ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Docetaxel Ebewe 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 10 mg Docetaxel.

Jede Durchstechflasche mit 2 ml enthält 20 mg Docetaxel, wasserfrei (10 mg/ml).

Jede Durchstechflasche mit 8 ml enthält 80 mg Docetaxel, wasserfrei (10 mg/ml).

Jede Durchstechflasche mit 16 ml enthält 160 mg Docetaxel, wasserfrei (10 mg/ml).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jeder ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 265 mg Ethanol entsprechend 26% w/w.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Klare, farblose bis schwach gelbe Lösung; pH 3,0 - 4,5. Frei von sichtbaren Partikeln.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Brustkrebs

In Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid ist Docetaxel Ebewe für die adjuvante Therapie von Patientinnen

- mit operablem, nodal positivem Brustkrebs.
- mit operablem, nodal negativem Brustkrebs indiziert.

Bei Patientinnen mit operablem, nodal negativem Brustkrebs sollte die adjuvante Therapie auf solche Patientinnen beschränkt werden, die für eine Chemotherapie gemäß den international festgelegten Kriterien zur Primärtherapie von Brustkrebs in frühen Stadien infrage kommen (siehe Abschnitt 5.1).

In Kombination mit Doxorubicin ist Docetaxel Ebewe für die Therapie von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs indiziert, deren Erkrankung noch nicht mit zytotoxischen Substanzen behandelt wurde.

Nach Versagen einer zytotoxischen Therapie ist die Monotherapie mit Docetaxel Ebewe für die Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs indiziert. Bei der vorausgegangenen Chemotherapie sollte auch ein Anthracyclin oder ein Alkylans zur Anwendung gekommen sein.

In Kombination mit Trastuzumab ist Docetaxel Ebewe für die Therapie von Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs indiziert, deren Tumore HER2 überexprimieren und die vorher noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten hatten.

In Kombination mit Capecitabin ist Docetaxel Ebewe nach Versagen einer zytotoxischen Chemotherapie für die Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs indiziert. Bei der vorausgegangenen Therapie sollte auch ein Anthracyclin zur Anwendung gekommen sein.

Nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom

Nach Versagen einer vorausgegangenen Chemotherapie ist Docetaxel Ebewe für die Behandlung von Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom indiziert.

In Kombination mit Cisplatin ist Docetaxel Ebewe für die Therapie von Patienten mit einem nicht reserzierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom indiziert, deren Erkrankung noch nicht chemotherapeutisch behandelt worden ist.

Prostatakarzinom

In Kombination mit Prednison oder Prednisolon ist Docetaxel Ebewe für die Behandlung von Patienten mit einem hormonrefraktären, metastasierten Prostatakarzinom indiziert.

Adenokarzinom des Magens

In Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil ist Docetaxel Ebewe für die Behandlung von Patienten mit einem metastasierten Adenokarzinom des Magens oder einem Adenokarzinom der ösophagogastralen Übergangszone indiziert, die vorher noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten hatten.

Kopf-Hals-Karzinom

In Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil ist Docetaxel Ebewe für die Induktionsbehandlung von Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich indiziert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Anwendung von Docetaxel sollte auf Einrichtungen beschränkt bleiben, die auf die Gabe von zytotoxischen Chemotherapeutika spezialisiert sind und nur unter Aufsicht eines qualifizierten Onkologen erfolgen (siehe Abschnitt 6.6).

Dosierung

Sofern keine Kontraindikation vorliegt, können Patienten mit Brustkrebs, nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom, Magenkarzinom oder mit einem Karzinom des Kopfes und Halses als Prämedikation 3 Tage lang 16 mg/Tag (z.B. 2mal täglich 8 mg) eines oralen Kortikosteroids wie Dexamethason erhalten. Diese Vorbehandlung wird einen Tag vor Beginn der Verabreichung von Docetaxel aufgenommen (siehe Abschnitt 4.4).

Zur Therapie des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms ist bei gleichzeitiger Gabe von Prednison oder Prednisolon das empfohlene Regime für die Prämedikation mit Dexamethason 8 mg oral, jeweils 12 Stunden, 3 Stunden und 1 Stunde vor der Infusion von Docetaxel (siehe Abschnitt 4.4).

Zur Therapie des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms ist unabhängig von der gleichzeitigen Gabe von Prednison oder Prednisolon das empfohlene Regime für die Prämedikation Dexamethason 8 mg oral, jeweils 12 Stunden, 3 Stunden und 1 Stunde vor der Infusion von Docetaxel (siehe Abschnitt 4.4).

