskaber hos kræftpatienter efter indgift af 20- 115 mg/m<sup>2</sup>. Docetaxels kinetiske profil er dosis-uafhængig og i overensstemmelse med en 3-compartment farmakokinetisk model, med halveringstider for α, β og γ (terminal) faserne på henholdsvis 4 min., 36 min. og mellem 11,1 time og 17,5 timer, ved prøvetagning i op til 24 timer. Et yderligere studie, der har undersøgt docetaxels farmakokinetiske egenskaber hos patienter ved lignende doser (75-100 mg/m<sup>2</sup>), men over et længere tidsinterval (over 22 dage), fandt en længere gennemsnitlig terminal eliminationshalveringstid mellem 91 og 120 timer.. Den sene fase skyldes til dels den relativt langsomme redistribution af docetaxel fra perifere compartments.

### Fordeling

Efter administration af docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> givet som infusion over 1 time, fandtes den gennemsnitlige maksimale plasmakoncentration at være 3,7 mg/ml med et AUC på 4,6 h.µg/ml. Gennemsnitsværdierne for den totale clearance og steady-state fordelingsvolumen var henholdsvis 21 l/h/m<sup>2</sup> og 113 l. Den interindividuelle variation i totalclearance var ca 50 %. Docetaxels plasmaproteinbinding er > 95 %.

### Elimination

Der er gennemført en undersøgelse med <sup>14</sup>C-mærket docetaxel på 3 kræftpatienter. Docetaxel blev elimineret både i urin og fæces efter cytocrom P-450 medieret oxidativ metabolisering af tert-butyl estergruppen. Inden for 7 dage udgjorde ekskretion i urin og fæces henholdsvis 6 % og 75 % af radioaktiviteten. Ca 80 % af radioaktiviteten i fæces er udskilt efter 48 timer i form af en større

inaktiv og tre mindre inaktive metabolitter samt meget lave koncentrationer af uomdannet lægemiddel.

### Specielle populationer

#### *Alder og køn*

En farmakokinetisk populationsanalyse af docetaxel er blevet gennemført hos 577 patienter. De farmakokinetiske parametre i modellen lå tæt på det, der blev observeret i fase I-studier. Docetaxels farmakokinetik varierede ikke med patientens alder eller køn.

#### *Nedsat leverfunktion*

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

#### *Væskeretention*

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

### Kombinationsbehandling

#### *Doxorubicin*

Docetaxel influerer ikke på clearance af doxorubicin eller plasmaniveauet af doxorubicinol (en doxorubicinmetabolit), når det anvendes i kombination.

Den samtidige administration af docetaxel, doxorubicin og cyclophosphamid påvirkede ikke deres farmakokinistik.

#### *Capecitabin*

Fase I-studier, som evaluerede capecitabins effekt på docetaxels farmakokinetik og vice versa, viste ingen effekt af capecitabin på docetaxels farmakokinetik ( $C_{max}$  og AUC) og ingen effekt af docetaxel på capecitabins hovedmetabolit 5'-DFUR's farmakokinetik.

#### *Cisplatin*

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

#### *Cisplatin og 5-fluoruracil*

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

#### *Prednison og dexmethason*

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

#### *Prednison*

Der blev ikke observeret effekt af prednison på docetaxels farmakokinetik.

### **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Karcinogeniciteten af docetaxel er ikke undersøgt.

Docetaxel har vist sig at være genotoxisk via en aneugen mekanisme *in vitro* i mikronucleus -og kromosom-aberrationstesten i CHO-K<sub>1</sub> celler, samt *in vivo* i mikronucleustesten i mus. Derimod induceredes ingen mutationer i Ames test eller i en CHO/HGPRT gen mutation assay. Disse resultater er i overensstemmelse med docetaxels farmakologiske aktivitet.

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

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpestoffer**

Polysorbat 80  
Ethanol, vandfri  
Citronsyre, vandfri (pH-justering)

### **6.2 Uforligeligheder**

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

### **6.3 Opbevaringstid**

Uåbnet hætteglas  
2 år

#### Efter åbning af hætteglasset

Hvert hætteglas er til engangsbrug og skal anvendes straks efter åbning. Hvis det ikke anvendes straks, er brugeren ansvarlig for i-brug opbevaringstid- og betingelser.

#### Efter tilsætning til infusionspose

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal rekonstituering/fortyndning ske under kontrollerede og aseptiske forhold, og lægemidlet skal anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er brugeren ansvarlig for i-brug opbevaringstid- og betingelser.

Efter anbefalet tilsætning til infusionspose, er docetaxel infusionsopløsningen stabil i 6 timer, hvis den opbevares under 25°C. Den skal anvendes indenfor 6 timer (inklusive en time administration af intravenøs infusion).

Fysisk og kemisk i-brug stabilitet af infusionsopløsningen fremstillet som anbefalet er endvidere påvist i op til 48 timer, når opbevaret mellem 2°C til 8°C i ikke-PVC poser.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares over 25°C.

Opbevares i original yderpakning for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortyndning af lægemidlet, se pkt. 6.3.

### **6.6 Emballagetype og pakningsstørrelser**

6 ml klar, farveløs Type-I hætteglas, lukket med flurotec gummipropper og en blå flip-off aluminium kapsel, indeholdende 4 ml koncentrat.

Hver æske indeholder 1 hætteglas.

## **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

DOCETAXEL KABI er et antineoplastisk stof, og ligesom andre potentielle toksiske stoffer skal det behandles med forsigtighed ved håndtering og tilberedning af opløsningen. Det anbefales, at man anvender handsker.

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

Forberedelse til intravenøs administration:

Tilberedning af infusionsvæske

**ANVEND IKKE andre docetaxel lægemidler, som består af 2 hætteglas (koncentrat og solvent) med dette lægemiddel (DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, som indeholder 1 hætteglas).**

**DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning kræver INGEN fortynding med solvent og er derfor klar til at blive tilsat til infusionsvæsken.**

Hvert hætteglas er til engangsbrug og skal anvendes straks.

Hvis hætteglassene er blevet opbevaret på køl, så lad de påkrævede antal æsker af DOCETAXEL KABI koncentrat til infusionsvæske, opløsning stå 5 minutter under 25°C før brug.

Mere end 1 hætteglas af DOCETAXEL KABI koncentrat til infusionsvæske, opløsning kan blive nødvendigt for at opnå den påkrævede dosis til patienten. Udtrak aseptisk den ønskede mængde af DOCETAXEL KABI koncentrat til infusionsvæske, opløsning ved brug af kalibreret sprøjte.

**Koncentrationen er 20 mg/ml i DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml hætteglas.**

Det påkrævede volumen af **DOCETAXEL KABI** koncentrat til infusionsvæske, opløsning kan injiceres via en enkelt injektion (one shot) i en 250 ml infusionspose- eller flaske indeholdende enten 5% glucoseopløsning eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) infusionsvæske.

Hvis en større dosis end 190 mg docetaxel er påkrævet, anvendes et større volumen infusionsvehikel således at en koncentration på 0,74 mg/ml docetaxel ikke overskrides.

Bland infusionsposen- eller flasken manuelt med vippende bevægelser.

Infusionsvæsken skal anvendes indenfor 6 timer opbevaret under 25°C inklusive en time infusion til patienten.

Tilsvarende andre parenterale produkter, skal DOCETAXEL KABI visuelt inspiceres før brug, og opløsninger indeholdende et bundfald skal kasseres.

Docetaxel infusionsvæske er overmættet og kan derfor udkrystallisere over tid. Hvis der opstår krystaller, må opløsningen ikke længere anvendes og skal kasseres.

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1,  
61352 Bad Homburg v.d.Höhe  
Tyskland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLAELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/12/770/001

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLAELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

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

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

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

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ml koncentrat indeholder 20 mg docetaxel vandfri.

Et hætteglas af 6 ml koncentrat indeholder 120 mg docetaxel.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hvert hætteglas af koncentrat indeholder 3 ml ethanol vandfri (2,37 g).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat)

Koncentratet er en klar, farveløs til svag gul opløsning.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

#### Brystkræft

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

- operabel, lymfeknude-positiv brystkræft
- operabel, lymfeknude-negativ brystkræft

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

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

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

DOCETAXEL KABI i kombination med trastuzumab er indiceret til behandling af patienter med metastatisk brystkræft, som har HER2-positive tumorer, og som ikke tidligere har fået kemoterapi mod metastatisk sygdom.

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

### Ikke-småcellet lungekræft

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

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

### Prostatakræft

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

DOCETAXEL KABI i kombination med androgen deprivationsbehandling, med eller uden prednison eller prednisolon, er indiceret til behandling af patienter med metastatisk hormonfølsom prostatakræft.

### Gastrisk adenokarcinom

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

### Hoved- og halskræft

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

## **4.2 Dosering og administration**

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

### Dosering

Medmindre det er kontraindiceret, kan der til brystkræft, ikke-småcellet lungekræft, gastrisk samt hoved-og halskræft gives et peroralt kortikosteroid som præmedicinering, eksempelvis dexamethazon 16 mg per dag (f.eks. 8 mg 2 gange daglig). Præmedicineringen gives i 3 dage startende 1 dag før docetaxel-administration (se pkt. 4.4). Ved metastatisk kastrationsresistent prostatakræft er det anbefalede præmedicineringsregime, på grund af den samtidige behandling med prednison eller prednisolon, oral dexamethason 8 mg 12 timer, 3 timer og 1 time før docetaxelinfusion (se pkt. 4.4). Ved metastatisk hormonfølsom prostatakræft, er det anbefalede præmedicineringsregime, uanset samtidig anvendelse af prednison eller prednisolon, oral dexamethason 8 mg 12 timer, 3 timer og 1 time før docetaxel-infusion (se pkt. 4.4).

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

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

### Brystkræft

Den anbefalede doxetaxel-dosis til adjuverende behandling af operabel lymfeknude-positiv og lymfeknude-negativ brystkræft er 75 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uge i 6 perioder, administreret 1 time efter doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> og cyclophosphamid 500 mg/m<sup>2</sup> (TAC-regime) (se også: Dosisjustering under behandling). Til behandling af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft er den anbefalede dosis docetaxel i monoterapi 100 mg/m<sup>2</sup>. Som førstebehandling indgives 75 mg/m<sup>2</sup> doxetaxel i kombinationsbehandling med doxorubicin (50 mg/m<sup>2</sup>).

I kombination med trastuzumab er den anbefalede dosis af docetaxel  $100 \text{ mg/m}^2$  hver 3. uge med en ugentlig administration af trastuzumab. I pivotalstudiet blev den initiale docetaxel-infusion givet dagen efter den første dosis trastuzumab. Den efterfølgende docetaxel-dosis blev givet umiddelbart efter ophør af trastuzumab-infusionen, hvis trastuzumab-infusionen var veltolereret. Vedrørende trastuzumab-dosis og -administration, se produktresumé for trastuzumab.

I kombination med capecitabin er den anbefalede DOCETAXEL KABI-dosis  $75 \text{ mg/m}^2$  hver 3. uge kombineret med capecitabin  $1250 \text{ mg/m}^2$  to gange daglig (indenfor 30 minutter efter et måltid) i 2 uger efterfulgt af en uges pause. For beregning af capecitabin-dosis i overensstemmelse med legemsoverflade, se capecitabin-produktresuméet.

#### *Ikke-småcellet lungekræft*

For patienter, der ikke tidligere er behandlet med kemoterapi, der behandles for ikke-småcellet lungekræft, er den anbefalede dosis af docetaxel  $75 \text{ mg/m}^2$ , straks efterfulgt af cisplatin  $75 \text{ mg/m}^2$  givet over 30-60 minutter. For behandling efter forudgående svigt af platinbaseret kemoterapi, er den anbefalede dosis  $75 \text{ mg/m}^2$  givet som enkeltstof.

#### *Prostatakræft*

##### *Metastatisk kastrationsresistent prostatakræft*

Den anbefalede dosis af docetaxel er  $75 \text{ mg/m}^2$ . Prednison eller prednisolon 5 mg 2 gange daglig gives kontinuerligt (se pkt. 5.1).

##### *Metastatisk hormonfølsom prostatakræft*

Den anbefalede dosis af docetaxel er  $75 \text{ mg/m}^2$  hver 3. uge i 6 perioder. Prednison eller prednisolon 5 mg 2 gange dagligt kan gives kontinuerligt.

#### *Gastrisk adenokarcinom*

Den anbefalede dosis af docetaxel er  $75 \text{ mg/m}^2$  som en 1-times infusion, efterfulgt af cisplatin  $75 \text{ mg/m}^2$ , som en 1-3-timers infusion (begge kun på dag 1), efterfulgt af 5-fluoruracil  $750 \text{ mg/m}^2$  pr. dag, givet som en 24-timers kontinuerlig infusion i 5 dage, med start efter endt cisplatin-infusion. Behandlingen gentages hver 3. uge. Patienterne præmedicineres med antiemetika og passendehydrering til administration af cisplatin. Man bør anvende profylaktisk G-CSF for at nedsætte risikoen for hæmatologisk toksicitet (se også ”Dosisjustering under behandling”).

#### *Hoved-og hals-kræft*

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

- Induktions kemoterapi efterfulgt af strålebehandling (TAX 323)  
Til den indledende behandling af inoperabel, lokalt fremskredne pladecellecarcinom i hoved og hals (SCCHN) er den anbefalede dosis docetaxel  $75 \text{ mg/m}^2$  som en 1-times infusion, efterfulgt af 1 times infusion med cisplatin  $75 \text{ mg/m}^2$  på dag 1, efterfulgt af 5-fluoruracil som en kontinuerlig infusion på  $750 \text{ mg/m}^2$  pr. dag i fem dage. Dette regime blev administreret hver 3. uge i 4 cyklusser. Efter kemoterapi bør patienterne få strålebehandling.
- Induktions kemoterapi efterfulgt af kemo-stråleterapi (TAX 324)  
Til den indledende behandling af patienter med lokalt fremskreden pladecellecarcinom i hoved og hals (SCCHN) (ikke muligt af resektere, lav sandsynlighed for kirurgisk helbredelse samt med bevarelse af organer som mål), er den anbefalede dosis docetaxel  $75 \text{ mg/m}^2$  som en 1-times intravenøs infusion på dag 1, efterfulgt af cisplatin  $100 \text{ mg/m}^2$  dministreret som en 30 minutter til 3 timers infusion, efterfulgt af 5-fluoruracil  $1000 \text{ mg/m}^2$  som en kontinuerlig infusion fra dag 1 til dag 4. Dette regime administreres hver 3. uge i 3 cyklusser. Patienter bør modtage kemo-strålingsterapi efter kemoterapi

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

## Dosisjustering under behandling:

### Generelt

Docetaxel kan gives, når neutrocyttallet er  $\geq 1.500$  celler/mm<sup>3</sup>.

I de følgende tilfælde bør dosis af docetaxel reduceres fra 100 mg/m<sup>2</sup> til 75 mg/m<sup>2</sup> og/eller fra 75 mg/m<sup>2</sup> til 60 mg/m<sup>2</sup>: Hos patienter, som under docetaxel-behandling har haft enten febril neutropeni, neutrofile leukocytter  $< 500$  celler/mm<sup>3</sup> i mere end en uge, alvorlige eller kumulative reaktioner eller alvorlig perifer neuropati. Hvis patienten fortsætter med at få disse reaktioner ved 60 mg/m<sup>2</sup> bør behandlingen stoppes.

### Adjuverende behandling til brystkræft

Primær G-CSF-profilakse bør overvejes til patienter, som får docetaxel-, doxorubicin- og cyclophosphamid- (TAC)-adjuverende behandling for brystkræft. Patienter, som får febril neutropeni og/eller neutropenisk infektion bør have deres docetaxel-dosis reduceret til 60 mg/m<sup>2</sup> i alle efterfølgende cykler (se pkt. 4.4 og 4.8). Patienter, som får grad 3- eller 4-stomatitis, bør have deres dosis reduceret til 60 mg/m<sup>2</sup>.

### I kombination med cisplatin

I de følgende tilfælde bør docetaxel-dosis reduceres til 65 mg/m<sup>2</sup> i de følgende behandlingsrunder: 1) hos patienter med en initialdosis på 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxel i kombination med cisplatin, med en minimum blodpladeværdi under den tidligere behandlingsrunde på  $< 25000$  celler/mm<sup>3</sup> 2) hos patienter, der får febril neutropeni, 3) hos patienter, med alvorlig, ikke-hæmatologisk toksicitet. For cisplatin-dosisjustering, se tilsvarende produktresumé

### I kombination med capecitabin

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

Vedrørende dosisjusteringer for trastuzuma, se produktresuméet for trastuzumab.

### I kombination med cisplatin og 5-fluoruracil

Docetaxel-dosis bør reduceres fra 75 til 60 mg/m<sup>2</sup>, hvis der trods anvendelse af G-CSF opstår: 1) febril neutropeni, 2) prolongeret neutropeni, 3) eller neutropenisk infektion. I tilfælde af efterfølgende episoder med kompliceret neutropeni, bør dosis af docetaxel reduceres fra 60 mg/m<sup>2</sup> til 45 mg/m<sup>2</sup>. I tilfælde af grad 4-trombocytopeni bør dosis af docetaxel reduceres fra 75 mg/m<sup>2</sup> til 60 mg/m<sup>2</sup>.

Patienter bør ikke genbehandles med efterfølgende cyklusser af docetaxel indtil neutrofil-antallet gendannes til et niveau  $> 1.500$  celler/mm<sup>3</sup> og blodplader gendannes til et niveau  $> 100.000$  celler/mm<sup>3</sup>. Afbryd behandlingen, hvis disse toksiciteter varer ved (se pkt. 4.4).

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

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

Toksicitet	Dosis justering
	Tredje episode: Reducer docetaxel-dosis med 20 %
Stomatitis/mucositis grad 4	Første episode: Stop kun 5-FU i alle efterfølgende cyklusser Anden episode: Reducer docetaxel-dosis med 20 %

For cisplatin- og 5-fluoruracil-dosis justeringer: Se tilsvarende produktresumé.

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

#### Specielle patientgrupper:

##### Patienter med nedsat leverfunktion:

På basis af farmakokinetiske data med docetaxel givet som enkeltstof ved en dosis på 100 mg/m<sup>2</sup>, er den anbefalede dosis docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> til patienter, som både har forhøjelse af transaminase (ALAT og/eller ASAT) på mere end 1,5 gange den øvre normalværdi og af basisk fosfatase på mere end 2,5 gange den øvre normalværdi ( se pkt. 4.4 og pkt. 5.2). For de patienter med serum-bilirubin > øvre normalværdi og/eller ALAT og ASAT > 3,5 gange øvre normalværdi og basiske fosfataser > 6 gange øvre normalværdi, kan det ikke anbefales at reducere dosis. I sådanne tilfælde bør docetaxel kun anvendes på tvingende indikation. I kombinationsbehandling med cisplatin og 5-fluoruracil til behandling af patienter med gastrisk adenokarcinom ekskluderede pivotalstudiet patienter med ALAT og/eller ASAT > 1,5 gange ULN associeret med alkalisk fosfatase > 2,5 x ULN, og bilirubin > 1 x ULN. Hos disse patienter kan det ikke anbefales at reducere dosis. I sådanne tilfælde bør docetaxel kun anvendes på tvingende indikation. Der foreligger ingen data for patienter med nedsat leverfunktion i kombinationsbehandling ved andre indikationer.

##### Pædiatrisk population

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

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

##### Ældre:

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

##### Administration

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

#### **4.3 Kontraindikationer**

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

Patienter med en udgangsværdi for neutrofile granulocyter på < 1.500 celler/mm<sup>3</sup>.

Patienter med svær leverinsufficiens (se pkt. 4.2 og 4.4).

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

#### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Medmindre det er kontraindiceret, kan der til brystkræft og ikke-småcellet lungekræft gives et peroralt kortikosteroid som præmedicinering, eksempelvis dexamethasone 16 mg per dag i 3 dage (f.eks. 8 mg 2 gange daglig). Præmedicineringen påbegyndes dagen inden infusion med docetaxel. Dette kan

nedsætte forekomst og sværhedsgrad af væskeretention og sværhedsgraden af overfølsomhedsreaktioner (se pkt. 4.2). Til prostatakræft er præmedicineringen oral dexamethason 8 mg, 12 timer, 3 timer og 1 time før docetaxel-infusionen (se pkt. 4.2).

### Hæmatologi

Neutropeni er den hyppigst forekommende bivirkning ved docetaxel. Neutrocyt-lavpunkt sås efter gennemsnitligt 7 dage, men intervallet kan være kortere hos patienter, der tidligere har fået en kraftigt virkende behandling. Blodbilledet skal følges løbende hos alle patienter, som behandles med docetaxel. Behandling med docetaxel bør gentages, når neutrocyyttallet igen er  $\geq 1.500$  celler/mm<sup>3</sup> (se pkt. 4.2).

Hvis der opstår alvorlig neutropeni ( $< 500$  celler/mm<sup>3</sup>) i mere end 7 dage i løbet af en docetaxelbehandling, anbefales det at reducere dosis i de efterfølgende cyklusser eller at tage passende symptomatiske forholdsregler (se pkt. 4.2).

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

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

### Gastrointestinale reaktioner

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

### Overfølsomhedsreaktioner

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

### Kutane reaktioner

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

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

### Væskeretention

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

### Respirationssygdomme

Akut respiratorisk distress syndrom, interstiel pneumoni/pneumonitis, interstiel lungesygdom, lungefibrose og respirationssvigt er blevet rapporteret og kan være associeret med dødelig udgang. Strålepneumonitis er blevet rapporteret hos patienter i samtidig strålebehandling. Hvis pulmonale symptomer udvikles eller forværres, skal patienterne overvåges nøje, undersøges omgående og sættes i passende behandling. Det anbefales at afbryde behandlingen med docetaxel, indtil der foreligger en diagnose. Tidlig brug af understøttende behandling kan hjælpe til at bedre tilstanden. Fordelene ved at genoptage behandlingen med docetaxel skal overvejes nøje.

### Patienter med nedsat leverfunktion

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

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

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

### Patienter med nedsat nyrefunktion

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

### Nervesystemet

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

### Kardiotoksicitet

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

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

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

Hjertefunktionen bør vurderes før behandlingsstart.

### Øjne

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

### Anden primær malignitet

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

### Tumorlyse syndrom

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

### Andet

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

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

### Yderligere forsigtighedsregler for anvendelse ved adjuverende behandling af brystkræft.

#### Kompliceret neutropeni

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

#### Gastrointestinale reaktioner

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

#### Kongestivt hjertesvigt (CHF)

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

#### Patienter med 4+ lymfeknuder

Da fordelene hos patienter med 4+ lymfeknuder ikke var statistisk signifikante for sygdoms-fri

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

### Ældre

#### Forsigtighedsregler for anvendelse ved adjuverende behandling af brystkraeft

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

#### Forsigtighedsregler ved behandling af kastrationsresistent prostatakræft

Ud af 333 patienter behandlet med docetaxel hver tredje uge i et prostatakræftstudium (TAX 327), var 209 patienter 65 år eller derover og 68 patienter var ældre end 75 år. Blandt de patienter, der fik docetaxel

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

#### Forsigtighedsregler ved behandling af hormonfølsom prostatakræft

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

#### Forsigtighedsregler ved behandling af gastrisk adenokarcinom

Blandt 300 patienter (221 patienter i fase III-delen af undersøgelsen og 79 patienter i fase II-delen af undersøgelsen), som fik behandling med docetaxel i kombination med cisplatin og 5-fluoruracil i undersøgelsen af gastrisk kræft, var 74 patienter 65 år eller ældre og 4 patienter var 75 år eller ældre. Forekomsten af alvorlige bivirkninger var højere i gruppen med de ældre personer i forhold til gruppen med de yngre patienter. Forekomsten af de følgende bivirkninger (alle grader): Letargi, stomatitis, neutropenisk infektion opstod  $\geq 10\%$  oftere hos de patienter, som var 65 år eller derover end hos de yngre patienter. Ældre, som behandles med TCF, bør monitoreres nøje.

### Hjælpesoffer:

Dette lægemiddel indeholder 2,37 g alkohol (ethanol) i hver 6 ml, hvilket svarer til 39,5% w/v. Mængen i 9 ml af en dosis svarer til 88,9 ml øl eller 35,6 ml vin.

Skadeligt for dem, der lider af alkoholisme.

Skal tages i betragtning hos gravide og ammende kvinder, hos børn og hos patienter i højrisikogruppe, såsom patienter med leversydom eller epilepsi.

Virkningen af alkohol kan være reduceret, idet denne medicin almindeligvis gives langsomt i løbet af 1 time.

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

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

Samtidig administration af lægemidler, der indeholder feks. propylenglycol eller ethanol kan føre til akkumulering af ethanol og udløse bivirkninger, særligt hos yngre børn med lav eller umoden metabolisk kapacitet.

*In vitro*-studier har vist, at docetaxels metabolisme kan ændres ved samtidig medicinering med stoffer, som inducerer, hæmmer eller metaboliseres (og således hæmmer enzymet kompetitivt) af cytochrom

P450 3A, f.eks ciclosporin, ketoconazol og erythromycin. Man bør derfor udvise forsigtighed ved samtidig medicinering med disse lægemidler på grund af risikoen for en betydelig interaktion.

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

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

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

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

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### Kvinder i den fertile alder/kontrception til mænd og kvinder

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

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

##### Graviditet

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

##### Amning

Docetaxel er lipofilt, men det vides ikke, om det udskilles i human mælk. På grund af risiko for skadelige påvirkninger af barnet skal amning derfor ophøre under behandling med docetaxel.

##### Fertilitet

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

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

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

## **4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen for alle indikationer.

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

- 1.312 og 121 patienter, som fik henholdsvis 100 mg/m<sup>2</sup> og 75 mg/m<sup>2</sup> af docetaxel som enkeltstof.
- 258 patienter, som fik docetaxel i kombinationsbehandling med doxorubicin.
- 406 patienter, som fik docetaxel i kombination med cisplatin.
- 92 patienter, som fik docetaxel i kombination med trastuzumab.
- 255 patienter, som fik docetaxel i kombination med capecitabin.
- 332 patienter (TAX 327), som fik docetaxel i kombination med prednison eller prednisolon (klinisk vigtige behandlingsrelaterede bivirkninger er nævnt).
- 1.276 patienter (744 i TAX 316 og 532 i GEICAM 9805), som fik docetaxel i kombination med doxorubicin og cyclophosphamid (klinisk vigtige behandlingsrelaterede bivirkninger er nævnt).
- 300 gastrisk adenokarcinoma-patienter (221 patienter i fase III-delen af undersøgelsen og 79 patienter i fase II-delen af undersøgelsen), som blev behandlet med docetaxel i kombination med cisplatin og 5-fluoruracil (klinisk vigtige behandlingsrelaterede bivirkninger er nævnt).
- 174 og 251 hoved- og hals-kræft-patienter, som blev behandlet med docetaxel i kombination med cisplatin og 5-fluoruracil (klinisk vigtige behandlingsrelaterede bivirkninger er nævnt).
- 545 patienter (STAMPEDE studie), der modtog docetaxel i kombination med prednison eller predisolon og androgen deprivationsbehandling.

Disse reaktioner blev beskrevet under brug af NCI Common Toxicity Criteria (grad 3 = G3; grad 3-4 = G3/4; grad 4 = G4), COSTART-terminerne og MEdDRA-terminerne. Hyppigheder defineres som: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ); sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1000$ ); meget sjælden ( $< 1/10.000$ ); hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data).

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

De mest almindeligt rapporterede bivirkninger med docetaxel er: neutropeni (som var reversibel og ikke kumulativ, median-dagen til nadir var 7 dage og median-varigheden af alvorlig neutropeni ( $< 500$  celler/mm<sup>3</sup>) var 7 dage), anæmi, alopeci, kvalme, opkastning, stomatitis, diarré og asteni. Bivirkningerne for docetaxel kan blive mere alvorlige, når docetaxel gives i kombination med andre kemoterapeutiske midler.

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

I kombination med capecitabin er de mest almindelige behandlingsrelaterede bivirkninger ( $\geq 5\%$ ) medtaget, som blev rapporteret i et fase III-studie med brystkræftpatienter, hvor anthracyclinbehandling ikke havde haft effekt (se: produktresuméet for capecitabin).

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

Følgende bivirkninger er jævnligt observeret med docetaxel:

Immunsystemet:

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

Nervesystemet:

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

Hud og subkutane væv:

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

Der er rapporter om mindre hyppige, alvorlige reaktioner såsom udslæt efterfulgt af afskalning, der sjældent førte til afbrydelse eller ophør med docetaxel-behandlingen (se pkt. 4.2 og 4.4). Svære negleforandringer er karakteriseret ved hypo- eller hyper-pigmentering og sommetider smerter og onykolyse.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:

Reaktionerne ved infusionsstedet var almindeligvis milde og bestod af hyperpigmentering, inflammation, rødmen eller tørhed, flebitits eller blodudtrækninger og hævelse af venen. Der er rapporter om tilfælde af væskeretention såsom perfert ødem og sjældnere pleura- og perikardieekssudat, ascites og vægtøgning. Det perfere ødem starter sædvanligvis i underekstremiteterne og kan blive generaliseret med vægtstigning på 3 kg eller mere. Væskeretention er kumulativ i forekomst og sværhedsgrad (se pkt. 4.4).

Tabel over bivirkninger ved behandling af brystkræft med DOCETAXEL KABI 100 mg/m<sup>2</sup> enkeltstof:

MedDRA Systemorganklasser	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger	Ikke almindelige bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektioner (G3/4: 5,7 %; inklusive sepsis og pneumoni, letal hos 1,7 %)	Infektion associeret med G4-neutropeni (G3/4: 4,6 %)	
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G4: 76,4 %); Anæmi (G3/4: 8,9 %); Febril neutropeni	Trombocytopeni (G4: 0,2 %)	
Immunsystemet	Overfølsomhed (G3/4: 5,3 %)		
Metabolisme og ernæring	Anoreksi		
Nervesystemet	Perifer sensorisk		

<b>MedDRA Systemorganklasser</b>	<b>Meget almindelige bivirkninger</b>	<b>Almindelige bivirkninger</b>	<b>Ikke almindelige bivirkninger</b>
	neuropati (G3: 4,1 %); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 4 %) Dysgeusi (alvorlig: 0,07 %)		
Hjerte		Arytmi (G3/4: 0,7 %)	Hjertesvigt
Vaskulære sygdomme		Hypotension; Hypertension; Hæmoragi	
Luftveje, thorax og mediastinum	Dyspnø (alvorlig: 2,7 %)		
Mave-tarmkanalen	Stomatitis (G3/4: 5,3 %); Diarré (G3/4: 4 %); Kvalme (G3/4: 4 %); Opkastning (G3/4: 3 %)	Konstipation (alvorlig: 0,2 %); Mavesmerter (alvorlig: 1 %); Gastrointestinal Hæmoragi (alvorlig: 0,3 %)	Oesophagitis (alvorlig: 0,4%)
Hud og subkutane væv	Alopeci; Hudlidelser (G3/4: 5,9 %); Neglesygdomme (alvorlig: 2,6 %)		
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi (alvorlig: 1,4 %)	Artralgi	
Almene symptomer og reaktioner på administrations- stedet	Væskeretention (alvorlig: 6,5 %) Asteni (alvorlig: 11,2 %); smerter	Reaktioner på infusionsstedet; Ikke-kardiale bryst- smerter (alvorlig: 0,4 %)	
Undersøgelser		G3/4 Forhøjet bilirubin i blodet (< 5 %); G3/4 forhøjet alkalisk fosfatase i blodet (< 4 %); G3/4 ASAT forhøjet (< 3 %); G3/4 ALAT forhøjet (< 2 %)	

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger ved behandling af brystkræft med DOCETAXEL KABI 100 mg/m<sup>2</sup> enkeltstof

#### Blod og lymfesystem:

Sjældent: Blødningsepisoder associeret med grad 3/4 trombocytopeni.

#### Nervesystemet:

Reversibilitets-data tilgængelige hos 35,3 % af de patienter, som udviklede neurotoksicitet efter docetaxel-behandling med 100 mg/m<sup>2</sup> som enkelt stof. Tilfældene var spontant reversible inden for 3 måneder.

#### Hud og subkutane væv:

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

#### Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:

Den mediane kumulative dosis til behandlingsophør var mere end 1000 mg/m<sup>2</sup> og median-tiden til reversibilitet af væskeretention var 16,4 uger (range 0 til 42 uger). Begyndelsen af moderat og alvorlig retention var forsinket hos patienter (median kumulativ dosis: 818,9 mg/m<sup>2</sup>) med præmedicinering set i forhold til patienter uden præmedicinering (median kumulativ dosis: 489,7 mg/m<sup>2</sup>). Det har imidlertid været rapporteret hos nogle patienter under de tidlige kure af behandlingen.

Tabel over bivirkninger ved behandling af ikke-småcellet lungekræft med DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> enkeltstof:

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

Tabel over bivirkninger ved behandling af brystkræft med DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> i kombination med doxorubicin:

<b>MedDRA Systemorganklasser</b>	<b>Meget almindelige bivirkninger</b>	<b>Almindelige bivirkninger</b>	<b>Ikke almindelige bivirkninger</b>
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektioner (G3/4: 7,8 %)		
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G4: 91,7 %); Anæmi (G3/4: 9,4 %); Febril neutropeni; Trombocytopeni (G4: 0,8 %)		
Immunsystemet		Overfølsomhed (G3/4: 1,2 %)	

<b>MedDRA Systemorganklasser</b>	<b>Meget almindelige bivirkninger</b>	<b>Almindelige bivirkninger</b>	<b>Ikke almindelige bivirkninger</b>
Metabolisme og ernæring		Anoreksi	
Nervesystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3: 0,4 %)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0,4 %)	
Hjerte		Hjertesvigt; Arytmi (ikke alvorlig)	
Vaskulære sygdomme			Hypotension
Mave-tarmkanalen	Kvalme (G3/4: 5 %); Stomatitis (G3/4: 7,8 %); Diarré (G3/4: 6,2 %); Opkastning (G3/4: 5 %); Konstipation		
Hud og subkutane væv	Aloopi; Neglesygdomme (alvorlig 0,4 %); Hudreaktioner (ikke alvorlig)		
Knogler, led, muskler og bindevæv		Myalgi	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Asteni (alvorlig: 8,1 %); Væskeretention (alvorlig 1,2 %); Smerter	Reaktioner på infusionsstedet	
Undersøgelser		G3/4 Forhøjet bilirubin i blodet (< 2,5 %); G3/4 Forhøjet alkalisk fosfatase i blodet (< 2,5 %)	G3/4 ASAT forhøjet (< 1 %); G3/4 ALAT forhøjet (< 1 %)

Tabel over bivirkninger ved behandling af ikke-småcellet lungekræft med DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> i kombination med cisplatin:

<b>MedDRA Systemorganklasser</b>	<b>Meget almindelige bivirkninger</b>	<b>Almindelige bivirkninger</b>	<b>Ikke almindelige bivirkninger</b>
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektioner (G3/4: 5,7 %)		
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G4: 51,5 %); Anæmi (G3/4: 6,9 %); Trombocytopeni (G4: 0,5 %)	Febril neutropeni	
Immunsystemet	Overfølsomhed (G3/4: 2,5 %)		
Metabolisme og ernæring	Anoreksi		
Nervesystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3: 3,7 %); Perifer motorisk		

<b>MedDRA Systemorganklasser</b>	<b>Meget almindelige bivirkninger</b>	<b>Almindelige bivirkninger</b>	<b>Ikke almindelige bivirkninger</b>
	neuropati (G3/4: 2 %)		
Hjerte		Arytmi (G3/4: 0,7 %)	Hjertesvigt
Vaskulære sygdomme		Hypotension (G3/4: 0,7 %)	
Mave-tarmkanalen	Kvalme (G3/4: 9,6 %); Opkastning (G3/4: 7,6 %); Diarré (G3/4: 6,4 %); Stomatitis (G3/4: 2 %)	Konstipation	
Hud og subkutane væv	Alopeci; Neglesygdomme (alvorlig 0,7 %); Hudreaktioner (G3/4: 0,2 %)		
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi (alvorlig 0,5 %)		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Asteni (alvorlig 9,9 %); Væskeretention (alvorlig 0,7 %); Feber (G3/4: 1,2 %)	Reaktioner på infusionsstedet; smerter	
Undersøgelser		G3/4 Forhøjet bilirubin i blodet (2,1 %); G3/4 ALAT forhøjet (1,3 %)	G3/4 ASAT forhøjet (0,5 %); G3/4 Forhøjet alkalisk fosfatase i blodet (0,3 %)

Tabel over bivirkninger ved behandling af brystkræft med DOCETAXEL KABI 100 mg/m<sup>2</sup> i kombination med trastuzumab:

<b>MedDRA Systemorganklasser</b>	<b>Meget almindelige bivirkninger</b>	<b>Almindelige bivirkninger</b>
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G3/4: 32 %); Febril neutropeni (inklusive neutropeni associeret med feber og brug af antibiotika) eller neutopenisk sepsis	
Metabolisme og ernæring	Anoreksi	
Psykiske forstyrrelser	Søvnsløshed	
Nervesystemet	Paræstesi; hovedpine; dysgeusi; hypoæstesi	
Øjne	Forhøjet lakrimation; konjunktivitis	
Hjerte		Hjertesvigt
Vaskulære sygdomme	Lymfødem	
Luftveje, thorax og mediastinum	Epistaxis; pharyngolaryngeal smerte; nasopharyngitis; dyspnø; hoste; næseflåd	
Mave-tarmkanalen	Kvalme; diarré; opkastning;	

<b>MedDRA Systemorganklasser</b>	<b>Meget almindelige bivirkninger</b>	<b>Almindelige bivirkninger</b>
	konstipation; stomatitis; dyspepsi; mavesmerter	
Hud og subkutane væv	Aloopi; erythema; udslæt; neglesygdomme	
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi; artralgi; smerter i ekstremiteterne; knoglesmerter; rygsmærter	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Asteni; periferalt ødem; pyrexii; træthed; inflammation i slimhinderne; smerter; influenza- lignende symptomer; brystsmerter; kulderystelser	Letargi
Undersøgelser	Vægtforøgelse	

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger ved behandling af brystkræft med DOCETAXEL KABI 100 mg/m<sup>2</sup> i kombination med trastuzumab

Blod og lymfesystem:

Meget almindelig: Hæmatologisk toksicitet var forhøjet hos de patienter, som modtog trastuzumab og docetaxel, i forhold til de patienter som fik behandling med docetaxel alene (32 % grad 3/4 neutropeni *versus* 22 %, under anvendelse af NCI-CTC kriterierne). Bemærk, at dette sandsynligvis er underestimeret, da docetaxel alene ved en dosis på 100 mg/m<sup>2</sup> er kendt for at resultere i neutropeni hos 97 % af patienterne, 76 % grad 4, baseret på laveste blodtælling. Forekomsten af febril neutropeni/neutropenisk sepsis var også forhøjet hos de patienter, der fik behandling med Herceptin plus docetaxel (23 % *versus* 17 % for de patienter, der fik behandling med docetaxel alene).

Hjerte:

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

Tabel over bivirkninger ved behandling af brystkræft med DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> i kombination med capecitabin:

<b>MedDRA Systemorganklasser</b>	<b>Meget almindelige bivirkninger</b>	<b>Almindelige bivirkninger</b>
Infektioner og parasitære sygdomme		Oral candidiasis (G3/4: < 1 %)
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G3/4: 63 %); Anæmi (G3/4: 10 %)	Trombocytopeni (G3/4: 3 %)
Metabolisme og ernæring	Anoreksi (G3/4: 1 %); Nedsat appetit	Dehydrering (G3/4: 2 %);
Nervesystemet	Dysgeusi (G3/4: < 1 %); Paræsthesi (G3/4: < 1 %)	Svimmelhed; Hovedpine (G3/4: < 1 %); Perifer neuropati
Øjne	Forhøjet lakrimation	
Luftveje, thorax og mediastinum	Pharyngolaryngeale smerter (G3/4: 2 %)	Dyspnø (G3/4: 1 %); Hoste (G3/4: < 1 %); Epistaxis (G3/4: < 1 %)
Mave-tarmkanalen	Stomatitis (G3/4: 18 %); Diarré (G3/4: 14 %); Kvalme (G3/4: 6 %); Opkastning (G3/4: 4 %); Konstipation (G3/4: 1 %);	Øvre mavesmerter; Tør mund

<b>MedDRA Systemorganklasser</b>	<b>Meget almindelige bivirkninger</b>	<b>Almindelige bivirkninger</b>
	Mavesmerter (G3/4: 2 %); Dyspepsi	
Hud og subkutane væv	Hånd- og fodsyndrom (G3/4: 24 %) Alopeci (G3/4: 6 %); Neglesygdomme (G3/4: 2 %)	Dermatitis; Erythematøst udslæt (G3/4:< 1 %); Misfarvning af negle; Onycholysis (G3/4: 1 %)
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi (G3/4: 2 %); Artralgi (G3/4: 1 %)	Smerter i ekstremiteterne (G3/4: < 1 %); Rygsmerter (G3/4: 1 %);
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Asteni (G3/4: 3 %); Pyrexii (G3/4: 1 %); Træthed/svaghed (G3/4: 5 %); Perifert ødem (G3/4: 1 %);	Letargi; smerter
Undersøgelser		Vægtab; G3/4 Forhøjet bilirubin i blodet (9 %)

Tabel over bivirkninger ved behandling af metastatisk kastrationsresistent prostatakræft med  
DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> i kombination med prednison eller prednisolon

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

<b>MedDRA Systemorganklasser</b>	<b>Meget almindelige bivirkninger</b>	<b>Almindelige bivirkninger</b>
reaktioner på administrationsstedet	Væskeretention (alvorlig: 0,6 %)	

Tabel over bivirkninger i højrisiko lokalt avanceret eller metastatisk hormonfølsom prostatakræft med DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> i kombination med prednison eller prednisolon og androgen deprivationsbehandling (STAMPEDE studie).

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

<sup>a</sup> fra GETUG AFU15 studiet

Tabel over bivirkninger ved adjuverende behandling med DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> i kombination med doxorubicin og cyclophosphamid hos patienter med lymfeknude-positiv (TAX 316) og lymfeknudenegativ (GEICAM 9805) brystkræft – pooled data:

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

<b>MedDRA Systemorganklasser</b>	<b>Meget almindelige bivirkninger</b>	<b>Almindelige bivirkninger</b>	<b>Ikke almindelige bivirkninger</b>
	0,2 %)		
Undersøgelser		Vægtforøgelse (G3/4: 0%); Vægtab (G3/4: 0,2 %)	

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger ved adjuverende behandling med DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> i kombination med doxorubicin og cyclophosphamid hos patienter med lymfeknude-positiv (TAX 316) og lymfeknude-negativ (GEICAM 9805) brystkræft

Nervesystemet:

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

Hjerte:

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

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

Hud og subkutane væv:

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

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

I studiet GEICAM9805 fortsatte alopeci, som forekom i løbet af behandlingsperioden, ind i opfølgningsperioden og blev fortsat observeret hos 49 patienter (9,2%) i TAC-armen og hos 35 patienter (6,7%) i FAC-armen. Alopeci relateret til forsøgsmedicinen forekom eller forværredes i løbet af opfølgningsperioden hos 42 patienter (7,9%) i TAC-armen og hos 30 patienter (5,8%) i FAC-armen.

Ved afslutningen af opfølgningsperioden (median opfølgningstid på 10 år og 5 måneder) blev det observeret, at alopeci fortsatte hos 3 patienter (0,6 %) i TAC-armen og hos 1 patient (0,2 %) i FAC-armen.

Det reproduktive system og mammae:

I studiet TAX316 forekom amenorré i løbet af behandlingsperioden og fortsatte ind i opfølgningsperioden efter afsluttet kemoterapi og blev rapporteret hos 202 af 744 TAC patienter (27,2 %) og hos 125 af 736 FAC patienter (17,0 %). Det blev observeret, at amenorré fortsatte ved afslutningen af opfølgningsperioden (median opfølgningstid på 8 år) hos 121 af 744 TAC patienter (16,3 %) og hos 86 FAC patienter (11,7 %).

I studiet GEICAM9805 blev det observeret, at amenorré, som forekom i løbet af behandlingsperioden og fortsatte ind i opfølgningsperioden fortsat blev observeret hos 18 patienter (3,4 %) i TAC-armen og hos 5 patienter (1,0 %) i FAC-armen. Ved afslutningen af opfølgningsperioden (median opfølgningstid på 10 år og 5 måneder) blev det observeret, at amenorré fortsatte hos 7 patienter (1,3 %) i TAC-armen og hos 4 patienter (0,8 %) i FAC-armen.

#### *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:*

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

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

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

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

Lymfødem, der forekom i behandlingsperioden, fortsatte i opfølgningsperioden hos 5 patienter (0,9 %) i TAC-armen og 2 patienter (0,4 %) i FAC-armen. I slutningen af opfølgningsperioden blev lymfødem observeret at være vedvarende hos 4 patienter (0,8 %) i TAC-armen og hos 1 patient (0,2 %) i FAC-armen. Asteni, som forekom i løbet af behandlingsperioden, fortsatte ind i opfølgningsperioden og blev fortsat observeret hos 12 patienter (2,3 %) i TAC-armen og hos 4 patienter (0,8 %) i FAC-armen. Ved afslutningen af opfølgningsperioden blev asteni observeret at være vedvarende hos 2 patienter (0,4 %) i TAC-armen og hos 2 patienter (0,4 %) i FAC-armen.

#### *Akut leukæmi / myelodysplastisk syndrom*

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

Myelodysplastisk syndrom blev rapporteret hos 2 ud af 744 TAC-patienter (0,3 %) og hos 1 ud af 736 FAC-patienter (0,1%).

Efter 10 års opfølgning i GEICAM9805-studiet forekom akut leukæmi hos 1 ud af 532 (0,2%) patienter i TAC-armen. Der blev ikke set nogen tilfælde hos patienter i FAC-armen. Myelodysplastisk syndrom blev ikke diagnosticeret i nogen af behandlingsgrupperne.

#### *Neutropeniske komplikationer*

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

#### *Neutropeniske komplikationer hos patienter, der får TAC med eller uden G-CSF-profilakse (GEICAM 9805)*

	<b>Uden primær G-CSF- profylakse (n = 111) n (%)</b>	<b>Med primær G-CSF- profylakse (n = 421) n (%)</b>
Neutopeni (grad 4)	104 (93,7)	135 (32,1)
Febril neutopeni	28 (25,2)	23 (5,5)
Neutopenisk infektion	14 (12,6)	21 (5,0)
Neutopenisk infektion (grad 3-4)	2 (1,8)	5 (1,2)

Tabel over bivirkninger ved behandling af gastrisk adenokarcinom med DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> i kombination med cisplatin og 5-fluoruracil:

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

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger ved behandling af gastrisk adenokarcinom med DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> i kombination med cisplatin og 5-fluorouracil

#### Blod og lymfesystem:

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

Tabel over bivirkninger ved behandling af hoved- og halskræft med DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> i kombination med cisplatin og 5-fluoruracil:

- Induktionskemoterapi efterfulgt af strålebehandling (TAX 323)

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

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

<b>MedDRA Systemorganklasser</b>	<b>Meget almindelige bivirkninger</b>	<b>Almindelige bivirkninger</b>	<b>Ikke almindelige bivirkninger</b>
--------------------------------------	---	-------------------------------------	--

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

Erfaringer efter markedsføring:

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

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

#### Blod og lymfesystem:

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

#### Immunsystemet:

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

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

#### Nervesystemet:

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

#### Øjne:

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

#### Øre og labyrinth:

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

#### Hjerte:

Sjeldne tilfælde af myokardieinfarkt er rapporteret.

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

#### Vaskulære sygdomme:

Venøse tromboemboliske tilfælde er sjældent rapporteret.

#### Luftveje, thorax og mediastinum:

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

#### Mave-tarmkanalen:

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

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

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

#### Lever og galdeveje:

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

#### Hud og subkutane væv:

Med docetaxel er der rapporteret tilfælde af kutan lupus erythematosus, bulløst udslæt såsom erythema multiforme og alvorlige kutane bivirkninger såsom Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og akut generaliseret eksantematøs pustulose.

Ved behandling med docetaxel er der rapporteret om sklerodermi-lignende forandringer, som oftest forudgået af perifert lymfødem. Tilfælde af permanent alopeci er rapporteret (hyppighed ikke kendt).

#### Nyre og urinveje

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

#### Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:

Der er sjældne rapporter om radiation recall-fænomen.

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

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

#### Metabolisme og ernæring:

Tilfælde af elektrolytforsyrelser er rapporteret. Der er rapporteret tilfælde af hyponatriæmi, typisk forbundet med dehydrering, opkastning og pneumoni. Hypokaliæmi, hypomagnesiæmi og hypocalcæmi er observeret, sædvanligvis i forbindelse med lidelser i mave-tarmkanalen og især med diarré. Tumorlyse syndrom, der er potentiel dødelig, er rapporteret (hyppighed ikke kendt).