G-CSF kann prophylaktisch gegeben werden, um die hämatologische Toxizität herabzusetzen.

Docetaxel wird alle 3 Wochen als einstündige Infusion verabreicht.

Brustkrebs

Zur adjuvanten Therapie des operablen, nodal positiven und nodal negativen Brustkrebses empfiehlt sich die Verabreichung von Docetaxel 75 mg/m² 1 Stunde nach Gabe von Doxorubicin 50 mg/m² und Cyclophosphamid 500 mg/m² alle 3 Wochen über 6 Zyklen (TAC-Schema, siehe auch „Dosisanpassung während der Behandlung“).

Zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses wird die Gabe von Docetaxel 100 mg/m² als Monotherapie empfohlen. Zur Erstlinientherapie gibt man Docetaxel 75 mg/m² in Kombination mit Doxorubicin 50 mg/m².

In Kombination mit Trastuzumab beträgt die empfohlene Dosierung von Docetaxel 100 mg/m² alle 3 Wochen, wobei Trastuzumab wöchentlich gegeben wird. In einer wegweisenden Studie erfolgte die initiale Docetaxel-Infusion einen Tag nach der ersten Trastuzumab-Gabe. Danach wurde Docetaxel jeweils unmittelbar nach Abschluss der Trastuzumab-Infusion verabreicht, sofern sich die vorausgegangene Trastuzumab-Dosis als gut verträglich erwies. Angaben zur Dosierung und Verabreichung von Trastuzumab sind der Fachinformation über dieses Produkt zu entnehmen.

In Kombination mit Capecitabin beträgt die empfohlene Dosierung für Docetaxel 75 mg/m² alle 3 Wochen, kombiniert mit 2mal täglich Capecitabin 1250 mg/m² (innerhalb von 30 Minuten nach einer Mahlzeit) über 2 Wochen, gefolgt von einer einwöchigen Therapiepause. Die Berechnung der Capecitabin-Dosis nach der Körperoberfläche ist der Fachinformation über dieses Präparat zu entnehmen.

Nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom

Bei chemotherapeutisch nicht vorbehandelten Patienten mit nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom empfiehlt sich die Gabe von Docetaxel 75 mg/m². Unmittelbar danach verabreicht man über 30 - 60 Minuten Cisplatin 75 mg/m². Für die Behandlung nach Versagen einer vorausgegangenen platinhaltigen Chemotherapie wird die Gabe von Docetaxel Ebewe 75 mg/m² als Monotherapie empfohlen.

Prostatakarzinom

Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom

Die empfohlene Dosis von Docetaxel beträgt 75 mg/m². Es werden 2mal täglich 5 mg orales Prednison oder Prednisolon kontinuierlich gegeben (siehe Abschnitt 5.1).

Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom

Die empfohlene Dosierung von Docetaxel beträgt 75 mg/m² alle 3 Wochen für 6 Zyklen. Es können zweimal täglich 5 mg Prednison oder Prednisolon oral kontinuierlich gegeben werden.

Adenokarzinom des Magens

Zur Behandlung des Adenokarzinoms des Magens wird die Gabe von Docetaxel 75 mg/m² als einstündige Infusion empfohlen, danach Cisplatin 75 mg/m² als 1 - 3stündige Infusion (beide Infusionen nur am Tag 1), anschließend gleich nach Abschluss der Cisplatin-Infusion 5 Tage lang täglich 5-Fluorouracil 750 mg/m² als 24stündige Dauertropfinfusion. Diese Behandlung ist in dreiwöchigen Abständen zu wiederholen. Die Patienten müssen wegen der Verabreichung von Cisplatin eine Prämedikation mit Antiemetika und eine entsprechende Hydratation erhalten. Das Risiko einer hämatologischen Toxizität ist durch die prophylaktische Gabe von G-CSF zu verringern (siehe auch „Dosisanpassung während der Behandlung“).

Kopf-Hals-Karzinom

Die Patienten müssen vor und nach Verabreichung von Cisplatin eine Prämedikation mit Antiemetika und eine entsprechende Hydratation erhalten. Das Risiko einer hämatologischen Toxizität kann durch die prophylaktische Gabe von G-CSF reduziert werden. Alle Patienten im

Docetaxel-haltigen Arm der Studien TAX 323 und TAX 324 erhielten zur Prophylaxe Antibiotika.

- Induktionschemotherapie mit anschließender Strahlentherapie (TAX 323)
Zur Induktionsbehandlung des inoperablen, lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms im Kopf- und Halsbereich (SCCHN) beträgt die empfohlene Dosierung von Docetaxel 75 mg/m² als einstündige Infusion, gefolgt von Cisplatin 75 mg/m² als einstündige Infusion am Tag 1, gefolgt von 5-Fluorouracil 750 mg/m² pro Tag als Dauerinfusion über 5 Tage. Dieses Regime wird alle 3 Wochen über 4 Zyklen verabreicht. Im Anschluss sollten die Patienten eine Strahlentherapie erhalten.
- Induktionschemotherapie mit anschließender Chemoradiotherapie (TAX 324)
Zur Induktionsbehandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem (technisch nicht resezierbarem, mit geringer Wahrscheinlichkeit einer chirurgischen Heilung und angestrebter Organerhaltung) Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich (SCCHN) beträgt die empfohlene Dosierung von Docetaxel 75 mg/m² als einstündige intravenöse Infusion am Tag 1, gefolgt von Cisplatin 100 mg/m² als Infusion über 30 Minuten bis 3 Stunden, gefolgt von 5-Fluorouracil 1.000 mg/m² pro Tag als Dauerinfusion von Tag 1 bis Tag 4. Dieses Regime wird alle 3 Wochen über 3 Zyklen verabreicht. Nach der Chemotherapie sollten die Patienten eine Chemoradiotherapie erhalten.

Für Veränderungen der Dosis von Cisplatin und 5-Fluorouracil siehe die jeweiligen Fachinformationen.

Dosisanpassung während der Behandlung

Allgemeines

Docetaxel ist zur Behandlung von Patienten mit einer Neutrophilenzahl $\geq 1500/\text{mm}^3$ angezeigt. Bei Patienten, die unter Docetaxel eine febrile Neutropenie zeigten, deren Neutrophilenzahl über eine Woche lang unter $500/\text{mm}^3$ absank oder die an schweren oder kumulativen Hautreaktionen oder an einer schweren peripheren Neuropathie litten, ist die Docetaxel-Dosis von 100 auf 75 mg/m² und/oder von 75 auf 60 mg/m² zu reduzieren. Wenn diese Reaktionen auch unter 60 mg/m² auftreten, ist Docetaxel abzusetzen.

Adjuvante Therapie von Brustkrebs

Bei Patientinnen, die Docetaxel, Doxorubicin und Cyclophosphamid (TAC) zur adjuvanten Therapie von Brustkrebs erhalten, sollte eine primäre G-CSF-Prophylaxe in Betracht gezogen werden. Bei Patientinnen, die an febrilen Neutropenien und/oder neutropenischen Infektionen leiden, sollte die Docetaxel-Dosis in allen folgenden Zyklen auf 60 mg/m² reduziert werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Bei Patientinnen mit Stomatitis 3. oder 4. Grades ist die Docetaxel-Dosis auf 60 mg/m² herabzusetzen.

Kombination mit Cisplatin

Bei initial mit Docetaxel 75 mg/m² in Verbindung mit Cisplatin behandelten Patienten, deren Thrombozytenzahl im vorausgegangenen Zyklus auf Tiefstwerte unter $25000/\text{mm}^3$ absank, wie auch bei Patienten mit febriler Neutropenie oder mit schweren, nicht-hämatologischen Toxizitätserscheinungen ist die Dosis von Docetaxel in den darauffolgenden Therapiezyklen auf 65 mg/m² zu reduzieren. Angaben über die Einstellung der Cisplatin-Dosis sind der Fachinformation des Herstellers zu entnehmen.

Kombination mit Capecitabin

- Angaben über Veränderungen der Capecitabin-Dosis sind der Fachinformation über dieses Produkt zu entnehmen.
- Bei Toxizitätserscheinungen 2. Grades, die zum ersten Mal auftreten und beim nächsten Behandlungszyklus mit Docetaxel und Capecitabin noch anhalten, ist die Therapie erst fortzusetzen, wenn die Toxizitätserscheinungen auf Grad 0-1 zurückgegangen sind. Danach kann die Therapie mit 100% der ursprünglichen Dosis wieder aufgenommen werden.