#### Sygdomme i bevægeapparatet

Myositis er rapporteret med docetaxel (hyppighed ikke kendt).

#### Indberetning af formodede bivirkninger

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

## **4.9 Overdosering**

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

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation : Antineoplastiske stoffer, plantealkaloider og andre naturprodukter, taxaner, ATC kode: L01CD 02

#### Virkningsmekanisme

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

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

### Farmakodynamiske virkninger

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

### Klinisk effekt og sikkerhed

#### Brystkræft

##### *DOCETAXEL KABI i kombination med doxorubicin og cyclophosphamid: Adjuverende behandling*

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

Data fra et multicenter åbent randomiseret studium støtter anvendelsen af den adjuverende behandling til patienter med operabel lymfeknude-positiv brystkræft og KPS  $\geq 80\%$  i alderen mellem 18 og 70 år. Efter stratificering i henhold til antallet af positive lymfeknuder (1-3, 4+), blev 1491 patienter randomiseret til enten at få enten docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> administreret en time efter doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> og cyclophosphamid 500 mg/m<sup>2</sup> (TAC-arm), eller doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup>, fulgt af fluoruracil 500 mg/m<sup>2</sup> og cyclophosphamid 500 mg/m<sup>2</sup> (FAC-arm). Begge regimer blev administreret en gang hver 3. uge i 6 perioder. Docetaxel blev administreret som en 1-times infusion. Alle andre lægemidler blev givet som intravenøs bolus på dag 1. G-CSF blev administreret som sekundær profylakse til patienter, som fik kompliceret neutropeni (febril neutropeni, forlænget neutropen eller infektion). Patienter på TAC-armen fik antibiotisk profylakse med ciprofloxacin 500 mg oralt 2 gange daglig i 10 dage, startende på dag 5 af hver periode, eller lignende. Efter den sidste cyklus af kemoterapi, fik patienter i begge arme, der havde positive østrogen- og/eller progesteron-receptorer tamoxifen 20 mg daglig i op til 5 år. Adjuverende stråleterapi blev givet i henhold til eksisterende vejledninger på de deltagende centre og blev givet til 69 % af patienterne, som fik TAC, og 72 % af patienterne som fik FAC. Der blev udført to interim-analyser og en endelig analyse. Den første interim-analyse var planlagt til 3 år efter dato, hvor halvdelen af tilmeldingerne til studiet var nået. Den anden interim-analyse blev udført efter optagelse af i alt 400 sygdoms-fri overlevelser (DFS), hvilket førte til en median opfølgningstid på 55 måneder. Den endelige analyse blev udført, da alle patienter havde nået deres 10 års opfølgningsbesøg (medmindre de havde DFS eller udgik tidligere fra opfølgning). DFS var det primære effektdepunkt, og total overlevelse (OS) var det sekundære effektdepunkt.

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

Overordnet demonstrerer resultaterne fra studierne en positiv benefit/risiko-fordeling for TAC

sammenlignet med FAC.

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

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

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

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

Data fra et multicenter, åbent, randomiseret studium støtter anvendelsen af DOCETAXEL KABI som adjuverende behandling til patienter med operabel, lymfeknude-negativ brystkraeft, der er egnede til kemoterapibehandling. 1.060 patienter blev randomiseret til at få enten DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> administreret 1 time efter doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> og cyclophosphamid 500 mg/m<sup>2</sup> (539 patienter i TAC-armen) eller doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> efterfulgt af fluoruracil 500 mg/m<sup>2</sup> og cyclophosphamid 500 mg/m<sup>2</sup> (521 patienter i FAC-armen) som adjuverende behandling.

Patienterne havde operabel, lymfeknude-negativ brystkraeft med høj risiko for tilbagefaldf ifølge 1998 St. Gallen-kriterierne (tumorstørrelse > 2 cm og/eller negative østrogenreceptorer (ER) og progesteronreceptorer (PR) og/eller høj histologisk/nuklear grad (grad 2 til 3) og/eller alder < 35 år). Begge regimer blev administreret en gang hver 3. uge i 6 cykler. DOCETAXEL KABI blev administreret som infusion over 1 time, alle andre lægemidler blev givet intravenøst på dag 1 hver 3. uge. Primær G-CSF-profylakse blev gjort obligatorisk i TAC-armen, efter 230 patienter var blevet randomiseret. Hyppigheden af grad 4 neutropeni, febril neutropeni og neutropenisk infektion blev reduceret hos patienter der fik primær G-CSF-profylakse (se pkt. 4.8). I begge arme fik patienter med ER+ og/eller PR+ tumorer 20 mg tamoxifen en gang daglig i op til 5 år efter den sidste kemoterapicyklus. Adjuverende strålebehandling blev administreret i henhold til guidelines på de deltagende behandlingssteder og blev givet til 57,3 % af de patienter, der fik TAC, og til 51,2 % af de patienter, der fik FAC.

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

Ved den mediane opfølgningsperiode på 77 måneder blev der vist signifikant længere sygdoms-fri overlevelse (DFS) i TAC-armen sammenlignet med FAC-armen. TAC-behandlede patienter havde 32 % lavere risiko for tilbagefaldf sammenlignet med de patienter, der blev behandlede med FAC (*hazard ratio* = 0,68; 95 % CI (0,49-0,93); p = 0,01). Ved den mediane opfølgningsperiode på 10 år og 5 måneder havde TAC-behandlede patienter 16,5 % lavere risiko for tilbagefaldf sammenlignet med de patienter, der blev behandlede med FAC (*hazard ratio* = 0,84; 95 % CI (0,65-1,08); p = 0,1646). Data

for DFS var ikke statistisk signifikante, men blev alligevel forbundet med en positiv tendens til fordel for TAC.

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

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

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

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

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

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

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

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

	<b>TAC</b>	<b>FAC</b>	<b>Hazard ratio (TAC/FAC)</b>	

<b>Undergruppe</b>	(n=539)	(n=521)	(95% CI)	<b>p-værdi</b>
Opfylder relativ indikation for kemoterapi <sup>a</sup>				
Nej	18/214 (8,4%)	26/227 (11,5%)	0,796 (0,434-1,459)	0,4593
Ja	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0,606 (0,42-0,877)	0,0072

TAC = docetaxel, doxorubicin og cyclophosphamid

FAC = 5-fluoruracil, doxorubicin and cyclophosphamid

CI = Konfidensinterval; ER = østrogenreceptor

PR = progesteronreceptor

<sup>a</sup> ER/PR-negativ eller grad 3 eller tumorstørrelse >5 cm

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

#### *DOCETAXEL KABI som enkeltstof*

Der er udført to randomiserede, sammenlignende fase III-studier med docetaxel doseret hver 3. uge i den anbefalede dosis på 100 mg/m<sup>2</sup> til patienter med metastatisk brystkræft. Der indgik henholdsvis 326 patienter, som tidligere havde fået behandling med alkylerende stoffer uden effekt, og 392 patienter, som tidligere havde fået behandling med anthracyclin uden effekt.

Hos de patienter, der tidligere havde fået behandling med alkylerende stoffer uden effekt, blev docetaxel sammenlignet med doxorubicin (75 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uge). Uden at påvirke overlevelsestiden (docetaxel 15 måneder mod doxorubicin 14 måneder, p = 0,38) eller tiden til progression (docetaxel 27 uger mod doxorubicin 23 uger, p = 0,54), øgede docetaxel responsraten (52 % mod 37 %, p = 0,01) og gav hurtigere respons (12 uger mod 23 uger, p = 0,007).

3 patienter (2 %), der fik docetaxel, ophørte med behandlingen grundet væskeretention, hvorimod 15 patienter (9 %), der fik doxorubicin, stoppede behandlingen grundet hjertetoksicitet (3 tilfælde af letal hjerteinsufficiens).

Hos de patienter, der tidligere havde fået behandling med anthracyclin uden effekt, blev docetaxel sammenlignet med kombinationsbehandling med mitomycin C og vinblastine (12 mg/m<sup>2</sup> hver 6. uge og 6 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uge). Docetaxel øgede responsraten (33 % mod 12 %, p < 0,0001), forlængede tiden til progression (19 uger mod 11 uger, p = 0,0004), samt forlængede overlevelsen (11 måneder mod 9 måneder, p = 0,01).

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

Et åbent multicenter randomiseret fase III-studie blev udført for at sammenligne docetaxel monoterapi med paclitaxel i behandlingen af fremskreden brystkræft hos patienter, hvis tidligere behandling havde inkluderet et antracyklin. 449 patienter blev randomiseret til enten at modtage docetaxel monoterapi 100 mg/m<sup>2</sup> givet som 1 times infusion eller paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> givet som en infusion over 3 timer. Begge behandlingsmåder blev administreret hver 3. uge. Docetaxel forlængede median-tiden til progression (24,6 uger vs 15,6 uger; p < 0,01) og median-overlevelse (15,3 måneder vs 12,7 måneder; p = 0,03) uden at påvirke det primære endepunkt (32 % vs 25 %, p = 0,10), samlet respons rate (32 % vs 25 %, p = 0,10).

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

#### *DOCETAXEL KABI i kombination med doxorubicin*

Et stort randomiseret fase III-studie, med 429 tidligere ubehandlede patienter med metastatisk sygdom, er blevet udført med doxorubicin ( $50 \text{ mg/m}^2$ ) i kombination med docetaxel ( $75 \text{ mg/m}^2$ ) (AT arm) *versus* doxorubicin ( $60 \text{ mg/m}^2$ ) i kombination med cyclophosphamid ( $600 \text{ mg/m}^2$ ) (AC arm). Begge regimer blev indgivet på dag 1 hver 3. uge.

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

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

#### *DOCETAXEL KABI i kombination med trastuzumab*

Docetaxel i kombination med trastuzumab blev undersøgt til behandling af patienter med metastatisk brystkræft, hvis tumorer var HER2-positive, og som ikke tidligere havde fået kemoterapi for metastatisk sygdom. 186 patienter blev randomiseret til at få docetaxel ( $100 \text{ mg/m}^2$ ) med eller uden trastuzumab. 60 % af patienter fik først anthracyclinbaseret adjuverende kemoterapi. docetaxel + trastuzumab var effektivt til patienterne, uanset om de havde fået adjuverende anthracyclin eller ikke. Den primære testmetode, som blev anvendt til at bestemme HER2-positivitet i dette pivotal-studie var immunohistokemi (IHC). En mindre del af patienterne blev testet ved hjælp af fluorescence in situ hybridization (FISH). I dette studium havde 87 % af patienterne sygdom, som var IHC 3+, og 95 % af de inkluderede patienter havde sygdom, som var IHC3+ og/eller patienterne var FISH positive. Resultaterne af effekten er opsummeret i den følgende tabel:

Parameter	Docetaxel plus trastuzumab <sup>1</sup> <b>n = 92</b>	Docetaxel <sup>1</sup> <b>n = 94</b>
Response rate (95 %CI)	61 % (50-71)	34 % (25-45)
Gennemsnitlig varighed af respons (måneder) (95 %CI)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
Gennemsnitlig TTP (måneder) (95 %CI)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Gennemsnitlig overlevelse (måneder) (95% CI)	30,5 <sup>2</sup> (26,8-ne)	22,1 <sup>1</sup> (17,6-28,9)

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

<sup>1</sup>Fuldt analysesæt (intent to treat)

<sup>2</sup>Estimeret median overlevelse.

#### *DOCETAXEL KABI i kombination med capecitabin*

Data fra et randomiseret, kontrolleret, klinisk fase 3-multicenterstudie understøtter anvendelsen af capecitabin i kombination med docetaxel til behandling af patienter med lokal fremskreden eller metastatisk brystkræft hos hvem cytotoxiske kemoterapi med et anthracyklin, har været uden effekt. I dette kliniske studium randomiseredes 255 patienter til behandling med docetaxel ( $75 \text{ mg/m}^2$  som

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

#### Ikke-småcellet lungekræft.

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

I et fase III-studie med tidligere behandlede patienter var tid til progression (12,3 uger vs. 7 uger) og den samlede overlevelse signifikant længere for docetaxel ved doseringen  $75 \text{ mg/m}^2$  end for bedste palliative behandling. Den 1-årige overlevelsrate var signifikant længere med docetaxel (40 %) end for bedste palliative behandling (16 %).

Der var mindre brug af smertestillende morfika ( $p < 0,01$ ), smertestillende ikke-morfika ( $p < 0,01$ ), anden ikke-sygdomsrelateret medicin ( $p = 0,06$ ) og strålebehandling ( $p < 0,01$ ) hos de patienter, der fik behandling med docetaxel ved doseringen  $75 \text{ mg/m}^2$  end hos patienterne, der fik bedste palliative behandling.

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

#### *DOCETAXEL KABI i kombination med platinmidler hos patienter der ikke tidligere er behandlet med kemoterapi*

1218 patienter med inoperabel ikke-småcellet lungekræft stadium IIIB eller IV med KPS på 70 % eller mere og som ikke tidligere havde fået kemoterapi mod denne tilstand, blev i et fase III-studie randomiseret til enten docetaxel (T)  $75 \text{ mg/m}^2$  administreret som 1-times infusion umiddelbart efterfulgt af cisplatin (Cis)  $75 \text{ mg/m}^2$  administreret i løbet af 30-60 minutter hver 3. uge (TCis), docetaxel  $75 \text{ mg/m}^2$  som en 1-times infusion i kombination med carboplatin (AUC 6 mg/ml per min) administreret i løbet af 30-60 minutter hver 3. uge, vinorelbin (V)  $25 \text{ mg/m}^2$  administreret i løbet af 6 til 10 minutter på dag 1, 8, 15, 22 efterfulgt af cisplatin  $100 \text{ mg/m}^2$  administreret på dag 1 af cyklusser gentaget hver 4. uge (VCis).

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

	TCis n = 408	VCis n = 404	Statistisk analyse
Total overlevelse (Primær endepunkt)			
Median overlevelsestid (måneder)	11,3	10,1	Hazard ratio: 1,122 (97,2 %CI:0,937;1,342)*
1-års overlevelse (%)	46	41	Behandlingsforsk 5,4 % (95 %CI:-1,1;12,0)
2-års overlevelse (%)	21	14	Behandlingsforsk 6,2 % (95 %CI:0,2;12,3)
Gennemsnitlig tid til progression (uger)	22,0	23,0	Hazard ratio: 1,032 (95 %CI:0,876;1,216)
Total response rate (%)	31,6	24,5	Behandlingsforsk 6,2 % (95 %CI:0,7;13,5)

\*: rettet for multible sammenligninger og justeret for stratification faktorer (stadie af sygdommen og behandlingsregion), baseret på beregnet patientpopulation.

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

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

### Prostatakræft

#### Metastatisk kastrationsresistent prostatakræft

Sikkerheden og effekten af docetaxel i kombination med prednison eller prednisolon hos patienter med metastatisk kastrationsresisten prostatakræft blev undersøgt i et randomiseret multicenter fase III-studium (TAX 327). I alt 1006 patienter med KPS  $\geq 60$  blev randomiseret i følgende behandlingsgrupper:

- Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uge i 10 behandlingsrunder.
- Docetaxel 30 mg/m<sup>2</sup> administreret ugentlig i de første 5 uger i en 6 ugers behandlingsrunde i 5 behandlingsrunder.
- Mitoxantrone 12 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uge i 10 behandlingsrunder.

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

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

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

<sup>†</sup>Stratificeret log rank test

\*Tærskel for statistisk signifikans =0,0175

\*\*PSA: Prostata-Specific Antigen

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

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

#### Metastatisk hormonfølsom prostatakræft

### *STAMPEDE studie*

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

- Standardpleje + docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>, administreret hver 3. uge i 6 perioder
- Standardpleje alene

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

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

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

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

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

Endepunkt	Docetaxel+standardpleje	Standardpleje alene
Antallet af metastatiske prostatakræft patienter	362	724
Median samlede overlevelse (måneder)	62	43
<b>95% CI</b>	51-73	40-48
Justeret hazard ratio	0,76	
95% CI	(0,62-0,92)	
p-værdi <sup>a</sup>	0,005	
Fejlfri overlevelse <sup>b</sup>		
Median (måneder)	20,4	12
95% CI	16,8-25,2	9,6-12
Justeret hazard ratio	0,66	
95% CI	(0,57-0,76)	
p-værdi <sup>a</sup>	< 0,001	

<sup>a</sup>p-værdien er beregnet ud fra likelihood ratio test og justeret for alle stratificeringsfaktorer (undertagen center og planlagt hormonbehandling) og stratificeret efter forsøgsperiode.

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

### *CHAARTED studie*

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

- androgen deprivationsbehandling + docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> i begyndelsen af androgen deprivationsbehandlingen, administreret hver 3. uge i 6 perioder
- androgen deprivationsbehandling alene

Den median samlede overlevelse var signifikant længere i den docetaxel behandlede gruppen i forhold til androgen deprivationsbehandlede gruppen, den samlede median overlevelse var 13,6 måneder

længere, med tilføjelse af docetaxel til androgen deprivationsbehandling (hazard ratio (HR) = 0,61, 95 % konfidens interval (CI) = 0,47-0,8, p=0,0003).

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

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

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

<sup>a</sup> Tid til hændelsesvariabler: stratificeret log-rank test.

Responseratio variabler: Fisher's Exact test

\* p-værdi for beskrivende formål

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

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

<sup>c</sup>Tid til klinisk progression = tiden fra randomisering til klinisk progression (dvs. øget symptomatisk knoglemetastaser, progression ifølge (RECIST) kriterier, eller klinisk forværring grundet kræft pr. Investigator's opinion).

### Gastrisk adenokarcinom

En multicenter, åben, randomiseret undersøgelse har evalueret sikkerhed og effekt af docetaxel til behandling af patienter med metastatisk gastrisk adenokarcinom, inklusive adenokarcinom af den gastrooesophagele forbindelse. Patienterne havde ikke tidligere fået kemoterapi for metastatisk sygdom. 445 patienter med KPS > 70 blev behandlet med enten docetaxel (T) ( $75 \text{ mg/m}^2$  på dag 1) i kombination med cisplatin (C) ( $75 \text{ mg/m}^2$  på dag 1) og 5-fluoruracil (F) ( $750 \text{ mg/m}^2$  pr. dag i 5 dage) eller cisplatin ( $100 \text{ mg/m}^2$  på dag 1) og 5-fluoruracil ( $1000 \text{ mg/m}^2$  pr. dag i 5 dage). Behandlingscyklus var på 3 uger for TCF-armen og 4 uger for CF-armen. Median-antallet af cyklusser administreret pr. patient var 6 (med en range på 1-16) for TCF-armen sammenlignet med 4 (med en range på 1-12) for CF-armen. Progressionstid (TTP) var det primære endepunkt. Nedsættelsen af risikoen for progression var 32,1 % og blev associeret med en signifikant længere TTP ( $p = 0,0004$ ) til fordel for TCF-armen. Overlevelse i alt var også signifikant længere ( $p = 0,0201$ ) til fordel for TCF-armen med en nedsættelse af risikoen for død på 22,7 %. Effektresultater er vist i den følgende tabel:

#### Effekten af docetaxel ved behandling af patienter med gastrisk adenokarcinom

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

\*Ustratificerede logrank test

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

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

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

#### Hoved- og halskræft

- Induktions kemoterapi efterfulgt af strålebehandling (TAX 323)

Sikkerheden og effekten af docetaxel i den indledende behandling af patienter med pladecellecarcinom i hovedet og halsen (SCCHN) blev evalueret i en fase III, multicenter, åben, randomiseret undersøgelse (TAX323). I denne undersøgelse blev 358 patienter med inoperabelt, lokalt fremskreden SCCHN og WHO funktionsstatus 0 eller 1, randomiseret i en af to behandlingsarme. Patienter i docetaxel-armen fik docetaxel (T)  $75 \text{ mg/m}^2$  efterfulgt af cisplatin (P)  $75 \text{ mg/m}^2$  efterfulgt af 5-fluoruracil  $750 \text{ mg/m}^2$  daglig som en kontinuerlig infusion i 5 dage. Dette regime blev administreret

hver 3. uge i 4 cyklusser i tilfælde hvor der som mindstemål blev observeret mindre respons (> 25% reduktion i den bidimensionelt målte tumorstørrelse) efter 2 cyklusser. Ved slutningen af kemoterapi fik patienter, hvis sygdomstilstand ikke var forværret, strålebehandling i 7 uger med et interval på mindst 4 uger og maksimalt 7 uger, udført efter fastlagte retningslinier (TPF/RT) I komparator-armen af studiet fik patienterne cisplatin (P) 100 mg/m<sup>2</sup> efterfulgt af 5-fluoruracil (F) 1000 mg/m<sup>2</sup> (PF) daglig i 5 dage. Dette regime blev administreret hver 3. uge i 4 cyklusser hos patienter, hvor der som mindstemål efter 2 cyklusser blev observeret en mindre respons ( $\geq 25\%$  reduktion i den bidimensionalt målte tumor størrelse). Efter endt kemoterapi, med et minimum interval på 4 uger og et maksimum interval på 7 uger, blev de patienter, hvis sygdom ikke forværredes, strålebehandlet (RT) i 7 uger i henhold til de fastlagte retningslinier (PF/RT). Lokoregional behandling med stråling blev givet enten med en konventionel fraktion (1,8 Gy-2,0 Gy en gang daglig, 5 dage om ugen til en total dosis på 66 til 70 Gy), eller accelererede /hyperfraktionerede regimer af strålebehandling (to gange daglig, med et minimum interfraktion-interval på 6 timer, 5 dage pr. uge). I alt 70 Gy blev anbefalet til accelererede regimer og 74 Gy for hyperfraktionerede systemer. Kirurgisk resektion blev tilladt efter kemoterapi, før eller efter strålebehandling. Patienter fra TPF-armen blev behandlet med profylaktisk antibiotika med ciprofloxacin 500 mg oralt 2 gange daglig i 10 dage. Behandlingen begyndte på dag 5 i hver cyklus, eller tilsvarende. Det primære endepunkt i denne undersøgelse, progression-fri overlevelse (PFS), var signifikant længere i TPF-armen sammenlignet med PF-armen, p = 0,0042 (median PFS: 11,4 vs. 8,3 måneder respektivt) med en samlet median opfølgningstid på 33,7 måneder. Median overlevelse i alt var også signifikant længere til fordel for TPF-armen sammenlignet med PF-armen (median OS: 18,6 vs. 14,5 måneder respektivt) med en 28 % reduktion af risikoen for død, p = 0,0128. Effektresultaterne er vist i tabellen nedenfor:

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

ENDEPUNKT	Docetaxel+ Cis+5-FU <b>n = 177</b>	Cis+5-FU <b>n = 181</b>
Median progression fri overlevelse (måneder) (95 %CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Tilpasset hazard ratio (95 %CI)	0,70 (0,55-0,89)	
*p-værdi	0,0042	
Median overlevelse (måneder) (95 %CI) Hazard ratio (95 %CI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
**p-værdi	0,72 (0,56-0,93)	
	0,0128	
Bedste respons i alt til kemoterapi (%) (95 %CI)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
***p-værdi	0,006	
Bedste respons i alt til undersøgelsesbehandling [kemoterapi +/- strålebehandling] (%) (95 %CI)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
***p-værdi	0,006	
Median varighed af respons til kemoterapi ± strålebehandling (måneder) (95 %CI)	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
Hazard ratio (95 %CI)	0,72 (0,52-0,99)	
**p-værdi	0,0457	

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

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

\*\*Logrank test

\*\*\* Chi-square-test

## *Livskvalitetsparametre*

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

## *Kliniske fordelsparametre*

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

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

- Induktions kemoterapi efterfulgt af kemostråleterapi (TAX 324)

Sikkerheden og effekten af docetaxel i den indledende behandling af patienter med lokalt fremskredent pladecellecarcinom i hoved og hals (SCCHN) blev evalueret i et randomiseret, multicenter, open-label fase III studie (TAX 324). I dette studie blev 501 patienter med lokalt fremskredent SCCHN og en WHO funktionsstatus på 0 eller 1, randomiseret i en af to arme. Studiepopulationen bestod af patienter med teknisk uresekterbar sygdom, patienter med lav chance for kirurgisk helbredelse og patienter med bevarelse af organer som mål. Evaluering af effekt og

sikkerhed blev foretaget udelukkende ud fra kriterier om overlevelse. Succesrig organbevarelse indgik ikke formelt som succeskriterium. Patienter i docetaxel-armen fik docetaxel (T)  $75 \text{ mg}/\text{m}^2$  ved intravenøs infusion på dag 1, efterfulgt af cisplatin (P)  $100 \text{ mg}/\text{m}^2$  administreret som en 30 minutter til 3 timers intravenøs infusion, efterfulgt af kontinuerlig intravenøs infusion af 5-fluoruracil(F)  $1000 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{dag}$  fra dag 1 til dag 4. Disse cyklusser blev gentaget hver 3. uge i 3 cyklusser. Patienter uden forværret sygdom skulle ifølge protokollen modtage CRT (PF/CRT). Patienter i komparator-armen modtog cisplatin (P)  $100 \text{ mg}/\text{m}^2$  administreret som en 30 minutter til 3 timers intravenøs infusion på dag 1, efterfulgt af kontinuerlig intravenøs infusion af 5-fluoruracil(F)  $1000 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{dag}$  fra dag 1 til dag 5. Disse cyklusser blev gentaget hver 3. uge i 3 cyklusser. Alle patienter uden forværret sygdom skulle ifølge protokollen modtage CRT (PF/CRT).

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

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

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

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

\* Ujusteret log-rank test

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

\*\*\* Chi-square-test, ikke justeret for multipel sammenligning

NA: Not Applicable

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

Fase I-studier har undersøgt docetaxels farmakokinetiske egenskaber hos kræftpatienter efter indgift af 20- 115 mg/m<sup>2</sup>. Docetaxels kinetiske profil er dosis-uafhængig og i overensstemmelse med en 3-compartment farmakokinetisk model, med halveringstider for α, β og γ (terminal) faserne på henholdsvis 4 min., 36 min. og mellem 11,1 time og 17,5 timer, ved prøvetagning i op til 24 timer. Et yderligere studie, der har undersøgt docetaxels farmakokinetiske egenskaber hos patienter ved lignende doser (75-100 mg/m<sup>2</sup>), men over et længere tidsinterval (over 22 dage), fandt en længere gennemsnitlig terminal eliminationshalveringstid mellem 91 og 120 timer.. Den sene fase skyldes til dels den relativt langsomme redistribution af docetaxel fra perifere compartments.

### Fordeling

Efter administration af docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> givet som infusion over 1 time, fandtes den gennemsnitlige maksimale plasmakoncentration at være 3,7 mg/ml med et AUC på 4,6 h.µg/ml. Gennemsnitsværdierne for den totale clearance og steady-state fordelingsvolumen var henholdsvis 21 l/h/m<sup>2</sup> og 113 l. Den interindividuelle variation i totalclearance var ca 50 %. Docetaxels plasmaproteinbinding er > 95 %.

### Elimination

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

## Specielle populationer

### *Alder og køn*

En farmakokinetisk populationsanalyse af docetaxel er blevet gennemført hos 577 patienter. De farmakokinetiske parametre i modellen lå tæt på det, der blev observeret i fase I-studier. Docetaxels farmakokinetik varierede ikke med patientens alder eller køn.

### *Nedsat leverfunktion*

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

### *Væskeretention*

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

## Kombinationsbehandling

### *Doxorubicin*

Docetaxel influerer ikke på clearance af doxorubicin eller plasmaniveauet af doxorubicinol (en doxorubicinmetabolit), når det anvendes i kombination.

Den samtidige administration af docetaxel, doxorubicin og cyclophosphamid påvirkede ikke deres farmakokinitik.

### *Capecitabin*

Fase I-studier, som evaluerede capecitabins effekt på docetaxels farmakokinetik og vice versa, viste ingen effekt af capecitabin på docetaxels farmakokinetik ( $C_{max}$  og AUC) og ingen effekt af docetaxel på capecitabins hovedmetabolit 5'-DFUR's farmakokinetik.

### *Cisplatin*

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

### *Cisplatin og 5-fluoruracil*

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

### *Prednison og dexamethason*

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

### *Prednison*

Der blev ikke observeret effekt af prednison på docetaxels farmakokinetik.

### **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Karcinogeniciteten af docetaxel er ikke undersøgt.

Docetaxel har vist sig at være genotoksisk via en aneugen mekanisme *in vitro* i mikronucleus -og kromosom-aberrationstesten i CHO-K<sub>1</sub> celler, samt *in vivo* i mikronucleustesten i mus. Derimod induceredes ingen mutationer i Ames test eller i en CHO/HGPRT gen mutation assay. Disse resultater er i overensstemmelse med docetaxels farmakologiske aktivitet.

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

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpestoffer**

Polysorbat 80

Ethanol, vandfri

Citronsyre, vandfri (pH-justering)

### **6.2 Uforligeligheder**

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

### **6.3 Opbevaringstid**

#### Uåbnet hætteglas

2 år

#### Efter åbning af hætteglasset

Hvert hætteglas er til engangsbrug og skal anvendes straks efter åbning. Hvis det ikke anvendes straks, er brugeren ansvarlig for i-brug opbevaringstid- og betingelser.

#### Efter tilsætning til infusionspose

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal rekonstituering/fortynding ske under kontrollerede og aseptiske forhold, og lægemidlet skal anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er brugeren ansvarlig for i-brug opbevaringstid- og betingelser.

Efter anbefalet tilsætning til infusionspose, er docetaxel infusionsopløsningen stabil i 6 timer, hvis den opbevares under 25°C. Den skal anvendes indenfor 6 timer (inklusive en time administration af intravenøs infusion).

Fysisk og kemisk i-brug stabilitet af infusionsopløsningen fremstillet som anbefalet er endvidere påvist i op til 48 timer, når opbevaret mellem 2°C til 8°C i ikke-PVC poser.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares over 25°C.

Opbevares i original yderpakning for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

6 ml klar, farveløs Type-I hætteglas, lukket med flurotec gummipropper og en rød flip-off aluminium kapsel, indeholdende 6 ml koncentrat.

Hver æske indeholder 1 hætteglas.

## **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

DOCETAXEL KABI er et antineoplastisk stof, og ligesom andre potentielle toksiske stoffer skal det behandles med forsigtighed ved håndtering og tilberedning af opløsningen. Det anbefales, at man anvender handsker.

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

Forberedelse til intravenøs administration:

Tilberedning af infusionsvæske

**ANVEND IKKE andre docetaxel lægemidler, som består af 2 hætteglas (koncentrat og solvent) med dette lægemiddel (DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, som indeholder 1 hætteglas).**

**DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning kræver INGEN fortynding med solvent og er derfor klar til at blive tilsat til infusionsvæsken.**

Hvert hætteglas er til engangsbrug og skal anvendes straks.

Hvis hætteglassene er blevet opbevaret på køl, så lad de påkrævede antal æsker af DOCETAXEL KABI koncentrat til infusionsvæske, opløsning stå 5 minutter under 25°C før brug.

Mere end 1 hætteglas af DOCETAXEL KABI koncentrat til infusionsvæske, opløsning kan blive nødvendigt for at opnå den påkrævede dosis til patienten. Udtræk aseptisk den ønskede mængde af DOCETAXEL KABI koncentrat til infusionsvæske, opløsning ved brug af kalibreret sprøjte.

**Koncentrationen er 20 mg/ml i DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml hætteglas.**

Det påkrævede volumen af **DOCETAXEL KABI** koncentrat til infusionsvæske, opløsning kan injiceres via en enkelt injektion (one shot) i en 250 ml infusionspose- eller flaske indeholdende enten 5% glucoseopløsning eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) infusionsvæske.

Hvis en større dosis end 190 mg docetaxel er påkrævet, anvendes et større volumen infusionsvehikel således at en koncentration på 0,74 mg/ml docetaxel ikke overskrides.

Bland infusionsposen- eller flasken manuelt med vippende bevægelser.

Infusionsvæsken skal anvendes indenfor 6 timer opbevaret under 25°C inklusive en time infusion til patienten.

Tilsvarende andre parenterale produkter, skal DOCETAXEL KABI visuelt inspiceres før brug, og opløsninger indeholdende et bundfald skal kasseres.

Docetaxel infusionsvæske er overmættet og kan derfor udkrystallisere over tid. Hvis der opstår krystaller, må opløsningen ikke længere anvendes og skal kasseres.

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

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1,  
61352 Bad Homburg v.d.Höhe

Tyskland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLAELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/12/770/002

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLAELSE/FORNYELSE AF  
TILLAELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 22. maj 2012

Dato for seneste fornyelse: 23. februar 2017.

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

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

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ml koncentrat indeholder 20 mg docetaxel vandfri.

Et hætteglas af 8 ml koncentrat indeholder 160 mg docetaxel.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hvert hætteglas af koncentrat indeholder 4 ml ethanol vandfri (3,16 g).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat)

Koncentratet er en klar, farveløs til svag gul opløsning.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

#### Brystkræft

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

- operabel, lymfeknude-positiv brystkræft
- operabel, lymfeknude-negativ brystkræft

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

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

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

DOCETAXEL KABI i kombination med trastuzumab er indiceret til behandling af patienter med metastatisk brystkræft, som har HER2-positive tumorer, og som ikke tidligere har fået kemoterapi mod metastatisk sygdom.

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

### Ikke-småcellet lungekræft

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

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

### Prostatakræft

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

DOCETAXEL KABI i kombination med androgen deprivationsbehandling, med eller uden prednison eller prednisolon, er indiceret til behandling af patienter med metastatisk hormonfølsom prostatakræft.

### Gastrisk adenokarcinom

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

### Hoved- og halskræft

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

## **4.2 Dosering og administration**

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

### Dosering

Medmindre det er kontraindiceret, kan der til brystkræft, ikke-småcellet lungekræft, gastrisk samt hoved-og halskræft gives et peroralt kortikosteroid som præmedicinering, eksempelvis dexamethazon 16 mg per dag (f.eks. 8 mg 2 gange daglig). Præmedicineringen gives i 3 dage startende 1 dag før docetaxel-administration (se pkt. 4.4). Ved metastatisk kastrationsresistent prostatakræft er det anbefalede præmedicineringsregime, på grund af den samtidige behandling med prednison eller prednisolon, oral dexamethason 8 mg 12 timer, 3 timer og 1 time før docetaxelinfusion (se pkt. 4.4). Ved metastatisk hormonfølsom prostatakræft, er det anbefalede præmedicineringsregime, uanset samtidig anvendelse af prednison eller prednisolon, oral dexamethason 8 mg 12 timer, 3 timer og 1 time før docetaxel-infusion (se pkt. 4.4).

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

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

### Brystkræft

Den anbefalede doxetaxel-dosis til adjuverende behandling af operabel lymfeknude-positiv og lymfeknude-negativ brystkræft er 75 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uge i 6 perioder, administreret 1 time efter doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> og cyclophosphamid 500 mg/m<sup>2</sup> (TAC-regime) (se også: Dosisjustering under behandling). Til behandling af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft er den anbefalede dosis docetaxel i monoterapi 100 mg/m<sup>2</sup>. Som førstebehandling indgives 75 mg/m<sup>2</sup> doxetaxel i kombinationsbehandling med doxorubicin (50 mg/m<sup>2</sup>).

I kombination med trastuzumab er den anbefalede dosis af docetaxel  $100 \text{ mg/m}^2$  hver 3. uge med en ugentlig administration af trastuzumab. I pivotalstudiet blev den initiale docetaxel-infusion givet dagen efter den første dosis trastuzumab. Den efterfølgende docetaxel-dosis blev givet umiddelbart efter ophør af trastuzumab-infusionen, hvis trastuzumab-infusionen var veltolereret. Vedrørende trastuzumab-dosis og -administration, se produktresumé for trastuzumab.

I kombination med capecitabin er den anbefalede DOCETAXEL KABI-dosis  $75 \text{ mg/m}^2$  hver 3. uge kombineret med capecitabin  $1250 \text{ mg/m}^2$  to gange daglig (indenfor 30 minutter efter et måltid) i 2 uger efterfulgt af en uges pause. For beregning af capecitabin-dosis i overensstemmelse med legemsoverflade, se capecitabin-produktresuméet.

#### *Ikke-småcellet lungekræft*

For patienter, der ikke tidligere er behandlet med kemoterapi, der behandles for ikke-småcellet lungekræft, er den anbefalede dosis af docetaxel  $75 \text{ mg/m}^2$ , straks efterfulgt af cisplatin  $75 \text{ mg/m}^2$  givet over 30-60 minutter. For behandling efter forudgående svigt af platinbaseret kemoterapi, er den anbefalede dosis  $75 \text{ mg/m}^2$  givet som enkeltstof.

#### *Prostatakræft*

##### *Metastatisk kastrationsresistent prostatakræft*

Den anbefalede dosis af docetaxel er  $75 \text{ mg/m}^2$ . Prednison eller prednisolon 5 mg 2 gange daglig gives kontinuerligt (se pkt. 5.1).

##### *Metastatisk hormonfølsom prostatakræft*

Den anbefalede dosis af docetaxel er  $75 \text{ mg/m}^2$  hver 3. uge i 6 perioder. Prednison eller prednisolon 5 mg 2 gange dagligt kan gives kontinuerligt.

#### *Gastrisk adenokarcinom*

Den anbefalede dosis af docetaxel er  $75 \text{ mg/m}^2$  som en 1-times infusion, efterfulgt af cisplatin  $75 \text{ mg/m}^2$ , som en 1-3-timers infusion (begge kun på dag 1), efterfulgt af 5-fluoruracil  $750 \text{ mg/m}^2$  pr. dag, givet som en 24-timers kontinuerlig infusion i 5 dage, med start efter endt cisplatin-infusion. Behandlingen gentages hver 3. uge. Patienterne præmedicineres med antiemetika og passendehydrering til administration af cisplatin. Man bør anvende profylaktisk G-CSF for at nedsætte risikoen for hæmatologisk toksicitet (se også ”Dosisjustering under behandling”).

#### *Hoved-og hals-kræft*

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

- Induktions kemoterapi efterfulgt af strålebehandling (TAX 323)  
Til den indledende behandling af inoperabel, lokalt fremskredne pladecellecarcinom i hoved og hals (SCCHN) er den anbefalede dosis docetaxel  $75 \text{ mg/m}^2$  som en 1-times infusion, efterfulgt af 1 times infusion med cisplatin  $75 \text{ mg/m}^2$  på dag 1, efterfulgt af 5-fluoruracil som en kontinuerlig infusion på  $750 \text{ mg/m}^2$  pr. dag i fem dage. Dette regime blev administreret hver 3. uge i 4 cyklusser. Efter kemoterapi bør patienterne få strålebehandling.
- Induktions kemoterapi efterfulgt af kemo-stråleterapi (TAX 324)  
Til den indledende behandling af patienter med lokalt fremskreden pladecellecarcinom i hoved og hals (SCCHN) (ikke muligt af resektere, lav sandsynlighed for kirurgisk helbredelse samt med bevarelse af organer som mål), er den anbefalede dosis docetaxel  $75 \text{ mg/m}^2$  som en 1-times intravenøs infusion på dag 1, efterfulgt af cisplatin  $100 \text{ mg/m}^2$  dministreret som en 30 minutter til 3 timers infusion, efterfulgt af 5-fluoruracil  $1000 \text{ mg/m}^2$  som en kontinuerlig infusion fra dag 1 til dag 4. Dette regime administreres hver 3. uge i 3 cyklusser. Patienter bør modtage kemo-strålingsterapi efter kemoterapi

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

## Dosisjustering under behandling:

### Generelt

Docetaxel kan gives, når neutrocyttallet er  $\geq 1.500$  celler/mm<sup>3</sup>.

I de følgende tilfælde bør dosis af docetaxel reduceres fra 100 mg/m<sup>2</sup> til 75 mg/m<sup>2</sup> og/eller fra 75 mg/m<sup>2</sup> til 60 mg/m<sup>2</sup>: Hos patienter, som under docetaxel-behandling har haft enten febril neutropeni, neutrofile leukocyetter  $< 500$  celler/mm<sup>3</sup> i mere end en uge, alvorlige eller kumulative reaktioner eller alvorlig perifer neuropati. Hvis patienten fortsætter med at få disse reaktioner ved 60 mg/m<sup>2</sup> bør behandlingen stoppes.

### Adjouverende behandling til brystkræft

Primær G-CSF-profilakse bør overvejes til patienter, som får docetaxel-, doxorubicin- og cyclophosphamid- (TAC)-adjouverende behandling for brystkræft. Patienter, som får febril neutropeni og/eller neutropenisk infektion bør have deres docetaxel-dosis reduceret til 60 mg/m<sup>2</sup> i alle efterfølgende cykler (se pkt. 4.4 og 4.8). Patienter, som får grad 3- eller 4-stomatitis, bør have deres dosis reduceret til 60 mg/m<sup>2</sup>.

### I kombination med cisplatin

I de følgende tilfælde bør docetaxel-dosis reduceres til 65 mg/m<sup>2</sup> i de følgende behandlingsrunder: 1) hos patienter med en initialdosis på 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxel i kombination med cisplatin, med en minimum blodpladeværdi under den tidligere behandlingsrunde på  $< 25000$  celler/mm<sup>3</sup> 2) hos patienter, der får febril neutropeni, 3) hos patienter, med alvorlig, ikke-hæmatologisk toksicitet. For cisplatin-dosisjustering, se tilsvarende produktresumé

### I kombination med capecitabin

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

Vedrørende dosisjusteringer for trastuzuma, se produktresuméet for trastuzumab.

### I kombination med cisplatin og 5-fluoruracil

Docetaxel-dosis bør reduceres fra 75 til 60 mg/m<sup>2</sup>, hvis der trods anvendelse af G-CSF opstår: 1) febril neutropeni, 2) prolongeret neutropeni, 3) eller neutropenisk infektion. I tilfælde af efterfølgende episoder med kompliceret neutropeni, bør dosis af docetaxel reduceres fra 60 mg/m<sup>2</sup> til 45 mg/m<sup>2</sup>. I tilfælde af grad 4-trombocytopeni bør dosis af docetaxel reduceres fra 75 mg/m<sup>2</sup> til 60 mg/m<sup>2</sup>.

Patienter bør ikke genbehandles med efterfølgende cyklusser af docetaxel indtil neutrofil-antallet gendannes til et niveau  $> 1.500$  celler/mm<sup>3</sup> og blodplader gendannes til et niveau  $> 100.000$  celler/mm<sup>3</sup>. Afbryd behandlingen, hvis disse toksiciteter varer ved (se pkt. 4.4).

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

Toksicitet	Dosis justering
Diarré grad 3	Første episode: Reducer 5-FU-dosis med 20 % Anden episode: Reducer så docetaxel-dosis med 20 %
Diarré grad 4	Første episode: Reducer docetaxel- og 5-FU-dosis med 20 % Anden episode: Afbryd behandlingen
Stomatitis/mucositis	Første episode: Reducer 5-FU-dosis med 20 %

<b>Toksicitet</b>	<b>Dosis justering</b>
grad 3 Stomatitis/mucositis	Anden episode: Stop kun 5-FU i alle efterfølgende cyklusser Tredje episode: Reducer docetaxel-dosis med 20 %
grad 4	Første episode: Stop kun 5-FU i alle efterfølgende cyklusser Anden episode: Reducer docetaxel-dosis med 20 %

For cisplatin- og 5-fluoruracil-dosis justeringer: Se tilsvarende produktresumé.

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

#### Specielle patientgrupper:

##### Patienter med nedsat leverfunktion:

På basis af farmakokinetiske data med docetaxel givet som enkeltstof ved en dosis på  $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ , er den anbefalede dosis docetaxel  $75 \text{ mg}/\text{m}^2$  til patienter, som både har forhøjelse af transaminase (ALAT og/eller ASAT) på mere end 1,5 gange den øvre normalværdi og af basisk fosfatase på mere end 2,5 gange den øvre normalværdi ( se pkt. 4.4 og pkt. 5.2). For de patienter med serum-bilirubin > øvre normalværdi og/eller ALAT og ASAT > 3,5 gange øvre normalværdi og basiske fosfataser > 6 gange øvre normalværdi, kan det ikke anbefales at reducere dosis. I sådanne tilfælde bør docetaxel kun anvendes på tvingende indikation. I kombinationsbehandling med cisplatin og 5-fluoruracil til behandling af patienter med gastrisk adenokarcinom ekskluderede pivotalstudiet patienter med ALAT og/eller ASAT > 1,5 gange ULN associeret med alkalisk fosfatase > 2,5 x ULN, og bilirubin > 1 x ULN. Hos disse patienter kan det ikke anbefales at reducere dosis. I sådanne tilfælde bør docetaxel kun anvendes på tvingende indikation. Der foreligger ingen data for patienter med nedsat leverfunktion i kombinationsbehandling ved andre indikationer.

##### Pædiatrisk population

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

Der er ingen relevant anvendelse af DOCETAXEL KABI i den pædiatriske population til indikationerne brystkraeft, ikke-småcellet lungekraeft, prostatakraeft, gastrisk karcinom samt hoved- og halskraeft med undtagelse af type II og III lavt differentieret nasofaryngealt karcinom.

##### Ældre:

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

##### Administration

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

#### **4.3 Kontraindikationer**

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

Patienter med en udgangsværdi for neutrofile granulocytter på < 1.500 celler/mm<sup>3</sup>.

Patienter med svær leverinsufficiens (se pkt. 4.2 og 4.4).

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

#### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Medmindre det er kontraindiceret, kan der til brystkraeft og ikke-småcellet lungekraeft gives et peroralt kortikosteroid som præmedicinering, eksempelvis dexamethasone 16 mg per dag i 3 dage (f.eks. 8 mg

2 gange daglig). Præmedicineringen påbegyndes dagen inden infusion med docetaxel. Dette kan nedsætte forekomst og sværhedsgrad af væskeretention og sværhedsgraden af overfølsomhedsreaktioner (se pkt. 4.2). Til prostatakræft er præmedicineringen oral dexamethason 8 mg, 12 timer, 3 timer og 1 time før docetaxel-infusionen (se pkt. 4.2).

### Hæmatologi

Neutropeni er den hyppigst forekommende bivirkning ved docetaxel. Neutrocyt-lavpunkt sås efter gennemsnitligt 7 dage, men intervallet kan være kortere hos patienter, der tidligere har fået en kraftigt virkende behandling. Blodbilledet skal følges løbende hos alle patienter, som behandles med docetaxel. Behandling med docetaxel bør gentages, når neutrocyttallet igen er  $\geq 1.500$  celler/mm<sup>3</sup> (se pkt. 4.2).

Hvis der opstår alvorlig neutropeni ( $< 500$  celler/mm<sup>3</sup>) i mere end 7 dage i løbet af en docetaxelbehandling, anbefales det at reducere dosis i de efterfølgende cyklusser eller at tage passende symptomatiske forholdsregler (se pkt. 4.2).

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

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

### Gastrointestinale reaktioner

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

### Overfølsomhedsreaktioner

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

### Kutane reaktioner

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

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

### Væskeretention

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

### Respirationssygdomme

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

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

### Patienter med nedsat leverfunktion

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

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

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

### Patienter med nedsat nyrefunktion

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

### Nervesystemet

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

### Kardiotoksicitet

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

Patienter, der er kandidater til behandling med docetaxel i kombination med trastuzumab, bør få foretaget rutinemæssige hjerteundersøgelser. Hjertefunctionen bør yderligere monitoreres under

behandlingen (f.eks. hver 3. måned) med henblik på at identificere patienter, som udvikler hjertedysfunktion. For flere detaljer, se produktresumé for trastuzumab.

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

Hjertefunktionen bør vurderes før behandlingsstart.

#### Øjne

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

#### Anden primær malignitet

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

#### Tumorlyse syndrom

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

#### Andet

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

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

#### Yderligere forsigtighedsregler for anvendelse ved adjuverende behandling af brystkræft.

##### Kompliceret neutropeni

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

##### Gastrointestinale reaktioner

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

##### Kongestivt hjertesvigt (CHF)

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

##### Patienter med 4+ lymfeknuder

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

## Ældre

### Forsigtighedsregler for anvendelse ved adjuverende behandling af brystkræft

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

### Forsigtighedsregler ved behandling af kastrationsresistent prostatakræft

Ud af 333 patienter behandlet med docetaxel hver tredje uge i et prostatakræftstudium (TAX327), var 209 patienter 65 år eller derover og 68 patienter var ældre end 75 år. Blandt de patienter, der fik docetaxel hver tredje uge, var hyppigheden af relaterede negleforandringer  $\geq 10\%$  højere i patientgruppen på 65 år og derover, end i gruppen af yngre patienter. Hyppigheden af relateret feber, diarré, anoreksi og perifere ødemer var  $\geq 10\%$  højere hos patienter som var 75 år eller ældre end hos patienter under 65 år.