- Wenn es zu einem beliebigen Zeitpunkt während des Therapiezyklus zum zweiten Mal zur Entstehung von Toxizitätserscheinungen 2. Grades oder zum ersten Mal zu einer Toxizität 3. Grades kommt, ist die Therapie erst fortzusetzen, wenn die Toxizitätserscheinungen auf Grad 0-1 zurückgegangen sind. Danach kann die Therapie mit Docetaxel 55 mg/m² wieder aufgenommen werden.
- Bei einer weiteren Entstehung von Toxizitätserscheinungen oder beim Auftreten einer Toxizität 4. Grades ist Docetaxel abzusetzen.

Angaben über Veränderungen der Trastuzumab-Dosis sind der Fachinformation über dieses Produkt zu entnehmen.

Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil

Kommt es trotz Gabe von G-CSF zu einer febrilen Neutropenie, einer verlängerten Neutropenie oder einer neutropenieinduzierten Infektion, ist die Dosis von Docetaxel von 75 auf 60 mg/m² zu reduzieren. Wenn weitere Episoden einer komplexen Neutropenie zu verzeichnen sind, ist eine Dosisreduktion von 60 auf 45 mg/m² angezeigt. Bei einer Thrombopenie 4. Grades ist die Docetaxel-Dosis von 75 auf 60 mg/m² herabzusetzen. Die Behandlungszyklen mit Docetaxel dürfen erst fortgesetzt werden, wenn die Anzahl der Neutrophilen wieder auf > 1500/mm³ und der Thrombozyten auf > 100 000/mm³ angestiegen ist. Dauern die Toxizitätserscheinungen an, ist die Behandlung abzusetzen (siehe Abschnitt 4.4).

Empfohlene Dosisveränderungen bei Patienten mit Toxizitätserscheinungen, die mit Docetaxel in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (5-FU) behandelt werden:

Toxizität	Dosisanpassung
Diarrhö 3. Grades	1. Episode: Reduktion der 5-FU-Dosis um 20% 2. Episode: Reduktion der Dosis von Docetaxel um 20%
Diarrhö 4. Grades	1. Episode: Reduktion der Docetaxel- und der 5-FU-Dosis um 20% 2. Episode: Absetzen der Behandlung
Stomatitis/Mukositis 3. Grades	1. Episode: Reduktion der 5-FU-Dosis um 20% 2. Episode: nur 5-FU in allen darauffolgenden Zyklen absetzen 3. Episode: Reduktion der Dosis von Docetaxel um 20%
Stomatitis/Mukositis 4. Grades	1. Episode: nur 5-FU in allen darauffolgenden Zyklen absetzen 2. Episode: Reduktion der Dosis von Docetaxel um 20%

Angaben über Dosisanpassungen von Cisplatin und 5-Fluorouracil sind der Fachinformation des Herstellers zu entnehmen.

In den wegweisenden SCCHN-Studien wurde bei Patienten, bei denen es zu einer komplizierten Neutropenie kam (einschließlich verlängerter Neutropenie, febriler Neutropenie oder Infektion), die prophylaktische Verwendung von G-CSF in allen darauffolgenden Behandlungszyklen empfohlen (z.B. von Tag 6 bis Tag 15).

Besondere Patientengruppen:

Patienten mit verminderter Leberfunktion

Aufgrund pharmakokinetischer Daten, die unter einer Monotherapie mit Docetaxel 100 mg/m² erhoben wurden, wird für Patienten, deren Transaminasewerte (ALT und/oder AST) um mehr als das 1,5fache und deren alkalische Phosphatasewerte um mehr als das 2,5fache über der Obergrenze des Normbereichs liegen, eine Dosis von Docetaxel von 75 mg/m² empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2). Übersteigt der Serumbilirubinspiegel die Obergrenze des Normbereichs und/oder liegt die ALT- und AST-Konzentration um mehr als das 3,5fache und der alkalische Phosphatasewert um mehr als das 6fache über dieser Grenze, empfiehlt sich

keine weitere Dosisreduktion. Docetaxel darf in solchen Fällen nur bei strenger Indikationsstellung zur Anwendung kommen.