### Forsigtighedsregler ved behandling af hormonfølsom prostatakræft

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

### Forsigtighedsregler ved behandling af gastrisk adenokarcinom

Blandt 300 patienter (221 patienter i fase III-delen af undersøgelsen og 79 patienter i fase II-delen af undersøgelsen), som fik behandling med docetaxel i kombination med cisplatin og 5-fluoruracil i undersøgelsen af gastrisk kræft, var 74 patienter 65 år eller ældre og 4 patienter var 75 år eller ældre. Forekomsten af alvorlige bivirkninger var højere i gruppen med de ældre personer i forhold til gruppen med de yngre patienter. Forekomsten af de følgende bivirkninger (alle grader): Letargi, stomatitis, neutropenisk infektion opstod  $\geq 10\%$  oftere hos de patienter, som var 65 år eller derover end hos de yngre patienter. Ældre, som behandles med TCF, bør monitoreres nøje.

### Hjælpestoffer:

Dette lægemiddel indeholder 3,16 g alkohol (ethanol) i hver 8 ml, hvilket svarer til 39,5% w/v. Mængden i 9 ml af en dosis svarer til 88,9 ml øl eller 35,6 ml vin.

Skadeligt for dem, der lider af alkoholisme.

Skal tages i betragtning hos gravide og ammende kvinder, hos børn og hos patienter i højrisikogruppe, såsom patienter med leversydom eller epilepsi.

Virkningen af alkohol kan være reduceret, idet denne medicin almindeligvis gives langsomt i løbet af 1 time.

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

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

Samtidig administration af lægemidler, der indeholder feks. propylenglycol eller ethanol kan føre til akkumulering af ethanol og udløse bivirkninger, særligt hos yngre børn med lav eller umoden metabolisk kapacitet.

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

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

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

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

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

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### Kvinder i den fertile alder/kontraception til mænd og kvinder

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

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

##### Graviditet

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

##### Amning

Docetaxel er lipofilt, men det vides ikke, om det udskilles i human mælk. På grund af risiko for skadelige påvirkninger af barnet skal amning derfor ophøre under behandling med docetaxel.

##### Fertilitet

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

#### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Der er ikke foretaget studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Mængden af alkohol i dette lægemiddel og bivirkningerne ved lægemidlet kan forringe evnen til at køre bil eller betjene maskiner (se pkt. 4.4 og 4.8). Patienter bør derfor advares om den potentielle

indvirkning, som mængden af alkohol og bivirkningerne af dette lægemiddel kan have på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, samt frarådes at føre motorkøretøj og betjene maskiner, hvis de oplever disse bivirkninger under behandlingen.

#### 4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen for alle indikationer.

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

- 1.312 og 121 patienter, som fik henholdsvis 100 mg/m<sup>2</sup> og 75 mg/m<sup>2</sup> af docetaxel som enkeltstof.
- 258 patienter, som fik docetaxel i kombinationsbehandling med doxorubicin.
- 406 patienter, som fik docetaxel i kombination med cisplatin.
- 92 patienter, som fik docetaxel i kombination med trastuzumab.
- 255 patienter, som fik docetaxel i kombination med capecitabin.
- 332 patienter (TAX327), som fik docetaxel i kombination med prednison eller prednisolon (klinisk vigtige behandlingsrelaterede bivirkninger er nævnt).
- 1.276 patienter (744 i TAX 316 og 532 i GEICAM 9805), som fik docetaxel i kombination med doxorubicin og cyclophosphamid (klinisk vigtige behandlingsrelaterede bivirkninger er nævnt).
- 300 gastrisk adenokarcinoma-patienter (221 patienter i fase III-delen af undersøgelsen og 79 patienter i fase II-delen af undersøgelsen), som blev behandlet med docetaxel i kombination med cisplatin og 5-fluoruracil (klinisk vigtige behandlingsrelaterede bivirkninger er nævnt).
- 174 og 251 hoved- og hals-kræft-patienter, som blev behandlet med docetaxel i kombination med cisplatin og 5-fluoruracil (klinisk vigtige behandlingsrelaterede bivirkninger er nævnt).
- 545 patienter (STAMPEDE studie), der modtog docetaxel i kombination med prednison eller predisolon og androgen deprivationsbehandling.

Disse reaktioner blev beskrevet under brug af NCI Common Toxicity Criteria (grad 3 = G3; grad 3-4 = G3/4; grad 4 = G4), COSTART-terminerne og MEdDRA-terminerne. Hyppigheder defineres som: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ); sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1000$ ); meget sjælden ( $< 1/10.000$ ). Hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data).

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

De mest almindeligt rapporterede bivirkninger med docetaxel er: neutropeni (som var reversibel og ikke kumulativ, median-dagen til nadir var 7 dage og median-varigheden af alvorlig neutropeni ( $< 500$  celler/mm<sup>3</sup>) var 7 dage), anæmi, alopeci, kvalme, opkastning, stomatitis, diarré og asteni. Bivirkningerne for docetaxel kan blive mere alvorlige, når docetaxel gives i kombination med andre kemoterapeutiske midler.

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

I kombination med capecitabin er de mest almindelige behandlingsrelaterede bivirkninger ( $\geq 5\%$ ) medtaget, som blev rapporteret i et fase III-studie med brystkræftpatienter, hvor anthracyclinbehandling ikke havde haft effekt (se: produktresuméet for capecitabin).

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

Følgende bivirkninger er jævnligt observeret med docetaxel:

Immunsystemet:

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

Nervesystemet:

Udvikling af svær perifer neurotoxicitet kræver reduktion af dosis (se pkt. 4.2 og 4.4).

Milde til moderate neurosensoriske symptomer er karakteriseret ved paræstesi, dysæstesi eller smerter inklusive brændende fornemmelser. Neuromotoriske tilfælde er hovedsagligt karakteriseret ved svaghed.

Hud og subkutane væv:

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

Der er rapporter om mindre hyppige, alvorlige reaktioner såsom udslæt efterfulgt af afskalning, der sjældent førte til afbrydelse eller ophør med docetaxel-behandlingen (se pkt. 4.2 og 4.4). Svære negleforandringer er karakteriseret ved hypo- eller hyper-pigmentering og sommetider smerter og onykolyse.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:

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

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

Tabel over bivirkninger ved behandling af brystkræft med DOCETAXEL KABI 100 mg/m<sup>2</sup> enkeltstof:

MedDRA Systemorganklasser	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger	Ikke almindelige bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektioner (G3/4: 5,7 %; inklusive sepsis og pneumoni, letal hos 1,7 %)	Infektion associeret med G4-neutropeni (G3/4: 4,6 %)	
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G4: 76,4 %); Anæmi (G3/4: 8,9 %); Febril neutropeni	Trombocytopeni (G4: 0,2 %)	
Immunsystemet	Overfølsomhed (G3/4: 5,3 %)		
Metabolisme og ernæring	Anoreksi		
Nervesystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3: 4,1 %); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 4 %); Dysgeusi (alvorlig: 0,07 %)		

<b>MedDRA Systemorganklasser</b>	<b>Meget almindelige bivirkninger</b>	<b>Almindelige bivirkninger</b>	<b>Ikke almindelige bivirkninger</b>
Hjerte		Arytmi (G3/4: 0,7 %)	Hjertesvigt
Vaskulære sygdomme		Hypotension; Hypertension; Hæmoragi	
Luftveje, thorax og mediastinum	Dyspnø (alvorlig: 2,7 %)		
Mave-tarmkanalen	Stomatitis (G3/4: 5,3 %); Diarré (G3/4: 4 %); Kvalme (G3/4: 4 %); Opkastning (G3/4: 3 %)	Konstipation (alvorlig: 0,2 %); Mavesmerter (alvorlig: 1 %); Gastrointestinal Hæmoragi (alvorlig: 0,3 %)	Oesophagitis (alvorlig: 0,4%)
Hud og subkutane væv	Alopeci; Hudlidelser (G3/4: 5,9 %); Neglesygdomme (alvorlig: 2,6 %)		
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi (alvorlig: 1,4 %)	Artralgi	
Almene symptomer og reaktioner på administrations- stedet	Væskeretention (alvorlig: 6,5 %) Asteni (alvorlig: 11,2 %); smerter	Reaktioner på infusionsstedet; Ikke-kardiale bryst- smerter (alvorlig: 0,4 %)	
Undersøgelser		G3/4 Forhøjet bilirubin i blodet (< 5 %); G3/4 forhøjet alkalisk fosfatase i blodet (< 4 %); G3/4 ASAT forhøjet (< 3 %); G3/4 ALAT forhøjet (< 2 %)	

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger ved behandling af brystkræft med DOCETAXEL KABI 100 mg/m<sup>2</sup> enkeltstof

Blod og lymfesystem:

Sjældent: Blødningsepisoder associeret med grad 3/4 trombocytopeni.

Nervesystemet:

Reversibilitets-data tilgængelige hos 35,3 % af de patienter, som udviklede neurotoksicitet efter docetaxel-behandling med 100 mg/m<sup>2</sup> som enkelt stof. Tilfældene var spontant reversibile inden for 3 måneder.

Hud og subkutane væv:

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

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:

Den mediane kumulative dosis til behandlingsophør var mere end 1000 mg/m<sup>2</sup> og median-tiden til reversibilitet af væskeretention var 16,4 uger (range 0 til 42 uger). Begyndelsen af moderat og

alvorlig retention var forsinket hos patienter (median kumulativ dosis: 818,9 mg/m<sup>2</sup>) med præmedicinering set i forhold til patienter uden præmedicinering (median kumulativ dosis: 489,7 mg/m<sup>2</sup>). Det har imidlertid været rapporteret hos nogle patienter under de tidlige kure af behandlingen.

Tabel over bivirkninger ved behandling af små-cellet lungekræft med DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> enkeltstof:

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

Tabel over bivirkninger ved behandling af brystkræft med DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> i kombination med doxorubicin:

MedDRA Systemorganklasser	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger	Ikke almindelige bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektioner (G3/4: 7,8 %)		
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G4: 91,7 %); Anæmi (G3/4: 9,4 %); Febril neutropeni; Trombocytopeni (G4: 0,8 %)		
Immunsystemet		Overfølsomhed (G3/4: 1,2 %)	
Metabolisme og ernæring		Anoreksi	
Nervesystemet	Perifer sensorisk	Perifer motorisk	

<b>MedDRA Systemorganklasser</b>	<b>Meget almindelige bivirkninger</b>	<b>Almindelige bivirkninger</b>	<b>Ikke almindelige bivirkninger</b>
	neuropati (G3: 0,4 %)	neuropati (G3/4: 0,4 %)	
Hjerte		Hjertesvigt; Arytmi (ikke alvorlig)	
Vaskulære sygdomme			Hypotension
Mave-tarmkanalen	Kvalme (G3/4: 5 %); Stomatitis (G3/4: 7,8 %); Diarré (G3/4: 6,2 %); Opkastning (G3/4: 5 %); Konstipation		
Hud og subkutane væv	Alopeci; Neglesygdomme (alvorlig 0,4 %); Hudreaktioner (ikke alvorlig)		
Knogler, led, muskler og bindevæv		Myalgi	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Asteni (alvorlig: 8,1 %); Væskeretention (alvorlig 1,2 %); Smerter	Reaktioner på infusionsstedet	
Undersøgelser		G3/4 Forhøjet bilirubin i blodet (< 2,5 %); G3/4 Forhøjet alkalisk fosfatase i blodet <td>G3/4 ASAT forhøjet<br %);<br="" (&lt;="" 1=""/>G3/4 ALAT forhøjet<br %)<="" (&lt;="" 1="" td=""/></td>	G3/4 ASAT forhøjet G3/4 ALAT forhøjet 

Tabel over bivirkninger ved behandling af små-cellet lungekræft med DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> i kombination med cisplatin:

<b>MedDRA Systemorganklasser</b>	<b>Meget almindelige bivirkninger</b>	<b>Almindelige bivirkninger</b>	<b>Ikke almindelige bivirkninger</b>
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektioner (G3/4: 5,7 %)		
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G4: 51,5 %); Anæmi (G3/4: 6,9 %); Trombocytopeni (G4:0,5 %)	Febril neutropeni	
Immunsystemet	Overfølsomhed (G3/4: 2,5 %)		
Metabolisme og ernæring	Anoreksi		
Nervesystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3: 3,7 %); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 2 %)		
Hjerte		Arytmi (G3/4: 0,7 %)	Hjertesvigt

<b>MedDRA Systemorganklasser</b>	<b>Meget almindelige bivirkninger</b>	<b>Almindelige bivirkninger</b>	<b>Ikke almindelige bivirkninger</b>
Vaskulære sygdomme		Hypotension (G3/4: 0,7 %)	
Mave-tarmkanalen	Kvalme (G3/4: 9,6 %); Opkastning (G3/4: 7,6 %); Diarré (G3/4: 6,4 %); Stomatitis (G3/4: 2 %)	Konstipation	
Hud og subkutane væv	Alopeci; Neglesygdomme (alvorlig 0,7 %); Hudreaktioner (G3/4: 0,2 %)		
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi (alvorlig 0,5 %)		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Asteni (alvorlig 9,9 %); Væskeretention (alvorlig 0,7 %); Feber (G3/4: 1,2 %)	Reaktioner på infusionsstedet; smerter	
Undersøgelser		G3/4 Forhøjet bilirubin i blodet (2,1 %); G3/4 ALAT forhøjet (1,3 %)	G3/4 ASAT forhøjet (0,5 %); G3/4 Forhøjet alkalisk fosfatase i blodet (0,3 %)

Tabel over bivirkninger ved behandling af brystkræft med **DOCETAXEL KABI 100 mg/m<sup>2</sup> i kombination med trastuzumab:**

<b>MedDRA Systemorganklasser</b>	<b>Meget almindelige bivirkninger</b>	<b>Almindelige bivirkninger</b>
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G3/4: 32 %); Febril neutropeni (inklusive neutropeni associeret med feber og brug af antibiotika) eller neutopenisk sepsis	
Metabolisme og ernæring	Anoreksi	
Psykiske forstyrrelser	Søvnsløshed	
Nervesystemet	Paræstesi; hovedpine; dysgeusi; hypoæstesi	
Øjne	Forhøjet lakrimation; konjunktivitis	
Hjerte		Hjertesvigt
Vaskulære sygdomme	Lymfødem	
Luftveje, thorax og mediastinum	Epistaxis; pharyngolaryngeal smerte; nasopharyngitis; dyspnø; hoste; næseflåd	
Mave-tarmkanalen	Kvalme; diarré; opkastning; konstipation; stomatitis; dyspepsi; mavesmerter	
Hud og subkutane væv	Alopeci; erythema; udslæt;	

<b>MedDRA Systemorganklasser</b>	<b>Meget almindelige bivirkninger</b>	<b>Almindelige bivirkninger</b>
	neglesygdomme	
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi; artralgi; smærter i ekstremiteterne; knoglesmerter; rygsmærter	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Asteni; periferalt ødem; pyrexii; træthed; inflammation i slimhinderne; smærter; influenza-lignende symptomer; brystsmerter; kulderystelser	Letargi
Undersøgelser	Vægtforøgelse	

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger ved behandling af brystkræft med DOCETAXEL KABI 100 mg/m<sup>2</sup> i kombination med trastuzumab

Blod og lymfesystem:

Meget almindelig: Hæmatologisk toksicitet var forhøjet hos de patienter, som modtog trastuzumab og docetaxel, i forhold til de patienter som fik behandling med docetaxel alene (32 % grad 3/4 neutropeni *versus* 22 %, under anvendelse af NCI-CTC kriterierne). Bemærk, at dette sandsynligvis er underestimeret, da docetaxel alene ved en dosis på 100 mg/m<sup>2</sup> er kendt for at resultere i neutropeni hos 97 % af patienterne, 76 % grad 4, baseret på laveste blodtælling. Forekomsten af febril neutropeni/neutropenisk sepsis var også forhøjet hos de patienter, der fik behandling med Herceptin plus docetaxel (23 % *versus* 17 % for de patienter, der fik behandling med docetaxel alene).

Hjerte:

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

Tabel over bivirkninger ved behandling af brystkræft med DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> i kombination med capecitabin:

<b>MedDRA Systemorganklasser</b>	<b>Meget almindelige bivirkninger</b>	<b>Almindelige bivirkninger</b>
Infektioner og parasitære sygdomme		Oral candidiasis (G3/4: < 1 %)
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G3/4: 63 %); Anæmi (G3/4: 10 %)	Trombocytopeni (G3/4: 3 %)
Metabolisme og ernæring	Anoreksi (G3/4: 1 %); Nedsat appetit	Dehydrering (G3/4: 2 %);
Nervesystemet	Dysgeusi (G3/4: < 1 %); Paræsthesi (G3/4: < 1 %)	Svimmelhed; Hovedpine (G3/4: < 1 %); Perifer neuropati
Øjne	Forhøjet lakrimation	
Luftveje, thorax og mediastinum	Pharyngolaryngeale smærter (G3/4: 2 %)	Dyspnø (G3/4: 1 %); Hoste (G3/4: < 1 %); Epistaxis (G3/4: < 1 %)
Mave-tarmkanalen	Stomatitis (G3/4: 18 %); Diarré (G3/4: 14 %); Kvalme (G3/4: 6 %); Opkastning (G3/4: 4 %); Konstipation (G3/4: 1 %); Mavesmerter (G3/4: 2 %); Dyspepsi	Øvre mavesmerter; Tør mund
Hud og subkutane væv	Hånd- og fodsyndrom (G3/4:	Dermatitis;

<b>MedDRA Systemorganklasser</b>	<b>Meget almindelige bivirkninger</b>	<b>Almindelige bivirkninger</b>
	24 %) Alopeci (G3/4: 6 %); Neglesygdomme (G3/4: 2 %)	Erythematøst udslæt (G3/4:< 1 %); Misfarvning af negle; Onycholysis (G3/4: 1 %)
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi (G3/4: 2 %); Artralgi (G3/4: 1 %)	Smerter i ekstremiteterne (G3/4: < 1 %); Rygsmerter (G3/4: 1 %);
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Asteni (G3/4: 3 %); Pyrexii (G3/4: 1 %); Træthed/svaghed (G3/4: 5 %); Perifert ødem (G3/4: 1 %);	Letargi; smerter
Undersøgelser		Vægtab; G3/4 Forhøjet bilirubin i blodet (9 %)

Tabel over bivirkninger ved behandling af metastatisk kastrationsresistent prostatakræft med  
DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> i kombination med prednison eller prednisolon

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

Tabel over bivirkninger i højrisiko lokalt avanceret eller metastatisk hormonfølsom prostatakræft med DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> i kombination med prednison eller prednisolon og androgen deprivationsbehandling (STAMPEDE studie).

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

<sup>a</sup> fra GETUG AFU15 studiet

Tabel over bivirkninger ved adjuverende behandling med DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> i kombination med doxorubicin og cyclophosphamid hos patienter med lymfeknude-positiv (TAX 316) og lymfeknudenegativ (GEICAM 9805) brystkræft – pooled data:

<b>MedDRA Systemorganklasser</b>	<b>Meget almindelige bivirkninger</b>	<b>Almindelige bivirkninger</b>	<b>Ikke almindelige bivirkninger</b>
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektioner (G3/4: 2,4 %); Neutropenisk infektion (G3/4: 2,6%)		
Blod og lymfesystem	Anæmi (G3/4: 3 %); Neutropeni (G3/4: 59,2 %);		

<b>MedDRA Systemorganklasser</b>	<b>Meget almindelige bivirkninger</b>	<b>Almindelige bivirkninger</b>	<b>Ikke almindelige bivirkninger</b>
	Trombocytopeni (G3/4: 1,6 %); Febril neutropeni (G3/4: NA)		
Immunsystemet		Overfølsomhed (G3/4: 0,6 %)	
Metabolisme og ernæring	Anoreksi (G3/4: 1,5 %)		
Nervesystemet	Dysgeusi (G3/4: 0,6 %); Perifer sensorisk neuropati (G3/4: < 0,1 %)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0 %);	Synkope (G3/4: 0 %) Neurotoksicitet (G3/4: 0 %); Døsighed (G3/4: 0 %)
Øjne	Konjunktivitis (G3/4: < 0,1 %)	Øget tåresekretion (G3/4: < 0,1 %);	
Hjerte		Arytmi (G3/4: 0,2 %);	
Vaskulære sygdomme	Hedeture (G3/4: 0,5%)	Hypotension (G3/4: 0 %); Flebitis (G3/4: 0 %)	Lymfødem (G3/4: 0 %)
Luftveje, thorax og mediastinum		Hoste (G3/4: 0 %)	
Mave-tarmkanalen	Kvalme (G3/4: 5,0 %); Stomatitis (G3/4: 6,0 %); Opkastning (G3/4: 4,2 %); Diarré (G3/4: 3,4 %); Obstipation (G3/4: 0,5 %)	Mavesmerter (G3/4: 0,4 %)	
Hud og subkutane væv	Alopeci (vedvarende: < 3%); Hudsygdomme (G3/4: 0,6%) Neglesygdomme (G3/4: 0,4 %)		
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi (G3/4: 0,7 %); Artralgi (G3/4: 0,2 %)		
Det reproduktive system og mammae	Amenorré (G3/4: NA)		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Asteni (G3/4: 10,0 %); Feber (G3/4: NA); Perifert ødem (G3/4: 0,2 %)		
Undersøgelser		Vægtforøgelse (G3/4: 0%); Vægtab (G3/4: 0,2 %)	

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger ved adjuverende behandling med DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> i kombination med doxorubicin og cyclophosphamid hos patienter med lymfeknude-positiv (TAX 316) og lymfeknude-negativ (GEICAM 9805) brystkræft

Nervesystemet:

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

#### Hjerte:

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

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

#### Hud og subkutane væv:

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

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

I studiet GEICAM9805 fortsatte alopeci, som forekom i løbet af behandlingsperioden, ind i opfølgningsperioden og blev fortsat observeret hos 49 patienter (9,2%) i TAC-armen og hos 35 patienter (6,7%) i FAC-armen. Alopeci relateret til forsøgsmedicinen forekom eller forværedes i løbet af opfølgningsperioden hos 42 patienter (7,9%) i TAC-armen og hos 30 patienter (5,8%) i FAC-armen.

Ved afslutningen af opfølgningsperioden (median opfølgningstid på 10 år og 5 måneder) blev det observeret, at alopeci fortsatte hos 3 patienter (0,6 %) i TAC-armen og hos 1 patient (0,2 %) i FAC-armen.

#### Det reproduktive system og mammae:

I studiet TAX316 forekom amenorré i løbet af behandlingsperioden og fortsatte ind i opfølgningsperioden efter afsluttet kemoterapi og blev rapporteret hos 202 af 744 TAC patienter (27,2 %) og hos 125 af 736 FAC patienter (17,0 %). Det blev observeret, at amenorré fortsatte ved afslutningen af opfølgningsperioden (median opfølgningstid på 8 år) hos 121 af 744 TAC patienter (16,3 %) og hos 86 FAC patienter (11,7 %).

I studiet GEICAM9805 blev det observeret, at amenorré, som forekom i løbet af behandlingsperioden og fortsatte ind i opfølgningsperioden fortsat blev observeret hos 18 patienter (3,4 %) i TAC-armen og hos 5 patienter (1,0 %) i FAC-armen. Ved afslutningen af opfølgningsperioden (median opfølgningstid på 10 år og 5 måneder) blev det observeret, at amenorré fortsatte hos 7 patienter (1,3 %) i TAC-armen og hos 4 patienter (0,8 %) i FAC-armen.

#### Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:

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

I studiet TAX 316 forekom lymfødem i løbet af behandlingsperioden og fortsatte ind i opfølgningsperioden efter afsluttet kemoterapi og blev rapporteret hos 11 af 744 TAC patienter (1,5 %) og hos 1 af 736 FAC patienter (0,1 %). Ved afslutningen af opfølgningsperioden blev det

observeret (median opfølgningstid på 8 år), at lymfødem fortsatte hos 6 TAC patienter (0,8 %) og hos 1 FAC patient.

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

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

Lymfødem, der forekom i behandlingsperioden, fortsatte i opfølgningsperioden hos 5 patienter (0,9 %) i TAC-armen og 2 patienter (0,4 %) i FAC-armen. I slutningen af opfølgningsperioden blev lymfødem observeret at være vedvarende hos 4 patienter (0,8 %) i TAC-armen og hos 1 patient (0,2 %) i FAC-armen. Asteni, som forekom i løbet af behandlingsperioden, fortsatte ind i opfølgningsperioden og blev fortsat observeret hos 12 patienter (2,3 %) i TAC-armen og hos 4 patienter (0,8 %) i FAC-armen. Ved afslutningen af opfølgningsperioden blev asteni observeret at være vedvarende hos 2 patienter (0,4 %) i TAC-armen og hos 2 patienter (0,4 %) i FAC-armen.

#### Akut leukæmi / myelodysplastisk syndrom

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

Myelodysplastisk syndrom blev rapporteret hos 2 ud af 744 TAC-patienter (0,3%) og hos 1 ud af 736 FAC-patienter (0,1%).

Efter 10 års opfølgning i GEICAM9805-studiet forekom akut leukæmi hos 1 ud af 532 (0,2%) patienter i TAC-armen. Der blev ikke set nogen tilfælde hos patienter i FAC-armen. Myelodysplastisk syndrom blev ikke diagnosticeret i nogen af behandlingsgrupperne.

#### Neutropeniske komplikationer

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

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

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

Tabel over bivirkninger ved behandling af gastrisk adenokarcinom med DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> i kombination med cisplatin og 5-fluoruracil:

<b>MedDRA Systemorganklasser</b>	<b>Meget almindelige bivirkninger</b>	<b>Almindelige bivirkninger</b>
Infektioner og parasitære sygdomme	Neutropenisk infektion; Infektion (G3/4: 11,7 %)	

<b>MedDRA Systemorganklasser</b>	<b>Meget almindelige bivirkninger</b>	<b>Almindelige bivirkninger</b>
Blod og lymfesystem	Anæmi (G3/4: 20,9 %); Neutropeni (G3/4: 83,2 %); Trombocytopeni (G3/4: 8,8 %); Febril neutropeni	
Immunsystemet	Overfølsomhed (G3/4: 1,7 %)	
Metabolisme og ernæring	Anoreksi (G3/4: 11,7 %)	
Nervesystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 8,7 %)	Svimmelhed (G3/4: 2,3 %); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 1,3 %)
Øjne		Forhøjet lakrimation (G3/4: 0 %)
Øre og labryint		Nedsat hørelse (G3/4: 0 %)
Hjerte		Arytmi (G3/4: 1,0 %)
Mave-tarmkanalen	Diarré (G3/4: 19,7 %); Kvalme (G3/4: 16 %); Stomatitis (G3/4: 23,7 %); Opkastning (G3/4: 14,3 %)	Konstipation (G3/4: 1,0 %); Gastrointestinale smerter (G3/4: 1,0 %); Oesophagitis/dysfagi/odynofagi (G3/4: 0,7 %)
Hud og subkutane væv	Alopeci (G3/4: 4,0 %)	Kløende udslæt (G3/4: 0,7 %); Neglesygdomme (G3/4: 0,7 %); Hudafskalning (G3/4: 0 %)
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Letargi (G3/4: 19,0 %); Feber (G3/4: 2,3 %); Væskeretention (alvorlig/livstruende: 1 %)	

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger ved behandling af gastrisk adenokarcinom med DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> i kombination med cisplatin og 5-fluorouracil

Blod og lymfesystem:

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

Tabel over bivirkninger ved behandling af hoved- og halskræft med DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> i  
kombination med cisplatin og 5-fluoruracil:

- Induktionskemoterapi efterfulgt af strålebehandling (TAX 323)

<b>MedDRA Systemorganklasser</b>	<b>Meget almindelige bivirkninger</b>	<b>Almindelige bivirkninger</b>	<b>Ikke almindelige bivirkninger</b>
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektion (G3/4: 6,3 %); Neutropenisk infektion		
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)		Kræftsmarter (G3/4: 0,6 %)	
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G3/4: 76,3 %); Anæmi (G3/4: 9,2 %); Trombocytopeni	Febril neutropeni	

<b>MedDRA Systemorganklasser</b>	<b>Meget almindelige bivirkninger</b>	<b>Almindelige bivirkninger</b>	<b>Ikke almindelige bivirkninger</b>
	(G3/4:5,2 %)		
Immunsystemet		Overfølsomhed (ikke alvorlig)	
Metabolisme og ernæring	Anoreksi (G3/4: 0,6 %)		
Nervesystemet	Dysgeusi/parosmi Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 0,6 %)	Svimmelhed	
Øjne		Forhøjet lakrimation Konjunktivitis	
Øre og labyrinth		Nedsat hørelse	
Hjerte		Iskæmisk hjertesygdom (G3/4: 1,7 %)	Arytmii (G3/4: 0,6 %)
Vaskulære sygdomme		Venesygdomme (G3/4: 0,6 %)	
Mave-tarmkanalen	Kvalme (G3/4: 0,6 %); Stomatitis (G3/4: 4,0 %); Diarré (G3/4: 2,9 %); Opkastning (G3/4: 0,6 %)	Konstipation; Oesophagitis/dysfagi/odynofagi (G3/4: 0,6 %); Gastrointestinale smerter; dyspepsi; Gastrointestinale blødninger (G3/4: 0,6 %)	
Hud og subkutane væv	Alopeci (G3/4: 10,9 %)	Kløende udslæt; Tør hud; Hudafskalning (G3/4:0,6 %)	
Knogler, led, muskler og bindevæv		Myalgi (G3/4: 0,6 %)	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Letargi (G3/4: 3,4 %); Pyrexii (G3/4: 0,6 %); Væskeretention; Ødem		
Undersøgelser		Vægtstigning	

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

<b>MedDRA Systemorganklasser</b>	<b>Meget almindelige bivirkninger</b>	<b>Almindelige bivirkninger</b>	<b>Ikke almindelige bivirkninger</b>
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektion (G3/4: 3,6 %)	Neutropenisk infektion	
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)		Kræftsmærter (G3/4: 1,2 %)	
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G3/4: 83,5 %); Anæmi (G3/4: 12,4 %); Trombocytopeni (G3/4: 4,0 %); Febril neutropeni		
Immunsystemet			Overfølsomhed

<b>MedDRA Systemorganklasser</b>	<b>Meget almindelige bivirkninger</b>	<b>Almindelige bivirkninger</b>	<b>Ikke almindelige bivirkninger</b>
Metabolisme og ernæring	Anoreksi (G3/4: 12,0 %)		
Nervesystemet	Dysgeusi/parosmi (G3/4: 0,4%); Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 1,2 %)	Svimmelhed (G3/4: 2,0 %); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0,4 %)	
Øjne		Forhøjet lakrimation	Konjunktivitis
Øre og labryint	Nedsat hørelse (G3/4: 1,2 %)		
Hjerte		Arytmii (G3/4: 2,0 %)	Iskæmisk hjertesygdom
Vaskulære lidelser			Venesygdomme
Mave-tarmkanalen	Kvalme (G3/4: 13,9 %); Stomatitis (G3/4: 20,7 %); Opkastning (G3/4: 8,4 %) Diarré (G3/4: 6,8 %); Esophagitis/dysphagi/o dynophagi (G3/4: 12,0 %) Konstipation (G3/4: 0,4 %)	Dyspepsi (G3/4: 0,8 %) Gastrointestinal smerte (G3/4: 1,2 %) Gastrointestinal blødning (G3/4: 0,4 %)	
Hud og subkutane væv	Alopeci (G3/4: 4,0 %) Kløende udslæt	Tør hud; Afskalning	
Knogler, led, muskler og bindevæv		Myalgi (G3/4: 0,4 %)	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Letargi (G3/4: 4,0 %); Feber (G3/4: 3,6%) Væskeretention G3/4: 1,2 %) Ødemer (G3/4: 1,2%)		
Undersøgelser	Vægtab		Vægtøgning

Erfaringer efter markedsføring:

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

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

*Blod og lymfesystem:*

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

*Immunsystemet:*

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

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

Nervesystemet:

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

Øjne:

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

Øre og labyrinth:

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

Hjerte:

Sjældne tilfælde af myokardieinfarkt er rapporteret.

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

Vaskulære sygdomme:

Venøse tromboemboliske tilfælde er sjældent rapporteret.

Luftveje, thorax og mediastinum:

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

Mave-tarmkanalen:

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

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

Lever og galdeveje:

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

Hud og subkutane væv:

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

Nyre og urinveje

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

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:

Der er sjældne rapporter om radiation recall-fænomen.

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

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

#### Metabolisme og ernæring:

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

#### Sygdomme i bevægeapparatet

Myositis er rapporteret med docetaxel (hyppighed ikke kendt).

#### Indberetning af formodede bivirkninger

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

## **4.9 Overdosering**

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

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation : Antineoplastiske stoffer, plantealkaloider og andre naturprodukter, taxaner, ATC kode: L01CD 02

#### Virkningsmekanisme

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

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

#### Farmakodynamiske virkninger

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

#### Klinisk effekt og sikkerhed

## Brystkræft

### *DOCETAXEL KABI i kombination med doxorubicin og cyclophosphamid: Adjuverende behandling*

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

Data fra et multicenter åbent randomiseret studium støtter anvendelsen af den adjuverende behandling til patienter med operabel lymfeknude-positiv brystkræft og KPS  $\geq 80\%$  i alderen mellem 18 og 70 år. Efter stratificering i henhold til antallet af positive lymfeknuder (1-3, 4+), blev 1491 patienter randomiseret til enten at få enten docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> administreret en time efter doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> og cyclophosphamid 500 mg/m<sup>2</sup> (TAC-arm), eller doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup>, fulgt af fluoruracil 500 mg/m<sup>2</sup> og cyclophosphamid 500 mg/m<sup>2</sup> (FAC-arm). Begge regimer blev administreret en gang hver 3. uge i 6 perioder. Docetaxel blev administreret som en 1-times infusion. Alle andre lægemidler blev givet som intravenøs bolus på dag 1. G-CSF blev administreret som sekundær profylakse til patienter, som fik kompliceret neutropeni (febril neutropeni, forlænget neutropeni eller infektion). Patienter på TAC-armen fik antibiotisk profylakse med ciprofloxacin 500 mg oralt 2 gange daglig i 10 dage, startende på dag 5 af hver periode, eller lignende. Efter den sidste cyklus af kemoterapi, fik patienter i begge arme, der havde positive østrogener- og/eller progesteron-receptorer tamoxifen 20 mg daglig i op til 5 år. Adjuverende stråleterapi blev givet i henhold til eksisterende vejledninger på de deltagende centre og blev givet til 69 % af patienterne, som fik TAC, og 72 % af patienterne som fik FAC. Der blev udført to interim-analyser og en endelig analyse. Den første interim-analyse var planlagt til 3 år efter dato, hvor halvdelen af tilmeldingerne til studiet var nået. Den anden interim-analyse blev udført efter optagelse af i alt 400 sygdoms-fri overlevelser (DFS), hvilket førte til en median opfølgningstid på 55 måneder. Den endelige analyse blev udført, da alle patienter havde nået deres 10 års opfølgningsbesøg (medmindre de havde DFS eller udgik tidligere fra opfølgning). DFS var det primære effektdepunkt, og total overlevelse (OS) var det sekundære effektdepunkt.

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

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

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

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

\* En Hazard ratio på mindre end 1 indikerer, at TAC kan associeres med længere sygdoms-fri

overlevelse og længere total overlevelse sammenlignet med FAC.

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

Data fra et multicenter, åbent, randomiseret studium støtter anvendelsen af DOCETAXEL KABI som adjuverende behandling til patienter med operabel, lymfeknude-negativ brystkræft, der er egnede til kemoterapibehandling. 1.060 patienter blev randomiseret til at få enten DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> administreret 1 time efter doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> og cyclophosphamid 500 mg/m<sup>2</sup> (539 patienter i TAC-armen) eller doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> efterfulgt af fluoruracil 500 mg/m<sup>2</sup> og cyclophosphamid 500 mg/m<sup>2</sup> (521 patienter i FAC-armen) som adjuverende behandling.

Patienterne havde operabel, lymfeknude-negativ brystkræft med høj risiko for tilbagefaldf ifølge 1998 St. Gallen-kriterierne (tumorstørrelse > 2 cm og/eller negative østrogenreceptorer (ER) og progesteronreceptorer (PR) og/eller høj histologisk/nukleær grad (grad 2 til 3) og/eller alder < 35 år). Begge regimer blev administreret en gang hver 3. uge i 6 cykler. DOCETAXEL KABI blev administreret som infusion over 1 time, alle andre lægemidler blev givet intravenøst på dag 1 hver 3. uge. Primær G-CSF-profylakse blev gjort obligatorisk i TAC-armen, efter 230 patienter var blevet randomiseret. Hyppigheden af grad 4 neutropeni, febril neutropeni og neutropenisk infektion blev reduceret hos patienter der fik primær G-CSF-profylakse (se pkt. 4.8). I begge arme fik patienter med ER+ og/eller PR+ tumorer 20 mg tamoxifen en gang daglig i op til 5 år efter den sidste kemoterapicyklus. Adjuverende strålebehandling blev administreret i henhold til guidelines på de deltagende behandlingssteder og blev givet til 57,3 % af de patienter, der fik TAC, og til 51,2 % af de patienter, der fik FAC.

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

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

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

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

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

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

#### Undergruppeanalyser – adjuverende behandling hos patienter med lymfeknude-negativ brystkræft

(intent-to-treat analyse)

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

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

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

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

TAC = docetaxel, doxorubicin og cyclophosphamid

FAC = 5-fluoruracil, doxorubicin and cyclophosphamid

CI = Konfidensinterval; ER = østrogenreceptor

PR = progesteronreceptor

<sup>a</sup> ER/PR-negativ eller grad 3 eller tumorstørrelse >5 cm

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

*DOCETAXEL KABI som enkeltstof*

Der er udført to randomiserede, sammenlignende fase III-studier med docetaxel doseret hver 3. uge i den anbefalede dosis på  $100 \text{ mg/m}^2$  til patienter med metastatisk brystkræft. Der indgik henholdsvis 326 patienter, som tidligere havde fået behandling med alkylerende stoffer uden effekt, og 392 patienter, som tidligere havde fået behandling med anthracyclin uden effekt.

Hos de patienter, der tidligere havde fået behandling med alkylerende stoffer uden effekt, blev docetaxel sammenlignet med doxorubicin ( $75 \text{ mg/m}^2$  hver 3. uge). Uden at påvirke overlevelsesiden (docetaxel 15 måneder mod doxorubicin 14 måneder,  $p = 0,38$ ) eller tiden til progression (docetaxel 27 uger mod doxorubicin 23 uger,  $p = 0,54$ ), øgede docetaxel responsraten (52 % mod 37 %,  $p = 0,01$ ) og gav hurtigere respons (12 uger mod 23 uger,  $p = 0,007$ ).

3 patienter (2 %), der fik docetaxel, ophørte med behandlingen grundet væskeretention, hvorimod 15 patienter (9 %), der fik doxorubicin, stoppede behandlingen grundet hjertetoksicitet (3 tilfælde af letal hjerteinsufficiens).

Hos de patienter, der tidligere havde fået behandling med anthracyclin uden effekt, blev docetaxel sammenlignet med kombinationsbehandling med mitomycin C og vinblastine ( $12 \text{ mg/m}^2$  hver 6. uge og  $6 \text{ mg/m}^2$  hver 3. uge). Docetaxel øgede responsraten (33 % mod 12 %,  $p < 0,0001$ ), forlængede tiden til progression (19 uger mod 11 uger,  $p = 0,0004$ ), samt forlængede overlevelsen (11 måneder mod 9 måneder,  $p = 0,01$ ).

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

Et åbent multicenter randomiseret fase III-studie blev udført for at sammenligne docetaxel monoterapi med paclitaxel i behandlingen af fremskreden brystkræft hos patienter, hvis tidligere behandling havde inkluderet et antracyklin. 449 patienter blev randomiseret til enten at modtage docetaxel monoterapi  $100 \text{ mg/m}^2$  givet som 1 times infusion eller paclitaxel  $175 \text{ mg/m}^2$  givet som en infusion over 3 timer. Begge behandlingsmåder blev administreret hver 3. uge. Docetaxel forlængede median-tiden til progression (24,6 uger vs 15,6 uger;  $p < 0,01$ ) og median-overlevelse (15,3 måneder vs 12,7 måneder;  $p = 0,03$ ) uden at påvirke det primære endepunkt (32 % vs 25 %,  $p = 0,10$ ), samlet respons rate (32 % vs 25 %,  $p = 0,10$ ).

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

#### *DOCETAXEL KABI i kombination med doxorubicin*

Et stort randomiseret fase III-studie, med 429 tidlige ubehandlede patienter med metastatisk sygdom, er blevet udført med doxorubicin ( $50 \text{ mg/m}^2$ ) i kombination med docetaxel ( $75 \text{ mg/m}^2$ ) (AT arm) *versus* doxorubicin ( $60 \text{ mg/m}^2$ ) i kombination med cyclophosphamid ( $600 \text{ mg/m}^2$ ) (AC arm). Begge regimer blev indgivet på dag 1 hver 3. uge.

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

I dette studie viste AT-armen en hyppigere forekomst af alvorlig neutropeni (90 % *versus* 68,6 %), febril neutropeni (33,3 % *versus* 10 %), infektion (8 % *versus* 2,4 %), diarré (7,5 % *versus* 1,4 %), asteni (8,5 % *versus* 2,4 %) og smerter ((2,4 % *versus* 0 %) end AC-armen. På den anden side viste AC-armen en hyppigere forekomst af alvorlig anaemi (15,8 % *versus* 8,5 %) end AT-armen og tillige en hyppigere forekomst af alvorlig hjertetoksicitet: Hjerteinsufficiens (3,8 % *versus* 2,8 %), total LVEF-nedsættelse  $\geq 20\%$  (13,1 % *versus* 6,1 %), total LVEF-nedsættelse  $\geq 30\%$  (6,2 % *versus*

1,1 %). Toksisk død forekom hos 1 patient i AT-armen (hjerteinsufficiens) og i 4 patienter i AC-armen (1 på grund af septisk shock og 3 på grund af hjerteinsufficiens). I begge arme var livskvaliteten målt via et EORTC-spørgeskema sammenlignelig og stabil under behandling og opfølgning.

#### *DOCETAXEL KABI i kombination med trastuzumab*

Docetaxel i kombination med trastuzumab blev undersøgt til behandling af patienter med metastatisk brystkræft, hvis tumorer var HER2-positive, og som ikke tidligere havde fået kemoterapi for metastatisk sygdom. 186 patienter blev randomiseret til at få docetaxel ( $100 \text{ mg/m}^2$ ) med eller uden trastuzumab. 60 % af patienter fik først anthracyclinbaseret adjuverende kemoterapi. docetaxel + trastuzumab var effektivt til patienterne, uanset om de havde fået adjuverende anthracyclin eller ikke. Den primære testmetode, som blev anvendt til at bestemme HER2-positivitet i dette pivotal-studie var immunohistokemi (IHC). En mindre del af patienterne blev testet ved hjælp af fluorescence in situ hybridization (FISH). I dette studium havde 87 % af patienterne sygdom, som var IHC 3+, og 95 % af de inkluderede patienter havde sygdom, som var IHC3+ og/eller patienterne var FISH positive. Resultaterne af effekten er opsummeret i den følgende tabel:

Parameter	Docetaxel plus trastuzumab <sup>1</sup> <b>n = 92</b>	Docetaxel <sup>1</sup> <b>n = 94</b>
Response rate (95 %CI)	61 % (50-71)	34 % (25-45)
Gennemsnitlig varighed af respons (måneder) (95 %CI)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
Gennemsnitlig TTP (måneder) (95 %CI)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Gennemsnitlig overlevelse (måneder) (95% CI)	30,5 <sup>2</sup> (26,8-ne)	22,1 <sup>1</sup> (17,6-28,9)

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

<sup>1</sup>Fuld analysesæt (intent to treat)

<sup>2</sup>Estimeret median overlevelse.

#### *DOCETAXEL KABI i kombination med capecitabin*

Data fra et randomiseret, kontrolleret, klinisk fase 3-multicenterstudie understøtter anvendelsen af capecitabin i kombination med docetaxel til behandling af patienter med lokal fremskreden eller metastatisk brystkræft hos hvem cytotoxiske kemoterapi med et anthracyklin, har været uden effekt. I dette kliniske studium randomiseredes 255 patienter til behandling med docetaxel ( $75 \text{ mg/m}^2$  som en 1-times intravenøs infusion hver 3. uge) og capecitabin ( $1250 \text{ mg/m}^2$  to gange daglig i 2 uger efterfulgt af en uges pause). 256 patienter blev randomiseret til behandling med docetaxel alene ( $100 \text{ mg/m}^2$  som 1 times intravøs infusion hver 3. uge). Overlevelsen var bedre i kombinationsarmen med docetaxel + capecitabin ( $p = 0,0126$ ). Den mediane overlevelse var 442 dage (docetaxel + capecitabin) vs. 352 dage (docetaxel alene). De objektive responsrater i den randomiserede population (investigators vurdering) var 41,6 % (docetaxel+capecitabin) vs. 29,7 % (docetaxel alene);  $p = 0,0058$ . Tid indtil progressiv sygdom var længere i kombinationsarmen med Xeloda + docetaxel ( $p < 0,0001$ ). Den mediane tid indtil progression var 186 dage (docetaxel+capecitabin) vs. 128 dage (docetaxel alene).

#### *Ikke-småcellet lungekræft.*

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

I et fase III-studie med tidligere behandlede patienter var tid til progression (12,3 uger vs. 7 uger) og den samlede overlevelse signifikant længere for docetaxel ved doseringen  $75 \text{ mg/m}^2$  end for bedste palliative behandling. Den 1-årige overlevelsrate var signifikant længere med docetaxel (40 %) end for bedste palliative behandling (16 %).

Der var mindre brug af smertestillende morfika ( $p < 0,01$ ), smertestillende ikke-morfika ( $p < 0,01$ ), anden ikke-sygdomsrelateret medicin ( $p = 0,06$ ) og strålebehandling ( $p < 0,01$ ) hos de patienter, der fik behandling med docetaxel ved doseringen  $75 \text{ mg/m}^2$  end hos patienterne, der fik bedste palliative behandling.

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

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

1218 patienter med inoperabel ikke-småcellet lungekræft stadium IIIB eller IV med KPS på 70 % eller mere og som ikke tidligere havde fået kemoterapi mod denne tilstand, blev i et fase III-studie randomiseret til enten docetaxel (T)  $75 \text{ mg/m}^2$  administreret som 1-times infusion umiddelbart efterfulgt af cisplatin (Cis)  $75 \text{ mg/m}^2$  administreret i løbet af 30-60 minutter hver 3. uge (TCis), docetaxel  $75 \text{ mg/m}^2$  som en 1-times infusion i kombination med carboplatin (AUC 6 mg/ml per min) administreret i løbet af 30-60 minutter hver 3. uge, vinorelbin (V)  $25 \text{ mg/m}^2$  administreret i løbet af 6 til 10 minutter på dag 1, 8, 15, 22 efterfulgt af cisplatin  $100 \text{ mg/m}^2$  administreret på dag 1 af cyklusser gentaget hver 4. uge (VCis).

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

	TCis n = 408	VCis n = 404	Statistisk analyse
Total overlevelse (Primær endepunkt)			
Median overlevelsestid (måneder)	11,3	10,1	Harzard ratio: 1,122 (97,2 %CI:0,937;1,342)*
1-års overlevelse (%)	46	41	Behandlingsforskel 5,4 % (95 %CI:-1,1;12,0)
2-års overlevelse (%)	21	14	Behandlingsforskel 6,2 % (95 %CI:0,2;12,3)
Gennemsnitlig tid til progression (uger)	22,0	23,0	Hazard ratio: 1,032 (95 %CI:0,876;1,216)
Total response rate (%)	31,6	24,5	Behandlingsforskel (95 %CI:0,7;13,5)

\*: rettet for multible sammenligninger og justeret for stratification faktorer (stadie af sygdommen og behandlingsregion), baseret på beregnet patientpopulation.

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

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

### Prostatakræft

#### Metastatisk kastrationsresistent prostatakræft

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

- Docetaxel  $75 \text{ mg/m}^2$  hver 3. uge i 10 behandlingsrunder.
- Docetaxel  $30 \text{ mg/m}^2$  administreret ugentlig i de første 5 uger i en 6 ugers behandlingsrunde i 5 behandlingsrunder.
- Mitoxantrone  $12 \text{ mg/m}^2$  hver 3. uge i 10 behandlingsrunder.