Bei der Behandlung von Patienten mit Adenokarzinom des Magens mit Docetaxel in Verbindung mit Cisplatin und 5-Fluorouracil wurden in der gleichen klinischen Untersuchung Patienten aus der Studie ausgeschlossen, deren ALT- und/oder AST-Werte um mehr als das 1,5fache und deren alkalische Phosphatasespiegel um mehr als das 2,5fache über der Obergrenze des Normbereichs lagen und deren Bilirubinkonzentrationen diese Grenze überstieg. In solchen Fällen wird keine Dosisreduktion empfohlen. Docetaxel darf unter diesen Umständen nur bei strenger Indikationsstellung angewendet werden. Für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion, die in den anderen Indikationen mit Docetaxel in Kombination mit anderen Arzneimitteln behandelt werden, liegen keine Daten vor.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Docetaxel in der Behandlung des Nasopharyngealkarzinoms konnte bei Kindern im Alter von 1 Monat bis 18 Jahre noch nicht gezeigt werden.

Es gibt keine relevanten Anwendungsmöglichkeiten von Docetaxel bei pädiatrischen Patienten in den Indikationen Brustkrebs, nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom, Prostatakarzinom, Magenkarzinom und Kopf-Hals-Karzinom, ausgenommen bei Typ II und III von wenig differenzierten Nasopharyngealkarzinomen.

Ältere Patienten

Aufgrund der Ergebnisse der pharmakokinetischen Analyse einer Population sind bei der Behandlung älterer Patienten keine besonderen Anweisungen zu beachten.

Bei Verwendung einer Arzneikombination von Docetaxel-Ebewe und Capecitabin, wird für Patienten ab 60 Jahren eine Reduktion der Initialdosis von Capecitabin auf 75% empfohlen (siehe Fachinformation über Capecitabin).

Art der Anwendung

Hinweise zur Zubereitung und Anwendung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Docetaxel darf bei Patienten, deren Neutrophilenzahl vor der Behandlung unter $1500/\text{mm}^3$ liegt, nicht angewendet werden.

Docetaxel darf aufgrund des Fehlens von Angaben bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Die Gegenanzeigen für andere Arzneimittel gelten auch für Arzneikombinationen mit Docetaxel.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patienten mit Brustkrebs oder nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom kann eine dreitägige Prämedikation mit einem oralen Kortikosteroid wie Dexamethason in einer Dosierung von täglich 16 mg (z.B. 2mal täglich 8 mg), die einen Tag vor Verabreichung von Docetaxel beginnt (sofern sie nicht kontraindiziert ist), Häufigkeit und Schweregrad der Flüssigkeitsretention sowie den Schweregrad von Überempfindlichkeitsreaktionen verringern. Beim Prostatakarzinom gibt man als Prämedikation 8 mg Dexamethason p.o. 12 Stunden, 3 Stunden und 1 Stunde vor der Docetaxel-Infusion (siehe Abschnitt 4.2).

Hämatologie

Neutropenie ist die häufigste Nebenwirkung von Docetaxel. Die Tiefstwerte der Neutrophilenzahl waren im Median am Tag 7 zu beobachten, können aber bei Patienten, die sich vorher einer hochwirksamen Behandlung unterzogen haben, schon früher eintreten. Das große Blutbild muss daher bei allen Patienten unter Docetaxel sorgfältig überwacht werden. Wenn die Anzahl der Neutrophilen wieder auf $\geq 1500/\text{mm}^3$ angestiegen ist, kann die Behandlung mit Docetaxel fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Kommt es unter Docetaxel zu einer schweren Neutropenie (mindestens 7 Tage lang $< 500/\text{mm}^3$), empfiehlt sich für die darauffolgenden Behandlungszyklen eine Dosisreduktion oder die Anwendung geeigneter symptomatischer Maßnahmen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Verabreichung von Docetaxel in Verbindung mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (TCF) waren febrile Neutropenie und neutropenieinduzierte Infektionen unter der prophylaktischen Gabe von G-CSF nicht so häufig zu beobachten. Zur Verringerung des Risikos einer komplexen Neutropenie (febrile Neutropenie, lang anhaltende Neutropenie oder neutropenieinduzierte Infektion) ist bei Behandlung mit TCF die prophylaktische Verabreichung von G-CSF angezeigt. Mit TCF behandelte Patienten sind sorgfältig zu überwachen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Bei Patienten, die mit Docetaxel in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid (TAC) behandelt werden, traten febrile Neutropenien und/oder neutropenische Infektionen in geringerem Ausmaß auf, wenn die Patienten eine primäre G-CSF-Prophylaxe erhalten hatten. Eine primäre G-CSF-Prophylaxe sollte bei Patientinnen in Betracht gezogen werden, die TAC als adjuvante Therapie bei Brustkrebs erhalten, um das Risiko von komplizierten Neutropenien (febrile Neutropenie, verlängerte Neutropenie oder neutropenische Infektion) zu vermindern. Patienten, die TAC erhalten, sollten engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Gastrointestinale Reaktionen