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

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

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

<sup>†</sup>Stratificeret log rank test

\*Tærskel for statistisk signifikans = 0,0175

\*\*PSA: Prostata-Specific Antigen

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

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

### Metastatisk hormonfølsom prostatakræft

#### *STAMPEDE studie*

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

- Standardpleje + docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>, administreret hver 3. uge i 6 perioder
- Standardpleje alene

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

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

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

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

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

Endepunkt	Docetaxel+standardpleje	Standardpleje alene
Antallet af metastatiske prostatakræft patienter	362	724
Median samlede overlevelse (måneder)	62 51-73	43 40-48
<b>95% CI</b>		
Justeret hazard ratio	0,76	
95% CI	(0,62-0,92)	
p-værdi <sup>a</sup>	0,005	
Fejlfri overlevelse <sup>b</sup>		
Median (måneder)	20,4	12
95% CI	16,8-25,2	9,6-12
Justeret hazard ratio	0,66	
95% CI	(0,57-0,76)	
p-værdi <sup>a</sup>	< 0,001	

<sup>a</sup>p-værdien er beregnet ud fra likelihood ratio test og justeret for alle stratificeringsfaktorer (undertagen center og planlagt hormonbehandling) og stratificeret efter forsøgsperiode.

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

#### CHAARTED studie

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

- androgen deprivationsbehandling + docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> i begyndelsen af androgen deprivationsbehandlingen, administeret hver 3. uge i 6 perioder
- androgen deprivationsbehandling alene

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

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

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

Endepunkt	Docetaxel + androgen deprivationsbehandling	androgen deprivationsbehandling alene
Antal patienter	397	393
Samlet medial overlevelse (måneder)		
Alle patienter	57,6	44,0
<b>95% CI</b>	49,1-72,8	34,4-49,1
Justeret hazard ratio	0,61	--
95% CI	(0,47-0,80)	--
p-værdi <sup>a</sup>	0,0003	--

Progressionfri overlevelse		
Median (måneder)	19,8	11,6
95% CI	16,7-22,8	10,8-14,3
Justeret hazard ratio	0,60	--
95% CI	0,51-0,72	--
p-værdi*	P<0,0001	--
PSA respons** ved 6 måneder – N(%)	127 (32,0) <0,0001	77 (19,6) --
PSA respons** ved 12 måneder – N(%)	110 (27,7) <0,0001	66 (16,8) --
Tid til kastrationsresistent prostatakræft <sup>b</sup>		
Median (måneder)	20,2 (17,2-23,6)	11,7 (10,8-14,7)
95% CI	0,61 (0,51-0,72)	--
Justeret hazard ratio		--
95% CI		--
p-værdi*	<0,0001	--
Tid til klinisk progression <sup>c</sup>		
Median (måneder)	33,0 (27,3-41,2)	19,8 (17,9-22,8)
95% CI	0,61 (0,50-0,75)	--
Justeret hazard ratio		--
95% CI		--
p-værdi*	<0,0001	--

a Tid til hændelsesvariabler: stratificeret log-rank test.

Responseratio variabler: Fisher's Exact test

\* p-værdi for beskrivende formål

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

<sup>b</sup>Tid til kastrationsresistent prostatakræft = tiden fra randomisering til PSA progression eller clinisk progression (dvs. øget symptomatisk knoglemetastaser, progression pr. Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) kriterier, eller klinisk forværring grundet kræft pr. Investigator's opinion), alt efter hvad der forekom først.

<sup>c</sup>Tid til clinisk progression = tiden fra randomisering til klinisk progression (dvs. øget symptomatisk knoglemetastaser, progression ifølge (RECIST) kriterier, eller klinisk forværring grundet kræft pr. Investigator's opinion).

### Gastrisk adenokarcinom

En multicenter, åben, randomiseret undersøgelse har evalueret sikkerhed og effekt af docetaxel til behandling af patienter med metastatisk gastrisk adenokarcinom, inklusive adenokarcinom af den gastrooesophagele forbindelse. Patienterne havde ikke tidligere fået kemoterapi for metastatisk sygdom. 445 patienter med KPS > 70 blev behandlet med enten docetaxel (T) (75 mg/m<sup>2</sup> på dag 1) i kombination med cisplatin (C) (75 mg/m<sup>2</sup> på dag 1) og 5-fluoruracil (F) (750 mg/m<sup>2</sup> pr. dag i 5 dage) eller cisplatin (100 mg/m<sup>2</sup> på dag 1) og 5-fluoruracil (1000 mg/m<sup>2</sup> pr. dag i 5 dage). Behandlingscyklus var på 3 uger for TCF-armen og 4 uger for CF-armen. Median-antallet af cyklusser administreret pr. patient var 6 (med en range på 1-16) for TCF-armen sammenlignet med 4 (med en range på 1-12) for CF-armen. Progressionstid (TTP) var det primære endepunkt. Nedsættelsen af risikoen for progression var 32,1 % og blev associeret med en signifikant længere TTP (p = 0,0004) til fordel for TCF-armen. Overlevelse i alt var også signifikant længere (p = 0,0201) til fordel for TCF-armen med en nedsættelse af risikoen for død på 22,7 %. Effektresultater er vist i den følgende tabel:

### Effekten af docetaxel ved behandling af patienter med gastrisk adenokarcinom

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

\*Ustratificerede logrank test

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

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

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

### Hoved- og halskræft

- Induktions kemoterapi efterfulgt af strålebehandling (TAX 323)

Sikkerheden og effekten af docetaxel i den indledende behandling af patienter med pladecellecarcinom i hovedet og halsen (SCCHN) blev evalueret i en fase III, multicenter, åben, randomiseret undersøgelse (TAX323). I denne undersøgelse blev 358 patienter med inoperabelt, lokalt fremskreden SCCHN og WHO funktionsstatus 0 eller 1, randomiseret i en af to behandlingsarme. Patienter i docetaxel-armen fik docetaxel (T)  $75 \text{ mg/m}^2$  efterfulgt af cisplatin (P)  $75 \text{ mg/m}^2$  efterfulgt af 5-fluoruracil  $750 \text{ mg/m}^2$  daglig som en kontinuerlig infusion i 5 dage. Dette regime blev administreret hver 3. uge i 4 cyklusser i tilfælde hvor der som mindstemål blev observeret mindre respons ( $> 25\%$  reduktion i den bidimensionelt målte tumorstørrelse) efter 2 cyklusser. Ved slutningen af kemoterapi fik patienter, hvis sygdomstilstand ikke var forværret, strålebehandling i 7 uger med et interval på mindst 4 uger og maksimalt 7 uger, udført efter fastlagte retningslinier (TPF/RT) I komparator-armen af studiet fik patienterne cisplatin (P)  $100 \text{ mg/m}^2$  efterfulgt af 5-fluoruracil (F)  $1000 \text{ mg/m}^2$  (PF) daglig i 5 dage. Dette regime blev administreret hver 3. uge i 4 cyklusser hos patienter, hvor der som mindstemål efter 2 cyklusser blev observeret en mindre respons ( $\geq 25\%$  reduktion i den bidimensionalt målte tumor størrelse). Efter endt kemoterapi, med et minimum interval på 4 uger og et maksimum interval på 7 uger, blev de patienter, hvis sygdom ikke forværredes, strålebehandlet (RT) i 7 uger i henhold til de fastlagte retningslinier (PF/RT). Lokoregional behandling med stråling blev givet enten med en konventionel fraktion (1,8 Gy-2,0 Gy en gang daglig, 5 dage om ugen til en total dosis på 66 til 70 Gy), eller accelererede /hyperfraktionerede regimer af strålebehandling (to gange daglig, med et minimum interfraktion-interval på 6 timer, 5 dage pr. uge). I alt 70 Gy blev anbefalet til accelererede regimer og 74 Gy for hyperfraktionerede systemer. Kirurgisk resektion blev tilladt efter kemoterapi, før eller efter strålebehandling. Patienter fra TPF-armen blev behandlet med profylaktisk

antibiotika med ciprofloxacin 500 mg oralt 2 gange daglig i 10 dage. Behandlingen begyndte på dag 5 i hver cyklus, eller tilsvarende. Det primære endepunkt i denne undersøgelse, progression-fri overlevelse (PFS), var signifikant længere i TPF-armen sammenlignet med PF-armen,  $p = 0,0042$  (median PFS: 11,4 vs. 8,3 måneder respektivt) med en samlet median opfølgningstid på 33,7 måneder. Median overlevelse i alt var også signifikant længere til fordel for TPF-armen sammenlignet med PF-armen (median OS: 18,6 vs. 14,5 måneder respektivt) med en 28 % reduktion af risikoen for død,  $p = 0,0128$ . Effektresultaterne er vist i tabellen nedenfor:

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

ENDEPUNKT	Docetaxel+ Cis+5-FU <b>n = 177</b>	Cis+5-FU <b>n = 181</b>
Median progression fri overlevelse (måneder) (95 %CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Tilpasset hazard ratio (95 %CI)	0,70 (0,55-0,89)	0,0042
*p-værdi		
Median overlevelse (måneder) (95 %CI) Hazard ratio (95 %CI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
**p-værdi	0,72 (0,56-0,93)	0,0128
Bedste respons i alt til kemoterapi (%) (95 %CI)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
***p-værdi	0,006	
Bedste respons i alt til undersøgelsesbehandling [kemoterapi +/- strålebehandling] (%) (95 %CI)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
***p-værdi	0,006	
Median varighed af respons til kemoterapi ± strålebehandling (måneder) (95 %CI)	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
Hazard ratio (95 %CI)	0,72 (0,52-0,99)	0,0457
**p-værdi		

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

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

\*\*Logrank test

\*\*\* Chi-square-test

#### *Livskvalitetsparametre*

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

#### *Kliniske fordelparametre*

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

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

- Induktions kemoterapi efterfulgt af kemostråleterapi (TAX 324)

Sikkerheden og effekten af docetaxel i den indledende behandling af patienter med lokalt fremskredent pladecellecarcinom i hoved og hals (SCCHN) blev evalueret i et randomiseret, multicenter, open-label fase III studie (TAX 324). I dette studie blev 501 patienter med lokalt fremskredent SCCHN og en WHO funktionsstatus på 0 eller 1, randomiseret i en af to arme. Studiepopulationen bestod af patienter med teknisk uresekterbar sygdom, patienter med lav chance for kirurgisk helbredelse og patienter med bevarelse af organer som mål. Evaluering af effekt og sikkerhed blev foretaget udelukkende ud fra kriterier om overlevelse. Succesrig organbevarelse indgik ikke formelt som succeskriterium. Patienter i docetaxel-armen fik docetaxel (T)  $75 \text{ mg/m}^2$  ved intravenøs infusion på dag 1, efterfulgt af cisplatin (P)  $100 \text{ mg/m}^2$  administreret som en 30 minutter til 3 timers intravenøs infusion, efterfulgt af kontinuerlig intravenøs infusion af 5-fluoruracil(F)  $1000 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$  fra dag 1 til dag 4. Disse cyklusser blev gentaget hver 3. uge i 3 cyklusser. Patienter uden forværret sygdom skulle ifølge protokollen modtage CRT (PF/CRT). Patienter i komparator-armen modtog cisplatin (P)  $100 \text{ mg/m}^2$  administreret som en 30 minutter til 3 timers intravenøs infusion på dag 1, efterfulgt af kontinuerlig intravenøs infusion af 5-fluoruracil(F)  $1000 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$  fra dag 1 til dag 5. Disse cyklusser blev gentaget hver 3. uge i 3 cyklusser. Alle patienter uden forværret sygdom skulle ifølge protokollen modtage CRT (PF/CRT).

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

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

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

ENDEPUNKT	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
***p-værdi	0,070	
Bedste respons i alt på undersøgelsesbehandling [kemoterapi +/- strålebehandling] (%) (95 %CI)	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
***p-værdi	0,209	

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

\* Ujusteret log-rank test

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

\*\*\* Chi-square-test, ikke justeret for multipel sammenligning

NA: Not Applicable

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

Fase I-studier har undersøgt docetaxels farmakokinetiske egenskaber hos kræftpatienter efter indgift af 20- 115 mg/m<sup>2</sup>. Docetaxels kinetiske profil er dosis-uafhængig og i overensstemmelse med en 3-compartment farmakokinetisk model, med halveringstider for α, β og γ (terminal) faserne på henholdsvis 4 min., 36 min. og mellem 11,1 time og 17,5 timer, ved prøvetagning i op til 24 timer. Et yderligere studie, der har undersøgt docetaxels farmakokinetiske egenskaber hos patienter ved lignende doser (75-100 mg/m<sup>2</sup>), men over et længere tidsinterval (over 22 dage), fandt en længere gennemsnitlig terminal eliminationshalveringstid mellem 91 og 120 timer. Den sene fase skyldes til dels den relativt langsomme redistribution af docetaxel fra perifere compartments.

### Fordeling

Efter administration af docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> givet som infusion over 1 time, fandtes den gennemsnitlige maksimale plasmakoncentration at være 3,7 mg/ml med et AUC på 4,6 h.µg/ml. Gennemsnitsværdierne for den totale clearance og steady-state fordelingsvolumen var henholdsvis 21 l/h/m<sup>2</sup> og 113 l. Den interindividuelle variation i totalclearance var ca 50 %. Docetaxels plasmaproteinbinding er > 95 %.

### Elimination

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

### Specielle populationer

#### *Alder og køn*

En farmakokinetisk populationsanalyse af docetaxel er blevet gennemført hos 577 patienter. De farmakokinetiske parametre i modellen lå tæt på det, der blev observeret i fase I-studier. Docetaxels farmakokinetik varierede ikke med patientens alder eller køn.

#### *Nedsat leverfunktion*

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

### *Væskeretention*

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

### Kombinationsbehandling

#### *Doxorubicin*

Docetaxel influerer ikke på clearence af doxorubicin eller plasmaniveauet af doxorubicinol (en doxorubicinmetabolit), når det anvendes i kombination.

Den samtidige administration af docetaxel, doxorubicin og cyclophosphamid påvirkede ikke deres farmakokinitik.

#### *Capecitabin*

Fase I-studier, som evaluerede capecitabins effekt på docetaxels farmakokinetik og vice versa, viste ingen effekt af capecitabin på docetaxels farmakokinetik ( $C_{max}$  og AUC) og ingen effekt af docetaxel på capecitabins hovedmetabolit 5'-DFUR's farmakokinetik.

#### *Cisplatin*

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

#### *Cisplatin og 5-fluoruracil*

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

#### *Prednison og dexamethason*

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

#### *Prednison*

Der blev ikke observeret effekt af prednison på docetaxels farmakokinetik.

## **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Karcinogeniciteten af docetaxel er ikke undersøgt.

Docetaxel har vist sig at være genotoxisisk via en aneugen mekanisme *in vitro* i mikronucleus -og kromosom-aberrationstesten i CHO-K<sub>1</sub> celler, samt *in vivo* i mikronucleustesten i mus. Derimod induceredes ingen mutationer i Ames test eller i en CHO/HGPRT gen mutation assay. Disse resultater er i overensstemmelse med docetaxels farmakologiske aktivitet.

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

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpestoffer**

Polysorbat 80  
Ethanol, vandfri  
Citronsyre, vandfri (pH-justering)

### **6.2 Uforligeligheder**

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

### **6.3 Opbevaringstid**

#### Uåbnet hætteglas

2 år

#### Efter åbning af hætteglasset

Hvert hætteglas er til engangsbrug og skal anvendes straks efter åbning. Hvis det ikke anvendes straks, er brugerens ansvarlig for i-brug opbevaringstid- og betingelser.

#### Efter tilsætning til infusionspose

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal rekonstituering/fortynding ske under kontrollerede og aseptiske forhold, og lægemidlet skal anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er brugerens ansvarlig for i-brug opbevaringstid- og betingelser.

Efter anbefalet tilsætning til infusionspose, er docetaxel infusionsopløsningen stabil i 6 timer, hvis den opbevares under 25°C. Den skal anvendes indenfor 6 timer (inklusive en time administration af intravenøs infusion).

Fysisk og kemisk i-brug stabilitet af infusionsopløsningen fremstillet som anbefalet er endvidere påvist i op til 48 timer, når opbevaret mellem 2°C til 8°C i ikke-PVC poser.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares over 25°C.

Opbevares i original yderpakning for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

10 ml klar, farveløs Type-I hætteglas, lukket med flurotec gummipopper og en gul flip-off aluminium kapsel, indeholdende 8 ml koncentrat.

Hver æske indeholder 1 hætteglas.

### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

DOCETAXEL KABI er et antineoplastisk stof, og ligesom andre potentielle toksiske stoffer skal det behandles med forsigtighed ved håndtering og tilberedning af opløsningen. Det anbefales, at man anvender handsker.

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

#### Forberedelse til intravenøs administration:

#### Tilberedning af infusionsvæske

**ANVEND IKKE andre docetaxel lægemidler, som består af 2 hætteglas (koncentrat og solvent) med dette lægemiddel (DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, som indeholder 1 hætteglas).**

**DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning kræver INGEN fortynding med solvent og er derfor klar til at blive tilsat til infusionsvæsken.**

Hvert hætteglas er til engangsbrug og skal anvendes straks.

Hvis hætteglassene er blevet opbevaret på køl, så lad de påkrævede antal æsker af DOCETAXEL KABI koncentrat til infusionsvæske, opløsning stå 5 minutter under 25°C før brug.

Mere end 1 hætteglas af DOCETAXEL KABI koncentrat til infusionsvæske, opløsning kan blive nødvendigt for at opnå den påkrævede dosis til patienten. Udtrak aseptisk den ønskede mængde af DOCETAXEL KABI koncentrat til infusionsvæske, opløsning ved brug af kalibreret sprøjte.

#### **Koncentrationen er 20 mg/ml i DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml hætteglas.**

Det påkrævede volumen af **DOCETAXEL KABI** koncentrat til infusionsvæske, opløsning kan injiceres via en enkelt injektion (one shot) i en 250 ml infusionspose- eller flaske indeholdende enten 5% glucoseopløsning eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) infusionsvæske.

Hvis en større dosis end 190 mg docetaxel er påkrævet, anvendes et større volumen infusionsvehikel således at en koncentration på 0,74 mg/ml docetaxel ikke overskrides.

Bland infusionsposen- eller flasken manuelt med vippende bevægelser.

Infusionsvæsken skal anvendes indenfor 6 timer opbevaret under 25°C inklusive en time infusion til patienten.

Tilsvarende andre parenterale produkter, skal DOCETAXEL KABI visuelt inspiceres før brug, og opløsninger indeholdende et bundfald skal kasseres.

Docetaxel infusionsvæske er overmættet og kan derfor udkrystallisere over tid. Hvis der opstår krystaller, må opløsningen ikke længere anvendes og skal kasseres.

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

### **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1,  
61352 Bad Homburg v.d.Höhe  
Tyskland

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLAELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/12/770/003

### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLAELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 22. maj 2012

Dato for seneste fornyelse: 23. februar 2017.

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

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

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ml koncentrat indeholder 20 mg docetaxel vandfri.

Et hætteglas af 9 ml koncentrat indeholder 180 mg docetaxel.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hvert hætteglas af koncentrat indeholder 4,5 ml ethanol vandfri (3,55 g).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat)

Koncentratet er en klar, farveløs til svag gul opløsning.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

#### Brystkræft

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

- operabel, lymfeknude-positiv brystkræft
- operabel, lymfeknude-negativ brystkræft

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

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

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

DOCETAXEL KABI i kombination med trastuzumab er indiceret til behandling af patienter med metastatisk brystkræft, som har HER2-positive tumorer, og som ikke tidligere har fået kemoterapi mod metastatisk sygdom.

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

### Ikke-småcellet lungekræft

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

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

### Prostatakræft

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

DOCETAXEL KABI i kombination med androgen deprivationsbehandling, med eller uden prednison eller prednisolon, er indiceret til behandling af patienter med metastatisk hormonfølsom prostatakræft.

### Gastrisk adenokarcinom

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

### Hoved- og halskræft

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

## **4.2 Dosering og administration**

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

### Dosering

Medmindre det er kontraindiceret, kan der til brystkræft, ikke-småcellet lungekræft, gastrisk samt hoved- og halskræft gives et peroralt kortikosteroid som præmedicinering, eksempelvis dexamethazon 16 mg per dag (f.eks. 8 mg 2 gange daglig). Præmedicineringen gives i 3 dage startende 1 dag før docetaxel-administration (se pkt. 4.4). Ved metastatisk kastrationsresistant prostatakræft er det anbefalede præmedicineringsregime, på grund af den samtidige behandling med prednison eller prednisolon, oral dexamethason 8 mg 12 timer, 3 timer og 1 time før docetaxelinfusion (se pkt. 4.4). Ved metastatisk hormonfølsom prostatakræft, er det anbefalede præmedicineringsregime, uanset samtidig anvendelse af prednison eller prednisolon, oral dexamethason 8 mg 12 timer, 3 timer og 1 time før docetaxel-infusion (se pkt. 4.4).

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

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

### Brystkræft

Den anbefalede doxetaxel-dosis til adjuverende behandling af operabel lymfeknude-positiv og lymfeknude-negativ brystkræft er  $75 \text{ mg/m}^2$  hver 3. uge i 6 perioder, administreret 1 time efter doxorubicin  $50 \text{ mg/m}^2$  og cyclophosphamid  $500 \text{ mg/m}^2$  (TAC-regime) (se også: Dosisjustering under behandling). Til behandling af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft er den anbefalede dosis docetaxel i monoterapi  $100 \text{ mg/m}^2$ . Som førstebehandling indgives  $75 \text{ mg/m}^2$  doxetaxel i kombinationsbehandling med doxorubicin ( $50 \text{ mg/m}^2$ ).

I kombination med trastuzumab er den anbefalede dosis af docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uge med en ugentlig administration af trastuzumab. I pivotalstudiet blev den initiale docetaxel-infusion givet dagen efter den første dosis trastuzumab. Den efterfølgende docetaxel-dosis blev givet umiddelbart efter ophør af trastuzumab-infusionen, hvis trastuzumab-infusionen var veltolereret. Vedrørende trastuzumab-dosis og -administration, se produktresumé for trastuzumab.

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

#### *Ikke-småcellet lungekræft*

For patienter, der ikke tidligere er behandlet med kemoterapi, der behandles for ikke-småcellet lungekræft, er den anbefalede dosis af docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>, straks efterfulgt af cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> givet over 30-60 minutter. For behandling efter forudgående svigt af platinbaseret kemoterapi, er den anbefalede dosis 75 mg/m<sup>2</sup> givet som enkeltstof.

#### *Prostatakræft*

##### *Metastatisk kastrationsresistent prostatakræft*

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

##### *Metastatisk hormonfølsom prostatakræft*

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

#### *Gastrisk adenokarcinom*

Den anbefalede dosis af docetaxel er 75 mg/m<sup>2</sup> som en 1-times infusion, efterfulgt af cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup>, som en 1-3-timers infusion (begge kun på dag 1), efterfulgt af 5-fluoruracil 750 mg/m<sup>2</sup> pr. dag, givet som en 24-timers kontinuerlig infusion i 5 dage, med start efter endt cisplatin-infusion. Behandlingen gentages hver 3. uge. Patienterne præmedicineres med antiemetika og passende hydrering til administration af cisplatin. Man bør anvende profylaktisk G-CSF for at nedsætte risikoen for hæmatologisk toksicitet (se også ”Dosisjustering under behandling”).

#### *Hoved-og hals-kræft*

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

- Induktions kemoterapi efterfulgt af strålebehandling (TAX 323)  
Til den indledende behandling af inoperabel, lokalt fremskredne pladecellecarcinom i hoved og hals (SCCHN) er den anbefalede dosis docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> som en 1-times infusion, efterfulgt af 1 times infusion med cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> på dag 1, efterfulgt af 5-fluoruracil som en kontinuerlig infusion på 750 mg/m<sup>2</sup> pr. dag i fem dage. Dette regime blev administreret hver 3. uge i 4 cyklusser. Efter kemoterapi bør patienterne få strålebehandling.
- Induktions kemoterapi efterfulgt af kemo-stråleterapi (TAX 324)  
Til den indledende behandling af patienter med lokalt fremskreden pladecellecarcinom i hoved og hals (SCCHN) (ikke muligt af resektere, lav sandsynlighed for kirurgisk helbredelse samt med bevarelse af organer som mål), er den anbefalede dosis docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> som en 1-times intravenøs infusion på dag 1, efterfulgt af cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> dministreret som en 30 minutter til 3 timers infusion, efterfulgt af 5-fluoruracil 1000 mg/m<sup>2</sup> som en kontinuerlig infusion fra dag 1 til dag 4. Dette regime administreres hver 3. uge i 3 cyklusser. Patienter bør modtage kemo-strålingsterapi efter kemoterapi

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

#### Dosisjustering under behandling:

##### Generelt

Docetaxel kan gives, når neutrocyttallet er  $\geq 1.500$  celler/mm<sup>3</sup>.

I de følgende tilfælde bør dosis af docetaxel reduceres fra 100 mg/m<sup>2</sup> til 75 mg/m<sup>2</sup> og/eller fra 75 mg/m<sup>2</sup> til 60 mg/m<sup>2</sup>: Hos patienter, som under docetaxel-behandling har haft enten febril neutropeni, neutrofile leukocytter  $< 500$  celler/mm<sup>3</sup> i mere end en uge, alvorlige eller kumulative reaktioner eller alvorlig perifer neuropati. Hvis patienten fortsætter med at få disse reaktioner ved 60 mg/m<sup>2</sup> bør behandlingen stoppes.

##### Adjuverende behandling til brystkræft

Primær G-CSF-profilakse bør overvejes til patienter, som får docetaxel-, doxorubicin- og cyclophosphamid- (TAC)-adjuverende behandling for brystkræft. Patienter, som får febril neutropeni og/eller neutropenisk infektion bør have deres docetaxel-dosis reduceret til 60 mg/m<sup>2</sup> i alle efterfølgende cykler (se pkt. 4.4 og 4.8). Patienter, som får grad 3- eller 4-stomatitis, bør have deres dosis reduceret til 60 mg/m<sup>2</sup>.

##### I kombination med cisplatin

I de følgende tilfælde bør docetaxel-dosis reduceres til 65 mg/m<sup>2</sup> i de følgende behandlingsrunder: 1) hos patienter med en initialdosis på 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxel i kombination med cisplatin, med en minimum blodpladeværdi under den tidligere behandlingsrunde på  $< 25000$  celler/mm<sup>3</sup> 2) hos patienter, der får febril neutropeni, 3) hos patienter, med alvorlig, ikke-hæmatologisk toksicitet. For cisplatin-dosisjustering, se tilsvarende produktresumé

##### I kombination med capecitabin

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

Vedrørende dosisjusteringer for trastuzuma, se produktresuméet for trastuzumab.

##### I kombination med cisplatin og 5-fluoruracil

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

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

Toksicitet	Dosis justering
Diarré grad 3	Første episode: Reducer 5-FU-dosis med 20 % Anden episode: Reducer så docetaxel-dosis med 20 %
Diarré grad 4	Første episode: Reducer docetaxel- og 5-FU-dosis med 20 % Anden episode: Afbryd behandlingen

<b>Toksicitet</b>	<b>Dosis justering</b>
Stomatitis/mucositis grad 3	Første episode: Reducer 5-FU-dosis med 20 % Anden episode: Stop kun 5-FU i alle efterfølgende cyklusser Tredje episode: Reducer docetaxel-dosis med 20 %
Stomatitis/mucositis grad 4	Første episode: Stop kun 5-FU i alle efterfølgende cyklusser Anden episode: Reducer docetaxel-dosis med 20 %

For cisplatin- og 5-fluoruracil-dosis justeringer: Se tilsvarende produktresumé.

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

#### Specielle patientgrupper:

##### Patienter med nedsat leverfunktion:

På basis af farmakokinetiske data med docetaxel givet som enkeltstof ved en dosis på  $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ , er den anbefalede dosis docetaxel  $75 \text{ mg}/\text{m}^2$  til patienter, som både har forhøjelse af transaminase (ALAT og/eller ASAT) på mere end 1,5 gange den øvre normalværdi og af basisk fosfatase på mere end 2,5 gange den øvre normalværdi ( se pkt. 4.4 og pkt. 5.2). For de patienter med serum-bilirubin > øvre normalværdi og/eller ALAT og ASAT > 3,5 gange øvre normalværdi og basiske fosfataser > 6 gange øvre normalværdi, kan det ikke anbefales at reducere dosis. I sådanne tilfælde bør docetaxel kun anvendes på tvingende indikation. I kombinationsbehandling med cisplatin og 5-fluoruracil til behandling af patienter med gastrisk adenokarcinom ekskluderede pivotalstudiet patienter med ALAT og/eller ASAT > 1,5 gange ULN associeret med alkalisk fosfatase >  $2,5 \times \text{ULN}$ , og bilirubin >  $1 \times \text{ULN}$ . Hos disse patienter kan det ikke anbefales at reducere dosis. I sådanne tilfælde bør docetaxel kun anvendes på tvingende indikation. Der foreligger ingen data for patienter med nedsat leverfunktion i kombinationsbehandling ved andre indikationer.

##### Pædiatrisk population

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

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

##### Ældre:

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

##### Administration

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

#### **4.3 Kontraindikationer**

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

Patienter med en udgangsværdi for neutrofile granulocytter på <  $1.500 \text{ celler}/\text{mm}^3$ .

Patienter med svær leverinsufficiens (se pkt. 4.2 og 4.4).

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

#### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

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

##### Hæmatologi

Neutropeni er den hyppigst forekommende bivirkning ved docetaxel. Neutrocyt-lavpunkt sås efter gennemsnitligt 7 dage, men intervallet kan være kortere hos patienter, der tidligere har fået en kraftigt virkende behandling. Blodbilledet skal følges løbende hos alle patienter, som behandles med docetaxel. Behandling med docetaxel bør gentages, når neutrocyttallet igen er  $\geq 1.500$  celler/mm<sup>3</sup> (se pkt. 4.2).

Hvis der opstår alvorlig neutropeni ( $< 500$  celler/mm<sup>3</sup>) i mere end 7 dage i løbet af en docetaxelbehandling, anbefales det at reducere dosis i de efterfølgende cyklusser eller at tage passende symptomatiske forholdsregler (se pkt. 4.2).

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

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

##### Gastrointestinale reaktioner

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

##### Overfølsomhedsreaktioner

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

## Kutane reaktioner

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

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

## Væskeretention

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

## Respirationssygdomme

Akut respiratorisk distress syndrom, interstiel pneumoni/pneumonitis, interstiel lungesygdom, lungefibre og respirationssvigt er blevet rapporteret og kan være associeret med dødelig udgang. Strålepneumonitis er blevet rapporteret hos patienter i samtidig strålebehandling. Hvis pulmonale symptomer udvikles eller forværres, skal patienterne overvåges nøje, undersøges omgående og sættes i passende behandling. Det anbefales at afbryde behandlingen med docetaxel, indtil der foreligger en diagnose. Tidlig brug af understøttende behandling kan hjælpe til at bedre tilstanden. Fordelene ved at genoptage behandlingen med docetaxel skal overvejes nøje.

## Patienter med nedsat leverfunktion

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

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

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

## Patienter med nedsat nyrefunktion

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

## Nervesystemet

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

## Kardiotoksicitet

Hjertesvigt er observeret hos patienter, som fik docetaxel i kombination med trastuzumab, specielt efter kemoterapi med anthracyclin (doxorubicin eller epirubicin). Hjertesvigtet kan være moderat til

alvorligt og har været associeret med død (se pkt. 4.8).

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

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

Hjertefunktionen bør vurderes før behandlingsstart.

#### Øjne

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

#### Anden primær malignitet

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

#### Tumorlyse syndrom

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

#### Andet

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

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

#### Yderligere forsigtighedsregler for anvendelse ved adjuverende behandling af brystkræft.

##### Kompliceret neutropeni

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

##### Gastrointestinale reaktioner

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

##### Kongestivt hjertesvigt (CHF)

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

##### Patienter med 4+ lymfeknuder

Da fordelene hos patienter med 4+ lymfeknuder ikke var statistisk signifikante for sygdoms-fri

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

### Ældre

#### Forsigtighedsregler for anvendelse ved adjuverende behandling af brystkræft

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

#### Forsigtighedsregler ved behandling af kastrationsresistent prostatakræft

Ud af 333 patienter behandlet med docetaxel hver tredje uge i et prostatakræftstudium (TAX327), var 209 patienter 65 år eller derover og 68 patienter var ældre end 75 år. Blandt de patienter, der fik docetaxel hver tredje uge, var hyppigheden af relaterede negleforandringer  $\geq 10\%$  højere i patientgruppen på 65 år og derover, end i gruppen af yngre patienter. Hyppigheden af relateret feber, diarré, anoreksi og perifere ødemer var  $\geq 10\%$  højere hos patienter som var 75 år eller ældre end hos patienter under 65 år.

#### Forsigtighedsregler ved behandling af hormonfølsom prostatakræft

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

#### Forsigtighedsregler ved behandling af gastrisk adenokarcinom

Blandt 300 patienter (221 patienter i fase III-delen af undersøgelsen og 79 patienter i fase II-delen af undersøgelsen), som fik behandling med docetaxel i kombination med cisplatin og 5-fluoruracil i undersøgelsen af gastrisk kræft, var 74 patienter 65 år eller ældre og 4 patienter var 75 år eller ældre. Forekomsten af alvorlige bivirkninger var højere i gruppen med de ældre personer i forhold til gruppen med de yngre patienter. Forekomsten af de følgende bivirkninger (alle grader): Letargi, stomatitis, neutropenisk infektion opstod  $\geq 10\%$  oftere hos de patienter, som var 65 år eller derover end hos de yngre patienter. Ældre, som behandles med TCF, bør monitoreres nøje.

#### Hjælpes stoffer:

Dette lægemiddel indeholder 3,55 mg alkohol (ethanol) i hver 1 ml, hvilket svarer til 39,5% w/v. Mængden i 9 ml af en dosis svarer til 88,9 ml øl eller 35,6 ml vin.

Skadeligt for dem, der lider af alkoholisme.

Skal tages i betragtning hos gravide og ammende kvinder, hos børn og hos patienter i højrisikogruppe, såsom patienter med leversydom eller epilepsi.

Virkningen af alkohol kan være reduceret, idet denne medicin almindeligvis gives langsomt i løbet af 1 time.

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

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

Samtidig administration af lægemidler, der indeholder feks. propylenglycol eller ethanol kan føre til akkumulering af ethanol og udløse bivirkninger, særligt hos yngre børn med lav eller umoden metabolisk kapacitet.

*In vitro*-studier har vist, at docetaxels metabolisme kan ændres ved samtidig medicinering med stoffer, som inducerer, hæmmmer eller metaboliseres (og således hæmmmer enzymet kompetitivt) af cytochrom

P450 3A, f.eks ciclosporin, ketoconazol og erythromycin. Man bør derfor udvise forsigtighed ved samtidig medicinering med disse lægemidler på grund af risikoen for en betydelig interaktion.

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

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

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

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

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### Kvinder i den fertile alder/kontrception til mænd og kvinder

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

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

##### Graviditet

Der findes ingen data på administration af docetaxel til gravide. Det er påvist, at docetaxel er både embryo-og føtotoksisk hos kaniner og rotter. Som andre cytotoxiske lægemidler kan docetaxel være fosterskadeligt, hvis det gives til gravide. Docetaxel må derfor ikke anvendes til gravide, medmindre det er tydeligt indikeret.

##### Amning

Docetaxel er lipofilt, men det vides ikke, om det udskilles i human mælk. På grund af risiko for skadelige påvirkninger af barnet skal amning derfor ophøre under behandling med docetaxel.

##### Fertilitet

Studier i dyr har vist docetaxel kan ændre fertiliteten hos hanner (se pkt. 5.3). Mænd, som er i behandling med docetaxel skal derfor søge vejledning vedrørende opbevaring af sæd inden behandling.

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Der er ikke foretaget studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Mængden af alkohol i dette lægemiddel og bivirkningerne ved lægemidlet kan forringe evnen til at køre bil eller betjene maskiner (se pkt. 4.4 og 4.8). Patienter bør derfor advares om den potentielle indvirkning, som mængden af alkohol og bivirkningerne af dette lægemiddel kan have på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, samt frarådes at føre motorkøretøj og betjene maskiner, hvis de oplever disse bivirkninger under behandlingen.

## **4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen for alle indikationer.

De bivirkninger, som muligvis eller sandsynligvis er relateret til anvendelsen af docetaxel, er set hos:

- 1.312 og 121 patienter, som fik henholdsvis 100 mg/m<sup>2</sup> og 75 mg/m<sup>2</sup> af docetaxel som enkeltstof.
- 258 patienter, som fik docetaxel i kombinationsbehandling med doxorubicin.
- 406 patienter, som fik docetaxel i kombination med cisplatin.
- 92 patienter, som fik docetaxel i kombination med trastuzumab.
- 255 patienter, som fik docetaxel i kombination med capecitabin.
- 332 patienter (TAX327), som fik docetaxel i kombination med prednison eller prednisolon (klinisk vigtige behandlingsrelaterede bivirkninger er nævnt).
- 1.276 patienter (744 i TAX 316 og 532 i GEICAM 9805), som fik docetaxel i kombination med doxorubicin og cyclophosphamid (klinisk vigtige behandlingsrelaterede bivirkninger er nævnt).
- 300 gastrisk adenokarcinoma-patienter (221 patienter i fase III-delen af undersøgelsen og 79 patienter i fase II-delen af undersøgelsen), som blev behandlet med docetaxel i kombination med cisplatin og 5-fluoruracil (klinisk vigtige behandlingsrelaterede bivirkninger er nævnt).
- 174 og 251 hoved- og hals-kræft-patienter, som blev behandlet med docetaxel i kombination med cisplatin og 5-fluoruracil (klinisk vigtige behandlingsrelaterede bivirkninger er nævnt).
- 545 patienter (STAMPEDE studie), der modtog docetaxel i kombination med prednison eller predisolon og androgen deprivationsbehandling.

Disse reaktioner blev beskrevet under brug af NCI Common Toxicity Criteria (grad 3 = G3; grad 3-4 = G3/4; grad 4 = G4), COSTART-terminerne og MEdDRA-terminerne. Hyppigheder defineres som: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ); sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1000$ ); meget sjælden ( $< 1/10.000$ ); hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data).

Inden for hver enkelt hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

De mest almindeligt rapporterede bivirkninger med docetaxel er: neutropeni (som var reversibel og ikke kumulativ, median-dagen til nadir var 7 dage og median-varigheden af alvorlig neutropeni ( $< 500$  celler/mm<sup>3</sup>) var 7 dage), anæmi, alopeci, kvalme, opkastning, stomatitis, diarré og asteni. Bivirkningerne for docetaxel kan blive mere alvorlige, når docetaxel gives i kombination med andre kemoterapeutiske midler.

I kombination med trastuzumab, vises de bivirkninger (alle grader), som er rapporteret hos  $\geq 10\%$ . Der var en forøget forekomst af meget alvorlige bivirkninger (40 % mod 31 %) og grad 4 alvorlige bivirkninger (34 % mod 23 %) i kombination med trastuzumab sammenlignet med docetaxel monoterapi.

I kombination med capecitabin er de mest almindelige behandlingsrelaterede bivirkninger ( $\geq 5\%$ ) medtaget, som blev rapporteret i et fase III-studie med brystkræftpatienter, hvor anthracyclinbehandling ikke havde haft effekt (se: produktresuméet for capecitabin).

I kombinationer med androgen deprivationsbehandling og med prednison eller prednisolon (STAMPEDE studie) præsenteres bivirkninger, der forekommer i de 6 cyklusser af behandlingen med docetaxel og med mindst 2 % højere forekomst i docetaxel-behandlingsarmen, til sammenligning med kontrolarmen, under anvendelse af CTCAE-klasseficeringskalaen.

Følgende bivirkninger er jævnligt observeret med docetaxel:

Immunsystemet:

Overfølsomhedsreaktioner opstod generelt inden for få minutter efter starten af docetaxelinfusionen, og reaktionerne var ofte milde til moderate. De hyppigst rapporterede symptomer var rødme, udslæt med eller uden kløe, trykken for brystet, rygsmærter, dyspnø og feber eller kulderystelser. Alvorlige reaktioner blev karakteriseret ved hypotension og/eller bronkospasmer eller generaliseret udslæt/erytem (se pkt. 4.4).

Nervesystemet:

Udvikling af svær perifer neurotoxicitet kræver reduktion af dosis (se pkt. 4.2 og 4.4). Milde til moderate neurosensoriske symptomer er karakteriseret ved paræstesi, dysæstesi eller smerter inklusive brændende fornemmelser. Neuromotoriske tilfælde er hovedsagligt karakteriseret ved svaghed.

Hud og subkutane væv:

Reversible kutane reaktioner blev observeret og de var almindeligvis milde til moderate. Reaktionerne var karakteriseret ved udslæt inklusive lokale udbrud, hovedsagelig på fødder og hænder (inklusive svært hånd og fod syndrom), men også arme, ansigt og thorax. Reaktionerne var ofte associerede med kløe. Udbruddene opstår ofte inden for en uge efter docetaxel-infusion.

Der er rapporter om mindre hyppige, alvorlige reaktioner såsom udslæt efterfulgt af afskalning, der sjældent førte til afbrydelse eller ophør med docetaxel-behandlingen (se pkt. 4.2 og 4.4). Svære negleforandringer er karakteriseret ved hypo- eller hyper-pigmentering og sommetider smerter og onykolyse.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:

Reaktionerne ved infusionsstedet var almindeligvis milde og bestod af hyperpigmentering, inflammation, rødmen eller tørhed, flebitits eller blodudtrækninger og hævelse af venen. Der er rapporter om tilfælde af væskeretention såsom perifert ødem og sjældnere pleura-og perikardieekssudat, ascites og vægtøgning. Det perifere ødem starter sædvanligvis i underekstremiteterne og kan blive generaliseret med vægtstigning på 3 kg eller mere. Væskeretention er kumulativ i forekomst og sværhedsgrad (se pkt. 4.4).

Tabel over bivirkninger ved behandling af brystkræft med DOCETAXEL KABI 100 mg/m<sup>2</sup> enkeltstof:

MedDRA Systemorganklasser	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger	Ikke almindelige bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektioner (G3/4: 5,7 %; inklusive sepsis og pneumoni, letal hos 1,7 %)	Infektion associeret med G4-neutropeni (G3/4: 4,6 %)	
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G4: 76,4 %); Anæmi (G3/4: 8,9 %); Febril neutropeni	Trombocytopeni (G4: 0,2 %)	
Immunsystemet	Overfølsomhed (G3/4: 5,3 %)		
Metabolisme og ernæring	Anoreksi		

<b>MedDRA Systemorganklasser</b>	<b>Meget almindelige bivirkninger</b>	<b>Almindelige bivirkninger</b>	<b>Ikke almindelige bivirkninger</b>
Nervesystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3: 4,1 %); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 4 %) Dysgeusi (alvorlig: 0,07 %)		
Hjerte		Arytmii (G3/4: 0,7 %)	Hjertesvigt
Vaskulære sygdomme		Hypotension; Hypertension; Hæmoragi	
Luftveje, thorax og mediastinum	Dyspnø (alvorlig: 2,7 %)		
Mave-tarmkanalen	Stomatitis (G3/4: 5,3 %); Diarré (G3/4: 4 %); Kvalme (G3/4: 4 %); Opkastning (G3/4: 3 %)	Konstipation (alvorlig: 0,2 %); Mavesmerter (alvorlig: 1 %); Gastrointestinal Hæmoragi (alvorlig: 0,3 %)	Oesophagitis (alvorlig: 0,4%)
Hud og subkutane væv	Aloopi; Hudlidelser (G3/4: 5,9 %); Neglesygdomme (alvorlig: 2,6 %)		
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi (alvorlig: 1,4 %)	Artralgi	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Væskeretention (alvorlig: 6,5 %) Asteni (alvorlig: 11,2 %); smerter	Reaktioner på infusionsstedet; Ikke-kardiale brystsmerter (alvorlig: 0,4 %)	
Undersøgelser		G3/4 Forhøjet bilirubin i blodet (< 5 %); G3/4 forhøjet alkalisk fosfatase i blodet (< 4 %); G3/4 ASAT forhøjet (< 3 %); G3/4 ALAT forhøjet (< 2 %)	

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger ved behandling af brystkræft med DOCETAXEL KABI 100 mg/m<sup>2</sup> enkeltstof

#### Blod og lymfesystem:

Sjældent: Blødningsepisoder associeret med grad 3/4 trombocytopeni.

#### Nervesystemet:

Reversibilitets-data tilgængelige hos 35,3 % af de patienter, som udviklede neurotoksicitet efter docetaxel-behandling med 100 mg/m<sup>2</sup> som enkelt stof. Tilfældene var spontant reversible inden for 3 måneder.

#### Hud og subkutane væv:

Meget sjælden: Et enkelt tilfælde af ikke-reversibel aloopi ved slutningen af studiet. 73 % af de kutane reaktioner var reversible inden for 21 dage.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:

Den mediane kumulative dosis til behandlingsophør var mere end 1000 mg/m<sup>2</sup> og median-tiden til reversibilitet af væskeretention var 16,4 uger (range 0 til 42 uger). Begyndelsen af moderat og alvorlig retention var forsinket hos patienter (median kumulativ dosis: 818,9 mg/m<sup>2</sup>) med præmedicinering set i forhold til patienter uden præmedicinering (median kumulativ dosis: 489,7 mg/m<sup>2</sup>). Det har imidlertid været rapporteret hos nogle patienter under de tidlige kure af behandlingen.

Tabel over bivirkninger ved behandling af små-cellet lungekræft med DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> enkeltstof:

MedDRA Systemorganklasser	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektioner (G3/4: 5 %)	
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G4: 54,2 %); Anæmi (G3/4: 10,8 %); Trombocytopeni (G4: 1,7 %)	Febril neutropeni
Immunsystemet		Overfølsomhed (ikke alvorlig)
Metabolisme og ernæring	Anoreksi	
Nervesystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 0,8 %)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 2,5 %)
Hjerte		Arytmi (ikke alvorlig)
Vaskulære sygdomme		Hypotension
Mave-tarmkanalen	Kvalme (G3/4: 3,3 %); Stomatitis (G3/4: 1,7 %); Opkastning (G3/4: 0,8 %); Diarré (G3/4: 1,7 %)	Konstipation
Hud og subkutane væv	Aloopi; Hudreaktioner (G3/4: 0,8 %)	Neglesygdomme (alvorlig: 0,8 %)
Knogler, led, muskler og bindevæv		Myalgi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Asteni (alvorlig: 12,4 %); Væskeretention (alvorlig: 0,8 %); smerter	
Undersøgelser		G3/4 Forhøjet bilirubin i blodet (< 2 %)

Tabel over bivirkninger ved behandling af brystkræft med DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> i kombination med doxorubicin:

MedDRA Systemorganklasser	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger	Ikke almindelige bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektioner (G3/4: 7,8 %)		
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G4: 91,7 %); Anæmi (G3/4: 9,4 %); Febril neutropeni; Trombocytopeni (G4: 0,8 %)		
Immunsystemet		Overfølsomhed (G3/4:)	

<b>MedDRA Systemorganklasser</b>	<b>Meget almindelige bivirkninger</b>	<b>Almindelige bivirkninger</b>	<b>Ikke almindelige bivirkninger</b>
		1,2 %)	
Metabolisme og ernæring		Anoreksi	
Nervesystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3: 0,4 %)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0,4 %)	
Hjerte		Hjertesvigt; Arytmi (ikke alvorlig)	
Vaskulære sygdomme			Hypotension
Mave-tarmkanalen	Kvalme (G3/4: 5 %); Stomatitis (G3/4: 7,8 %); Diarré (G3/4: 6,2 %); Opkastning (G3/4: 5 %); Konstipation		
Hud og subkutane væv	Aloopi; Neglesygdomme (alvorlig 0,4 %); Hudreaktioner (ikke alvorlig)		
Knogler, led, muskler og bindevæv		Myalgi	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Asteni (alvorlig: 8,1 %); Væskeretention (alvorlig 1,2 %); Smerter	Reaktioner på infusionsstedet	
Undersøgelser		G3/4 Forhøjet bilirubin i blodet (< 2,5 %); G3/4 Forhøjet alkalisk fosfatase i blodet <td>G3/4 ASAT forhøjet<br %);<br="" (&lt;="" 1=""/>G3/4 ALAT forhøjet<br %)<="" (&lt;="" 1="" td=""/></td>	G3/4 ASAT forhøjet G3/4 ALAT forhøjet 

Tabel over bivirkninger ved behandling af små-cellet lungekræft med DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> i kombination med cisplatin:

<b>MedDRA Systemorganklasser</b>	<b>Meget almindelige bivirkninger</b>	<b>Almindelige bivirkninger</b>	<b>Ikke almindelige bivirkninger</b>
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektioner (G3/4: 5,7 %)		
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G4: 51,5 %); Anæmi (G3/4: 6,9 %); Trombocytopeni (G4:0,5 %)	Febril neutropeni	
Immunsystemet	Overfølsomhed (G3/4: 2,5 %)		
Metabolisme og ernæring	Anoreksi		
Nervesystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3: 3,7 %);		

<b>MedDRA Systemorganklasser</b>	<b>Meget almindelige bivirkninger</b>	<b>Almindelige bivirkninger</b>	<b>Ikke almindelige bivirkninger</b>
	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 2 %)		
Hjerte		Arytmi (G3/4: 0,7 %)	Hjertesvigt
Vaskulære sygdomme		Hypotension (G3/4: 0,7 %)	
Mave-tarmkanalen	Kvalme (G3/4: 9,6 %); Opkastning (G3/4: 7,6 %); Diarré (G3/4: 6,4 %); Stomatitis (G3/4: 2 %)	Konstipation	
Hud og subkutane væv	Alopeci; Neglesygdomme (alvorlig 0,7 %); Hudreaktioner (G3/4: 0,2 %)		
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi (alvorlig 0,5 %)		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Asteni (alvorlig 9,9 %); Væskeretention (alvorlig 0,7 %); Feber (G3/4: 1,2 %)	Reaktioner på infusionsstedet; smerter	
Undersøgelser		G3/4 Forhøjet bilirubin i blodet (2,1 %); G3/4 ALAT forhøjet (1,3 %)	G3/4 ASAT forhøjet (0,5 %); G3/4 Forhøjet alkalisk fosfatase i blodet (0,3 %)

Tabel over bivirkninger ved behandling af brystkræft med DOCETAXEL KABI 100 mg/m<sup>2</sup> i kombination med trastuzumab:

<b>MedDRA Systemorganklasser</b>	<b>Meget almindelige bivirkninger</b>	<b>Almindelige bivirkninger</b>
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G3/4: 32 %); Febril neutropeni (inklusive neutropeni associeret med feber og brug af antibiotika) eller neutopenisk sepsis	
Metabolisme og ernæring	Anoreksi	
Psykiske forstyrrelser	Søvnsløshed	
Nervesystemet	Parästesi; hovedpine; dysgeusi; hypoästesi	
Øjne	Forhøjet lakrimation; konjunktivitis	
Hjerte		Hjertesvigt
Vaskulære sygdomme	Lymfødem	
Luftveje, thorax og mediastinum	Epistaxis; pharyngolaryngeal smerte; nasopharyngitis; dyspnø; hoste; næseflåd	

<b>MedDRA Systemorganklasser</b>	<b>Meget almindelige bivirkninger</b>	<b>Almindelige bivirkninger</b>
Mave-tarmkanalen	Kvalme; diarré; opkastning; konstipation; stomatitis; dyspepsi; mavesmerter	
Hud og subkutane væv	Aloopi; erythema; udslæt; neglesygdømme	
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi; artralgi; smerter i ekstremiteterne; knoglesmerter; rygsmærter	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Asteni; periferalt ødem; pyrexia; træthed; inflammation i slimhinderne; smerter; influenza-lignende symptomer; brystsmerter; kulderystelser	Letargi
Undersøgelser	Vægtforøgelse	

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger ved behandling af brystkræft med DOCETAXEL KABI 100 mg/m<sup>2</sup> i kombination med trastuzumab

Blod og lymfesystem:

Meget almindelig: Hæmatologisk toksicitet var forhøjet hos de patienter, som modtog trastuzumab og docetaxel, i forhold til de patienter som fik behandling med docetaxel alene (32 % grad 3/4 neutropeni *versus* 22 %, under anvendelse af NCI-CTC kriterierne). Bemærk, at dette sandsynligvis er underestimeret, da docetaxel alene ved en dosis på 100 mg/m<sup>2</sup> er kendt for at resultere i neutropeni hos 97 % af patienterne, 76 % grad 4, baseret på laveste blodtælling. Forekomsten af febril neutropeni/neutropenisk sepsis var også forhøjet hos de patienter, der fik behandling med Herceptin plus docetaxel (23 % *versus* 17 % for de patienter, der fik behandling med docetaxel alene).

Hjerte:

Symptomatisk hjertesvigt blev rapporteret hos 2,2 % af patienterne, som fik docetaxel plus trastuzumab i forhold til 0 % af de patienter, som fik docetaxel alene. I docetaxel - plus trastuzumab-armen, havde 64 % modtaget en tidlige behandling med antracyclin som adjuverende behandling sammenlignet med 55 % i docetaxel-armen alene.

Tabel over bivirkninger ved behandling af brystkræft med DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> i kombination med capecitabin:

<b>MedDRA Systemorganklasser</b>	<b>Meget almindelige bivirkninger</b>	<b>Almindelige bivirkninger</b>
Infektioner og parasitære sygdomme		Oral candidiasis (G3/4: < 1 %)
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G3/4: 63 %); Anæmi (G3/4: 10 %)	Trombocytopeni (G3/4: 3 %)
Metabolisme og ernæring	Anoreksi (G3/4: 1 %); Nedsat appetit	Dehydrering (G3/4: 2 %);
Nervesystemet	Dysgeusi (G3/4: < 1 %); Paraesthesia (G3/4: < 1 %)	Svimmelhed; Hovedpine (G3/4: < 1 %); Perifer neuropati
Øjne	Forhøjet lakrimation	
Luftveje, thorax og mediastinum	Pharyngolaryngeale smerter (G3/4: 2 %)	Dyspnø (G3/4: 1 %); Hoste (G3/4: < 1 %); Epistaxis (G3/4: < 1 %)
Mave-tarmkanalen	Stomatitis (G3/4: 18 %); Diarré (G3/4: 14 %); Kvalme (G3/4: 6 %); Opkastning (G3/4:	Øvre mavesmerter; Tør mund

<b>MedDRA Systemorganklasser</b>	<b>Meget almindelige bivirkninger</b>	<b>Almindelige bivirkninger</b>
	4 %); Konstipation (G3/4: 1 %); Mavesmerter (G3/4: 2 %); Dyspepsi	
Hud og subkutane væv	Hånd- og fodsyndrom (G3/4: 24 %) Aloopi (G3/4: 6 %); Neglesygdomme (G3/4: 2 %)	Dermatitis; Erythematøst udslæt (G3/4:< 1 %); Misfarvning af negle; Onycholysis (G3/4: 1 %)
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi (G3/4: 2 %); Artralgi (G3/4: 1 %)	Smerter i ekstremiteterne (G3/4: < 1 %); Rygsmærter (G3/4: 1 %);
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Asteni (G3/4: 3 %); Pyrexia (G3/4: 1 %); Træthed/svaghed (G3/4: 5 %); Perifert ødem (G3/4: 1 %);	Letargi; smerter
Undersøgelser		Vægtab; G3/4 Forhøjet bilirubin i blodet (9 %)

Tabel over bivirkninger ved behandling af metastatisk kastrationsresistent prostatakræft med  
DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> i kombination med prednison eller prednisolon

<b>MedDRA Systemorganklasser</b>	<b>Meget almindelige bivirkninger</b>	<b>Almindelige bivirkninger</b>
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektioner (G3/4: 3,3 %)	
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G3/4: 32 %); Anæmi (G3/4: 4,9 %)	Trombocytopeni; (G3/4: 0,6 %); Febril neutropeni
Immunsystemet		Overfølsomhed (G3/4: 0,6 %)
Metabolisme og ernæring	Anoreksi (G3/4: 0,6 %)	
Nervesystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 1,2 %); Dysgeusi (G3/4: 0 %)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0 %)
Øjne		Forhøjet lakrimation (G3/4: 0,6 %)
Hjerte		Nedsat venstre ventrikelfunktion (G3/4: 0,3 %)
Luftveje, thorax og mediastinum		Epistaxis (G3/4: 0 %); Dyspnø (G3/4: 0,6 %); Hoste (G3/4: 0 %)
Mave-tarmkanalen	Kvalme (G3/4: 2,4 %); Diarré (G3/4: 1,2 %); Stomatitis/Pharyngitis (G3/4: 0,9 %); Opkastning (G3/4: 1,2 %)	
Hud og subkutane væv	Aloopi; Neglesygdomme (ikke alvorlig)	Eksfoliativt udslæt (G3/4: 0,3 %)
Knogler, led, muskler og bindevæv		Artralgi (G3/4: 0,3 %); Myalgi (G3/4: 0,3 %)

<b>MedDRA Systemorganklasser</b>	<b>Meget almindelige bivirkninger</b>	<b>Almindelige bivirkninger</b>
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed (G3/4: 3,9 %); Væskeretention (alvorlig: 0,6 %)	

Tabel over bivirkninger i højrisiko lokalt avanceret eller metastatisk hormonfølsom prostatakræft med DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> i kombination med prednison eller prednisolon og androgen deprivationsbehandling (STAMPEDE studie).

<b>Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen</b>	<b>Meget almindelige bivirkninger</b>	<b>Almindelige bivirkninger</b>
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G3-4: 12 %); Anæmi Febril neutropeni (G3-4: 15%)	
Immunsystemet		Overfølsomhed (G3-4: 1%)
Det endokrine system		Diabetes (G3-4: 1%)
Metabolisme og ernæring		Anoreksi
Psykiske forstyrrelser	Insomni (G3: 1%)	
Nervesystemet	Perifer sensorisk neuropati ( $\geq G3$ : 2%) Hovedpine	Svimmelhed
Øjne		Sløret syn
Hjerte		Hypotension (G3: 0%)
Luftveje, thorax og mediastinum	Dyspnø (G3: 1%) Hoste (G3: 0%) Infektioner i de øvre luftveje (G3: 1%)	Pharyngitis (G3: 0%)
Mave-tarmkanalen	Diarré (G3: 3%) Stomatitis (G3: 0%) Forstoppelse (G3: 0%) Kvalme (G3: 1%) Dyspepsi Abdominalsmærter (G3: 0%) Flatulens	Opkast (G3: 1%)
Hud og subkutane væv	Alopeci (G3: 3%) Negleforandringer (G3: 1%)	Udslæt
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Letargi (G3-4: 2%) Influenzalignende symptomer (G3: 0%) Asteni (G3: 0%) Væskeretention	Feber (G3: 1%) Oral candidiasis Hypokalcæmi (G3: 0%) Hypofosfatæmi (G3-4: 1%) Hypokaliæmi (G3: 0%)

<sup>a</sup> fra GETUG AFU15 studiet

Tabel over bivirkninger ved adjuverende behandling med DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> i kombination med doxorubicin og cyclophosphamid hos patienter med lymfeknude-positiv (TAX 316) og lymfeknudenegativ (GEICAM 9805) brystkræft – pooled data:

<b>MedDRA Systemorganklasser</b>	<b>Meget almindelige bivirkninger</b>	<b>Almindelige bivirkninger</b>	<b>Ikke almindelige bivirkninger</b>
Infektioner og	Infektioner (G3/4):		

<b>MedDRA Systemorganklasser</b>	<b>Meget almindelige bivirkninger</b>	<b>Almindelige bivirkninger</b>	<b>Ikke almindelige bivirkninger</b>
parasitære sygdomme	2,4 %); Neutropenisk infektion (G3/4: 2,6%)		
Blod og lymfesystem	Anæmi (G3/4: 3 %); Neutropeni (G3/4: 59,2 %); Trombocytopeni (G3/4: 1,6 %); Febril neutropeni (G3/4: NA)		
Immunsystemet		Overfølsomhed (G3/4: 0,6 %)	
Metabolisme og ernæring	Anoreksi (G3/4: 1,5 %)		
Nervesystemet	Dysgeusi (G3/4: 0,6 %); Perifer sensorisk neuropati (G3/4: < 0,1 %)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0 %);	Synkope (G3/4: 0 %) Neurotoksicitet (G3/4: 0 %); Døsigthed (G3/4: 0 %)
Øjne	Konjunktivitis (G3/4: < 0,1 %)	Øget tåresekretion (G3/4: < 0,1 %);	
Hjerte		Arytmi (G3/4: 0,2 %);	
Vaskulære sygdomme	Hedeture (G3/4: 0,5%)	Hypotension (G3/4: 0 %); Flebitis (G3/4: 0 %)	Lymfødem (G3/4: 0 %)
Luftveje, thorax og mediastinum		Hoste (G3/4: 0 %)	
Mave-tarmkanalen	Kvalme (G3/4: 5,0 %) Stomatitis (G3/4: 6,0 %); Opkastning (G3/4: 4,2 %); Diarré (G3/4: 3,4 %); Obstipation (G3/4: 0,5 %)	Mavesmerter (G3/4: 0,4 %)	
Hud og subkutane væv	Alopeci (vedvarende < 3%); Hudsygdomme (G3/4: 0,6%); Neglesygdomme (G3/4: 0,4 %)		
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi (G3/4: 0,7 %); Artralgi (G3/4: 0,2 %)		
Det reproduktive system og mammae	Amenorré (G3/4: NA)		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Asteni (G3/4: 10,0 %); Feber (G3/4: NA); Perifert ødem (G3/4: 0,2 %)		
Undersøgelser		Vægtforøgelse (G3/4: 0%); Vægtab (G3/4: 0,2 %)	

**Beskrivelse af udvalgte bivirkninger ved adjuverende behandling med DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> i kombination med doxorubicin og cyclophosphamid hos patienter med lymfeknude-positiv (TAX 316) og lymfeknude-negativ (GEICAM 9805) brystkræft**

**Nervesystemet:**

I studiet TAX316 forekom perifer sensorisk neuropati i løbet af behandlingsperioden og fortsatte ind i opfølgningsperioden hos 84 patienter (11,3 %) i TAC-armen og hos 15 patienter (2 %) i FAC-armen. Ved afslutningen af opfølgningsperioden (median opfølgningstid på 8 år), blev det observeret, at perifer sensorisk neuropati fortsatte hos 10 patienter (1,3 %) i TAC-armen og hos 2 patienter (0,3 %) i FAC-armen. I studiet GEICAM 9805 forekom perifer sensorisk neuropati under behandlingen og fortsatte ind i opfølgningsperioden hos 10 patienter (1,9 %) i TAC-armen og hos 4 patienter (0,8 %) i FAC-armen. Ved afslutningen af opfølgningsperioden (median opfølgningstid på 10 år og 5 måneder) blev det observeret, at perifer sensorisk neuropati fortsatte hos 3 patienter (0,6 %) i TAC-armen og hos 1 patient (0,2 %) i FAC-armen.

**Hjerte:**

I studiet TAX 316 oplevede 26 patienter (3,5%) i TAC-armen og 17 patienter (2,3%) i FAC-armen kongestivt hjertesvigt. Alle patienter undtagen en patient i hver arm blev diagnosticeret med CHF mere end 30 dage efter behandlingsperioden. To patienter i TAC-armen og 4 patienter i FAC-armen døde af hjertesvigt.

I studiet GEICAM9805 udviklede 3 patienter (0,6%) i TAC-armen og 3 patienter (0,6%) i FAC-armen kongestivt hjertesvigt i opfølgningsperioden. Ved afslutningen af opfølgningsperioden (faktisk median opfølgningstid på 10 år og 5 måneder) havde ingen patienter CHF i TAC-armen og 1 patient i TAC-armen døde af dilateret kardiomyopati, og det blev observeret at CHF fortsatte hos 1 patient (0,2 %) i FAC-armen.

**Hud og subkutane væv:**

I studiet TAX 316 blev alopeci, der fortsatte ind i opfølgningsperioden efter endt kemoterapi, rapporteret hos 687 ud af 744 TAC-patienter (92,3 %) og 645 ud af 736 FAC-patienter (87,6 %).

Ved slutningen af opfølgningsperioden (faktisk median opfølgningstid var 8 år) blev alopeci fortsat observeret hos 29 TAC-patienter (3,9%) og 16 FAC-patienter (2,2%).

I studiet GEICAM 9805 fortsatte alopeci, som forekom i løbet af behandlingsperioden, ind i opfølgningsperioden og blev fortsat observeret hos 49 patienter (9,2%) i TAC-armen og hos 35 patienter (6,7%) i FAC-armen. Alopeci relateret til forsøgsmedicinen forekom eller forværredes i løbet af opfølgningsperioden hos 42 patienter (7,9%) i TAC-armen og hos 30 patienter (5,8%) i FAC-armen.

Ved afslutningen af opfølgningsperioden (median opfølgningstid på 10 år og 5 måneder) blev det observeret, at alopeci fortsatte hos 3 patienter (0,6 %) i TAC-armen og hos 1 patient (0,2 %) i FAC-armen.

**Det reproduktive system og mammae:**

I studiet TAX316 forekom amenorré i løbet af behandlingsperioden og fortsatte ind i opfølgningsperioden efter afsluttet kemoterapi og blev rapporteret hos 202 af 744 TAC patienter (27,2 %) og hos 125 af 736 FAC patienter (17,0 %). Det blev observeret, at amenorré fortsatte ved afslutningen af opfølgningsperioden (median opfølgningstid på 8 år) hos 121 af 744 TAC patienter (16,3 %) og hos 86 FAC patienter (11,7 %).

I studiet GEICAM9805 blev det observeret, at amenorré, som forekom i løbet af behandlingsperioden og fortsatte ind i opfølgningsperioden fortsat blev observeret hos 18 patienter (3,4 %) i TAC-armen og hos 5 patienter (1,0 %) i FAC-armen. Ved afslutningen af opfølgningsperioden (median opfølgningstid på 10 år og 5 måneder) blev det observeret, at amenorré fortsatte hos 7 patienter (1,3 %) i TAC-armen og hos 4 patienter (0,8 %) i FAC-armen.

**Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:**

I studiet TAX 316 forekom perifert ødem under behandlingsperioden og fortsatte ind i opfølgningsperioden efter afslutningen af kemoterapi. Det blev observeret hos 119 af 744 TAC patienter (16,0 %) og hos 23 af 736 FAC patienter (3,1 %). Ved afslutningen af opfølgningsperioden

(faktisk median opfølgningstid på 8 år) fortsatte perifert ødem hos 19 TAC patienter (2,6 %) og hos 4 FAC patienter (0,5 %).

I studiet TAX 316 forekom lymfødem i løbet af behandlingsperioden og fortsatte ind i opfølgningsperioden efter afsluttet kemoterapi og blev rapporteret hos 11 af 744 TAC patienter (1,5 %) og hos 1 af 736 FAC patienter (0,1 %). Ved afslutningen af opfølgningsperioden blev det observeret (median opfølgningstid på 8 år), at lymfødem fortsatte hos 6 TAC patienter (0,8 %) og hos 1 FAC patient.

I studiet TAX 316 forekom asteni i løbet af behandlingsperioden og fortsatte ind i opfølgningsperioden efter afsluttet kemoterapi og blev rapporteret hos 236 af 744 TAC patienter (31,7 %) og hos 180 af 736 FAC patienter (24,5 %). Ved afslutningen af opfølgningsperioden blev det observeret (median opfølgningstid på 8 år), at asteni fortsatte hos 29 TAC patienter (3,9 %) og hos 16 FAC patienter (2,2 %).

I studiet GEICAM 9805 blev det observeret, at perifert ødem, som forekom i løbet af behandlingsperiden, fortsatte ind i opfølgningsperioden hos 4 patienter (0,8 %) i TAC-armen og hos 2 patienter (0,4 %) i FAC-armen. Ved afslutningen af opfølgningsperioden (median opfølgningstid på 10 år og 5 måneder) havde ingen patienter (0 %) i TAC-armen perifert ødem og det blev observeret, at det fortsatte hos 1 patient (0,2 %) i FAC-armen.

Lymfødem, der forekom i behandlingsperioden, fortsatte i opfølgningsperioden hos 5 patienter (0,9 %) i TAC-armen og 2 patienter (0,4 %) i FAC-armen. I slutningen af opfølgningsperioden blev lymfødem observeret at være vedvarende hos 4 patienter (0,8 %) i TAC-armen og hos 1 patient (0,2 %) i FAC-armen. Asteni, som forekom i løbet af behandlingsperioden, fortsatte ind i opfølgningsperioden og blev fortsat observeret hos 12 patienter (2,3 %) i TAC-armen og hos 4 patienter (0,8 %) i FAC-armen. Ved afslutningen af opfølgningsperioden blev asteni observeret at være vedvarende hos 2 patienter (0,4 %) i TAC-armen og hos 2 patienter (0,4 %) i FAC-armen.

#### Akut leukæmi / myelodysplastisk syndrom

Efter 10 års opfølgning i TAX 316-studiet blev akut leukæmi rapporteret hos 3 ud af 744 TAC-patienter (0,4 %) og hos 1 ud af 736 FAC-patienter (0,1 %). En TAC patient (0,1 %) og 1 FAC patient (0,1 %) døde på grund af AML i løbet af opfølgningsperioden (median opfølgningstid på 8 år). Myelodysplastisk syndrom blev rapporteret hos 2 ud af 744 TAC-patienter (0,3 %) og hos 1 ud af 736 FAC-patienter (0,1 %).

Efter 10 års opfølgning i GEICAM 9805-studiet forekom akut leukæmi hos 1 ud af 532 (0,2%) patienter i TAC-armen i GEICAM 9805-studiet. Der blev ikke set nogen tilfælde hos patienter i FAC-armen. Myelodysplastisk syndrom blev ikke diagnosticeret i nogen af behandlingsgrupperne.

#### Neutropeniske komplikationer

Tabellen nedenfor viser, at hyppigheden af grad 4 neutropeni, febril neutropeni og neutropenisk infektion var lavere hos patienter, der fik G-CSF profylaktisk, efter det blev gjort obligatorisk i TAC-armen i GEICAM-studiet.

#### Neutropeniske komplikationer hos patienter, der får TAC med eller uden G-CSF-profylakse (GEICAM 9805)

	<b>Uden primær G-CSF- profylakse (n = 111) n (%)</b>	<b>Med primær G-CSF- profylakse (n = 421) n (%)</b>
Neutropeni (grad 4)	104 (93,7)	135 (32,1)
Febril neutropeni	28 (25,2)	23 (5,5)
Neutropenisk infektion	14 (12,6)	21(5,0)
Neutropenisk infektion (grad 3-4)	2 (1,8)	5 (1,2)

Tabel over bivirkninger ved behandling af gastrisk adenokarcinom med DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> i kombination med cisplatin og 5-fluoruracil:

MedDRA Systemorganklasser	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	Neutropenisk infektion; Infektion (G3/4: 11,7 %)	
Blod og lymfesystem	Anæmi (G3/4: 20,9 %); Neutropeni (G3/4: 83,2 %); Trombocytopeni (G3/4: 8,8 %); Febril neutropeni	
Immunsystemet	Overfølsomhed (G3/4: 1,7 %)	
Metabolisme og ernæring	Anoreksi (G3/4: 11,7 %)	
Nervesystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 8,7 %)	Svimmelhed (G3/4: 2,3 %); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 1,3 %)
Øjne		Forhøjet lakrimation (G3/4: 0 %)
Øre og labyrinth		Nedsat hørelse (G3/4: 0 %)
Hjerte		Arytmi (G3/4: 1,0 %)
Mave-tarmkanalen	Diarré (G3/4: 19,7 %); Kvalme (G3/4: 16 %); Stomatitis (G3/4: 23,7 %); Opkastning (G3/4: 14,3 %)	Konstipation (G3/4: 1,0 %); Gastrointestinale smerter (G3/4: 1,0 %); Oesophagitis/dysfagi/odynofagi (G3/4: 0,7 %)
Hud og subkutane væv	Alopeci (G3/4: 4,0 %)	Kløende udslæt (G3/4: 0,7 %); Neglesygdomme (G3/4: 0,7 %); Hudafskalning (G3/4: 0 %)
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Letargi (G3/4: 19,0 %); Feber (G3/4: 2,3 %); Væskeretention (alvorlig/livstruende: 1 %)	

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger ved behandling af gastrisk adenokarcinom med DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> i kombination med cisplatin og 5-fluorouracil

Blod og lymfesystem:

Febril neutropeni og neutropenisk infektion forekom hos henholdsvis 17,2 % og 13,5 % af patienterne, uanset anvendelse af G-CSF. G-CSF blev anvendt som sekundær profylakse hos 19,3 % af patienterne (10,7 % af cyklus). Febril neutropeni og neutropenisk infektion forekom henholdsvis hos 12,1 % og 3,4 % af patienterne, når patienterne modtog profylaktisk G-CSF, hos 15,6 % og 12,9 % af patienterne uden profylaktisk G-CSF (se punkt 4.2).

Tabel over bivirkninger ved behandling af hoved- og halskraeft med DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> i kombination med cisplatin og 5-fluoruracil:

- Induktionskemoterapi efterfulgt af strålebehandling (TAX 323)

MedDRA Systemorganklasser	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger	Ikke almindelige bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektion (G3/4: 6,3 %); Neutropenisk infektion		
Benigne, maligne og uspecifiserede tumorer		Kraftsmerter (G3/4: 0,6 %)	

<b>MedDRA Systemorganklasser</b>	<b>Meget almindelige bivirkninger</b>	<b>Almindelige bivirkninger</b>	<b>Ikke almindelige bivirkninger</b>
(inkl. cyster og polypper)			
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G3/4: 76,3 %); Anæmi (G3/4: 9,2 %); Trombocytopeni (G3/4: 5,2 %)	Febril neutropeni	
Immunsystemet		Overfølsomhed (ikke alvorlig)	
Metabolisme og ernæring	Anoreksi (G3/4: 0,6 %)		
Nervesystemet	Dysgeusi/parosmi Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 0,6 %)	Svimmelhed	
Øjne		Forhøjet lakrimation Konjunktivitis	
Øre og labyrinth		Nedsat hørelse	
Hjerte		Iskæmisk hjertesygdom (G3/4: 1,7 %)	Arytmii (G3/4: 0,6 %)
Vaskulære sygdomme		Venesygdomme (G3/4: 0,6 %)	
Mave-tarmkanalen	Kvalme (G3/4: 0,6 %); Stomatitis (G3/4: 4,0 %); Diarré (G3/4: 2,9 %); Opkastning (G3/4: 0,6 %)	Konstipation; Oesophagitis/dysfagi/ odynofagi (G3/4: 0,6 %); Gastrointestinale smerter; dyspepsi; Gastrointestinale blødninger (G3/4: 0,6 %)	
Hud og subkutane væv	Alopeci (G3/4: 10,9 %)	Kløende udslæt; Tør hud; Hudafskalning (G3/4: 0,6 %)	
Knogler, led, muskler og bindevæv		Myalgi (G3/4: 0,6 %)	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Letargi (G3/4: 3,4 %); Pyreksi (G3/4: 0,6 %); Væskeretention; Ødem		
Undersøgelser		Vægtstigning	

- Induktionskemoterapi efterfulgt af kemo- og stråleterapi (TAX 324)

<b>MedDRA Systemorganklasser</b>	<b>Meget almindelige bivirkninger</b>	<b>Almindelige bivirkninger</b>	<b>Ikke almindelige bivirkninger</b>
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektion (G3/4: 3,6 %)	Neutropenisk infektion	
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)		Kræftsmærter (G3/4: 1,2 %)	
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G3/4:		

<b>MedDRA Systemorganklasser</b>	<b>Meget almindelige bivirkninger</b>	<b>Almindelige bivirkninger</b>	<b>Ikke almindelige bivirkninger</b>
	83,5 %); Anæmi (G3/4: 12,4 %); Trombocytopeni (G3/4: 4,0 %); Febril neutropeni		
Immunsystemet			Overfølsomhed
Metabolisme og ernæring	Anoreksi (G3/4: 12,0 %)		
Nervesystemet	Dysgeusi/parosmi (G3/4: 0,4%); Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 1,2 %)	Svimmelhed (G3/4: 2,0 %); Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0,4 %)	
Øjne		Forhøjet lakrimation	Konjunktivitis
Øre og labyrinth	Nedsat hørelse (G3/4: 1,2 %)		
Hjerte		Arytmi (G3/4: 2,0 %)	Iskæmisk hjertesygdom
Vaskulære lidelser			Venesygdomme
Mave-tarmkanalen	Kvalme (G3/4: 13,9 %); Stomatitis (G3/4: 20,7 %); Opkastning (G3/4: 8,4 %) Diarré (G3/4: 6,8 %); Esophagitis/dysphagi/o dynophagi (G3/4: 12,0 %) Konstipation (G3/4: 0,4 %)	Dyspepsi (G3/4: 0,8 %) Gastrointestinal smerte (G3/4: 1,2 %) Gastrointestinal blødning (G3/4: 0,4 %)	
Hud og subkutane væv	Aloopi (G3/4: 4,0 %) Kløende udslæt	Tør hud; Afskalning	
Knogler, led, muskler og bindevæv		Myalgi (G3/4: 0,4 %)	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Letargi (G3/4: 4,0 %); Feber (G3/4: 3,6%) Væskeretention G3/4: 1,2 %) Ødemer (G3/4: 1,2%)		
Undersøgelser	Vægtab		Vægtøgning

Erfaringer efter markedsføring:

Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper):

Anden primær malignitet (hyppighed ikke kendt), herunder non-Hodgkin lymfom, er blevet rapporteret, når docetaxel blev givet i kombination med andre anticancer behandlinger, der vides at være forbundet med anden primær malignitet. Akut myeloid leukæmi og myelodysplastisk syndrom er blevet rapporteret (hyppighed ikke almindelig) i pivotale kliniske studier med brystkræft med TAC-regime.

Blod og lymfesystem:

Der er rapporter om knoglemarvsdepression og andre hæmatologiske bivirkninger. Der er rapporteret om dissemineret intravaskulær koagulation (DIC), ofte i forbindelse med sepsis eller multiorgan-svigt.

Immunsystemet:

Der er rapporter om anafylaktisk shock, i nogle tilfælde letale.

Overfølsomhedsreaktioner (hyppighed ikke kendt) er rapporteret for docetaxel hos patienter, der tidligere har haft overfølsomhedsreaktioner overfor paclitaxel.

Nervesystemet:

Der er observeret sjældne tilfælde af kramper eller forbigående tab af bevidstheden under administration af docetaxel. Disse reaktioner er også set under infusion med lægemidlet.

Øjne:

Der er observeret meget sjældne tilfælde af forbigående synsforstyrrelser (glimt, lysglimt, pletter i synsfeltet) typisk forekommende under infusion med lægemidlet og i forbindelse med overfølsomhedsreaktioner. Disse var reversible ved ophør af behandlingen. Tilfælde af lakrimation med eller uden konjunktivitis, da der er sjældne rapporter om tilfælde af obstruktion af tårekanalerne, som resulterede i usædvanlig kraftigt tåreflød. Tilfælde af cystoidt makulaødem (CMO) er blevet rapporteret hos patienter behandlet med docetaxel.

Øre og labyrinth:

Der er rapporter om sjældne tilfælde af ototoksicitet, nedsat hørelse og/eller tab af hørelse.

Hjerte:

Sjældne tilfælde af myokardieinfarkt er rapporteret.

Ventrikulær arytmii inklusive ventrikulær takykardi (hyppighed ikke kendt), undertiden dødelig, er rapporteret hos patienter behandlet med docetaxel i kombinationsregimer, herunder doxorubicin, 5-fluorouracil og / eller cyclofosfamid.

Vaskulære sygdomme:

Venøse tromboemboliske tilfælde er sjældent rapporteret.

Luftveje, thorax og mediastinum:

Akut respiratorisk distress syndrom og tilfælde af interstitiel pneumoni/pneumonitis, interstitiel lungesygdom, lungefibrose og respirationssvigt, sommetider letale, er rapporteret sjældent. Der er rapporter om sjældne tilfælde af strålepneumonitis hos patienter, som samtidig fik strålebehandling.

Mave-tarmkanalen:

Der er rapporteret sjældne tilfælde af enterocolitis, herunder colitis, iskæmisk colitis og neutropenisk enterocolitis med en potentiel dødelig udgang (hyppighed ikke kendt).

Der er rapporter om sjælden forekomst af dehydrering som en konsekvens af gastrointestinale lidelser, herunder enterocolitis og gastrointestinal perforation.

Der er rapporter om sjældne tilfælde af ileus og intestinal obstruktion.

Lever og galdeveje:

Der er rapporteret om meget sjældne tilfælde af hepatitis, nogle gange letale, hovedsageligt hos patienter med præ-eksisterende leversygdomme.

Hud og subkutane væv:

Med docetaxel er der rapporteret tilfælde af kutan lupus erythematosus, bulløst udslæt såsom erythema multiforme og alvorlige kutane bivirkninger såsom Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og akut generaliseret eksantematøs pustulose. Ved behandling med docetaxel er der rapporteret om sklerodermi-lignende forandringer, som oftest forudgået af perifert lymfødem. Tilfælde af permanent alopeci (hyppighed ikke kendt) er rapporteret.

Nyre og urinveje

Nyreinsufficiens og nyresvigt er rapporteret. I ca. 20% af tilfældene var der ingen risikofaktorer for akut nyresvigt såsom samtidig behandling med nefrotoksiske lægemidler og gastrointestinale sygdomme.

#### Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:

Der er sjældne rapporter om radiation recall-fænomen.

Recall-reaktion på injektionsstedet (tilbagefald af hudreaktion på et sted med tidligere ekstravasation efter administration af docetaxel på et andet sted) er observeret på stedet for tidligere ekstravasation (hyppighed ikke kendt).

Væskeretention er ikke ledsaget af akutte episoder af oliguri eller hypotension. Dehydrering og pulmonar ødem er sjældent rapporteret.

#### Metabolisme og ernæring:

Tilfælde af elektrolytforsyrelser er rapporteret. Der er rapporteret tilfælde af hyponatriæmi, typisk forbundet med dehydrering, opkastning og pneumoni. Hypokaliæmi, hypomagnesiæmi og hypocalcæmi er observeret, sædvanligvis i forbindelse med lidelser i mave-tarmkanalen og især med diarré. Tumorlyse syndrom, der er potentielt dødelig, er rapporteret (hyppighed ikke kendt).

#### Sygdomme i bevægeapparatet

Myositis er rapporteret med docetaxel (hyppighed ikke kendt).

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V\\*](#).

## **4.9 Overdosering**

Der er få rapporter om overdosering. Der er ingen kendt antidot til overdosering med docetaxel. I tilfælde af en overdosis skal patienten indlægges på en specialafdeling og de vitale funktioner skal følges nøje. I tilfælde af en overdosis kan der forventes en forværring af bivirkninger. De forventede komplikationer ved overdosis vil være knoglemarvs suppression, perifer neurotoksicitet og mucositis. Patienter bør modtage terapeutisk G-CSF så snart som muligt efter overdosering er erkendt. Om nødvendigt bør man tage andre passende symptomatiske forholdsregler.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation : Antineoplastiske stoffer, plantealkaloider og andre naturprodukter, taxaner, ATC kode: L01CD 02

#### Virkningsmekanisme

Docetaxel er et antineoplastisk stof, som virker ved at facilitere polymerisering af tubulin til stabile mikrotubuli og hæmme depolymerisering af mikrotubuli til tubulin, hvilket medfører et udalt fald i koncentrationen af frit tubulin. Binding af docetaxel til mikrotubuli medfører ingen ændring i antallet af protofilamenter.

*In vitro*-studier har vist, at Docetaxel ødelægger det mikrotubulære netværk i celler, som er essentielle for mitosen og cellulære funktioner i interfasen.

#### Farmakodynamiske virkninger

Docetaxel fandtes *in vitro* at være cytotoxisisk over for forskellige murine og humane tumorcellelinjer samt over for humane tumorceller fra frisk udtaget væv i klonogene assays. Docetaxel opnår høje intracellulære koncentrationer og forbliver længe intracellulært. Docetaxel fandtes ydermere at være aktivt over for nogle, men ikke alle cellelinjer, der udviste overekspression af p-glycoprotein, hvis tilstedeværelse er bestemt af "multidrug resistance"-genet (MDR-genet). *In vivo* er docetaxels aktivitet uafhængig af behandlingsregimet og har eksperimentelt vist et bredt spektrum af antineoplastisk aktivitet over for murine og transplanterede humane tumorer.

### Klinisk effekt og sikkerhed

#### Brystkræft

##### *DOCETAXEL KABI i kombination med doxorubicin og cyclophosphamid: Adjuverende behandling*

###### Patienter med operabel, lymfeknude-positiv brystkræft (TAX 316)

Data fra et multicenter åbent randomiseret studium støtter anvendelsen af den adjuverende behandling til patienter med operabel lymfeknude-positiv brystkræft og KPS  $\geq 80\%$  i alderen mellem 18 og 70 år. Efter stratificering i henhold til antallet af positive lymfeknuder (1-3, 4+), blev 1491 patienter randomiseret til enten at få enten docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> administreret en time efter doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> og cyclophosphamid 500 mg/m<sup>2</sup> (TAC-arm), eller doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup>, fulgt af fluoruracil 500 mg/m<sup>2</sup> og cyclophosphamid 500 mg/m<sup>2</sup> (FAC-arm). Begge regimer blev administreret en gang hver 3. uge i 6 perioder. Docetaxel blev administreret som en 1-times infusion. Alle andre lægemidler blev givet som intravenøs bolus på dag 1. G-CSF blev administreret som sekundær profylakse til patienter, som fik kompliceret neutropeni (febril neutropeni, forlænget neutropen eller infektion). Patienter på TAC-armen fik antibiotisk profylakse med ciprofloxacin 500 mg oralt 2 gange daglig i 10 dage, startende på dag 5 af hver periode, eller lignende. Efter den sidste cyklus af kemoterapi, fik patienter i begge arme, der havde positive østrogener- og/eller progesteron-receptorer tamoxifen 20 mg daglig i op til 5 år. Adjuverende stråleterapi blev givet i henhold til eksisterende vejledninger på de deltagende centre og blev givet til 69 % af patienterne, som fik TAC, og 72 % af patienterne som fik FAC. Der blev udført to interim-analyser og en endelig analyse. Den første interim-analyse var planlagt til 3 år efter dato, hvor halvdelen af tilmeldingerne til studiet var nået. Den anden interim-analyse blev udført efter optagelse af i alt 400 sygdoms-fri overlevelser (DFS), hvilket førte til en median opfølgningstid på 55 måneder. Den endelige analyse blev udført, da alle patienter havde nået deres 10 års opfølgningsbesøg (medmindre de havde DFS eller udgik tidligere fra opfølgning). DFS var det primære effektdepunkt, og total overlevelse (OS) var det sekundære effektdepunkt.

Der blev udført en endelig analyse med en aktuel median opfølgning på 96 måneder. Der blev vist signifikant længere sygdoms-fri overlevelse i TAC-armen end FAC-armen. Forekomsten af tilbagefald ved 10 år var reduceret hos de patienter, som fik TAC, sammenlignet med dem, som fik FAC (henholdsvis 39 % *versus* 45 %). Det betyder en absolut risikoreduktion på 6 % ( $p = 0,0043$ ). Total overlevelse ved 10 år var også signifikant forøget med TAC i forhold til FAC (henholdsvis 76 % *versus* 69 %). Det betyder en absolut risikoreduktion for død på 7 % ( $p = 0,002$ ). Da fordelene hos patienter med 4+lymfeknuder ikke var statistisk signifikant for DFS og OS, blev den positive benefit/risk fordeling for TAC hos patienter med 4+lymfeknuder ikke helt demonstreret ved den endelige analyse.

Overordnet demonstrerer resultaterne fra studierne en positiv benefit/risiko-fordeling for TAC sammenlignet med FAC.

Fordelingen af TAC-behandlede patienter ifølge allerede definerede større prognostiske faktorer blev analyseret:

Patient fordeling	Antal patienter	Sygdoms-fri overlevelse			Total overlevelse		
		Hazard ratio*	95 % CI	P =	Hazard ratio*	95 % CI	P =
Antal							

Patient fordeling	Antal patienter	Sygdoms-fri overlevelse			Total overlevelse		
		Hazard ratio*	95 % CI	P =	Hazard ratio*	95 % CI	p =
positive lymfeknu- der							
I alt	745	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-,90	0,0020
1-3	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-,82	0,0008
4+	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67-,12	0,2746

\* En Hazard ratio på mindre end 1 indikerer, at TAC kan associeres med længere sygdoms-fri overlevelse og længere total overlevelse sammenlignet med FAC.

#### Patienter med operabel, lymfeknude-negativ brystkræft, egnet til behandling med kemoterapi (GEICAM 9805)

Data fra et multicenter, åbent, randomiseret studium støtter anvendelsen af DOCETAXEL KABI som adjuverende behandling til patienter med operabel, lymfeknude-negativ brystkræft, der er egnede til kemoterapibehandling. 1.060 patienter blev randomiseret til at få enten DOCETAXEL KABI 75 mg/m<sup>2</sup> administreret 1 time efter doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> og cyclophosphamid 500 mg/m<sup>2</sup> (539 patienter i TAC-armen) eller doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> efterfulgt af fluoruracil 500 mg/m<sup>2</sup> og cyclophosphamid 500 mg/m<sup>2</sup> (521 patienter i FAC-armen) som adjuverende behandling.

Patienterne havde operabel, lymfeknude-negativ brystkræft med høj risiko for tilbagefaldf ifølge 1998 St. Gallen-kriterierne (tumorstørrelse > 2 cm og/eller negative østrogenreceptorer (ER) og progesteronreceptorer (PR) og/eller høj histologisk/nukleær grad (grad 2 til 3) og/eller alder < 35 år). Begge regimer blev administreret en gang hver 3. uge i 6 cykler. DOCETAXEL KABI blev administreret som infusion over 1 time, alle andre lægemidler blev givet intravenøst på dag 1 hver 3. uge. Primær G-CSF-profilakse blev gjort obligatorisk i TAC-armen, efter 230 patienter var blevet randomiseret. Hyppigheden af grad 4 neutropeni, febril neutropeni og neutropenisk infektion blev reduceret hos patienter der fik primær G- CSF-profilakse (se pkt. 4.8). I begge arme fik patienter med ER + og/eller PR+ tumorer 20 mg tamoxifen en gang daglig i op til 5 år efter den sidste kemoterapicyklus. Adjuverende strålebehandling blev administreret i henhold til guidelines på de deltagende behandlingssteder og blev givet til 57,3 % af de patienter, der fik TAC, og til 51,2 % af de patienter, der fik FAC.

En primær analyse og en opdateret analyse blev udført. Den primære analyse blev udført, da alle patienter havde en opfølgningstid på mere end 5 år (median opfølgningstid var 77 måneder). Den opdaterede analyse blev udført, da alle patienter havde nået deres 10-års (median opfølgningstid var 10 år og 5 måneder) opfølgningsbesøg (medmindre de havde DFS eller tidligere var udgået fra opfølgning). DFS var det primære effekt-endepunkt, og total overlevelse (OS) var det sekundære effekt-endepunkt.

Ved den mediane opfølgningsperiode på 77 måneder blev der vist signifikant længere sygdoms-fri overlevelse (DFS) i TAC-armen sammenlignet med FAC-armen. TAC-behandlede patienter havde 32 % lavere risiko for tilbagefaldf sammenlignet med de patienter, der blev behandlet med FAC (*hazard ratio* = 0,68; 95 % CI (0,49-0,93); p = 0,01). Ved den mediane opfølgningsperiode på 10 år og 5 måneder havde TAC-behandlede patienter 16,5 % lavere risiko for tilbagefaldf sammenlignet med de patienter, der blev behandlet med FAC (*hazard ratio* = 0,84; 95 % CI (0,65-1,08); p = 0,1646). Data for DFS var ikke statistisk signifikante, men blev alligevel forbundet med en positiv tendens til fordel for TAC.

Ved den mediane opfølgningsperiode på 77 måneder var den totale overlevelse (OS) længere i TAC-armen, hvor TAC-behandlede patienter havde 24 % lavere risiko for død sammenlignet med FAC-behandlede patienter (*hazard ratio* = 0,76; 95 % CI (0,46-1,26; p=0,29). Dog var fordelingen af OS ikke signifikant forskellig i de to grupper.

Ved den mediane opfølgningsperiode på 10 år og 5 måneder havde TAC-behandlede patienter en 9 % lavere risiko for død sammenlignet med FAC-behandlede patienter (*hazard ratio* = 0,91; 95 % CI (0,63-1,32)). Overlevelsprocenten var 93,7 % i TAC-armen og 91,4 % i FAC-armen ved tidspunktet for 8-års opfølgning, og 91,3 % i TAC-armen og 89 % i FAC-armen ved tidspunktet for 10-års opfølgning.

Det positive benefit-risk forhold for TAC sammenlignet med FAC forblev uændret.

Undergrupper af TAC-behandlede patienter efter prospektivt definerede betydningsfulde prognostiske faktorer blev analyseret i den primære analyse (ved median opfølgningsperiode på 77 måneder) (se tabel nedenfor):

Undergruppeanalyser – adjuverende behandling hos patienter med lymfeknude-negativ brystkræft (intent-to-treat analyse)

Undergruppe	Antal patienter i TAC-gruppen	Sygdoms-fri overlevelse	
		Hazard ratio*	95% CI
<b>Samlet</b>	539	0,68	0,49-0,93
<b>Alderskategori 1</b>			
<50 år	260	0,67	0,43-1,05
≥50 år	279	0,67	0,43-1,05
<b>Alderskategori 2</b>			
<35 år	42	0,31	0,11-0,89
≥35 år	497	0,73	0,52-1,01
<b>Hormonel receptorstatus</b>			
Negativ	195	0,7	0,45-1,1
Positiv	344	0,62	0,4-0,97
<b>Tumorstørrelse</b>			
≤2 cm	285	0,69	0,43-1,1
>2 cm	254	0,68	0,45-1,04
<b>Histologisk grad</b>			
Grad 1 (inklusiv grader, der ikke er fastsat)	64	0,79	0,24-2,6
Grad 2	216	0,77	0,46-1,3
Grad 3	259	0,59	0,39-0,9
<b>Menopausal status</b>			
Præ-menopausal	285	0,64	0,40-1
Post-menopausal	254	0,72	0,47-1,12

\* Hazard ratio (TAC/FAC) på mindre end 1 indikerer, at der er en sammenhæng mellem TAC og en længere sygdoms-fri overlevelse, sammenlignet med FAC.

Der blev udført eksplorativ undergruppeanalyse af sygdoms-fri overlevelse for patienter, der opfylder kriterierne for kemoterapi ifølge 2009 St. Gallen-kriterierne – (ITT population). Resultaterne er anført nedenfor.

	TAC (n=539)	FAC (n=521)	Hazard ratio (TAC/FAC) (95% CI)	p-værdi
Undergruppe				
Opfylder relativ indikation for kemoterapi <sup>a</sup>				

	<b>TAC</b>	<b>FAC</b>	<b>Hazard ratio (TAC/FAC)</b>	
<b>Undergruppe</b>	(n=539)	(n=521)	(95% CI)	<b>p-værdi</b>
Nej	18/214 (8,4%)	26/227 (11,5%)	0,796 (0,434-1,459)	0,4593
Ja	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0,606 (0,42-0,877)	0,0072

TAC = docetaxel, doxorubicin og cyclophosphamid

FAC = 5-fluoruracil, doxorubicin and cyclophosphamid

CI = Konfidensinterval; ER = østrogenreceptor

PR = progesteronreceptor

<sup>a</sup> ER/PR-negativ eller grad 3 eller tumorstørrelse >5 cm

Den estimerede hazard ratio blev udregnet ved hjælp af Cox proportional hazard-model med behandlingsgruppen som faktor.

#### *DOCETAXEL KABI som enkeltstof*

Der er udført to randomiserede, sammenlignende fase III-studier med docetaxel doseret hver 3. uge i den anbefalede dosis på 100 mg/m<sup>2</sup> til patienter med metastatisk brystkræft. Der indgik henholdsvis 326 patienter, som tidligere havde fået behandling med alkylerende stoffer uden effekt, og 392 patienter, som tidligere havde fået behandling med anthracyclin uden effekt.

Hos de patienter, der tidligere havde fået behandling med alkylerende stoffer uden effekt, blev docetaxel sammenlignet med doxorubicin (75 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uge). Uden at påvirke overlevelsesiden (docetaxel 15 måneder mod doxorubicin 14 måneder, p = 0,38) eller tiden til progression (docetaxel 27 uger mod doxorubicin 23 uger, p = 0,54), øgede docetaxel responsraten (52 % mod 37 %, p = 0,01) og gav hurtigere respons (12 uger mod 23 uger, p = 0,007).

3 patienter (2 %), der fik docetaxel, ophørte med behandlingen grundet væskeretention, hvorimod 15 patienter (9 %), der fik doxorubicin, stoppede behandlingen grundet hjertetoksicitet (3 tilfælde af letal hjerteinsufficiens).

Hos de patienter, der tidligere havde fået behandling med anthracyclin uden effekt, blev docetaxel sammenlignet med kombinationsbehandling med mitomycin C og vinblastine (12 mg/m<sup>2</sup> hver 6. uge og 6 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uge). Docetaxel øgede responsraten (33 % mod 12 %, p < 0,0001), forlængede tiden til progression (19 uger mod 11 uger, p = 0,0004), samt forlængede overlevelsen (11 måneder mod 9 måneder, p = 0,01).