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit einer Neutropenie, die besonders gefährdet sind, gastrointestinale Komplikationen zu entwickeln. Obwohl die meisten Fälle während des ersten oder zweiten Zyklus eines Docetaxel-haltigen Behandlungsregimes aufgetreten sind, könnte sich zu jeder Zeit eine Enterokolitis entwickeln und ab dem ersten Tag des Einsetzens zum Tode führen. Patienten müssen engmaschig auf frühe Anzeichen von schwerwiegenden gastrointestinalen Toxizitäten überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 „Blut“ und 4.8).

Überempfindlichkeitsreaktionen

Vor allem bei der ersten und zweiten Infusion sind die Patienten sorgfältig auf Überempfindlichkeitsreaktionen zu beobachten. Solche Reaktionen können schon wenige Minuten nach Beginn der Docetaxel-Infusion auftreten. Daher müssen Einrichtungen für die Behandlung von Hypotonie und Bronchospasmus bereitstehen. Wenn Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, muss die Behandlung wegen geringfügiger Symptome wie Flush oder lokalisierte Hautreaktionen nicht unterbrochen werden. Schwerwiegende Reaktionen wie erheblicher Blutdruckabfall, Bronchospasmus oder generalisierter Hautausschlag/Erythem erfordern hingegen ein sofortiges Absetzen von Docetaxel und entsprechende Gegenmaßnahmen. Wenn bei einem Patienten starke Überempfindlichkeitsreaktionen aufgetreten sind, darf er nicht erneut mit Docetaxel behandelt werden.

Bei Patienten, die unter einer vorangegangenen Behandlung mit Paclitaxel Überempfindlichkeitsreaktionen entwickelt haben, besteht das Risiko, unter der Behandlung mit Docetaxel Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen, zu entwickeln. Diese Patienten sind während der Therapieeinleitung mit Docetaxel engmaschig zu überwachen.

Hautreaktionen

Mit Ödem und anschließender Ablösung der Haut einhergehende lokalisierte Erytheme der Extremitäten (Handflächen und Fußsohlen) wurden beobachtet. Über stark ausgeprägte Symptome wie Ausschlag mit darauffolgender Hautablösung, die zu einer Unterbrechung der Behandlung oder zum Absetzen von Docetaxel führten, wird ebenfalls berichtet (siehe Abschnitt 4.2).

Schwere Hautreaktionen (Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARs) wie Stevens-Johnson Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN) und akutes generalisierendes pustulöses Exanthem (Acute Generalised Exanthematous Pustulosis, AGEP) wurden unter der Behandlung mit Docetaxel berichtet. Patienten sind über Anzeichen und Symptome schwerwiegender Hautreaktionen zu informieren und engmaschig zu überwachen. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die schwere Hautreaktionen vermuten lassen, ist die Anwendung von Docetaxel abzubrechen.

Flüssigkeitsretention

Patienten mit stark ausgeprägter Flüssigkeitsretention wie Pleuraerguss, Perikarderguss und Aszites müssen sorgfältig überwacht werden.

Respiratorische Erkrankungen

Es wurden akutes respiratorisches Distress-Syndrom, interstitielle Pneumonie/Pneumonitis, interstitielle Lungenerkrankung, pulmonale Fibrose und Atemstillstand berichtet, möglicherweise auch mit tödlichem Ausgang. Bei Patienten, die gleichzeitig eine Strahlentherapie erhielten, wurden Fälle einer Strahlen-Pneumonie berichtet.

Patienten sollten streng überwacht, sofort untersucht und entsprechend behandelt werden, wenn sich pulmonale Symptome verschlechtern oder erstmalig auftreten. Es wird empfohlen, die Docetaxel-Therapie so lange zu unterbrechen, bis eine Diagnose gestellt ist. Ein frühzeitiger Einsatz unterstützender Maßnahmen kann dazu beitragen, den Zustand des Patienten zu verbessern. Der Nutzen einer Wiederaufnahme der Behandlung mit Docetaxel muss sorgfältig abgewogen werden.