I de 2 her nævnte fase III-studier viste docetaxel den samme sikkerhedsprofil som tidligere blev sat i fase II-studierne (se pkt. 4.8).

Et åbent multicenter randomiseret fase III-studie blev udført for at sammenligne docetaxel monoterapi med paclitaxel i behandlingen af fremskreden brystkræft hos patienter, hvis tidligere behandling havde inkluderet et antracyklin. 449 patienter blev randomiseret til enten at modtage docetaxel monoterapi 100 mg/m<sup>2</sup> givet som 1 times infusion eller paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> givet som en infusion over 3 timer. Begge behandlingsmåder blev administreret hver 3. uge. Docetaxel forlængede median-tiden til progression (24,6 uger vs 15,6 uger; p < 0,01) og median-overlevelse (15,3 måneder vs 12,7 måneder; p = 0,03) uden at påvirke det primære endepunkt (32 % vs 25 %, p = 0,10), samlet respons rate (32 % vs 25 %, p = 0,10).

Flere grad 3/4 bivirkninger blev observeret for DOCETAXEL KABI monoterapi (55,4 %) sammenlignet med paclitaxel (23,0 %).

#### *DOCETAXEL KABI i kombination med doxorubicin*

Et stort randomiseret fase III-studie, med 429 tidligere ubehandlede patienter med metastatisk sygdom, er blevet udført med doxorubicin ( $50 \text{ mg/m}^2$ ) i kombination med docetaxel ( $75 \text{ mg}/^2$ ) (AT arm) *versus* doxorubicin ( $60 \text{ mg/m}^2$ ) i kombination med cyclophosphamid ( $600 \text{ mg/m}^2$ ) (AC arm). Begge regimer blev indgivet på dag 1 hver 3. uge.

- Tiden til progression (TTP) var signifikant længere i AT-armen i forhold til AC-armen,  $p = 0,0138$ . TTP-medianen var 37,3 uger (95 %CI: 33,4 – 42,1) i AT-armen og 31,9 uger (95 %CI: 27,4 – 36,0) i AC-armen.
- Den totale responshyppighed var signifikant højere i AT-armen i forhold til AC-armen,  $p = 0,009$ . Total responshyppighed var 59,3 % (95 %CI : 52,8 – 65,9) I AT armen i forhold til 46,5 % (95 %CI : 39,8 – 53,2) i AC armen.

I dette studie viste AT-armen en hyppigere forekomst af alvorlig neutropeni (90 % *versus* 68,6 %), febril neutropeni (33,3 % *versus* 10 %), infektion (8 % *versus* 2,4 %), diarré (7,5 % *versus* 1,4 %), asteni (8,5 % *versus* 2,4 %) og smerter ((2,4 % *versus* 0 %) end AC-armen. På den anden side viste AC-armen en hyppigere forekomst af alvorlig anæmi (15,8 % *versus* 8,5 %) end AT-armen og tillige en hyppigere forekomst af alvorlig hjertetoksicitet: Hjerteinsufficiens (3,8 % *versus* 2,8 %), total LVEF-nedsættelse  $\geq 20\%$  (13,1 % *versus* 6,1 %), total LVEF-nedsættelse  $\geq 30\%$  (6,2 % *versus* 1,1 %). Toksisk død forekom hos 1 patient i AT-armen (hjerteinsufficiens) og i 4 patienter i AC-armen (1 på grund af septisk shock og 3 på grund af hjerteinsufficiens). I begge arme var livskvaliteten målt via et EORTC-spørgeskema sammenlignelig og stabil under behandling og opfølgning.

#### *DOCETAXEL KABI i kombination med trastuzumab*

Docetaxel i kombination med trastuzumab blev undersøgt til behandling af patienter med metastatisk brystkræft, hvis tumorer var HER2-positive, og som ikke tidligere havde fået kemoterapi for metastatisk sygdom. 186 patienter blev randomiseret til at få docetaxel ( $100 \text{ mg/m}^2$ ) med eller uden trastuzumab. 60 % af patienter fik først anthracyclinbaseret adjuverende kemoterapi. docetaxel + trastuzumab var effektivt til patienterne, uanset om de havde fået adjuverende anthracyclin eller ikke. Den primære testmetode, som blev anvendt til at bestemme HER2-positivitet i dette pivotal-studie var immunohistokemi (IHC). En mindre del af patienterne blev testet ved hjælp af fluorescence in situ hybridization (FISH). I dette studium havde 87 % af patienterne sygdom, som var IHC 3+, og 95 % af de inkluderede patienter havde sygdom, som var IHC3+ og/eller patienterne var FISH positive. Resultaterne af effekten er opsummeret i den følgende tabel:

Parameter	Docetaxel plus trastuzumab <sup>1</sup> <b>n = 92</b>	Docetaxel <sup>1</sup> <b>n = 94</b>
Response rate (95 %CI)	61 % (50-71)	34 % (25-45)
Gennemsnitlig varighed af respons (måneder) (95 %CI)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
Gennemsnitlig TTP (måneder) (95 %CI)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Gennemsnitlig overlevelse (måneder) (95% CI)	30,5 <sup>2</sup> (26,8-ne)	22,1 <sup>1</sup> (17,6-28,9)

TTP = tid til progression. ”ne” indikerer at dette ikke kunne estimeres eller ikke blev nået.

<sup>1</sup>Fuldt analysesæt (intent to treat)

<sup>2</sup>Estimeret median overlevelse.

#### *DOCETAXEL KABI i kombination med capecitabin*

Data fra et randomiseret, kontrolleret, klinisk fase 3-multicenterstudie understøtter anvendelsen af capecitabin i kombination med docetaxel til behandling af patienter med lokal fremskreden eller metastatisk brystkræft hos hvem cytotoksisk kemoterapi med et anthracyklin, har været uden effekt. I dette kliniske studium randomiseredes 255 patienter til behandling med docetaxel ( $75 \text{ mg/m}^2$  som

en 1-times intravenøs infusion hver 3. uge) og capecitabin ( $1250 \text{ mg/m}^2$  to gange daglig i 2 uger efterfulgt af en uges pause). 256 patienter blev randomiseret til behandling med docetaxel alene ( $100 \text{ mg/m}^2$  som 1 times intravøs infusion hver 3. uge). Overlevelsen var bedre i kombinationsarmen med docetaxel + capecitabin ( $p = 0,0126$ ). Den mediane overlevelse var 442 dage (docetaxel + capecitabin) vs. 352 dage (docetaxel alene). De objektive responsrater i den randomiserede population (investigators vurdering) var 41,6 % (docetaxel+capecitabin) vs. 29,7 % (docetaxel alene);  $p = 0,0058$ . Tid indtil progressiv sygdom var længere i kombinationsarmen med Xeloda + docetaxel ( $p < 0,0001$ ). Den mediane tid indtil progression var 186 dage (docetaxel+capecitabin) vs. 128 dage (docetaxel alene).

#### Ikke-småcellet lungekræft.

*Patienter, der tidligere har fået behandling med kemoterapi med eller uden strålebehandling.*

I et fase III-studie med tidligere behandlede patienter var tid til progression (12,3 uger vs. 7 uger) og den samlede overlevelse signifikant længere for docetaxel ved doseringen  $75 \text{ mg/m}^2$  end for bedste palliative behandling. Den 1-årige overlevelsrate var signifikant længere med docetaxel (40 %) end for bedste palliative behandling (16 %).

Der var mindre brug af smertestillende morfika ( $p < 0,01$ ), smertestillende ikke-morfika ( $p < 0,01$ ), anden ikke-sygdomsrelateret medicin ( $p = 0,06$ ) og strålebehandling ( $p < 0,01$ ) hos de patienter, der fik behandling med docetaxel ved doseringen  $75 \text{ mg/m}^2$  end hos patienterne, der fik bedste palliative behandling.

Den samlede overlevelsrate var 6,8 % i de evaluerbare patienter, og median-varigheden for respons var 26,1 uge.

#### *DOCETAXEL KABI i kombination med platinmidler hos patienter der ikke tidligere er behandlet med kemoterapi*

1218 patienter med inoperabel ikke-småcellet lungekræft stadium IIIB eller IV med KPS på 70 % eller mere og som ikke tidligere havde fået kemoterapi mod denne tilstand, blev i et fase III-studie randomiseret til enten docetaxel (T)  $75 \text{ mg/m}^2$  administreret som 1-times infusion umiddelbart efterfulgt af cisplatin (Cis)  $75 \text{ mg/m}^2$  administreret i løbet af 30-60 minutter hver 3. uge (TCis), docetaxel  $75 \text{ mg/m}^2$  som en 1-times infusion i kombination med carboplatin (AUC 6 mg/ml per min) administreret i løbet af 30-60 minutter hver 3. uge, vinorelbin (V)  $25 \text{ mg/m}^2$  administreret i løbet af 6 til 10 minutter på dag 1, 8, 15, 22 efterfulgt af cisplatin  $100 \text{ mg/m}^2$  administreret på dag 1 af cyklusser gentaget hver 4. uge (VCis).

Overlevelsdata, median progressionstid og responsrater for studiets to arme er illustreret i nedenstående tabel:

	TCis n = 408	VCis n = 404	Statistisk analyse
Total overlevelse (Primær endepunkt)			
Median overlevelsstid (måneder)	11,3	10,1	Hazard ratio: 1,122 (97,2 %CI:0,937;1,342)*
1-års overlevelse (%)	46	41	Behandlingsforskel 5,4 % (95 %CI:-1,1;12,0)
2-års overlevelse (%)	21	14	Behandlingsforskel 6,2 % (95 %CI:0,2;12,3)
Gennemsnitlig tid til progression (uger)	22,0	23,0	Hazard ratio: 1,032 (95 %CI:0,876;1,216)
Total response rate (%)	31,6	24,5	Behandlingsforskel (95 %CI:0,7;13,5)

\*: rettet for multible sammenligninger og justeret for stratification faktorer (stadie af sygdommen og behandlingsregion), baseret på beregnet patientpopulation.

Sekundære endepunkter inkluderede forandring i smerter, global rating af livskvalitet med EuroQoL-5D, lungekræft-symptom skala, og forandringer i Karnofsky performance status. Resultater på disse endepunkter understøttede de primære endepunkter-resultater.

For docetaxel /Carboplatin-kombinationen kunne der hverken bevises ekvivalent eller non-inferior effekt sammenlignet med referencebehandling kombination VCis.

### Prostatakræft

#### Metastatisk kastrationsresistent prostatakræft

Sikkerheden og effekten af docetaxel i kombination med prednison eller prednisolon hos patienter med metastatisk kastrationsresistent prostatakræft blev undersøgt i et randomiseret multicenter fase III-studium (TAX327). I alt 1006 patienter med KPS  $\geq 60$  blev randomiseret i følgende behandlingsgrupper:

- Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uge i 10 behandlingsrunder.
- Docetaxel 30 mg/m<sup>2</sup> administreret ugentlig i de første 5 uger i en 6 ugers behandlingsrunde i 5 behandlingsrunder.
- Mitoxantrone 12 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uge i 10 behandlingsrunder.

Alle 3 behandlingsregimer blev administreret i kombination med prednison eller prednisolon 5 mg to gange daglig, kontinuerligt.

De patienter, der fik docetaxel hver 3. uge, viste signifikant længere total overlevelsese sammenlignet med dem, der fik mitoxantrone. Stigningen i overlevelse set i armen med ugentlig docetaxel var ikke statistisk signifikant sammenlignet med mitoxantron kontrol-armen. Effekt-endepunkt for docetaxel -armene *versus* kontrol-armen er vist i den følgende tabel:

Endepunkt	Docetaxel hver 3. uge	Docetaxel hver uge	Mitoxantrone Hver 3.uge
Antal patienter	335	334	337
Median overlevelsestid (måneder)	18,9 (17,0-21,2)	17,4 (15,7-19,0)	16,5 (14,4-18,6)
Hazard ratio	0,761	0,912	--
95 %CI	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
p-værdi <sup>†*</sup>	0,0094	0,3624	--
Antal patienter	291	282	300
PSA**- response rate (%)	45,4 (39,5-51,3)	47,9 (41,9-53,9)	31,7 (26,4-37,3)
95 %CI		< 0,0001	--
p-værdi*	0,0005		
Antal patienter	153	154	157
Smerte-response rate (%)	34,6 (27,1-42,7)	31,2 (24,0-39,1)	21,7 (15,5-28,9)
95 %CI		0,0107	--
p-værdi*	0,0798		
Antal patienter	141	134	137
Tumor-response rate (%)	12,1 (7,2-18,6)	8,2 (4,2-14,2)	6,6 (3,0-12,1)
95 %CI		0,1112	--
p-værdi*	0,5853		

<sup>†</sup>Stratificeret log rank test

\*Tærskel for statistisk signifikans = 0,0175

\*\*PSA: Prostata-Specific Antigen

Taget i betragtning af, at docetaxel givet hver uge gav en lidt bedre sikkehedsprofil end docetaxel administreret hver 3. uge, er det en mulighed, at nogle patienter kan have fordel af docetaxel administreret hver uge.

Ingen statistiske forskelle blev observeret mellem behandlingsgrupperne i Global-livskvalitet.

## Metastatisk hormonfølsom prostatakræft

### *STAMPEDE studie*

Sikkerheden og effekten af docetaxel administreret samtidig med standardpleje (androgen deprivationsbehandling) hos patienter med højrisiko lokalt avanceret eller metastatisk hormonfølsom prostatakræft, blev evalueret i et randomiseret multicenter, multiarm, multi-stage (MAMS) studie, med et gnidningsfrist fase II/III design (STAMPEDE- MRC PR08). I alt blev 1776 mandlige patienter tildelt behandlingsarmen af interesse:

- Standardpleje + docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>, administreret hver 3. uge i 6 perioder
- Standardpleje alene

Docetaxel behandlingen blev administreret i kombination med predison eller prednisolon 5 mg 2 gange dagligt kontinuerligt.

Blandt de 1776 randomiserede patienter, havde 1086 (61 %), metastatisk sygdom, 362 var randomiseret til docetaxel i kombination med standardpleje, 724 modtog standardpleje alene.

Hos disse metastatiske prostatakræft patienter, var medianen af den samlede overlevelse signifikant længere i den docetaxel behandlede gruppe i forhold til standardpleje alene gruppen. Den samlede median overlevelse var 19 måneder længere, med tilføjelse af docetaxel til standardplejen (HR = 0,76, 95 % CI = 0,62 -0,92 p=0,005).

Effekten af docetaxel-armen versus kontrol-armen hos metastatiske prostatakræft patienter er opsummeret i nedenstående tabel:

Effekten af docetaxel i kombination med prednison eller prednisolon og standardpleje til behandling af patienter med metastatisk hormonfølsom prostatakræft (STAMPEDE)

Endepunkt	Docetaxel+standardpleje	Standardpleje alene
Antallet af metastatiske prostatskræftpatienter	362	724
Median samlede overlevelse (måneder)	62	43
<b>95% CI</b>	51-73	40-48
Justeret hazard ratio	0,76	
95% CI	(0,62-0,92)	
p-værdi <sup>a</sup>	0,005	
Fejlfri overlevelse <sup>b</sup>		
Median (måneder)	20,4	12
95% CI	16,8-25,2	9,6-12
Justeret hazard ratio	0,66	
95% CI	(0,57-0,76)	
p-værdi <sup>a</sup>	< 0,001	

<sup>a</sup>p-værdien er beregnet ud fra likelihood ratio test og justeret for alle stratificeringsfaktorer (undertagen center og planlagt hormonbehandling) og stratificeret efter forsøgsperiode.

<sup>b</sup>Fejlfri overlevelse: tiden fra randomiseringen til første bevis for mindst et af: biokemisk svigt (defineret som en stigning i PSA på 50 % over inden-24-ugers nadir og over 4 ng/ml og bekræftet ved omtest eller behandling); progression enten lokalt, i lymfeknuder eller i fjerne metastaser, skeletrelateret begivenhed; eller død af prostatakræft.

### *CHAARTED studie*

Sikkerheden og effekten af docetaxel administreret i begyndelsen af androgen deprivationsbehandling hos patienter med metastatisk hormonfølsom prostatakræft blev evalueret i et randomiseret fase III multicenter studie (CHAARTED). I alt blev 790 mandlige patienter tildelt til de 2 behandlingsgrupper.

- androgen deprivationsbehandling + docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> i begyndelsen af androgen deprivationsbehandling, administreret hver 3. uge i 6 perioder
- androgen deprivationsbehandling alene

Den median samlede overlevelse var signifikant længere i den docetaxel behandlede gruppen i forhold til androgen deprivationsbehandlede gruppen, den samlede median overlevelse var 13,6 måneder længere, med tilføjelse af docetaxel til androgen deprivationsbehandling (hazard ratio (HR) = 0,61, 95 % konfidens interval (CI) = 0,47-0,8, p=0,0003).

Effekten af docetaxel-armen versus kontrol-armen er opsummeret i nedenstående tabel:

Effekten af docetaxel og androgen deprivationsbehandling i behandlingen af patienter med metastatisk hormonfølsom prostatakræft (CHAARTED)

Endepunkt	Docetaxel + androgen deprivationsbehandling	androgen deprivationsbehandling alene
Antal patienter	397	393
Samlet medial overlevelse (måneder)		
Alle patienter	57,6	44,0
<b>95% CI</b>	49,1-72,8	34,4-49,1
Justeret hazard ratio	0,61	--
95% CI	(0,47-0,80)	--
p-værdi <sup>a</sup>	0,0003	--
Progressionfri overlevelse		
Median (måneder)	19,8	11,6
95% CI	16,7-22,8	10,8-14,3
Justeret hazard ratio	0,60	--
95% CI	0,51-0,72	--
p-værdi*	P<0,0001	--
PSA respons** ved 6 måneder – N(%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p-værdi <sup>a*</sup>	<0,0001	--
PSA respons** ved 12 måneder – N(%)	110 (27,7)	66 (16,8)
p-værdi <sup>a*</sup>	<0,0001	--
Tid til kastrationsresistent prostatakræft <sup>b</sup>		
Median (måneder)	20,2	11,7
95% CI	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Justeret hazard ratio	0,61	--
95% CI	(0,51-0,72)	--
p-værdi <sup>a*</sup>	<0,0001	--
Tid til klinisk progression <sup>c</sup>		
Median (måneder)	33,0	19,8
95% CI	(27,3-41,2)	(17,9-22,8)
Justeret hazard ratio	0,61	--
95% CI	(0,50-0,75)	--
p-værdi <sup>a*</sup>	<0,0001	--

<sup>a</sup> Tid til hændelsesvariabler: stratificeret log-rank test.

Responseratio variabler: Fisher's Exact test

\* p-værdi for beskrivende formål

\*\*PSA response: Prostata-specifik antigen respons: PSA niveau <0,2 ng/ml målte to på hinanden følgende målinger med mindst 4 ugers mellemrum.

<sup>b</sup>Tid til kastrationsresistent prostatakræft = tiden fra randomisering til PSA progression eller clinisk progression (dvs. øget symptomatisk knoglemetastaser, progression pr. Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) kriterier, eller klinisk forværring grundet kræft pr. Investigator's opinion), alt efter hvad der forekom først.

<sup>c</sup>Tid til clinisk progression = tiden fra randomisering til klinisk progression (dvs. øget symptomatisk knoglemetastaser, progression ifølge (RECIST) kriterier, eller klinisk forværring grundet kræft pr. Investigator's opinion).

### Gastrisk adenokarcinom

En multicenter, åben, randomiseret undersøgelse har evalueret sikkerhed og effekt af docetaxel til behandling af patienter med metastatisk gastrisk adenokarcinom, inklusive adenokarcinom af den gastrooesophagele forbindelse. Patienterne havde ikke tidligere fået kemoterapi for metastatisk sygdom. 445 patienter med KPS > 70 blev behandlet med enten docetaxel (T) ( $75 \text{ mg/m}^2$  på dag 1) i kombination med cisplatin (C) ( $75 \text{ mg/m}^2$  på dag 1) og 5-fluoruracil (F) ( $750 \text{ mg/m}^2$  pr. dag i 5 dage) eller cisplatin ( $100 \text{ mg/m}^2$  på dag 1) og 5-fluoruracil ( $1000 \text{ mg/m}^2$  pr. dag i 5 dage). Behandlingscyklus var på 3 uger for TCF-armen og 4 uger for CF-armen. Median-antallet af cyklusser administreret pr. patient var 6 (med en range på 1-16) for TCF-armen sammenlignet med 4 (med en range på 1-12) for CF-armen. Progressionstid (TTP) var det primære endepunkt. Nedsættelsen af risikoen for progression var 32,1 % og blev associeret med en signifikant længere TTP ( $p = 0,0004$ ) til fordel for TCF-armen. Overlevelse i alt var også signifikant længere ( $p = 0,0201$ ) til fordel for TCF-armen med en nedsættelse af risikoen for død på 22,7 %. Effektresultater er vist i den følgende tabel:

#### Effekten af docetaxel ved behandling af patienter med gastrisk adenokarcinom

Endepunkt	TCF n = 221	CF n = 224
Median TTP (måneder) (95 %CI)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Hazard ratio (95 %CI)	1,473 (1,189-1,825)	
*p-værdi	0,0004	
Median overlevelse (måneder) (95 %CI)	9,2 (8,38-10,58)	8,6 (7,16-9,46)
2-års estimat (%)	18,4	8,8
Hazard ratio (95 %CI)	1,293 (1,041-1,606)	
*p-værdi	0,0201	
Responsrate i alt (CR+PR) (%)	36,7	25,4
p-værdi	0,0106	
Progressiv sygdom som bedste overlevelse respons (%)	16,7	25,9

\*Ustratificerede logrank test

Undergruppe-analyser på tværs af alder, køn og race favoriserede samstemmende TCF-armen sammenlignet med CF-armen.

En opfølgende analyse af overlevelse efter en median-tid på 41,6 måneder viste ikke længere signifikant forskel, selv om TCF-regimet altid gav bedre resultater. Fordelen ved TCF-regimet kontra CF-regimet var helt tydelig mellem 18 og 30 måneders opfølgning.

Som helhed viste livskvalitet (LK) og kliniske fordele resultater i overensstemmelse med fremgang til fordel for TCF-armen. De patienter, der blev behandles i TCF-armen, havde længere tid til 5 % definitiv forværring af den globale sundhedsstatus på QLQ-C30-spørgeskemaet ( $p = 0,0121$ ) og en længere tid til definitiv forværring af Karnofsky performance status ( $p = 0,0088$ ) sammenlignet med patienterne, som fik behandling med CF.

### Hoved- og halskræft

- Induktions kemoterapi efterfulgt af strålebehandling (TAX 323)

Sikkerheden og effekten af docetaxel i den indledende behandling af patienter med pladecellecarcinom i hovedet og halsen (SCCHN) blev evalueret i en fase III, multicenter, åben, randomiseret undersøgelse (TAX323). I denne undersøgelse blev 358 patienter med inoperabelt, lokalt fremskreden SCCHN og WHO funktionsstatus 0 eller 1, randomiseret i en af to behandlingsarme. Patienter i

docetaxel-armen fik docetaxel (T) 75 mg/m<sup>2</sup> efterfulgt af cisplatin (P) 75 mg/m<sup>2</sup> efterfulgt af 5-fluoruracil 750 mg/m<sup>2</sup> daglig som en kontinuerlig infusion i 5 dage. Dette regime blev administreret hver 3. uge i 4 cyklusser i tilfælde hvor der som mindstemål blev observeret mindre respons (> 25% reduktion i den bidimensionelt målte tumorstørrelse) efter 2 cyklusser. Ved slutningen af kemoterapi fik patienter, hvis sygdomstilstand ikke var forværet, strålebehandling i 7 uger med et interval på mindst 4 uger og maksimalt 7 uger, udført efter fastlagte retningslinier (TPF/RT) I komparator-armen af studiet fik patienterne cisplatin (P) 100 mg/m<sup>2</sup> efterfulgt af 5-fluoruracil (F) 1000 mg/m<sup>2</sup> (PF) daglig i 5 dage. Dette regime blev administreret hver 3. uge i 4 cyklusser hos patienter, hvor der som mindstemål efter 2 cyklusser blev observeret en mindre respons ( $\geq 25\%$  reduktion i den bidimensionalt målte tumor størrelse). Efter endt kemoterapi, med et minimum interval på 4 uger og et maksimum interval på 7 uger, blev de patienter, hvis sygdom ikke forværredes, strålebehandlet (RT) i 7 uger i henhold til de fastlagte retningslinier (PF/RT). Lokoregional behandling med stråling blev givet enten med en konventionel fraktion (1,8 Gy-2,0 Gy en gang daglig, 5 dage om ugen til en total dosis på 66 til 70 Gy), eller accelererede /hyperfraktionerede regimer af strålebehandling (to gange daglig, med et minimum interfraktion-interval på 6 timer, 5 dage pr. uge). I alt 70 Gy blev anbefalet til accelererede regimer og 74 Gy for hyperfraktionerede systemer. Kirurgisk resektion blev tilladt efter kemoterapi, før eller efter strålebehandling. Patienter fra TPF-armen blev behandlet med profylaktisk antibiotika med ciprofloxacin 500 mg oralt 2 gange daglig i 10 dage. Behandlingen begyndte på dag 5 i hver cyklus, eller tilsvarende. Det primære endepunkt i denne undersøgelse, progression-fri overlevelse (PFS), var signifikant længere i TPF-armen sammenlignet med PF-armen, p = 0,0042 (median PFS: 11,4 vs. 8,3 måneder respektivt) med en samlet median opfølgningstid på 33,7 måneder. Median overlevelse i alt var også signifikant længere til fordel for TPF-armen sammenlignet med PF-armen (median OS: 18,6 vs. 14,5 måneder respektivt) med en 28 % reduktion af risikoen for død, p = 0,0128. Effektresultaterne er vist i tabellen nedenfor:

Effekt af docetaxel i indledende behandling til patienter med inoperable, lokale fremskredne SCCHN (Hensigt at behandle-analyse)

ENDEPUNKT	Docetaxel+ Cis+5-FU <b>n = 177</b>	Cis+5-FU <b>n = 181</b>
Median progression fri overlevelse (måneder) (95 %CI)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Tilpasset hazard ratio (95 %CI)	0,70 (0,55-0,89)	
*p-værdi	0,0042	
Median overlevelse (måneder) (95 %CI)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Hazard ratio (95 %CI)	0,72 (0,56-0,93)	
**p-værdi	0,0128	
Bedste respons i alt til kemoterapi (%) (95 %CI)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
***p-værdi	0,006	
Bedste respons i alt til undersøgelsesbehandling [kemoterapi +/- strålebehandling] (%) (95 %CI)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
***p-værdi	0,006	
Median varighed af respons til kemoterapi ± strålebehandling (måneder) (95 %CI)	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
Hazard ratio (95 %CI)	0,72 (0,52-0,99)	
**p-værdi	0,0457	

Med en hazard ratio < 1 kan docetaxel + cisplatin+5-FU anvendes med fordel

\*Cox model (tilpasning til primær tumor, T og N kliniske stadier og PSWHO)

\*\*Logrank test  
\*\*\* Chi-square-test

### *Livskvalitetsparametre*

De patienter, der fik behandling med TPP udviklede signifikant mindre tilbagegang af deres globale sundhedsscore i forhold til patienter i behandling med PF ( $p = 0,01$ , under anvendelse af EORTC QLQ-C30-skalaen).

### *Kliniske fordelsparametre*

Statusskalaen for hoved- og hals underskalaer (PSS-HN) var designet til at måle sprogforståelse, evnen til at indtage føde offentligt samt en normal kost. Skalaen var signifikant til fordel for TPF i forhold til PF.

Median tid til første tilbagegang af WHO performance status var signifikant længere i TPF-armen end med PF. Smerteintensitet-scoren forbedredes under behandlingen i begge grupper, hvilket indikerer en god smertekontrol.

- Induktions kemoterapi efterfulgt af kemostråleterapi (TAX 324)

Sikkerheden og effekten af docetaxel i den indledende behandling af patienter med lokalt fremskredent pladecellecarcinom i hoved og hals (SCCHN) blev evalueret i et randomiseret, multicenter, open-label fase III studie (TAX 324). I dette studie blev 501 patienter med lokalt fremskredent SCCHN og en WHO funktionsstatus på 0 eller 1, randomiseret i en af to arme. Studiepopulationen bestod af patienter med teknisk uresekterbar sygdom, patienter med lav chance for kirurgisk helbredelse og patienter med bevarelse af organer som mål. Evaluering af effekt og

sikkerhed blev foretaget udelukkende ud fra kriterier om overlevelse. Succesrig organbevarelse indgik ikke formelt som succeskriterium. Patienter i docetaxel-armen fik docetaxel (T)  $75 \text{ mg/m}^2$  ved intravenøs infusion på dag 1, efterfulgt af cisplatin (P)  $100 \text{ mg/m}^2$  administreret som en 30 minutter til 3 timers intravenøs infusion, efterfulgt af kontinuerlig intravenøs infusion af 5-fluoruracil(F)  $1000 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$  fra dag 1 til dag 4. Disse cyklusser blev gentaget hver 3. uge i 3 cyklusser. Patienter uden forværret sygdom skulle ifølge protokollen modtage CRT (PF/CRT). Patienter i komparator-armen modtog cisplatin (P)  $100 \text{ mg/m}^2$  administreret som en 30 minutter til 3 timers intravenøs infusion på dag 1, efterfulgt af kontinuerlig intravenøs infusion af 5-fluoruracil(F)  $1000 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$  fra dag 1 til dag 5. Disse cyklusser blev gentaget hver 3. uge i 3 cyklusser. Alle patienter uden forværret sygdom skulle ifølge protokollen modtage CRT (PF/CRT).

Efter induktions-kemoterapi skulle patienter i begge behandlingsarme modtage 7 ugers CRT med et minimumsinterval på 3 uger, og ikke senere end 8 uger efter påbegyndelse af sidste cyklus (dag 22 til dag 56 af sidste cyklus). Under strålebehandlingsforløbet blev der givet carboplatin (AUC 1,5) ugentligt som en 1-times intravenøs infusion med et maksimum på 7 doser. Stråling blev udført med megavolt udstyr, med en daglig fraktionering (2 Gy pr. dag, 5 dage om ugen i 7 uger, dosis i alt 70-72 Gy). Kirurgisk indgreb på det primære sygdomssted og/eller hals kunne overvejes når som helst efter endt CRT. Alle patienter i studiets docetaxel-arm modtog profylaktisk antibiotika. Det primære endepunkt for effektivitet i dette studie, overlevelse i alt (OS), var signifikant længere (log-rank test,  $p=0,0058$ ) i det regime, der indeholdt docetaxel sammenlignet med PF (median OS: 70,6 mod 30,1 måneder, respektivt), med en 30 % nedsat risiko i mortalitet sammenlignet med PF (hazard ratio (HR) = 0,70; 95 % konfidensinterval (CI) = 0,54-0,90) med en samlet median opfølgningstid på 41,9 måneder. Det sekundære endepunkt, progressionsfri overlevelse, (PFS) viste 29 % nedsat risiko for forværring eller død og en 22 måneder forbedring i median PFS (35,5 måned for TPF og 13,1 måned for PF). Dette var også statistisk signifikant med en HR på 0,71; 95 % CI 0,56-0,90; log-rank test  $p =0,004$ . Effekten baseret på data fra studiet kan ses i nedenstående tabel.

Effekt af docetaxel i indledende behandling til patienter med lokale fremskredne SCCHN (Hensigt at behandle-analyse)

ENDEPUNKT	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Median overlevelse i alt (måneder) (95% CI)	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
Hazard ratio: (95% CI) *p-værdi	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Median progressionsfri overlevelse (måneder) (95% CI)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6-20,2)
Hazard ratio (95% CI) **p-værdi	0,71 (0,56-0,90) 0,004	
Bedste respons i alt på kemoterapi (%) (95% CI) ***p-værdi	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
Bedste respons i alt på undersøgelsesbehandling [kemoterapi +/- strålebehandling] (%) (95 %CI) ***p-værdi	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
		0,209

Med en hazard ratio < 1 kan docetaxel + cisplatin+5-FU anvendes med fordel

\* Ujusteret log-rank test

\*\* Ujusteret log-rank test, ikke justeret efter multipel sammenligning

\*\*\* Chi-square-test, ikke justeret for multipel sammenligning

NA: Not Applicable

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

Fase I-studier har undersøgt docetaxels farmakokinetiske egenskaber hos kræftpatienter efter indgift af 20- 115 mg/m<sup>2</sup>. Docetaxels kinetiske profil er dosis-uafhængig og i overensstemmelse med en 3-compartment farmakokinetisk model, med halveringstider for α, β og γ (terminal) faserne på henholdsvis 4 min., 36 min. og mellem 11,1 time og 17,5 timer, ved prøvetagning i op til 24 timer. Et yderligere studie, der har undersøgt docetaxels farmakokinetiske egenskaber hos patienter ved lignende doser (75-100 mg/m<sup>2</sup>), men over et længere tidsinterval (over 22 dage), fandt en længere gennemsnitlig terminal eliminationshalveringstid mellem 91 og 120 timer. Den sene fase skyldes til dels den relativt langsomme redistribution af docetaxel fra perifere compartments.

### Fordeling

Efter administration af docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> givet som infusion over 1 time, fandtes den gennemsnitlige maksimale plasmakoncentration at være 3,7 mg/ml med et AUC på 4,6 h.µg/ml. Gennemsnitsværdierne for den totale clearance og steady-state fordelingsvolumen var henholdsvis 21 l/h/m<sup>2</sup> og 113 l. Den interindividuelle variation i totalclearance var ca 50 %. Docetaxels plasmaproteinbinding er > 95 %.

### Elimination

Der er gennemført en undersøgelse med <sup>14</sup>C-mærket docetaxel på 3 kræftpatienter. Docetaxel blev elimineret både i urin og fæces efter cytocrom P-450 medieret oxidativ metabolisering af tert-butyl

estergruppen. Inden for 7 dage udgjorde ekskretion i urin og fæces henholdsvis 6 % og 75 % af radioaktiviteten. Ca 80 % af radioaktiviteten i fæces er udskilt efter 48 timer i form af en større inaktiv og tre mindre inaktive metabolitter samt meget lave koncentrationer af uomdannet lægemiddel.

### Specielle populationer

#### *Alder og køn*

En farmakokinetisk populationsanalyse af docetaxel er blevet gennemført hos 577 patienter. De farmakokinetiske parametre i modellen lå tæt på det, der blev observeret i fase I-studier. Docetaxels farmakokinetik varierede ikke med patientens alder eller køn.

#### *Nedsat leverfunktion*

Hos et beskedent antal patienter ( $n = 23$ ) med en klinisk kemi, der tydede på en let til moderat nedsat leverfunktion (ASAT og ALAT  $\geq 1,5$  gange øvre normalværdi og basisk fosfatase  $\geq 2,5$  gange øvre normalværdi), var clearance nedsat med gennemsnitlig 27 %. (se pkt. 4.2).

#### *Væskeretention*

Docetaxels clearance var ikke påvirket hos patienter med let til moderat væskeretention, og der findes ingen data for clearance hos patienter med svær væskeretention.

### Kombinationsbehandling

#### *Doxorubicin*

Docetaxel influerer ikke på clearance af doxorubicin eller plasmaniveauet af doxorubicinol (en doxorubicinmetabolit), når det anvendes i kombination.

Den samtidige administration af docetaxel, doxorubicin og cyclophosphamid påvirkede ikke deres farmakokinitik.

#### *Capecitabin*

Fase I-studier, som evaluerede capecitabins effekt på docetaxels farmakokinetik og vice versa, viste ingen effekt af capecitabin på docetaxels farmakokinetik ( $C_{max}$  og AUC) og ingen effekt af docetaxel på capecitabins hovedmetabolit 5'-DFUR's farmakokinetik.

#### *Cisplatin*

Docetaxels clearance i kombinationsterapi med cisplatin var sammenlignelig med det observerede ved monoterapi. Cisplatins farmakokinetiske profil, når det administreres kort efter infusion med docetaxel, er sammenlignelig med profilen for cisplatin, når det administreres alene.

#### *Cisplatin og 5-fluoruracil*

Den kombinerede administration af docetaxel, cisplatin og 5-fluoruracil hos 12 patienter med massive tumorer havde ingen indflydelse på farmakokinetikken for hvert af de individuelle lægemidler.

#### *Prednison og dexamethason*

Prednisons virkning på farmakokinetikken for docetaxel administreret med standard prednison præmedicinering er undersøgt hos 42 patienter.

#### *Prednison*

Der blev ikke observeret effekt af prednison på docetaxels farmakokinetik.

### **5.3 Non-liniske sikkerhedsdata**

Karcinogeniciteten af docetaxel er ikke undersøgt.

Docetaxel har vist sig at være genotoxisk via en aneugen mekanisme *in vitro* i mikronucleus -og kromosom-aberrationstesten i CHO-K<sub>1</sub> celler, samt *in vivo* i mikronucleustesten i mus. Derimod induceredes ingen mutationer i Ames test eller i en CHO/HGPRT gen mutation assay. Disse resultater er i overensstemmelse med docetaxels farmakologiske aktivitet.

Toksikologiske studier på gnavere har vist uønskede påvirkninger af testisfunktionen. Det må derfor formodes, at også den mandlige fertilitet påvirkes af docetaxel.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpestoffer**

Polysorbat 80

Ethanol, vandfri

Citronsyre, vandfri (pH-justering)

### **6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

### **6.3 Opbevaringstid**

#### **Uåbnet hætteglas**

2 år

#### **Efter åbning af hætteglasset**

Hvert hætteglas er til engangsbrug og skal anvendes straks efter åbning. Hvis det ikke anvendes straks, er brugeren ansvarlig for i-brug opbevaringstid- og betingelser.

#### **Efter tilsætning til infusionspose**

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal rekonstituering/fortynding ske under kontrollerede og aseptiske forhold, og lægemidlet skal anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er brugeren ansvarlig for i-brug opbevaringstid- og betingelser.

Efter anbefalet tilsætning til infusionspose, er docetaxel infusionsopløsningen stabil i 6 timer, hvis den opbevares under 25°C. Den skal anvendes indenfor 6 timer (inklusive en time administration af intravenøs infusion).

Fysisk og kemisk i-brug stabilitet af infusionsopløsningen fremstillet som anbefalet er endvidere påvist i op til 48 timer, når opbevaret mellem 2°C til 8°C i ikke-PVC poser.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares over 25°C.

Opbevares i original yderpakning for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

10 ml klar, farveløs Type-I hætteglas, lukket med flurotec gummipropper og en orange flip-off aluminium kapsel, indeholdende 9 ml koncentrat.

Hver æske indeholder 1 hætteglas.

## 6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

DOCETAXEL KABI er et antineoplastisk stof, og ligesom andre potentielle toksiske stoffer skal det behandles med forsigtighed ved håndtering og tilberedning af opløsningen. Det anbefales, at man anvender handsker.

Hvis DOCETAXEL KABI koncentrat eller infusionsvæske skulle komme på huden, så vask omgående og grundigt med sæbe og vand. Hvis DOCETAXEL KABI koncentrat eller infusionsvæske skulle komme i kontakt med slimhinderne, så vask omgående og grundigt med vand.

Forberedelse til intravenøs administration:

### *Tilberedning af infusionsvæske*

**ANVEND IKKE andre docetaxel lægemidler, som består af 2 hætteglas (koncentrat og solvent) med dette lægemiddel (DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, som indeholder 1 hætteglas).**

**DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning kræver INGEN fortynding med solvent og er derfor klar til at blive tilsat til infusionsvæsken.**

Hvert hætteglas er til engangsbrug og skal anvendes straks.

Hvis hætteglassene er blevet opbevaret på køl, så lad de påkrævede antal æsker af DOCETAXEL KABI koncentrat til infusionsvæske, opløsning stå 5 minutter under 25°C før brug. Mere end 1 hætteglas af DOCETAXEL KABI koncentrat til infusionsvæske, opløsning kan blive nødvendigt for at opnå den påkrævede dosis til patienten. Udtræk aseptisk den ønskede mængde af DOCETAXEL KABI koncentrat til infusionsvæske, opløsning ved brug af kalibreret sprøjte.

**Koncentrationen er 20 mg/ml i DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml hætteglas.**

Det påkrævede volumen af **DOCETAXEL KABI** koncentrat til infusionsvæske, opløsning kan injiceres via en enkelt injektion (one shot) i en 250 ml infusionspose- eller flaske indeholdende enten 5% glucoseopløsning eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) infusionsvæske.

Hvis en større dosis end 190 mg docetaxel er påkrævet, anvendes et større volumen infusionsvehikel således at en koncentration på 0,74 mg/ml docetaxel ikke overskrides.

Bland infusionsposen- eller flasken manuelt med vippende bevægelser.

Infusionsvæsken skal anvendes indenfor 6 timer opbevaret under 25°C inklusive en time infusion til patienten.

Tilsvarende andre parenterale produkter, skal DOCETAXEL KABI visuelt inspiceres før brug, og opløsninger indeholdende et bundfald skal kasseres.

Docetaxel infusionsvæske er overmættet og kan derfor udkrystallisere over tid. Hvis der opstår krystaller, må opløsningen ikke længere anvendes og skal kasseres.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1,  
61352 Bad Homburg v.d.Höhe  
Tyskland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLAELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/12/770/004

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLAELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 22. maj 2012  
Dato for seneste fornyelse: 23. februar 2017.

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Pfingstweide 53  
61169 Friedberg  
Tyskland

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet er receptpligtigt (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2)

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLAELSEN**

- Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddeloversvågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddeloversvågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDEL**

## **A. ETIKETTERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****Yderkarton****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

docetaxel

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver ml koncentrat indeholder 20 mg docetaxel, vandfri.

Hvert hætteglas af 1 ml koncentrat indeholder 20 mg docetaxel.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpestoffer: polysorbat 80, ethanol vandfri (se indlægsseddel for yderligere information), citronsyre vandfri (til pH-justering).

**4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

1 hætteglas med 20 mg/1 ml.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)****Klar til at tilsætte infusionsvæske.**

Læs indlægssedlen inden brug.

Til intravenøs anvendelse.

Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Cytotoksisk

**8. UDLØBSDATO**

Exp.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares over 25°C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAFT**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1,  
61352 Bad Homburg v.d.Höhe  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLAELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/12/770/005

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER<, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>**

Lot:

**14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:

SN:

NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER****Etiket hætteglas****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

docetaxel

i.v.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE****3. UDLØBSDATO**

Exp:

**4. BATCHNUMMER<, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>**

Lot:

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

20 mg/1 ml

**6. ANDET**

Cytotokskisk

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****Yderkarton****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

docetaxel

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver ml koncentrat indeholder 20 mg docetaxel, vandfri.

Hvert hætteglas af 4 ml koncentrat indeholder 80 mg docetaxel.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpestoffer: polysorbat 80, ethanol vandfri (se indlægsseddel for yderligere information), citronsyre vandfri (til pH-justering).

**4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

1 hætteglas med 80 mg/4 ml.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)****Klar til at tilsætte infusionsvæske.**

Læs indlægssedlen inden brug.

Til intravenøs anvendelse.

Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Cytotoksisk

**8. UDLØBSDATO**

Exp.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares over 25°C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAFT**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLAELSEN**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1,  
61352 Bad Homburg v.d.Höhe  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLAELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/12/770/001

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER<, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>**

Lot:

**14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:

SN:

NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER****Etiket hætteglas****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

docetaxel

i.v.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE****3. UDLØBSDATO**

Exp:

**4. BATCHNUMMER<, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>**

Lot:

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

80 mg/4 ml

**6. ANDET**

Cytotokskisk

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****Yderkarton****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

docetaxel

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver ml koncentrat indeholder 20 mg docetaxel, vandfri.

Hvert hætteglas af 6 ml koncentrat indeholder 120 mg docetaxel.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpestoffer: polysorbat 80, ethanol vandfri (se indlægsseddel for yderligere information), citronsyre vandfri (til pH-justering).

**4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

1 hætteglas med 120 mg/6 ml.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)****Klar til at tilsætte infusionsvæske.**

Læs indlægssedlen inden brug.

Til intravenøs anvendelse.

Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Cytotoksisk

**8. UDLØBSDATO**

Exp.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares over 25°C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAFT**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1,  
61352 Bad Homburg v.d.Höhe  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLAELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/12/770/002

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER<, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>**

Lot:

**14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:

SN:

NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER****Etiket hætteglas****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

docetaxel

i.v.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE****3. UDLØBSDATO**

Exp:

**4. BATCHNUMMER<, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>**

Lot:

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

120 mg/6 ml

**6. ANDET**

Cytotokskisk

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****Yderkarton****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

docetaxel

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver ml koncentrat indeholder 20 mg docetaxel, vandfri.

Hvert hætteglas af 8 ml koncentrat indeholder 160 mg docetaxel.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpestoffer: polysorbat 80, ethanol vandfri (se indlægsseddel for yderligere information), citronsyre vandfri (til pH-justering).

**4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

1 hætteglas med 160 mg/8 ml.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)****Klar til at tilsætte infusionsvæske.**

Læs indlægssedlen inden brug.

Til intravenøs anvendelse.

Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Cytotoksisk

**8. UDLØBSDATO**

Exp.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares over 25°C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAFT**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1,  
61352 Bad Homburg v.d.Höhe  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLAELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/12/770/003

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER<, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>**

Lot:

**14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:

SN:

NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER****Eтикет hætteglas****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml koncentrat til infusionsvæske, oplosning

docetaxel

i.v.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE****3. UDLØBSDATO**

Exp:

**4. BATCHNUMMER<, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>**

Lot:

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

160 mg/8 ml

**6. ANDET**

Cytotoksisk

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****Yderkarton****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

docetaxel

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver ml koncentrat indeholder 20 mg docetaxel, vandfri.

Hvert hætteglas af 9 ml koncentrat indeholder 180 mg docetaxel.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpestoffer: polysorbat 80, ethanol vandfri (se indlægsseddel for yderligere information), citronsyre vandfri (til pH-justering).

**4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

1 hætteglas med 180 mg/9 ml.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)****Klar til at tilsætte infusionsvæske.**

Læs indlægssedlen inden brug.

Til intravenøs anvendelse.

Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Cytotoksisk

**8. UDLØBSDATO**

Exp.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares over 25°C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAFT**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLAELSEN**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1,  
61352 Bad Homburg v.d.Höhe  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLAELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/12/770/004

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER<, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>**

Lot:

**14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:

SN:

NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER****Etiket hætteglas****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml koncentrat til infusionsvæske, oplosning

docetaxel

i.v.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE****3. UDLØBSDATO**

Exp:

**4. BATCHNUMMER<, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>**

Lot:

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

180 mg/9 ml

**6. ANDET**

Cytotoksisk

**B. INDLÆGSSEDEL**

## **Indlægseddelen: Information til brugeren**

### **DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning**

docetaxel

**Læs denne indlægseddelen grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægseddelen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Tal med lægen eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

#### **Oversigt over indlægseddelen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge DOCETAXEL KABI
3. Sådan skal du bruge DOCETAXEL KABI
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Se den nyeste indlægseddelen på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### **1. Virkning og anvendelse**

Medicinen hedder DOCETAXEL KABI. Det er et handelsnavn for docetaxel. Docetaxel er et stof, der udvindes af nålene fra takstræer.

Docetaxel hører til gruppen af kræftmedicin, der kaldes taxoider.

DOCETAXEL KABI er ordineret af din læge til behandling af bryst- eller specielle former for lungekræft (ikke-småcellet lungekræft), prostatakræft, gastrisk kræft eller hoved- og halskræft:

- Ved behandling af fremskreden brystkræft kan DOCETAXEL KABI enten indgives alene eller i kombination med doxorubicin, trastuzumab eller capecitabin.
- Ved behandling af tidlig brystkræft med eller uden spredning til lymfeknuder kan DOCETAXEL KABI anvendes i kombination med doxorubicin eller cyclophosphamid.
- Ved behandling af lungekræft kan DOCETAXEL KABI enten indgives alene eller i kombination med cisplatin.
- Ved behandling af prostatakræft kan DOCETAXEL KABI indgives i kombination med prednison eller prednisolon.
- Ved behandling af metastatisk gastrisk kræft indgives DOCETAXEL KABI i kombination med cisplatin og 5-fluoruracil.
- Til behandling af hoved- og halskræft indgives DOCETAXEL KABI i kombination med cisplatin og 5- fluoruracil.