Patienten mit verminderter Leberfunktion

Bei Patienten unter einer Monotherapie mit Docetaxel 100 mg/m², deren Transaminasespiegel (ALT und/oder AST) die Obergrenze des Normbereichs um mehr als das 1,5fache überschreiten und deren alkalische Phosphatasekonzentrationen um mehr als das 2,5fache über dieser Grenze liegen, besteht ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen wie toxisch bedingter Exitus einschließlich Sepsis und potenziell tödliche Blutungen aus dem Verdauungstrakt, febrile Neutropenie, Infektionen, Thrombopenie, Stomatitis und Asthenie. Bei Patienten mit erhöhten Leberwerten beträgt die empfohlene Dosierung daher 75 mg/m² Docetaxel. Die Leberwerte sind zu Beginn der Behandlung und vor jedem Therapiezyklus zu bestimmen (siehe Abschnitt 4.2).

Wenn die Bilirubinspiegel im Serum über der Obergrenze des Normbereichs liegen und/oder die ALT- und AST-Werte diese Grenze um mehr als das 3,5fache und die Konzentration der alkalischen Phosphatase im Serum um mehr als das 6fache überschreiten, wird keine Dosisreduktion empfohlen. Docetaxel sollte in solchen Fällen nur unter strenger Indikationsstellung zur Anwendung kommen.

Bei der Behandlung von Patienten mit Adenokarzinom des Magens mit Docetaxel in Verbindung mit Cisplatin und 5-Fluorouracil wurden in einer wegweisenden klinischen Untersuchung Patienten aus der Studie ausgeschlossen, deren ALT- und/oder AST-Werte um mehr als das 1,5fache und deren alkalische Phosphatasespiegel um mehr als das 2,5fache über der Obergrenze des Normbereichs lagen und deren Bilirubinkonzentrationen diese Grenze überstiegen. In solchen Fällen wird keine Dosisreduktion empfohlen. Docetaxel darf unter diesen Umständen nur bei strenger Indikationsstellung angewendet werden. Für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion, die in den anderen Indikationen mit Docetaxel in Kombination mit anderen Arzneimitteln behandelt wurden, liegen keine Daten vor.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Über Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion, die mit Docetaxel behandelt wurden, liegen keine Daten vor.

Nervensystem

Bei Auftreten einer schweren peripheren Neurotoxizität muss die Dosis reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Kardiotoxizität

Bei Patienten unter Docetaxel und Trastuzumab wurden Fälle von Herzinsuffizienz beobachtet, insbesondere nach einer Chemotherapie mit Anthracyclinen (Doxorubicin oder Epirubicin). Dabei kann es sich um eine mäßig starke bis schwere Herzinsuffizienz handeln, die mit dem Tod von Patienten in Zusammenhang gebracht wurde (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten, die für eine Behandlung mit Docetaxel und Trastuzumab vorgesehen sind, sollen sich vor Therapiebeginn einer Untersuchung der Herzfunktion unterziehen und sind auch während der Behandlung in dieser Hinsicht zu überwachen (z.B. alle 3 Monate), damit eventuelle Funktionsstörungen erkannt werden. Nähere Angaben sind der Fachinformation über Trastuzumab zu entnehmen.

Ventrikuläre Arrhythmie einschließlich ventrikulärer Tachykardie (manchmal tödlich verlaufend) wurde bei Patienten berichtet, die mit Docetaxel in Kombinationstherapie, einschließlich Doxorubicin, 5-Fluorouracil und/oder Cyclophosphamid, behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Eine Untersuchung der Herzfunktion zu Beginn der Therapie wird empfohlen.

Augenerkrankungen

Bei Patienten, die mit Docetaxel behandelt wurde, wurde ein cystioides Makulaödem (CMO) berichtet. Patienten mit beeinträchtigter Sehkraft sollten sofort einer vollständigen ophthalmologischen Untersuchung unterzogen werden. Wenn ein CMO diagnostiziert wird, sollte die Behandlung mit Docetaxel beendet und angemessene Maßnahmen ergriffen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Sekundäre Primärtumore

Sekundäre Primärtumore wurden berichtet, wenn Docetaxel in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Krebs angewendet wurde, die dafür bekannt sind mit sekundären Primärtumoren in Zusammenhang zu stehen. Sekundäre Primärtumore (einschließlich akute myeloische Leukämie, myelodysplastisches Syndrom und Non-Hodgkin-Lymphom) können mehrere Monate bis Jahre nach einer Docetaxel-haltigen Behandlung, auftreten. Patienten sollten hinsichtlich sekundärer Primärtumore überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Tumorlyse-Syndrom