#### **2. Det skal du vide, før du begynder at bruge DOCETAXEL KABI**

##### **Brug ikke DOCETAXEL KABI**

- hvis du er allergisk (overfølsom) overfor docetaxel eller nogle af de andre indholdsstoffer i DOCETAXEL KABI (angivet i punkt 6)
- hvis antallet af hvide blodlegemer er for lavt
- hvis du har en alvorlig leverlidelse

## **Advarsler og forsigtighedsregler**

Før hver behandling med DOCETAXEL KABI, vil du få taget blodprøver for at få kontrolleret, om du har nok blodceller og den nødvendige leverfunktion til at få DOCETAXEL KABI. I tilfælde af forstyrrelser af de hvide blodlegemer kan du få feber eller infektioner.

Kontakt straks lægen, hospitalsfarmaceuten eller sundhedspersonalet, hvis du oplever mavesmerter eller -ømhed, diaré, endetarmsblødning, blodig afførring eller feber. Disse symptomer kan være de første tegn på en alvorlig mave-tarmforgiftning, som kan være dødelig. Din læge bør straks igangsætte behandling.

Kontakt lægen, hospitalsfarmaceuten eller sundhedspersonalet, hvis du oplever problemer med dit syn. Hvis du får problemer med synet, særligt sløret syn, skal du straks have undersøgt dine øjne og dit syn.

Kontakt lægen, hospitalsfarmaceuten eller sundhedspersonalet, hvis du har haft en allergisk reaktion ved tidligere behandling med paclitaxel.

Kontakt lægen, hospitalsfarmaceuten eller sundhedspersonalet, hvis du har hjerteproblemer.

Hvis du udvikler akutte problemer med lungerne (feber, åndenød eller hoste), eller de bliver værre, skal du straks fortælle det til lægen eller sundhedspersonalet. Lægen vil måske stoppe din behandling med det samme.

Du vil blive bedt om at tage præmedicin bestående af et oralt kortikosteroid såsom dexamethason 1 dag før DOCETAXEL KABI behandlingen. Du skal fortsætte med at tage præmedicinen i endnu 1 til 2 dage for at formindske visse bivirkninger, som kan forekomme efter infusionen af DOCETAXEL KABI. Specielt kan der være tale om bivirkninger som allergiske reaktioner og væskeansamlinger (hævede hænder, fødder, ben eller vægtøgning)

Under behandlingen kan du få anden medicin til at opretholde antallet af blodcellerne.

Alvorlige hudproblemer såsom Stevens-Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) er blevet rapporteret med Docetaxel Kabi:

- SJS/TEN symptomer kan omfatte blærer, afskrælning eller blødning på dele af huden (herunder dine læber, øjne, mund, næse, kønsorganer, hænder eller fødder) med eller uden udslæt. Du kan også have influenzalignende symptomer på samme tid, så som feber, kulderystelser eller ømme muskler.
- AGEP symptomer kan omfatte et rødt skællende udbredt udslæt med knopper under den hævede hud (herunder dine hudfolder, mave og øvre ekstremiteter) og blærer ledsaget af feber.

Kontakt straks lægen eller sundhedspersoner, hvis du oplever alvorlige hudreaktioner eller nogen af reaktionerne nævnt ovenfor.

Fortæl din læge, hospitalsfarmaceut eller sygeplejerske, hvis du har nyreproblemer eller høje niveauer af urinsyre i blodet før påbegyndelse af behandling med DOCETAXEL KABI.

DOCETAXEL KABI indeholder alkohol. Diskuter det med din læge, hvis du lider af alkoholafhængighed, epilepsi eller nedsat leverfunktion. Se også afsnittet ”DOCETAXEL KABI indeholder alkohol” nedenfor.

## **Brug af anden medicin sammen med DOCETAXEL KABI**

Mængden af alkohol i dette lægemiddel kan påvirke andre lægemidlers virkning. Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler.

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler, vitaminer og mineraler.

Dette er fordi DOCETAXEL KABI eller den anden medicin måske ikke virker så godt som forventet, og du måske lettere får bivirkninger.

### **Graviditet, amning og frugtbarhed**

Spørg din læge til råds, før du tager nogen former for lægemidler.

DOCETAXEL KABI må IKKE anvendes, hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid, medmindre din læge udtrykkeligt ønsker det.

Du må ikke blive gravid under behandlingen og 2 måneder efter, at du har stoppet behandlingen med dette lægemiddel. Du skal bruge effektiv prævention under behandlingen og 2 måneder efter, at du har stoppet behandlingen, fordi DOCETAXEL KABI kan skade det ufødte barn. Hvis du bliver gravid under behandlingen, skal du straks fortælle det til din læge.

Du må IKKE amme, mens du behandles med DOCETAXEL KABI.

Hvis du er mand og i behandling med DOCETAXEL KABI, må du ikke blive far til et barn, og du skal bruge effektiv prævention under behandlingen og 4 måneder efter, at du har stoppet behandlingen med dette lægemiddel. Det anbefales at søge vejledning om opbevaring af sæd inden behandling, fordi docetaxel kan nedsætte den mandlige fertilitet.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Mængden af alkohol i dette lægemiddel kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller arbejde med maskiner.

Du kan opleve bivirkninger af dette lægemiddel, som kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj, bruge værktøj eller betjene maskiner (se punkt 4 ”Bivirkninger”). Hvis dette sker, må du ikke føre motorkøretøj, bruge værktøj eller maskiner, før du har talt med din læge, sundhedspersonalet eller hospitalsfarmaceuten.

### **DOCETAXEL KABI indeholder ethanol (alkohol)**

Dette lægemiddel indeholder 395 mg alkohol (ethanol) pr. 1 ml svarende til 39,5 % w/v. Mængden i en 9 ml dosis af dette lægemiddel svarer til 88,9 ml øl eller 35,6 ml vin.

Alkoholen i dette lægemiddel vil sandsynligvis påvirke børn. Disse påvirkninger kan omfatte søvnighed og adfærdsændringer. Det kan også påvirke deres koncentrationsevne og evnen til at tage del i fysiske aktiviteter.

Hvis du har epilepsi eller leverproblemer, skal du kontakte lægen, før du får dette lægemiddel.

Hvis du er afhængig af alkohol, skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet, før du får dette lægemiddel.

## **3. Sådan skal du bruge DOCETAXEL KABI**

DOCETAXEL KABI vil blive administreret af personale med en sundhedsfaglig uddannelse.

### **Normal dosis**

Dosis vil afhænge af din vægt og din almene tilstand. Din læge vil beregne din legemsoverflade i m<sup>2</sup> og bestemme den dosis, du skal have.

### **Metode og måden at give medicinen på**

DOCETAXEL KABI gives som infusion i en vene (intravenøs anvendelse). Infusionen tager ca. en time, mens du er på sygehuset.

### **Hvor ofte gives medicinen**

Du vil normalt få en infusion én gang hver 3. uge.

Din læge kan ændre dosis og dosisfrekvensen afhængigt af dine blodprøver, din almene tilstand og din reaktion på DOCETAXEL KABI. Vær særlig opmærksom på at informere din læge, hvis du får diarré, sår i munden, følelsesløshed, stikkende og prikkende fornemmelser eller feber, og giv lægen resultatet af dine blodprøver. Denne information vil give lægen mulighed for at vurdere om en nedsættelse af dosis er nødvendig. Hvis du har yderligere spørgsmål om anvendelsen af dette lægemiddel, så spørg din læge eller sygehusfarmaceut.

Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

#### **4. Bivirkninger**

Denne medicin kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Din læge vil diskutere disse med dig og forklare fordele og mulige risici ved behandlingen.

De mest almindelige bivirkninger af DOCETAXEL KABI givet alene er: Fald i antallet af røde og hvide blodlegemer, hårtab, kvalme, opkastning, sår i munden, diarré og træthed.

Alvorligheden af bivirkningerne ved DOCETAXEL KABI kan forøges, når DOCETAXEL KABI gives i kombination med andre kemoterapeutiske lægemidler.

Følgende allergiske reaktioner kan optræde under infusionen på hospitalet (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter):

- Rødme i ansigtet, hudreaktioner, kløe
- Trykken for brystet, besvær med at trække vejret
- Feber eller kulderystelser
- Rygsmærter
- Lavt blodtryk

Mere alvorlige reaktioner kan forekomme.

Hvis du har haft en allergisk reaktion overfor paclitaxel, kan du også få en allergisk reaktion overfor docetaxel, som kan være mere alvorlig.

Din tilstand vil blive nøje kontrolleret af hospitalspersonalet under behandlingen. Hvis du får nogle af disse bivirkninger, så fortæl det straks til lægen.

Følgende kan ske mellem DOCETAXEL KABI infusionerne. Hyppigheden kan variere alt efter kombinationen af de lægemidler, du får:

**Meget almindelige** (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter):

- Infektioner, fald i antallet af røde blodlegemer (anæmi), eller hvide blodlegemer (som er vigtige for at bekæmpe infektioner) og blodplader
- Feber: Hvis dette forekommer, skal du straks fortælle det til din læge
- Allergiske reaktioner som beskrevet ovenfor
- Tab af appetit (anoreksi)
- Søvnsløshed
- Følelsesløshed eller stikkende og prikkende fornemmelse eller smerte i led eller muskler
- Hovedpine
- Smagsforstyrrelser
- Betændelse i øjet eller øget tåreflåd
- Hævelse forårsaget af mangelfuld drænage af lymfe
- Åndedrætsbesvær
- Næseflåd, betændelse i hals og næse, hoste

- Næseblod
- Mundsår
- Opstød fra maven inklusive kvalme, opkastning og diarré, forstoppelse
- Mavesmerter
- Fordøjelsesbesvær
- Hårtab (i de fleste tilfælde vil normal hår vækst vende tilbage). I nogle tilfælde (hyppighed ikke kendt) er permanent hårtab observeret.
- Rødme og hævelse af håndflader eller fodsåler, hvilket kan få huden til at skalle af (dette kan også forekomme på arme, ansigt eller krop)
- Ændring af neglenes farve, som også kan løsne sig
- Muskelømhed og smerter, rygsmærter eller knoglesmerter
- Ændring eller udeblivelse af menstruationer
- Hævelse af hænder, fødder eller ben
- Træthed eller influenza-lignende symptomer
- Vægtforøgelse eller vægttab
- Infektion i de øvre luftveje

**Almindelige** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- Betændelse i munden med hvid skimmelsvamp (*Candida Albicans*)
- Dehydrering
- Svimmelhed
- Nedsat hørelse
- Fald i blodtrykket, uregelmæssig eller hurtig hjerterytme
- Hjertesvigt
- Betændelse i spiserøret
- Mundtørhed
- Synkebesvær eller smerter ved synkning
- Blødninger
- Forhøjede leverenzymmer (derfor behovet for regelmæssige blodprøver)
- Stigning i blodsukkerniveauet (diabetes)
- Reduktion af kalium, calcium og/eller fosfat i dit blod

**Ikke almindelige** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):

- Besvimelse
- Hudreaktioner på injektionsstedet, betændelse eller hævelse af venen (flebitis)
- Blodpropper
- Akut myeloid leukæmi og myelodysplastisk syndrom (typer af blodkræft) kan forekomme hos patienter, som behandles med docetaxel sammen med visse andre behandlinger mod kræft.

**Sjældne** (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter):

- Betændelse i tyktarm og/eller tyndtarm, som kan være dødelig (hyppighed ikke kendt); perforering af tarmene.

**Ikke kendte** (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

- Interstitiel lungesygdom (betændelse i lungerne, der forårsager hoste og vejrtrækningsbesvær. Betændelse i lungerne kan også udvikles, når docetaxelbehandling anvendes sammen med strålebehandling)
- Pneumoni (lungebetændelse)
- Lungefibrose (ardannelse og fortykkelse i lungerne samt åndenød)
- Sløret syn pga. hævet nethinde (cystoidt makulaødem)
- Nedsat indhold af natrium og/eller magnesium i blodet (forstyrrelse i elektrolytbalance).
- Ventrikulær arytmii eller ventrikulær takykardi (manifesteret som uregelmæssig og / eller hurtig hjerterytme, alvorlig åndenød, svimmelhed og / eller besvimelse). Nogle af disse symptomer kan være alvorlige. Hvis dette sker, skal du omgående fortælle det til lægen

- Reaktioner på injektionsstedet på stedet for en tidligere reaktion
- Non-Hodgkins lymfom (en kræftform, som påvirker immunsystemet) og andre kræftformer kan forekomme hos patienter, der behandles med docetaxel sammen med visse andre behandlinger mod kræft
- Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse (blærer, afskrælning eller blødning på dele af huden (herunder dine læber, øjne, mund, næse, kønsorganer, hænder eller fødder) med eller uden udslæt. Du kan også have influenzalignende symptomer på samme tid, såsom feber, kulderystelser eller ømme muskler)
- Akut generaliseret eksantematøs pustulose (rødt skællende udbredt udslæt med knopper under den hævede hud (herunder dine hudfolder, mave og øvre ekstremiteter) og blærer ledsaget af feber)
- Tumorlyse syndrom er en alvorlig tilstand afsløret af ændringer i blodprøve såsom forøget niveau af urinsyre, kalium, fosfor og nedsat niveau af calcium; og resulterer i symptomer, såsom krampeanfald, nyresvigt (reduceret mængde urin eller mørkere urin) og forstyrrelse i hjerterytmen. Hvis dette sker, skal du straks fortælle det til din læge.
- Myositis (betændelse i musklerne -varme, røde og hævede - som forårsager muskelsmerter og svaghed)

#### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddelen. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#).

## 5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke denne medicin efter den udløbsdato, der står på pakningen og på hætteglassets etiket efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares over 25°C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Anvend hætteglasset straks efter dets åbning. Hvis det ikke anvendes straks, er brugerens ansvarlig for i-brug opbevaringstid- og betingelser.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal rekonstituering/fortynding ske under kontrollerede og aseptiske forhold.

Anvendes straks, når medicinen er tilsat til en infusionspose. Hvis den ikke anvendes straks, er brugerens ansvarlig for i-brug opbevaringstid- og betingelser, som normalt ikke vil være længere end 6 timer under 25°C inklusive 1 times infusion.

Docetaxel infusionsvæske er overmættet og kan derfor udkrystallisere over tid. Hvis der opstår krystaller, må opløsningen ikke længere anvendes og skal kasseres.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortsaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### **DOCETAXEL KABI indeholder:**

- Aktivt stof: docetaxel vandfri. Hver ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 20 mg docetaxel.

- Øvrige indholdsstoffer: polysorbat 80, ethanol vandfri (se afsnit 2) og citronsyre vandfri (til pH-justering)

**Udseende og pakningsstørrelser**

DOCETAXEL KABI koncentrat til infusionsvæske, opløsning er en klar, farveløs til svag gul opløsning.

6 ml klar, farveløs Type-I hætteglas, lukket med flurotec gummidpropper og en grøn flip-off aluminium kapsel, indeholdende 1 ml koncentrat.

Hver æske indeholder 1 hætteglas af 1 ml (20 mg docetaxel).

**Indehaver af markedsføringstilladelsen**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Else-Kröner-Straße 1

61352 Bad Homburg v.d.Höhe

Tyskland

**Fremstiller**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Pfingstweide 53

61169 Friedberg

Tyskland

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

<----->

Følgende oplysninger er tiltænkt sundhedspersonalet:

## **FREMSTILLINGSVEJLEDNING TIL BRUG FOR DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml, KONCENTRAT TIL INFUSIONSVÆSKE, OPLØSNING**

---

*Det er vigtigt at læse hele indholdet af denne vejledning før tilberedelse af DOCETAXEL KABI infusionsvæske.*

### Anbefalinger vedrørende sikker håndtering

DOCETAXEL KABI er et antineoplastisk stof, og ligesom andre potentielt toksiske stoffer skal det behandles med forsigtighed ved håndtering og tilberedning af opløsningen. Det anbefales, at man anvender handsker.

Hvis DOCETAXEL KABI koncentrat eller infusionsvæske skulle komme på huden, så vask omgående og grundigt med sæbe og vand. Hvis DOCETAXEL KABI koncentrat eller infusionsvæske skulle komme i kontakt med slimhinderne, så vask omgående og grundigt med vand.

### Forberedelse til intravenøs administration

#### Tilberedning af infusionsvæske

**ANVEND IKKE andre docetaxel lægemidler, som består af 2 hætteglas (koncentrat og solvent) med dette lægemiddel (DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml, koncentrat til infusionsvæske, opløsning, som indeholder 1 hætteglas).**

**DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml, koncentrat til infusionsvæske, opløsning kræver INGEN fortynding med solvent og er derfor klar til at blive tilsat til infusionsvæske.**

- Hvert hætteglas er til engangsbrug og skal anvendes straks efter åbning. Hvis det ikke anvendes straks, er brugeren ansvarlig for i-brug opbevaringstid- og betingelser. Mere end 1 hætteglas af DOCETAXEL KABI koncentrat til infusionsvæske, opløsning kan blive nødvendigt for at opnå den påkrævede dosis til patienten. For eksempel, vil en dosis på 140 mg docetaxel kræve 7 ml docetaxel koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
- Udtræk aseptisk den påkrævede mængde koncentrat til infusionsvæske, opløsning med en kalibreret sprøjte.

**Koncentrationen er 20 mg/ml i DOCETAXEL KABI 20 mg/1 ml hætteglas.**

- Injicér derefter med en enkelt injektion (one shot) i en 250 ml infusionspose- eller flaske indeholdende enten 5% glucoseopløsning eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) infusionsvæske. Hvis en større dosis end 190 mg docetaxel er påkrævet, anvendes et større volumen infusionsvehikel, således at en koncentration på 0,74 mg/ml docetaxel ikke overskrides.
- Bland infusionsposen- eller flasken manuelt med vippende bevægelser.
- Fra et mikrobiologisk synspunkt skal rekonstituering/fortyndning ske under kontrollerede og aseptiske forhold, og lægemidlet skal anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er brugeren ansvarlig for i-brug opbevaringstid- og betingelser. Efter anbefalet tilsætning til infusionspose, er docetaxel infusionsopløsningen stabil i 6 timer, hvis den opbevares under 25°C. Den skal anvendes indenfor 6 timer (inklusive 1 times administration af intravenøs infusion). Docetaxel infusionsvæske er overmættet og kan derfor udkrystallisere over tid. Hvis der opstår krystaller, må opløsningen ikke længere anvendes og skal kasseres.
- Tilsvarende andre parenterale produkter, skal DOCETAXEL KABI inspiceres visuelt før brug. Opløsninger indeholdende et bundfald skal kasseres.

**Bortskaffelse:**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer. Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **Indlægseddelen: Information til brugeren**

### **DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning**

docetaxel

**Læs denne indlægseddelen grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægseddelen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Tal med lægen eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægseddelen på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### **Oversigt over indlægseddelen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge DOCETAXEL KABI
3. Sådan skal du bruge DOCETAXEL KABI
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

Medicinen hedder DOCETAXEL KABI. Det er et handelsnavn for docetaxel. Docetaxel er et stof, der udvindes af nålene fra takstrærer.

Docetaxel hører til gruppen af kræftmedicin, der kaldes taxoider.

DOCETAXEL KABI er ordineret af din læge til behandling af bryst- eller specielle former for lungekræft (ikke-småcellet lungekræft), prostatakræft, gastrisk kræft eller hoved- og halskræft:

- Ved behandling af fremskreden brystkræft kan DOCETAXEL KABI enten indgives alene eller i kombination med doxorubicin, trastuzumab eller capecitabin.
- Ved behandling af tidlig brystkræft med eller uden spredning til lymfeknuder kan DOCETAXEL KABI anvendes i kombination med doxorubicin eller cyclophosphamid.
- Ved behandling af lungekræft kan DOCETAXEL KABI enten indgives alene eller i kombination med cisplatin.
- Ved behandling af prostatakræft kan DOCETAXEL KABI indgives i kombination med prednison eller prednisolon.
- Ved behandling af metastatisk gastrisk kræft indgives DOCETAXEL KABI i kombination med cisplatin og 5-fluoruracil.
- Til behandling af hoved- og halskræft indgives DOCETAXEL KABI i kombination med cisplatin og 5- fluoruracil.

#### **2. Det skal du vide, før du begynder at bruge DOCETAXEL KABI**

##### **Brug ikke DOCETAXEL KABI**

- hvis du er allergisk (overfølsom) overfor docetaxel eller nogle af de andre indholdsstoffer i DOCETAXEL KABI (angivet i punkt 6)
- hvis antallet af hvide blodlegemer er for lavt
- hvis du har en alvorlig leverlidelse

## **Advarsler og forsigtighedsregler**

Før hver behandling med DOCETAXEL KABI, vil du få taget blodprøver for at få kontrolleret, om du har nok blodceller og den nødvendige leverfunktion til at få DOCETAXEL KABI. I tilfælde af forstyrrelser af de hvide blodlegemer kan du få feber eller infektioner.

Kontakt straks lægen, hospitalsfarmaceuten eller sundhedspersonalet, hvis du oplever mavesmerter eller -ømhed, diaré, endetarmsblødning, blodig afførring eller feber. Disse symptomer kan være de første tegn på en alvorlig mave-tarmforgiftning, som kan være dødelig. Din læge bør straks igangsætte behandling.

Kontakt lægen, hospitalsfarmaceuten eller sundhedspersonalet, hvis du oplever problemer med dit syn. Hvis du får problemer med synet, særligt sløret syn, skal du straks have undersøgt dine øjne og dit syn.

Kontakt lægen, hospitalsfarmaceuten eller sundhedspersonalet, hvis du har haft en allergisk reaktion ved tidligere behandling med paclitaxel.

Kontakt lægen, hospitalsfarmaceuten eller sundhedspersonalet, hvis du har hjerteproblemer.

Hvis du udvikler akutte problemer med lungerne (feber, åndenød eller hoste), eller de bliver værre, skal du straks fortælle det til lægen eller sundhedspersonalet. Lægen vil måske stoppe din behandling med det samme.

Du vil blive bedt om at tage præmedicin bestående af et oralt kortikosteroid såsom dexamethason 1 dag før DOCETAXEL KABI behandlingen. Du skal fortsætte med at tage præmedicinen i endnu 1 til 2 dage for at formindske visse bivirkninger, som kan forekomme efter infusionen af DOCETAXEL KABI. Specielt kan der være tale om bivirkninger som allergiske reaktioner og væskeansamlinger (hævede hænder, fødder, ben eller vægtøgning)

Under behandlingen kan du få anden medicin til at opretholde antallet af blodcellerne.

Alvorlige hudproblemer såsom Stevens-Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) er blevet rapporteret med Docetaxel Kabi:

- SJS/TEN symptomer kan omfatte blærer, afskrælning eller blødning på dele af huden (herunder dine læber, øjne, mund, næse, kønsorganer, hænder eller fødder) med eller uden udslæt. Du kan også have influenzalignende symptomer på samme tid, så som feber, kulderystelser eller ømme muskler.
- AGEP symptomer kan omfatte et rødt skællende udbredt udslæt med knopper under den hævede hud (herunder dine hudfolder, mave og øvre ekstremiteter) og blærer ledsaget af feber.

Kontakt straks lægen eller sygeplejersken, hvis du oplever alvorlige hudreaktioner eller nogen af reaktionerne nævnt ovenfor.

Fortæl din læge, hospitalsfarmaceut eller sygeplejerske, hvis du har nyreproblemer eller høje niveauer af urinsyre i blodet før påbegyndelse af behandling med DOCETAXEL KABI.

DOCETAXEL KABI indeholder alkohol. Diskuter det med din læge, hvis du lider af alkoholafhængighed, epilepsi eller nedsat leverfunktion. Se også afsnittet "DOCETAXEL KABI indeholder alkohol" nedenfor.

## **Brug af anden medicin sammen med DOCETAXEL KABI**

Mængden af alkohol i dette lægemiddel kan påvirke andre lægemidlers virkning. Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler.

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler, vitaminer og mineraler. Dette er fordi DOCETAXEL KABI eller den anden medicin måske ikke virker så godt som forventet, og du måske lettere får bivirkninger.

## **Graviditet, amning og frugtbarhed**

Spørg din læge til råds, før du tager nogen former for lægemidler.

DOCETAXEL KABI må IKKE anvendes, hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid, medmindre din læge udtrykkeligt ønsker det.

Du må ikke blive gravid under behandling og 2 måneder efter, at du har stoppet behandlingen med dette lægemiddel. Du skal bruge effektiv prævention under behandlingen og 2 måneder efter, at du har stoppet behandlingen, fordi DOCETAXEL KABI kan skade det ufødte barn. Hvis du bliver gravid under behandlingen, skal du straks fortælle det til din læge.

Du må IKKE amme, mens du behandles med DOCETAXEL KABI.

Hvis du er mand og i behandling med DOCETAXEL KABI, må du ikke blive far til et barn og du skal bruge effektiv prævention under behandlingen og 4 måneder efter, at du har stoppet behandlingen med dette lægemiddel. Det anbefales at søge vejledning om opbevaring af sæd inden behandling, fordi docetaxel kan nedsætte den mandlige fertilitet.

## **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Mængden af alkohol i dette lægemiddel kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller arbejde med maskiner.

Du kan opleve bivirkninger af dette lægemiddel, som kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj, bruge værktøj eller betjene maskiner (se punkt 4 ”Bivirkninger”). Hvis dette sker, må du ikke føre motorkøretøj, bruge værktøj eller maskiner, før du har talt med din læge, sundhedspersonalet eller hospitalsfarmaceuten.

## **DOCETAXEL KABI indeholder ethanol (alkohol)**

Dette lægemiddel indeholder 1,58 g alkohol (ethanol) pr. 4 ml svarende til 39,5 % w/v. Mængden i en 9 ml dosis af dette lægemiddel svarer til 88,9 ml øl eller 35,6 ml vin.

Alkoholen i dette lægemiddel vil sandsynligvis påvirke børn. Disse påvirkninger kan omfatte søvnighed og adfærdsændringer. Det kan også påvirke deres koncentrationsevne og evnen til at tage del i fysiske aktiviteter.

Hvis du har epilepsi eller leverproblemer, skal du kontakte lægen, før du får dette lagemiddel.

Hvis du er afhængig af alkohol, skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet, før du får dette lægemiddel.

## **3. Sådan skal du bruge DOCETAXEL KABI**

DOCETAXEL KABI vil blive administreret af personale med en sundhedsfaglig uddannelse.

### **Normal dosis**

Dosis vil afhænge af din vægt og din almene tilstand. Din læge vil beregne din legemsoverflade i m<sup>2</sup> og bestemme den dosis, du skal have.

### **Metode og måden at give medicinen på**

DOCETAXEL KABI gives som infusion i en vene (intravenøs anvendelse). Infusionen tager ca. en time, mens du er på sygehuset.

### **Hvor ofte gives medicinen**

Du vil normalt få en infusion én gang hver 3. uge.

Din læge kan ændre dosis og dosisfrekvensen afhængigt af dine blodprøver, din almene tilstand og din reaktion på DOCETAXEL KABI. Vær særlig opmærksom på at informere din læge, hvis du får diarré, sår i munden, følelsesløshed, stikkende og prikkende fornemmelser eller feber, og giv lægen resultatet af dine blodprøver. Denne information vil give lægen mulighed for at vurdere om en nedsættelse af dosis er nødvendig. Hvis du har yderligere spørgsmål om anvendelsen af dette lægemiddel, så spørg din læge eller sygehusfarmaceut.

Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

#### **4. Bivirkninger**

Denne medicin kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Din læge vil diskutere disse med dig og forklare fordele og mulige risici ved behandlingen.

De mest almindelige bivirkninger af DOCETAXEL KABI givet alene er: Fald i antallet af røde og hvide blodlegemer, hårtab, kvalme, opkastning, sår i munden, diarré og træthed.

Alvorligheden af bivirkningerne ved DOCETAXEL KABI kan forøges, når DOCETAXEL KABI gives i kombination med andre kemoterapeutiske lægemidler.

Følgende allergiske reaktioner kan optræde under infusionen på hospitalet (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter):

- Rødme i ansigtet, hudreaktioner, kløe
- Trykken for brystet, besvær med at trække vejret
- Feber eller kulderystelser
- Rygsmærter
- Lavt blodtryk

Mere alvorlige reaktioner kan forekomme.

Hvis du har haft en allergisk reaktion overfor paclitaxel, kan du også få en allergisk reaktion overfor docetaxel, som kan være mere alvorlig.

Din tilstand vil blive nøje kontrolleret af hospitalspersonalet under behandlingen. Hvis du får nogle af disse bivirkninger, så fortæl det straks til lægen.

Følgende kan ske mellem DOCETAXEL KABI infusionerne. Hyppigheden kan variere alt efter kombinationen af de lægemidler, du får:

**Meget almindelige** (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter):

- Infektioner, fald i antallet af røde blodlegemer (anæmi), eller hvide blodlegemer (som er vigtige for at bekæmpe infektioner) og blodplader
- Feber: Hvis dette forekommer, skal du straks fortælle det til din læge
- Allergiske reaktioner som beskrevet ovenfor
- Tab af appetit (anoreksi)
- Søvnsløshed
- Følelsesløshed eller stikkende og prikkende fornemmelse eller smerte i led eller muskler
- Hovedpine
- Smagsforstyrrelser
- Betændelse i øjet eller øget tåreflåd
- Hævelse forårsaget af mangelfuld drænage af lymfe
- Åndedrætsbesvær
- Næseflåd, betændelse i hals og næse, hoste
- Næseblod
- Mundsår

- Opstød fra maven inklusive kvalme, opkastning og diarré, forstoppelse
- Mavesmerter
- Fordøjelsesbesvær
- Hårtab (i de fleste tilfælde vil normal hår vækst vende tilbage). I nogle tilfælde (hyppighed ikke kendt) er permanent hårtab observeret.
- Rødme og hævelse af håndflader eller fodsåler, hvilket kan få huden til at skalle af (dette kan også forekomme på arme, ansigt eller krop)
- Ændring af neglenes farve, som også kan løsne sig
- Muskelømhed og smerter, rygsmærter eller knoglesmerter
- Ændring eller udeblivelse af menstruationer
- Hævelse af hænder, fødder eller ben
- Træthed eller influenza-lignende symptomer
- Vægtforøgelse eller vægttab
- Infektion i de øvre luftveje

**Almindelige** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- Betændelse i munden med hvid skimmelsvamp (*Candida Albicans*)
- Dehydrering
- Svimmelhed
- Nedsat hørelse
- Fald i blodtrykket, uregelmæssig eller hurtig hjerterytme
- Hjertesvigt
- Betændelse i spiserøret
- Mundtørhed
- Synkebesvær eller smerter ved synkning
- Blødninger
- Forhøjede leverenzymmer (derfor behovet for regelmæssige blodprøver)

**Ikke almindelige** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):

- Besvimelse
- Hudreaktioner på injektionsstedet, betændelse eller hævelse af venen (flebitis)
- Blodpropper
- Akut myeloid leukæmi og myelodysplastisk syndrom (typer af blodkræft) kan forekomme hos patienter, som behandles med docetaxel sammen med visse andre behandlinger mod kræft.

**Sjældne** (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter):

- Betændelse i tyktarm og/eller tyndtarm, som kan være dødelig (hyppighed ikke kendt); perforering af tarmene.

**Ikke kendte** (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

- Interstitiel lungesygdom (betændelse i lungerne, der forårsager hoste og vejrrækningsbesvær. Betændelse i lungerne kan også udvikles, når docetaxelbehandling anvendes sammen med strålebehandling)
- Pneumoni (lungebetændelse)
- Lungefibrose (ardannelse og fortykkelse i lungerne samt åndenød)
- Sløret syn pga. hævet nethinde (cystoidt makulaødem)
- Nedsat indhold af natrium og/eller magnesium i blodet (forstyrrelse i elektrolytbalancen)
- Ventrikulær arytmii eller ventrikulær takykardi (manifesteret som uregelmæssig og / eller hurtig hjerterytme, alvorlig åndenød, svimmelhed og / eller besvimelse). Nogle af disse symptomer kan være alvorlige. Hvis dette sker, skal du omgående fortælle det til lægen
- Reaktioner på injektionsstedet på stedet for en tidligere reaktion
- Non-Hodgkins lymfom (en kræftform, som påvirker immunsystemet) og andre kræftformer kan forekomme hos patienter, der behandles med docetaxel sammen med visse andre behandlinger mod kræft

- Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse (blærer, afskrælning eller blødning på dele af huden (herunder dine læber, øjne, mund, næse, kønsorganer, hænder eller fødder) med eller uden udslæt. Du kan også have influenzalignende symptomer på samme tid, såsom feber, kulderystelser eller ømme muskler)
- Akut generaliseret eksantematøs pustulose (rødt skællende udbredt udslæt med knopper under den hævede hud (herunder dine hufolder, mave og øvre ekstremiteter) og blærer ledsaget af feber)
- Tumorlyse syndrom er en alvorlig tilstand afsløret af ændringer i blodprøve såsom forøget niveau af urinsyre, kalium, fosfor og nedsat niveau af calcium; og resulterer i symptomer, såsom krampeanfald, nyresvigt (reduceret mængde urin eller mørkere urin) og forstyrrelse i hjerterytmen. Hvis dette sker, skal du straks fortælle det til din læge.
- Myositis (betændelse i musklerne -varme, røde og hævede - som forårsager muskelsmerter og svaghed)

#### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddelen. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#)

## 5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke denne medicin efter den udløbsdato, der står på pakningen og på hætteglassets etiket efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares over 25°C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Anvend hætteglasset straks efter dets åbning. Hvis det ikke anvendes straks, er brugerens ansvarlig for i-brug opbevaringstid- og betingelser.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal rekonstituering/fortyndning ske under kontrollerede og aseptiske forhold.

Anvendes straks, når medicinen er tilsat til en infusionspose. Hvis den ikke anvendes straks, er brugerens ansvarlig for i-brug opbevaringstid- og betingelser, som normalt ikke vil være længere end 6 timer under 25°C inklusive 1 times infusion.

Docetaxel infusionsvæske er overmættet og kan derfor udkrystallisere over tid. Hvis der opstår krystaller, må opløsningen ikke længere anvendes og skal kasseres.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletten eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### **DOCETAXEL KABI indeholder:**

- Aktivt stof: docetaxel vandfri. Hver ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 20 mg docetaxel.
- Øvrige indholdsstoffer: polysorbat 80, ethanol vandfri (se afsnit 2) og citronsyre vandfri (til pH-justering)

### **Udseende og pakningsstørrelser**

**DOCETAXEL KABI** koncentrat til infusionsvæske, opløsning er en klar, farveløs til svag gul opløsning.

6 ml klar, farveløs Type-I hætteglas, lukket med flurotec gummidpropper og en blå flip-off aluminium kapsel, indeholdende 4 ml koncentrat.

Hver æske indeholder 1 hætteglas af 4 ml (80 mg docetaxel).

**Indehaver af markedsføringstilladelsen**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1  
61352 Bad Homburg v.d.Höhe  
Tyskland

**Fremstiller**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Pfingstweide 53  
61169 Friedberg  
Tyskland

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

<----->

Følgende oplysninger er tiltænkt sundhedspersonalet:

## **FREMSTILLINGSVEJLEDNING TIL BRUG FOR DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml, KONCENTRAT TIL INFUSIONSVÆSKE, OPLØSNING**

---

*Det er vigtigt at læse hele indholdet af denne vejledning før tilberedelse af DOCETAXEL KABI infusionsvæske.*

### Anbefalinger vedrørende sikker håndtering

DOCETAXEL KABI er et antineoplastisk stof, og ligesom andre potentielt toksiske stoffer skal det behandles med forsigtighed ved håndtering og tilberedning af opløsningen. Det anbefales, at man anvender handsker.

Hvis DOCETAXEL KABI koncentrat eller infusionsvæske skulle komme på huden, så vask omgående og grundigt med sæbe og vand. Hvis DOCETAXEL KABI koncentrat eller infusionsvæske skulle komme i kontakt med slimhinderne, så vask omgående og grundigt med vand.

### Forberedelse til intravenøs administration

#### Tilberedning af infusionsvæske

**ANVEND IKKE andre docetaxel lægemidler, som består af 2 hætteglas (koncentrat og solvent) med dette lægemiddel (DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml, koncentrat til infusionsvæske, opløsning, som indeholder 1 hætteglas).**

**DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml, koncentrat til infusionsvæske, opløsning kræver INGEN fortynding med solvent og er derfor klar til at blive tilsat til infusionsvæske.**

- Hvert hætteglas er til engangsbrug og skal anvendes straks efter åbning. Hvis det ikke anvendes straks, er brugeren ansvarlig for i-brug opbevaringstid- og betingelser. Mere end 1 hætteglas af DOCETAXEL KABI koncentrat til infusionsvæske, opløsning kan blive nødvendigt for at opnå den påkrævede dosis til patienten. For eksempel, vil en dosis på 140 mg docetaxel kræve 7 ml docetaxel koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
- Udtræk aseptisk den påkrævede mængde koncentrat til infusionsvæske, opløsning med en kalibreret sprøjte.

**Koncentrationen er 20 mg/ml i DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml hætteglas.**

- Injicér derefter med en enkelt injektion (one shot) i en 250 ml infusionspose- eller flaske indeholdende enten 5% glucoseopløsning eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) infusionsvæske. Hvis en større dosis end 190 mg docetaxel er påkrævet, anvendes et større volumen infusionsvehikel, således at en koncentration på 0,74 mg/ml docetaxel ikke overskrides.
- Bland infusionsposen- eller flasken manuelt med vippende bevægelser.
- Fra et mikrobiologisk synspunkt skal rekonstituering/fortyndning ske under kontrollerede og aseptiske forhold, og lægemidlet skal anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er brugeren ansvarlig for i-brug opbevaringstid- og betingelser. Efter anbefalet tilsætning til infusionspose, er docetaxel infusionsopløsningen stabil i 6 timer, hvis den opbevares under 25°C. Den skal anvendes indenfor 6 timer (inklusive 1 times administration af intravenøs infusion). Docetaxel infusionsvæske er overmættet og kan derfor udkrystallisere over tid. Hvis der opstår krystaller, må opløsningen ikke længere anvendes og skal kasseres.
- Tilsvarende andre parenterale produkter, skal DOCETAXEL KABI inspiceres visuelt før brug. Opløsninger indeholdende et bundfald skal kasseres.

**Bortskaffelse:**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer. Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **Indlægseddelen: Information til brugeren**

### **DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning**

docetaxel

**Læs denne indlægseddelen grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægseddelen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Tal med lægen eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

#### **Oversigt over indlægseddelen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge DOCETAXEL KABI
3. Sådan skal du bruge DOCETAXEL KABI
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Se den nyeste indlægseddelen på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### **1. Virkning og anvendelse**

Medicinen hedder DOCETAXEL KABI. Det er et handelsnavn for docetaxel. Docetaxel er et stof, der udvindes af nålene fra takstrærer.

Docetaxel hører til gruppen af kræftmedicin, der kaldes taxoider.

DOCETAXEL KABI er ordineret af din læge til behandling af bryst- eller specielle former for lungekræft (ikke-småcellet lungekræft), prostatakræft, gastrisk kræft eller hoved- og halskræft:

- Ved behandling af fremskreden brystkræft kan DOCETAXEL KABI enten indgives alene eller i kombination med doxorubicin, trastuzumab eller capecitabin.
- Ved behandling af tidlig brystkræft med eller uden spredning til lymfeknuder kan DOCETAXEL KABI anvendes i kombination med doxorubicin eller cyclophosphamid.
- Ved behandling af lungekræft kan DOCETAXEL KABI enten indgives alene eller i kombination med cisplatin.
- Ved behandling af prostatakræft kan DOCETAXEL KABI indgives i kombination med prednison eller prednisolon.
- Ved behandling af metastatisk gastrisk kræft indgives DOCETAXEL KABI i kombination med cisplatin og 5-fluoruracil.
- Til behandling af hoved- og halskræft indgives DOCETAXEL KABI i kombination med cisplatin og 5- fluoruracil.

#### **2. Det skal du vide, før du begynder at bruge DOCETAXEL KABI**

##### **Brug ikke DOCETAXEL KABI**

- hvis du er allergisk (overfølsom) overfor docetaxel eller nogle af de andre indholdsstoffer i DOCETAXEL KABI (angivet i punkt 6)
- hvis antallet af hvide blodlegemer er for lavt
- hvis du har en alvorlig leverlidelse

## **Advarsler og forsigtighedsregler**

Før hver behandling med DOCETAXEL KABI, vil du få taget blodprøver for at få kontrolleret, om du har nok blodceller og den nødvendige leverfunktion til at få DOCETAXEL KABI. I tilfælde af forstyrrelser af de hvide blodlegemer kan du få feber eller infektioner.

Kontakt straks lægen, hospitalsfarmaceuten eller sundhedspersonalet, hvis du oplever mavesmerter eller -ømhed, diaré, endetarmsblødning, blodig afførring eller feber. Disse symptomer kan være de første tegn på en alvorlig mave-tarmforgiftning, som kan være dødelig. Din læge bør straks igangsætte behandling.

Kontakt lægen, hospitalsfarmaceuten eller sundhedspersonalet, hvis du oplever problemer med dit syn. Hvis du får problemer med synet, særligt sløret syn, skal du straks have undersøgt dine øjne og dit syn.

Kontakt lægen, hospitalsfarmaceuten eller sundhedspersonalet, hvis du har haft en allergisk reaktion ved tidligere behandling med paclitaxel.

Kontakt lægen, hospitalsfarmaceuten eller sundhedspersonalet, hvis du har hjerteproblemer

Hvis du udvikler akutte problemer med lungerne (feber, åndenød eller hoste), eller de bliver værre, skal du straks fortælle det til lægen eller sundhedspersonalet. Lægen vil måske stoppe din behandling med det samme.

Du vil blive bedt om at tage præmedicin bestående af et oralt kortikosteroid såsom dexamethason 1 dag før DOCETAXEL KABI behandlingen. Du skal fortsætte med at tage præmedicinen i endnu 1 til 2 dage for at formindsker visse bivirkninger, som kan forekomme efter infusionen af DOCETAXEL KABI. Specielt kan der være tale om bivirkninger som allergiske reaktioner og væskeansamlinger (hævede hænder, fødder, ben eller vægtøgning)

Under behandlingen kan du få anden medicin til at opretholde antallet af blodcellerne.

Alvorlige hudproblemer såsom Stevens-Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og akut generaliseret eksantematos pustulose (AGEP) er blevet rapporteret med Docetaxel Kabi:

- SJS/TEN symptomer kan omfatte blærer, afskrælning eller blødning på dele af huden (herunder dine læber, øjne, mund, næse, kønsorganer, hænder eller fødder) med eller uden udslæt. Du kan også have influenzalignende symptomer på samme tid, så som feber, kulderystelser eller ømme muskler.
- AGEP symptomer kan omfatte et rødt skællende udbredt udslæt med knopper under den hævede hud (herunder dine hudfolder, mave og øvre ekstremiteter) og blærer ledsaget af feber.

Kontakt straks lægen eller sygeplejersken, hvis du oplever alvorlige hudreaktioner eller nogen af reaktionerne nævnt ovenfor.

Fortæl din læge, hospitalsfarmaceut eller sygeplejerske, hvis du har nyreproblemer eller høje niveauer af urinsyre i blodet før påbegyndelse af behandling med DOCETAXEL KABI.

DOCETAXEL KABI indeholder alkohol. Diskuter det med din læge, hvis du lider af alkoholafhængighed, epilepsi eller nedsat leverfunktion. Se også afsnittet ”DOCETAXEL KABI indeholder alkohol” nedenfor.

## **Brug af anden medicin sammen med DOCETAXEL KABI**

Mængden af alkohol i dette lægemiddel kan påvirke andre lægemidlers virkning. Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler.

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler, vitaminer og mineraler. Dette er fordi DOCETAXEL KABI eller den anden medicin måske ikke virker så godt som forventet, og du måske lettere får bivirkninger.

## **Graviditet, amning og frugtbarhed**

Spørg din læge til råds, før du tager nogen former for lægemidler

DOCETAXEL KABI må IKKE anvendes, hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid, medmindre din læge udtrykkeligt ønsker det.

Du må ikke blive gravid under behandling og 2 måneder efter, at du har stoppet behandlingen med dette lægemiddel. Du skal bruge effektiv prævention under behandlingen og 2 måneder efter, at du har stoppet behandlingen med dette lægemiddel, fordi DOCETAXEL KABI kan skade det ufødte barn. Hvis du bliver gravid under behandlingen, skal du straks fortælle det til din læge.

Du må IKKE amme, mens du behandles med DOCETAXEL KABI.

Hvis du er mand og i behandling med DOCETAXEL KABI, må du ikke blive far til et barn, og du skal bruge effektiv prævention under behandlingen og 4 måneder efter, at du har stoppet behandlingen med dette lægemiddel. Det anbefales at søge vejledning om opbevaring af sæd inden behandling, fordi docetaxel kan nedsætte den mandlige fertilitet.

## **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Mængden af alkohol i dette lægemiddel kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller arbejde med maskiner.

Du kan opleve bivirkninger af dette lægemiddel, som kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj, bruge værktøj eller betjene maskiner (se punkt 4 ”Bivirkninger”). Hvis dette sker, må du ikke føre motorkøretøj, bruge værktøj eller maskiner, før du har talt med din læge, sundhedspersonalet eller hospitalsfarmaceuten.

## **DOCETAXEL KABI indeholder ethanol (alkohol)**

Dette lægemiddel indeholder 2,37 g alkohol (ethanol) pr. 6 ml svarende til 39,5 % w/v. Mængden i en 9 ml dosis af dette lægemiddel svarer til 88,9 ml øl eller 35,6 ml vin.

Alkoholen i dette lægemiddel vil sandsynligvis påvirke børn. Disse påvirkninger kan omfatte søvnighed og adfærdsændringer. Det kan også påvirke deres koncentrationsevne og evnen til at tage del i fysiske aktiviteter.

Hvis du har epilepsi eller leverproblemer, skal du kontakte lægen, før du får dette lagemiddel.

Hvis du er afhængig af alkohol, skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet, før du får dette lægemiddel.

## **3. Sådan skal du bruge DOCETAXEL KABI**

DOCETAXEL KABI vil blive administreret af personale med en sundhedsfaglig uddannelse.

### **Normal dosis**

Dosis vil afhænge af din vægt og din almene tilstand. Din læge vil beregne din legemsoverflade i m<sup>2</sup> og bestemme den dosis, du skal have.

### **Metode og måden at give medicinen på**

DOCETAXEL KABI gives som infusion i en vene (intravenøs anvendelse). Infusionen tager ca. en time, mens du er på sygehuset.

### **Hvor ofte gives medicinen**

Du vil normalt få en infusion én gang hver 3. uge.

Din læge kan ændre dosis og dosisfrekvensen afhængigt af dine blodprøver, din almene tilstand og din reaktion på DOCETAXEL KABI. Vær særlig opmærksom på at informere din læge, hvis du får diarré, sår i munden, følelsesløshed, stikkende og prikkende fornemmelser eller feber, og giv lægen resultatet af dine blodprøver. Denne information vil give lægen mulighed for at vurdere om en nedsættelse af dosis er nødvendig. Hvis du har yderligere spørgsmål om anvendelsen af dette lægemiddel, så spørg din læge eller sygehusfarmaceut.

Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

#### **4. Bivirkninger**

Denne medicin kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Din læge vil diskutere disse med dig og forklare fordele og mulige risici ved behandlingen.

De mest almindelige bivirkninger af DOCETAXEL KABI givet alene er: Fald i antallet af røde og hvide blodlegemer, hårtab, kvalme, opkastning, sår i munden, diarré og træthed.

Alvorligheden af bivirkningerne ved DOCETAXEL KABI kan forøges, når DOCETAXEL KABI gives i kombination med andre kemoterapeutiske lægemidler.

Følgende allergiske reaktioner kan optræde under infusionen på hospitalet (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter):

- Rødme i ansigtet, hudreaktioner, kløe
- Trykken for brystet, besvær med at trække vejret
- Feber eller kulderystelser
- Rygsmærter
- Lavt blodtryk

Mere alvorlige reaktioner kan forekomme.

Hvis du har haft en allergisk reaktion overfor paclitaxel, kan du også få en allergisk reaktion overfor docetaxel, som kan være mere alvorlig.

Din tilstand vil blive nøje kontrolleret af hospitalspersonalet under behandlingen. Hvis du får nogle af disse bivirkninger, så fortæl det straks til lægen.

Følgende kan ske mellem DOCETAXEL KABI infusionerne. Hyppigheden kan variere alt efter kombinationen af de lægemidler, du får:

**Meget almindelige** (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter):

- Infektioner, fald i antallet af røde blodlegemer (anæmi), eller hvide blodlegemer (som er vigtige for at bekæmpe infektioner) og blodplader
- Feber: Hvis dette forekommer, skal du straks fortælle det til din læge
- Allergiske reaktioner som beskrevet ovenfor
- Tab af appetit (anoreksi)
- Søvnsløshed
- Følelsesløshed eller stikkende og prikkende fornemmelse eller smerte i led eller muskler
- Hovedpine
- Smagsforstyrrelser
- Betændelse i øjet eller øget tåreflåd
- Hævelse forårsaget af mangelfuld drænage af lymfe
- Åndedrætsbesvær
- Næseflåd, betændelse i hals og næse, hoste
- Næseblod
- Mundsår

- Opstød fra maven inklusive kvalme, opkastning og diarré, forstoppelse
- Mavesmerter
- Fordøjelsesbesvær
- Hårtab (i de fleste tilfælde vil normal hårvækst vende tilbage). I nogle tilfælde (hyppighed ikke kendt) er permanent hårtab observeret.
- Rødme og hævelse af håndflader eller fodsåler, hvilket kan få huden til at skalle af (dette kan også forekomme på arme, ansigt eller krop)
- Ændring af neglenes farve, som også kan løsne sig
- Muskelømhed og smerter, rygsmærter eller knoglesmerter
- Ændring eller udeblivelse af menstruationer
- Hævelse af hænder, fødder eller ben
- Træthed eller influenza-lignende symptomer
- Vægtforøgelse eller vægttab
- Infektion i de øvre luftveje

**Almindelige** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- Betændelse i munden med hvid skimmelsvamp (*Candida Albicans*)
- Dehydrering
- Svimmelhed
- Nedsat hørelse
- Fald i blodtrykket, uregelmæssig eller hurtig hjerterytme
- Hjertesvigt
- Betændelse i spiserøret
- Mundtørhed
- Synkebesvær eller smerter ved synkning
- Blødninger
- Forhøjede leverenzymer (derfor behovet for regelmæssige blodprøver)

**Ikke almindelige** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):

- Besvimelse
- Hudreaktioner på injektionsstedet, betændelse eller hævelse af venen (flebitis)
- Blodpropper
- Akut myeloid leukæmi og myelodysplastisk syndrom (typer af blodkræft) kan forekomme hos patienter, som behandles med docetaxel sammen med visse andre behandlinger mod kræft.

**Sjældne** (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter):

- Betændelse i tyktarm og/eller tyndtarm, som kan være dødelig (hyppighed ikke kendt); perforering af tarmene.

**Ikke kendte** (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

- Interstitiel lungesygdom (betændelse i lungerne, der forårsager hoste og vejtrækningsbesvær. Betændelse i lungerne kan også udvikles, når docetaxelbehandling anvendes sammen med strålebehandling)
- Pneumoni (lungebetændelse)
- Lungefibrose (ardannelse og fortykkelse i lungerne samt åndenød)
- Sløret syn pga. hævet nethinde (cystoidt makulaødem)
- Nedsat indhold af natrium og/eller magnesium i blodet. (forstyrrelse i elektrolytbalancen)
- Ventrikulær arytmii eller ventrikulær takykardi (manifesteret som uregelmæssig og / eller hurtig hjerterytme, alvorlig åndenød, svimmelhed og / eller besvimelse). Nogle af disse symptomer kan være alvorlige. Hvis dette sker, skal du omgående fortælle det til lægen
- Reaktioner på injektionsstedet på stedet for en tidligere reaktion
- Non-Hodgkins lymfom (en kræftform, som påvirker immunsystemet) og andre kræftformer kan forekomme hos patienter, der behandles med docetaxel sammen med visse andre behandlinger mod kræft

- Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse (blærer, afskrælning eller blødning på dele af huden (herunder dine læber, øjne, mund, næse, kønsorganer, hænder eller fødder) med eller uden udslæt. Du kan også have influenzalignende symptomer på samme tid, såsom feber, kulderystelser eller ømme muskler)
- Akut generaliseret eksantematøs pustulose (rødt skællende udbredt udslæt med knopper under den hævede hud (herunder dine hufolder, mave og øvre ekstremiteter) og blærer ledsaget af feber)
- Tumorlyse syndrom er en alvorlig tilstand afsløret af ændringer i blodprøve såsom forøget niveau af urinsyre, kalium, fosfor og nedsat niveau af calcium; og resulterer i symptomer, såsom krampeanfald, nyresvigt (reduceret mængde urin eller mørkere urin) og forstyrrelse i hjerterytmen. Hvis dette sker, skal du straks fortælle det til din læge.
- Myositis (betændelse i musklerne -varme, røde og hævede - som forårsager muskelsmerter og svaghed)

#### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddelen. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#)

## 5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke denne medicin efter den udløbsdato, der står på pakningen og på hætteglassets etiket efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares over 25°C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Anvend hætteglasset straks efter dets åbning. Hvis det ikke anvendes straks, er brugerens ansvarlig for i-brug opbevaringstid- og betingelser.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal rekonstituering/fortyndning ske under kontrollerede og aseptiske forhold.

Anvendes straks, når medicinen er tilsat til en infusionspose. Hvis den ikke anvendes straks, er brugerens ansvarlig for i-brug opbevaringstid- og betingelser, som normalt ikke vil være længere end 6 timer under 25°C inklusive 1 times infusion.

Docetaxel infusionsvæske er overmættet og kan derfor udkrystallisere over tid. Hvis der opstår krystaller, må opløsningen ikke længere anvendes og skal kasseres.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortsaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletten eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### **DOCETAXEL KABI indeholder:**

- Aktivt stof: docetaxel vandfri. Hver ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 20 mg docetaxel.
- Øvrige indholdsstoffer: polysorbat 80, ethanol vandfri (se afsnit 2) og citronsyre vandfri (til pH-justering)

### **Udseende og pakningsstørrelser**

**DOCETAXEL KABI** koncentrat til infusionsvæske, opløsning er en klar, farveløs til svag gul opløsning.

6 ml klar, farveløs Type-I hætteglas, lukket med flurotec gummidpropper og en rød flip-off aluminium kapsel, indeholdende 6 ml koncentrat.

Hver æske indeholder 1 hætteglas af 6 ml (120 mg docetaxel).

**Indehaver af markedsføringstilladelsen**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1  
61352 Bad Homburg v.d.Höhe  
Tyskland

**Fremstiller**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Pfingstweide 53  
61169 Friedberg  
Tyskland

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

<----->

Følgende oplysninger er tiltænkt sundhedspersonalet:

## **FREMSTILLINGSVEJLEDNING TIL BRUG FOR DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml, KONCENTRAT TIL INFUSIONSVÆSKE, OPLØSNING**

---

*Det er vigtigt at læse hele indholdet af denne vejledning før tilberedelse af DOCETAXEL KABI infusionsvæske.*

### Anbefalinger vedrørende sikker håndtering

DOCETAXEL KABI er et antineoplastisk stof, og ligesom andre potentielt toksiske stoffer skal det behandles med forsigtighed ved håndtering og tilberedning af opløsningen. Det anbefales, at man anvender handsker.

Hvis DOCETAXEL KABI koncentrat eller infusionsvæske skulle komme på huden, så vask omgående og grundigt med sæbe og vand. Hvis DOCETAXEL KABI koncentrat eller infusionsvæske skulle komme i kontakt med slimhinderne, så vask omgående og grundigt med vand.

### Forberedelse til intravenøs administration

#### Tilberedning af infusionsvæske

**ANVEND IKKE andre docetaxel lægemidler, som består af 2 hætteglas (koncentrat og solvent) med dette lægemiddel (DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml, koncentrat til infusionsvæske, opløsning, som indeholder 1 hætteglas).**

**DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml, koncentrat til infusionsvæske, opløsning kræver INGEN fortynding med solvent og er derfor klar til at blive tilsat til infusionsvæske.**

- Hvert hætteglas er til engangsbrug og skal anvendes straks efter åbning. Hvis det ikke anvendes straks, er brugeren ansvarlig for i-brug opbevaringstid- og betingelser. Mere end 1 hætteglas af DOCETAXEL KABI koncentrat til infusionsvæske, opløsning kan blive nødvendigt for at opnå den påkrævede dosis til patienten. For eksempel, vil en dosis på 140 mg docetaxel kræve 7 ml docetaxel koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
- Udtræk aseptisk den påkrævede mængde koncentrat til infusionsvæske, opløsning med en kalibreret sprøjte.

**Koncentrationen er 20 mg/ml i DOCETAXEL KABI 120 mg/6 ml hætteglas.**

- Injicér derefter med en enkelt injektion (one shot) i en 250 ml infusionspose- eller flaske indeholdende enten 5% glucoseopløsning eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) infusionsvæske. Hvis en større dosis end 190 mg docetaxel er påkrævet, anvendes et større volumen infusionsvehikel, således at en koncentration på 0,74 mg/ml docetaxel ikke overskrides.
- Bland infusionsposen- eller flasken manuelt med vippende bevægelser.
- Fra et mikrobiologisk synspunkt skal rekonstituering/fortyndning ske under kontrollerede og aseptiske forhold, og lægemidlet skal anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er brugeren ansvarlig for i-brug opbevaringstid- og betingelser. Efter anbefalet tilsætning til infusionspose, er docetaxel infusionsopløsningen stabil i 6 timer, hvis den opbevares under 25°C. Den skal anvendes indenfor 6 timer (inklusive 1 times administration af intravenøs infusion). Docetaxel infusionsvæske er overmættet og kan derfor udkrystallisere over tid. Hvis der opstår krystaller, må opløsningen ikke længere anvendes og skal kasseres.
- Tilsvarende andre parenterale produkter, skal DOCETAXEL KABI inspiceres visuelt før brug. Opløsninger indeholdende et bundfald skal kasseres.

**Bortskaffelse:**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer. Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **Indlægsseddel: Information til brugeren**

### **DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning**

docetaxel

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Tal med lægen eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

#### **Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge DOCETAXEL KABI
3. Sådan skal du bruge DOCETAXEL KABI
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### **1. Virkning og anvendelse**

Medicinen hedder DOCETAXEL KABI. Det er et handelsnavn for docetaxel. Docetaxel er et stof, der udvindes af nålene fra takstræer.

Docetaxel hører til gruppen af kræftmedicin, der kaldes taxoider.

DOCETAXEL KABI er ordineret af din læge til behandling af bryst- eller specielle former for lungekræft (ikke-småcellet lungekræft), prostatakræft, gastrisk kræft eller hoved- og halskræft:

- Ved behandling af fremskreden brystkræft kan DOCETAXEL KABI enten indgives alene eller i kombination med doxorubicin, trastuzumab eller capecitabin.
- Ved behandling af tidlig brystkræft med eller uden spredning til lymfeknuder kan DOCETAXEL KABI anvendes i kombination med doxorubicin eller cyclophosphamid.
- Ved behandling af lungekræft kan DOCETAXEL KABI enten indgives alene eller i kombination med cisplatin.
- Ved behandling af prostatakræft kan DOCETAXEL KABI indgives i kombination med prednison eller prednisolon.
- Ved behandling af metastatisk gastrisk kræft indgives DOCETAXEL KABI i kombination med cisplatin og 5-fluoruracil.
- Til behandling af hoved- og halskræft indgives DOCETAXEL KABI i kombination med cisplatin og 5- fluoruracil.

#### **2. Det skal du vide, før du begynder at bruge DOCETAXEL KABI**

##### **Brug ikke DOCETAXEL KABI**

- hvis du er allergisk (overfølsom) overfor docetaxel eller nogle af de andre indholdsstoffer i DOCETAXEL KABI (angivet i punkt 6)
- hvis antallet af hvide blodlegemer er for lavt
- hvis du har en alvorlig leverlidelse

## **Advarsler og forsigtighedsregler**

Før hver behandling med DOCETAXEL KABI, vil du få taget blodprøver for at få kontrolleret, om du har nok blodceller og den nødvendige leverfunktion til at få DOCETAXEL KABI. I tilfælde af forstyrrelser af de hvide blodlegemer kan du få feber eller infektioner.

Kontakt straks lægen, hospitalsfarmaceuten eller sundhedspersonalet, hvis du oplever mavesmerter eller -ømhed, diaré, endetarmsblødning, blodig afførring eller feber. Disse symptomer kan være de første tegn på en alvorlig mave-tarmforgiftning, som kan være dødelig. Din læge bør straks igangsætte behandling.

Kontakt lægen, hospitalsfarmaceuten eller sundhedspersonalet, hvis du oplever problemer med dit syn. Hvis du får problemer med synet, særligt sløret syn, skal du straks have undersøgt dine øjne og dit syn.

Kontakt lægen, hospitalsfarmaceuten eller sundhedspersonalet, hvis du har haft en allergisk reaktion ved tidligere behandling med paclitaxel.

Kontakt lægen, hospitalsfarmaceuten eller sundhedspersonalet, hvis du har hjerteproblemer.

Hvis du udvikler akutte problemer med lungerne (feber, åndenød eller hoste), eller de bliver værre, skal du straks fortælle det til lægen eller sundhedspersonalet. Lægen vil måske stoppe din behandling med det samme.

Du vil blive bedt om at tage præmedicin bestående af et oralt kortikosteroid såsom dexamethason 1 dag før DOCETAXEL KABI behandlingen. Du skal fortsætte med at tage præmedicinen i endnu 1 til 2 dage for at formindske visse bivirkninger, som kan forekomme efter infusionen af DOCETAXEL KABI. Specielt kan der være tale om bivirkninger som allergiske reaktioner og væskeansamlinger (hævede hænder, fødder, ben eller vægtøgning)

Under behandlingen kan du få anden medicin til at opretholde antallet af blodcellerne.

Alvorlige hudproblemer såsom Stevens-Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) er blevet rapporteret med Docetaxel Kabi:

- SJS/TEN symptomer kan omfatte blærer, afskrælning eller blødning på dele af huden (herunder dine læber, øjne, mund, næse, kønsorganer, hænder eller fødder) med eller uden udslæt. Du kan også have influenzalignende symptomer på samme tid, så som feber, kulderystelser eller ømme muskler.
- AGEP symptomer kan omfatte et rødt skællende udbredt udslæt med knopper under den hævede hud (herunder dine hudfolder, mave og øvre ekstremiteter) og blærer ledsaget af feber.

Kontakt straks lægen eller sygeplejersken, hvis du oplever alvorlige hudreaktioner eller nogen af reaktionerne nævnt ovenfor.

Fortæl din læge, hospitalsfarmaceut eller sygeplejerske, hvis du har nyreproblemer eller høje niveauer af urinsyre i blodet før påbegyndelse af behandling med DOCETAXEL KABI.

DOCETAXEL KABI indeholder alkohol. Diskuter det med din læge, hvis du lider af alkoholafhængighed, epilepsi eller nedsat leverfunktion. Se også afsnittet ”DOCETAXEL KABI indeholder alkohol” nedenfor.

## **Brug af anden medicin sammen med DOCETAXEL KABI**

Mængden af alkohol i dette lægemiddel kan påvirke andre lægemidlers virkning. Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler.

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler, vitaminer og mineraler. Dette er fordi DOCETAXEL KABI eller den anden medicin måske ikke virker så godt som forventet, og du måske lettere får bivirkninger.

## **Graviditet, amning og frugtbarhed**

Spørg din læge til råds, før du tager nogen former for lægemidler.

DOCETAXEL KABI må IKKE anvendes, hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid, medmindre din læge udtrykkeligt ønsker det.

Du må ikke blive gravid under behandling og 2 måneder efter, at du har stoppet behandlingen med dette lægemiddel. Du skal bruge effektiv prævention under behandlingen og 2 måneder efter, at du har stoppet behandlingen, fordi DOCETAXEL KABI kan skade det ufødte barn. Hvis du bliver gravid under behandlingen, skal du straks fortælle det til din læge.

Du må IKKE amme, mens du behandles med DOCETAXEL KABI.

Hvis du er mand og i behandling med DOCETAXEL KABI, må du ikke blive far til et barn og du skal bruge effektiv prævention under behandlingen og 4 måneder efter, at du har stoppet behandlingen med dette lægemiddel. Det anbefales at søge vejledning om opbevaring af sæd inden behandling, fordi docetaxel kan nedsætte den mandlige fertilitet.

## **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Mængden af alkohol i dette lægemiddel kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller arbejde med maskiner.

Du kan opleve bivirkninger af dette lægemiddel, som kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj, bruge værktøj eller betjene maskiner (se punkt 4 ”Bivirkninger”). Hvis dette sker, må du ikke føre motorkøretøj, bruge værktøj eller maskiner, før du har talt med din læge, sundhedspersonalet eller hospitalsfarmaceuten.

## **DOCETAXEL KABI indeholder ethanol (alkohol)**

Dette lægemiddel indeholder 3,16 mg alkohol (ethanol) pr. 8 ml svarende til 39,5 % w/v. Mængden i en 9 ml dosis af dette lægemiddel svarer til 88,9 ml øl eller 35,6 ml vin.

Alkoholen i dette lægemiddel vil sandsynligvis påvirke børn. Disse påvirkninger kan omfatte søvnighed og adfærdsændringer. Det kan også påvirke deres koncentrationsevne og evnen til at tage del i fysiske aktiviteter.

Hvis du har epilepsi eller leverproblemer, skal du kontakte lægen, før du får dette lægemiddel.

Hvis du er afhængig af alkohol, skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet, før du får dette lægemiddel.

## **3. Sådan skal du bruge DOCETAXEL KABI**

DOCETAXEL KABI vil blive administreret af personale med en sundhedsfaglig uddannelse.

### **Normal dosis**

Dosis vil afhænge af din vægt og din almene tilstand. Din læge vil beregne din legemsoverflade i m<sup>2</sup> og bestemme den dosis, du skal have.

### **Metode og måden at give medicinen på**

DOCETAXEL KABI gives som infusion i en vene (intravenøs anvendelse). Infusionen tager ca. en time, mens du er på sygehuset.

### **Hvor ofte gives medicinen**

Du vil normalt få en infusion én gang hver 3. uge.

Din læge kan ændre dosis og dosisfrekvensen afhængigt af dine blodprøver, din almene tilstand og din reaktion på DOCETAXEL KABI. Vær særlig opmærksom på at informere din læge, hvis du får diarré, sår i munden, følelsesløshed, stikkende og prikkende fornemmelser eller feber, og giv lægen resultatet af dine blodprøver. Denne information vil give lægen mulighed for at vurdere om en nedsættelse af dosis er nødvendig. Hvis du har yderligere spørgsmål om anvendelsen af dette lægemiddel, så spørg din læge eller sygehusfarmaceut.

Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

#### **4. Bivirkninger**

Denne medicin kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Din læge vil diskutere disse med dig og forklare fordele og mulige risici ved behandlingen.

De mest almindelige bivirkninger af DOCETAXEL KABI givet alene er: Fald i antallet af røde og hvide blodlegemer, hårtab, kvalme, opkastning, sår i munden, diarré og træthed.

Alvorligheden af bivirkningerne ved DOCETAXEL KABI kan forøges, når DOCETAXEL KABI gives i kombination med andre kemoterapeutiske lægemidler.

Følgende allergiske reaktioner kan optræde under infusionen på hospitalet (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter):

- Rødme i ansigtet, hudreaktioner, kløe
- Trykken for brystet, besvær med at trække vejret
- Feber eller kulderystelser
- Rygsmærter
- Lavt blodtryk

Mere alvorlige reaktioner kan forekomme.

Hvis du har haft en allergisk reaktion overfor paclitaxel, kan du også få en allergisk reaktion overfor docetaxel, som kan være mere alvorlig.

Din tilstand vil blive nøje kontrolleret af hospitalspersonalet under behandlingen. Hvis du får nogle af disse bivirkninger, så fortæl det straks til lægen.

Følgende kan ske mellem DOCETAXEL KABI infusionerne. Hyppigheden kan variere alt efter kombinationen af de lægemidler, du får:

**Meget almindelige** (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter):

- Infektioner, fald i antallet af røde blodlegemer (anæmi), eller hvide blodlegemer (som er vigtige for at bekæmpe infektioner) og blodplader
- Feber: Hvis dette forekommer, skal du straks fortælle det til din læge
- Allergiske reaktioner som beskrevet ovenfor
- Tab af appetit (anoreksi)
- Søvnsløshed
- Følelsesløshed eller stikkende og prikkende fornemmelse eller smerte i led eller muskler
- Hovedpine
- Smagsforstyrrelser
- Betændelse i øjet eller øget tåreflåd
- Hævelse forårsaget af mangelfuld drænage af lymfe
- Åndedrætsbesvær
- Næseflåd, betændelse i hals og næse, hoste
- Næseblod
- Mundsår

- Opstød fra maven inklusive kvalme, opkastning og diarré, forstoppelse
- Mavesmerter
- Fordøjelsesbesvær
- Hårtab (i de fleste tilfælde vil normal hårvækst vende tilbage). I nogle tilfælde (hyppighed ikke kendt) er permanent hårtab observeret.
- Rødme og hævelse af håndflader eller fodsåler, hvilket kan få huden til at skalle af (dette kan også forekomme på arme, ansigt eller krop)
- Ændring af neglenes farve, som også kan løsne sig
- Muskelømhed og smerter, rygsmærter eller knoglesmerter
- Ændring eller udeblivelse af menstruationer
- Hævelse af hænder, fødder eller ben
- Træthed eller influenza-lignende symptomer
- Vægtforøgelse eller vægttab
- Infektion i de øvre luftveje

**Almindelige** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- Betændelse i munden med hvid skimmelsvamp (*Candida Albicans*)
- Dehydrering
- Svimmelhed
- Nedsat hørelse
- Fald i blodtrykket, uregelmæssig eller hurtig hjerterytme
- Hjertesvigt
- Betændelse i spiserøret
- Mundtørhed
- Synkebesvær eller smerter ved synkning
- Blødninger
- Forhøjede leverenzymmer (derfor behovet for regelmæssige blodprøver)

**Ikke almindelige** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):

- Besvimelse
- Hudreaktioner på injektionsstedet, betændelse eller hævelse af venen (flebitis)
- Blodpropper
- Akut myeloid leukæmi og myelodysplastisk syndrom (typer af blodkræft) kan forekomme hos patienter, som behandles med docetaxel sammen med visse andre behandlinger mod kræft.

**Sjældne** (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter):

- Betændelse i tyktarm og/eller tyndtarm, som kan være dødelig (hyppighed ikke kendt); perforering af tarmene.

**Ikke kendte** (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

- Interstiel lungesygdom (betændelse i lungerne, der forårsager hoste og vejrtrækningsbesvær. Betændelse i lungerne kan også udvikles, når docetaxelbehandling anvendes sammen med strålebehandling)
- Pneumoni (lungebetændelse)
- Lungefibrose (ardannelse og fortykkelse i lungerne samt åndenød)
- Sløret syn pga. hævet nethinde (cystoid makulaødem)
- Nedsat indhold af natrium og/eller magnesium i blodet (forstyrrelse i elektrolytbalance)
- Ventrikulær arytmii eller ventrikulær takykardi (manifesteret som uregelmæssig og / eller hurtig hjerterytme, alvorlig åndenød, svimmelhed og / eller besvimelse). Nogle af disse symptomer kan være alvorlige. Hvis dette sker, skal du omgående fortælle det til lægen
- Reaktioner på injektionsstedet på stedet for en tidlige reaktion
- Non-Hodgkins lymfom (en kræftform, som påvirker immunsystemet) og andre kræftformer kan forekomme hos patienter, der behandles med docetaxel sammen med visse andre behandlinger mod kræft

- Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse (blærer, afskrælning eller blødning på dele af huden (herunder dine læber, øjne, mund, næse, kønsorganer, hænder eller fødder) med eller uden udslæt. Du kan også have influenzalignende symptomer på samme tid, såsom feber, kulderystelser eller ømme muskler)
- Akut generaliseret eksantematøs pustulose (rødt skællende udbredt udslæt med knopper under den hævede hud (herunder dine hudfolder, mave og øvre ekstremiteter) og blærer ledsaget af feber)
- Tumorlyse syndrom er en alvorlig tilstand afsløret af ændringer i blodprøve såsom forøget niveau af urinsyre, kalium, fosfor og nedsat niveau af calcium; og resulterer i symptomer, såsom krampeanfald, nyresvigt (reduceret mængde urin eller mørkere urin) og forstyrrelse i hjerterytmen. Hvis dette sker, skal du straks fortælle det til din læge.
- Myositis (betændelse i musklerne -varme, røde og hævede - som forårsager muskelsmerter og svaghed)

#### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddelen. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#)

## 5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke denne medicin efter den udløbsdato, der står på pakningen og på hætteglassets etiket efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares over 25°C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Anvend hætteglasset straks efter dets åbning. Hvis det ikke anvendes straks, er brugerens ansvarlig for i-brug opbevaringstid- og betingelser.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal rekonstituering/fortyndning ske under kontrollerede og aseptiske forhold.

Anvendes straks, når medicinen er tilsat til en infusionspose. Hvis den ikke anvendes straks, er brugerens ansvarlig for i-brug opbevaringstid- og betingelser, som normalt ikke vil være længere end 6 timer under 25°C inklusive 1 times infusion.

Docetaxel infusionsvæske er overmættet og kan derfor udkrystallisere over tid. Hvis der opstår krystaller, må opløsningen ikke længere anvendes og skal kasseres.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletten eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### **DOCETAXEL KABI indeholder:**

- Aktivt stof: docetaxel vandfri. Hver ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 20 mg docetaxel.
- Øvrige indholdsstoffer: polysorbat 80, ethanol vandfri (se afsnit 2) og citronsyre vandfri (til pH-justering)

**Udseende og pakningsstørrelser**

DOCETAXEL KABI koncentrat til infusionsvæske, opløsning er en klar, farveløs til svag gul opløsning.

10 ml klar, farveløs Type-I hætteglas, lukket med flurotec gummipropper og en gul flip-off aluminium kapsel, indeholdende 8 ml koncentrat.

Hver æske indeholder 1 hætteglas af 8 ml (160 mg docetaxel).

**Indehaver af markedsføringstilladelsen**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1  
61352 Bad Homburg v.d.Höhe  
Tyskland

**Fremstiller**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Pfingstweide 53  
61169 Friedberg  
Tyskland

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

<-----  
-->

Følgende oplysninger er tiltænkt sundhedspersonalet:

## **FREMSTILLINGSVEJLEDNING TIL BRUG FOR DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml, KONCENTRAT TIL INFUSIONSVÆSKE, OPLØSNING**

*Det er vigtigt at læse hele indholdet af denne vejledning før tilberedelse af DOCETAXEL KABI infusionsvæske.*

### Anbefalinger vedrørende sikker håndtering

DOCETAXEL KABI er et antineoplastisk stof, og ligesom andre potentielt toksiske stoffer skal det behandles med forsigtighed ved håndtering og tilberedning af opløsningen. Det anbefales, at man anvender handsker.

Hvis DOCETAXEL KABI koncentrat eller infusionsvæske skulle komme på huden, så vask omgående og grundigt med sæbe og vand. Hvis DOCETAXEL KABI koncentrat eller infusionsvæske skulle komme i kontakt med slimhinderne, så vask omgående og grundigt med vand.

### Forberedelse til intravenøs administration

#### Tilberedning af infusionsvæske

**ANVEND IKKE andre docetaxel lægemidler, som består af 2 hætteglas (koncentrat og solvent) med dette lægemiddel (DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml, koncentrat til infusionsvæske, opløsning, som indeholder 1 hætteglas).**

**DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml, koncentrat til infusionsvæske, opløsning kræver INGEN fortynding med solvent og er derfor klar til at blive tilsat til infusionsvæske.**

- Hvert hætteglas er til engangsbrug og skal anvendes straks efter åbning. Hvis det ikke anvendes straks, er brugeren ansvarlig for i-brug opbevaringstid- og betingelser. Mere end 1 hætteglas af DOCETAXEL KABI koncentrat til infusionsvæske, opløsning kan blive nødvendigt for at opnå den påkrævede dosis til patienten. For eksempel, vil en dosis på 140 mg docetaxel kræve 7 ml docetaxel koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
- Udtræk aseptisk den påkrævede mængde koncentrat til infusionsvæske, opløsning med en kalibreret sprøjte.

**Koncentrationen er 20 mg/ml i DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml hætteglas.**

- Injicér derefter med en enkelt injektion (one shot) i en 250 ml infusionspose- eller flaske indeholdende enten 5% glucoseopløsning eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) infusionsvæske. Hvis en større dosis end 190 mg docetaxel er påkrævet, anvendes et større volumen infusionsvehikel, således at en koncentration på 0,74 mg/ml docetaxel ikke overskrides.
- Bland infusionsposen- eller flasken manuelt med vippende bevægelser.
- Fra et mikrobiologisk synspunkt skal rekonstituering/fortyndning ske under kontrollerede og aseptiske forhold, og lægemidlet skal anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er brugeren ansvarlig for i-brug opbevaringstid- og betingelser. Efter anbefalet tilsætning til infusionspose, er docetaxel infusionsopløsningen stabil i 6 timer, hvis den opbevares under 25°C. Den skal anvendes indenfor 6 timer (inklusive 1 times administration af intravenøs infusion). Docetaxel infusionsvæske er overmættet og kan derfor udkrystallisere over tid. Hvis der opstår krystaller, må opløsningen ikke længere anvendes og skal kasseres.
- Tilsvarende andre parenterale produkter, skal DOCETAXEL KABI inspiceres visuelt før brug. Opløsninger indeholdende et bundfald skal kasseres.

**Bortskaffelse:**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer. Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **Indlægsseddel: Information til brugeren**

### **DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning**

docetaxel

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Tal med lægen eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

#### **Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge DOCETAXEL KABI
3. Sådan skal du bruge DOCETAXEL KABI
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### **1. Virkning og anvendelse**

Medicinen hedder DOCETAXEL KABI. Det er et handelsnavn for docetaxel. Docetaxel er et stof, der udvindes af nålene fra takstræer.

Docetaxel hører til gruppen af kræftmedicin, der kaldes taxoider.

DOCETAXEL KABI er ordineret af din læge til behandling af bryst- eller specielle former for lungekræft (ikke-småcellet lungekræft), prostatakræft, gastrisk kræft eller hoved- og halskræft:

- Ved behandling af fremskreden brystkræft kan DOCETAXEL KABI enten indgives alene eller i kombination med doxorubicin, trastuzumab eller capecitabin.
- Ved behandling af tidlig brystkræft med eller uden spredning til lymfeknuder kan DOCETAXEL KABI anvendes i kombination med doxorubicin eller cyclophosphamid.
- Ved behandling af lungekræft kan DOCETAXEL KABI enten indgives alene eller i kombination med cisplatin.
- Ved behandling af prostatakræft kan DOCETAXEL KABI indgives i kombination med prednison eller prednisolon.
- Ved behandling af metastatisk gastrisk kræft indgives DOCETAXEL KABI i kombination med cisplatin og 5-fluoruracil.
- Til behandling af hoved- og halskræft indgives DOCETAXEL KABI i kombination med cisplatin og 5- fluoruracil.

#### **2. Det skal du vide, før du begynder at bruge DOCETAXEL KABI**

##### **Brug ikke DOCETAXEL KABI**

- hvis du er allergisk (overfølsom) overfor docetaxel eller nogle af de andre indholdsstoffer i DOCETAXEL KABI (angivet i punkt 6)
- hvis antallet af hvide blodlegemer er for lavt
- hvis du har en alvorlig leverlidelse

## **Advarsler og forsigtighedsregler**

Før hver behandling med DOCETAXEL KABI, vil du få taget blodprøver for at få kontrolleret, om du har nok blodceller og den nødvendige leverfunktion til at få DOCETAXEL KABI. I tilfælde af forstyrrelser af de hvide blodlegemer kan du få feber eller infektioner.

Kontakt straks lægen, hospitalsfarmaceuten eller sundhedspersonalet, hvis du oplever mavesmerter eller -ømhed, diaré, endetarmsblødning, blodig afførring eller feber. Disse symptomer kan være de første tegn på en alvorlig mave-tarmforgiftning, som kan være dødelig. Din læge bør straks igangsætte behandling.

Kontakt lægen, hospitalsfarmaceuten eller sundhedspersonalet, hvis du oplever problemer med dit syn. Hvis du får problemer med synet, særligt sløret syn, skal du straks have undersøgt dine øjne og dit syn.

Kontakt lægen, hospitalsfarmaceuten eller sundhedspersonalet, hvis du har haft en allergisk reaktion ved tidligere behandling med paclitaxel.

Kontakt lægen, hospitalsfarmaceuten eller sundhedspersonalet, hvis du har hjerteproblemer.

Hvis du udvikler akutte problemer med lungerne (feber, åndenød eller hoste), eller de bliver værre, skal du straks fortælle det til lægen eller sundhedspersonalet. Lægen vil måske stoppe din behandling med det samme.

Du vil blive bedt om at tage præmedicin bestående af et oralt kortikosteroid såsom dexamethason 1 dag før DOCETAXEL KABI behandlingen. Du skal fortsætte med at tage præmedicinen i endnu 1 til 2 dage for at formindske visse bivirkninger, som kan forekomme efter infusionen af DOCETAXEL KABI. Specielt kan der være tale om bivirkninger som allergiske reaktioner og væskeansamlinger (hævede hænder, fødder, ben eller vægtøgning)

Under behandlingen kan du få anden medicin til at opretholde antallet af blodcellerne.

Alvorlige hudproblemer såsom Stevens-Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) er blevet rapporteret med Docetaxel Kabi:

- SJS/TEN symptomer kan omfatte blærer, afskrælning eller blødning på dele af huden (herunder dine læber, øjne, mund, næse, kønsorganer, hænder eller fødder) med eller uden udslæt. Du kan også have influenzalignende symptomer på samme tid, så som feber, kulderystelser eller ømme muskler.
- AGEP symptomer kan omfatte et rødt skællende udbredt udslæt med knopper under den hævede hud (herunder dine hudfolder, mave og øvre ekstremiteter) og blærer ledsaget af feber.

Kontakt straks lægen eller sygeplejersken, hvis du oplever alvorlige hudreaktioner eller nogen af reaktionerne nævnt ovenfor.

Fortæl din læge, hospitalsfarmaceut eller sygeplejerske, hvis du har nyreproblemer eller høje niveauer af urinsyre i blodet før påbegyndelse af behandling med DOCETAXEL KABI.

DOCETAXEL KABI indeholder alkohol. Diskuter det med din læge, hvis du lider af alkoholafhængighed, epilepsi eller nedsat leverfunktion. Se også afsnittet ”DOCETAXEL KABI indeholder alkohol” nedenfor.

## **Brug af anden medicin sammen med DOCETAXEL KABI**

Mængden af alkohol i dette lægemiddel kan påvirke andre lægemidlers virkning. Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler.

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler, vitaminer og mineraler. Dette er fordi DOCETAXEL KABI eller den anden medicin måske ikke virker så godt som forventet, og du måske lettere får bivirkninger.

## **Graviditet, amning og frugtbarhed**

Spørg din læge til råds, før du tager nogen former for lægemidler.

DOCETAXEL KABI må IKKE anvendes, hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid, medmindre din læge udtrykkeligt ønsker det.

Du må ikke blive gravid under behandling og 2 måneder efter, at du har stoppet behandlingen med dette lægemiddel. Du skal bruge effektiv prævention under behandlingen og 2 måneder efter, at du har stoppet behandlingen, fordi DOCETAXEL KABI kan skade det ufødte barn. Hvis du bliver gravid under behandlingen, skal du straks fortælle det til din læge.

Du må IKKE amme, mens du behandles med DOCETAXEL KABI.

Hvis du er mand og i behandling med DOCETAXEL KABI, må du ikke blive far til et barn og du skal bruge effektiv prævention under behandlingen og 4 måneder efter, at du har stoppet behandlingen med dette lægemiddel. Det anbefales at søge vejledning om opbevaring af sæd inden behandling, fordi docetaxel kan nedsætte den mandlige fertilitet.

## **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Mængden af alkohol i dette lægemiddel kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller arbejde med maskiner.

Du kan opleve bivirkninger af dette lægemiddel, som kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj, bruge værktøj eller betjene maskiner (se punkt 4 ”Bivirkninger”). Hvis dette sker, må du ikke føre motorkøretøj, bruge værktøj eller maskiner, før du har talt med din læge, sundhedspersonalet eller hospitalsfarmaceuten.

## **DOCETAXEL KABI indeholder ethanol (alkohol)**

Dette lægemiddel indeholder 3,55 g alkohol (ethanol) pr. 1 ml svarende til 39,5 % w/v. Mængden i en 9 ml dosis af dette lægemiddel svarer til 88,9 ml øl eller 35,6 ml vin.

Alkoholen i dette lægemiddel vil sandsynligvis påvirke børn. Disse påvirkninger kan omfatte søvnighed og adfærdsændringer. Det kan også påvirke deres koncentrationsevne og evnen til at tage del i fysiske aktiviteter.

Hvis du har epilepsi eller leverproblemer, skal du kontakte lægen, før du får dette lagemiddel.

Hvis du er afhængig af alkohol, skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet, før du får dette lægemiddel.

## **3. Sådan skal du bruge DOCETAXEL KABI**

DOCETAXEL KABI vil blive administreret af personale med en sundhedsfaglig uddannelse.

### **Normal dosis**

Dosis vil afhænge af din vægt og din almene tilstand. Din læge vil beregne din legemsoverflade i m<sup>2</sup> og bestemme den dosis, du skal have.

### **Metode og måden at give medicinen på**

DOCETAXEL KABI gives som infusion i en vene (intravenøs anvendelse). Infusionen tager ca. en time, mens du er på sygehuset.

### **Hvor ofte gives medicinen**

Du vil normalt få en infusion én gang hver 3. uge.

Din læge kan ændre dosis og dosisfrekvensen afhængigt af dine blodprøver, din almene tilstand og din reaktion på DOCETAXEL KABI. Vær særlig opmærksom på at informere din læge, hvis du får diarré, sår i munden, følelsesløshed, stikkende og prikkende fornemmelser eller feber, og giv lægen

resultatet af dine blodprøver. Denne information vil give lægen mulighed for at vurdere om en nedsættelse af dosis er nødvendig. Hvis du har yderligere spørgsmål om anvendelsen af dette lægemiddel, så spørg din læge eller sygehusfarmaceut.

Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

#### 4. Bivirkninger

Denne medicin kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Din læge vil diskutere disse med dig og forklare fordele og mulige risici ved behandlingen.

De mest almindelige bivirkninger af DOCETAXEL KABI givet alene er: Fald i antallet af røde og hvide blodlegemer , hårtab, kvalme, opkastning, sår i munden, diarré og træthed.

Alvorligheden af bivirkningerne ved DOCETAXEL KABI kan forøges, når DOCETAXEL KABI gives i kombination med andre kemoterapeutiske lægemidler.

Følgende allergiske reaktioner kan optræde under infusionen på hospitalet (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter):

- Rødme i ansigtet, hudreaktioner, kløe
- Trykken for brystet, besvær med at trække vejret
- Feber eller kulderystelser
- Rygsmærter
- Lavt blodtryk

Mere alvorlige reaktioner kan forekomme.

Hvis du har haft en allergisk reaktion overfor paclitaxel, kan du også få en allergisk reaktion overfor docetaxel, som kan være mere alvorlig.

Din tilstand vil blive nøje kontrolleret af hospitalspersonalet under behandlingen. Hvis du får nogle af disse bivirkninger, så fortæl det straks til lægen.

Følgende kan ske mellem DOCETAXEL KABI infusionerne. Hyppigheden kan variere alt efter kombinationen af de lægemidler, du får:

**Meget almindelige** (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter):

- Infektioner, fald i antallet af røde blodlegemer (anæmi), eller hvide blodlegemer (som er vigtige for at bekæmpe infektioner) og blodplader
- Feber: Hvis dette forekommer, skal du straks fortælle det til din læge
- Allergiske reaktioner som beskrevet ovenfor
- Tab af appetit (anoreksi)
- Søvnsløshed
- Følelsesløshed eller stikkende og prikkende fornemmelse eller smerte i led eller muskler
- Hovedpine
- Smagsforstyrrelser
- Betændelse i øjet eller øget tåreflåd
- Hævelse forårsaget af mangelfuld drænage af lymfe
- Åndedrætsbesvær
- Næseflåd, betændelse i hals og næse, hoste
- Næseblod
- Mundssår
- Opstød fra maven inklusive kvalme, opkastning og diarré, forstoppelse
- Mavesmerter

- Fordøjelsesbesvær
- Hårtab (i de fleste tilfælde vil normal hårvækst vende tilbage). I nogle tilfælde (hyppighed ikke kendt) er permanent hårtab observeret.
- Rødme og hævelse af håndflader eller fodssåler, hvilket kan få huden til at skalle af (dette kan også forekomme på arme, ansigt eller krop)
- Ændring af neglenes farve, som også kan løsne sig
- Muskelømhed og smerter, rygsmærter eller knoglesmærter
- Ændring eller udeblivelse af menstruationer
- Hævelse af hænder, fødder eller ben
- Træthed eller influenza-lignende symptomer
- Vægtforøgelse eller vægttab
- Infektion i de øvre luftveje

**Almindelige** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- Betændelse i munden med hvid skimmelsvamp (*Candida Albicans*)
- Dehydrering
- Svimmelhed
- Nedsat hørelse
- Fald i blodtrykket, uregelmæssig eller hurtig hjerterytme
- Hjertesvigt
- Betændelse i spiserøret
- Mundtørhed
- Synkebesvær eller smerter ved synkning
- Blødninger
- Forhøjede leverenzymmer (derfor behovet for regelmæssige blodprøver)

**Ikke almindelige** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):

- Besvimelse
- Hudreaktioner på injektionsstedet, betændelse eller hævelse af venen (flebitis)
- Blodpropper
- Akut myeloid leukæmi og myelodysplastisk syndrom (typer af blodkræft) kan forekomme hos patienter, som behandles med docetaxel sammen med visse andre behandlinger mod kræft.

**Sjældne** (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter):

- Betændelse i tyktarm og/eller tyndtarm, som kan være dødelig (hyppighed ikke kendt); perforering af tarmene.

**Ikke kendte** (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

- Interstitiel lungesygdom (betændelse i lungerne, der forårsager hoste og vejrtrækningsbesvær. Betændelse i lungerne kan også udvikles, når docetaxelbehandling anvendes sammen med strålebehandling)
- Pneumoni (lungebetændelse)
- Lungefibrose (ardannelse og fortykkelse i lungerne samt åndenød)
- Sløret syn pga. hævet nethinde (cystoidt makulaødem)
- Nedsat indhold af natrium og/eller magnesium i blodet (forstyrrelse i elektrolytbalancen)
- Ventrikulær arytmii eller ventrikulær takykardi (manifesteret som uregelmæssig og / eller hurtig hjerterytme, alvorlig åndenød, svimmelhed og / eller besvimelse). Nogle af disse symptomer kan være alvorlige. Hvis dette sker, skal du omgående fortælle det til lægen
- Reaktioner på injektionsstedet på stedet for en tidligere reaktion
- Non-Hodgkins lymfom (en kræftform, som påvirker immunsystemet) og andre kræftformer kan forekomme hos patienter, der behandles med docetaxel sammen med visse andre behandlinger mod kræft
- Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse (blærer, afskrælling eller blødning på dele af huden (herunder dine læber, øjne, mund, næse, kønsorganer, hænder eller fødder) med

eller uden udslæt. Du kan også have influenzalignende symptomer på samme tid, såsom feber, kuldrystelser eller ømme muskler)

- Akut generaliseret eksantematøs pustulose (rødt skællende udbredt udslæt med knopper under den hævede hud (herunder dine hudfolder, mave og øvre ekstremiteter) og blærer ledsaget af feber)
- Tumorlyse syndrom er en alvorlig tilstand afsløret af ændringer i blodprøve såsom forøget niveau af urinsyre, kalium, fosfor og nedsat niveau af calcium; og resulterer i symptomer, såsom krampeanfald, nyresvigt (reduceret mængde urin eller mørkere urin) og forstyrrelse i hjerterytmen. Hvis dette sker, skal du straks fortælle det til din læge.
- Myositis (betændelse i musklerne -varme, røde og hævede - som forårsager muskelsmerter og svaghed)

#### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddelen. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#)

## 5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke denne medicin efter den udløbsdato, der står på pakningen og på hætteglassets etiket efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares over 25°C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Anvend hætteglasset straks efter dets åbning. Hvis det ikke anvendes straks, er brugerens ansvarlig for i-brug opbevaringstid- og betingelser.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal rekonstituering/fortyndning ske under kontrollerede og aseptiske forhold.

Anvendes straks, når medicinen er tilsat til en infusionspose. Hvis den ikke anvendes straks, er brugerens ansvarlig for i-brug opbevaringstid- og betingelser, som normalt ikke vil være længere end 6 timer under 25°C inklusive 1 times infusion.

Docetaxel infusionsvæske er overmættet og kan derfor udkrystallisere over tid. Hvis der opstår krystaller, må opløsningen ikke længere anvendes og skal kasseres.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortsaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletten eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### **DOCETAXEL KABI indeholder:**

- Aktivt stof: docetaxel vandfri. Hver ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 20 mg docetaxel.
- Øvrige indholdsstoffer: polysorbat 80, ethanol vandfri (se afsnit 2) og citronsyre vandfri (til pH-justering)

### **Udseende og pakningsstørrelser**

DOCETAXEL KABI koncentrat til infusionsvæske, opløsning er en klar, farveløs til svag gul opløsning.

10 ml klar, farveløs Type-I hætteglas, lukket med flurotec gummipropper og en orange flip-off aluminium kapsel, indeholdende 9 ml koncentrat.

Hver æske indeholder 1 hætteglas af 9 ml (180 mg docetaxel).

**Indehaver af markedsføringstilladelsen**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Else-Kröner-Straße 1

61352 Bad Homburg v.d.Höhe

Tyskland

**Fremstiller**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Pfingstweide 53

61169 Friedberg

Tyskland

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

<----->

Følgende oplysninger er tiltænkt sundhedspersonalet:

## **FREMSTILLINGSVEJLEDNING TIL BRUG FOR DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml, KONCENTRAT TIL INFUSIONSVÆSKE, OPLØSNING**

---

*Det er vigtigt at læse hele indholdet af denne vejledning før tilberedelse af DOCETAXEL KABI infusionsvæske.*

### Anbefalinger vedrørende sikker håndtering

DOCETAXEL KABI er et antineoplastisk stof, og ligesom andre potentielt toksiske stoffer skal det behandles med forsigtighed ved håndtering og tilberedning af opløsningen. Det anbefales, at man anvender handsker.

Hvis DOCETAXEL KABI koncentrat eller infusionsvæske skulle komme på huden, så vask omgående og grundigt med sæbe og vand. Hvis DOCETAXEL KABI koncentrat eller infusionsvæske skulle komme i kontakt med slimhinderne, så vask omgående og grundigt med vand.

### Forberedelse til intravenøs administration

#### Tilberedning af infusionsvæske

**ANVEND IKKE andre docetaxel lægemidler, som består af 2 hætteglas (koncentrat og solvent) med dette lægemiddel (DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml, koncentrat til infusionsvæske, opløsning, som indeholder 1 hætteglas).**

**DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml, koncentrat til infusionsvæske, opløsning kræver INGEN fortynding med solvent og er derfor klar til at blive tilsat til infusionsvæske.**

- Hvert hætteglas er til engangsbrug og skal anvendes straks efter åbning. Hvis det ikke anvendes straks, er brugeren ansvarlig for i-brug opbevaringstid- og betingelser. Mere end 1 hætteglas af DOCETAXEL KABI koncentrat til infusionsvæske, opløsning kan blive nødvendigt for at opnå den påkrævede dosis til patienten. For eksempel, vil en dosis på 140 mg docetaxel kræve 7 ml docetaxel koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
- Udtræk aseptisk den påkrævede mængde koncentrat til infusionsvæske, opløsning med en kalibreret sprøjte.

**Koncentrationen er 20 mg/ml i DOCETAXEL KABI 180 mg/9 ml hætteglas.**

- Injicér derefter med en enkelt injektion (one shot) i en 250 ml infusionspose- eller flaske indeholdende enten 5% glucoseopløsning eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) infusionsvæske. Hvis en større dosis end 190 mg docetaxel er påkrævet, anvendes et større volumen infusionsvehikel, således at en koncentration på 0,74 mg/ml docetaxel ikke overskrides.
- Bland infusionsposen- eller flasken manuelt med vippende bevægelser.
- Fra et mikrobiologisk synspunkt skal rekonstituering/fortyndning ske under kontrollerede og aseptiske forhold, og lægemidlet skal anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er brugeren ansvarlig for i-brug opbevaringstid- og betingelser. Efter anbefalet tilsætning til infusionspose, er docetaxel infusionsopløsningen stabil i 6 timer, hvis den opbevares under 25°C. Den skal anvendes indenfor 6 timer (inklusive 1 times administration af intravenøs infusion). Docetaxel infusionsvæske er overmættet og kan derfor udkrystallisere over tid. Hvis der opstår krystaller, må opløsningen ikke længere anvendes og skal kasseres.
- Tilsvarende andre parenterale produkter, skal DOCETAXEL KABI inspiceres visuelt før brug. Opløsninger indeholdende et bundfald skal kasseres.

**Bortskaffelse:**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer. Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.