Ein Tumorlyse-Syndrom wurde nach dem ersten oder zweiten Zyklus unter der Behandlung mit Docetaxel berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit einem Risiko für das Auftreten eines Tumorlyse-Syndroms (z. B. mit eingeschränkter Nierenfunktion, Hyperurikämie, großen Tumoren, schneller Progression) müssen engmaschig kontrolliert werden. Die Korrektur einer Dehydratation und die Behandlung hoher Harnsäurespiegel werden vor Beginn der Behandlung dringend empfohlen

Sonstiges

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für 2 Monate nach Beendigung der Behandlung mit Docetaxel kontrazeptive Maßnahmen treffen. Männer müssen während der Behandlung und für 4 Monate nach Beendigung der Behandlung mit Docetaxel kontrazeptive Maßnahmen anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Die gleichzeitige Anwendung von Docetaxel und starken CYP3A4-Inhibitoren (zum Beispiel Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin, Indinavir, Nefazodon, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin und Voriconazol) ist zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).

Zusätzliche Warnhinweise für die adjuvante Therapie des Brustkrebses

Komplizierte Neutropenie

Bei Patientinnen mit einer komplexen Neutropenie (verlängerten Neutropenie, febrilen Neutropenie oder Infektion) sind die Verabreichung von G-CSF und eine Dosisreduktion zu erwägen (siehe Abschnitt 4.2).

Gastrointestinale Reaktionen

Symptome wie früh auftretende Bauchschmerzen und Druckempfindlichkeit, Fieber, Diarrhö mit oder ohne Neutropenie können Frühererscheinungen einer schwerwiegenden toxischen Wirkung auf den Verdauungstrakt sein und bedürfen daher einer raschen Untersuchung und Behandlung.

Dekompensierte Herzinsuffizienz (CHF)

Während der Behandlung und der Nachbetreuung sind die Patientinnen auf Symptome einer dekompensierten Herzinsuffizienz zu beobachten. Es hat sich gezeigt, dass das Risiko einer dekompensierten Herzinsuffizienz bei Patientinnen, die wegen eines nodalpositiven Brustkrebses nach dem TAC-Schema behandelt werden, während des ersten Behandlungsjahres erhöht ist (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Patientinnen mit mehr als vier Knoten

Da der bei Patientinnen mit mehr als vier Lymphknoten beobachtete Nutzen bezüglich krankheitsfreiem Überleben (DFS) und allgemeinem Überleben (OS) nicht statistisch signifikant war, war das Risiko-Nutzen-Verhältnis bei TAC-Patientinnen mit vier oder mehr Lymphknoten zum Zeitpunkt der Endanalyse nicht genau definiert (siehe Abschnitt 5.1).

Ältere Patienten

Warnhinweise bei Anwendung zur adjuvanten Therapie von Brustkrebs

Für Patientinnen über 70 Jahre, die Docetaxel in Verbindung mit Doxorubicin und Cyclophosphamid erhielten, liegen begrenzte Daten vor.

Warnhinweise bei Anwendung zur Therapie des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms

Von den 333 in eine Prostatakarzinom-Studie (TAX 327) aufgenommenen Patienten, die in dreiwöchigen Abständen mit Docetaxel behandelt wurden, waren 209 mindestens 65 Jahre alt und 68 älter als 75 Jahre. Bei Patienten, die alle drei Wochen Docetaxel erhielten, traten behandlungsbedingte Nagelveränderungen ab einem Lebensalter von 65 Jahren um mindestens 10% häufiger auf als bei jüngeren Patienten. Im Vergleich zu Patienten unter 65 Jahren traten behandlungsbedingtes Fieber, Diarrhö, Anorexie und periphere Ödeme bei Patienten ab 75 Jahren um mindestens 10% häufiger auf als bei Patienten unter 65 Jahren.

Warnhinweise bei Anwendung zur Therapie des Adenokarzinoms des Magens

Unter den 300 in eine Magenkarzinom-Studie rekrutierten Patienten (221 Fälle im Phase-III-Teil und 79 Fälle im Phase-II-Teil), die mit Docetaxel in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil behandelt wurden, waren 74 mindestens 65 Jahre und 4 mindestens 75 Jahre alt. Bei den älteren Patienten war die Häufigkeit schwerwiegender Nebenwirkungen im Vergleich zu jüngeren Patienten erhöht. Die folgenden Nebenwirkungen (alle Schweregrade) traten ab einem Lebensalter von 65 Jahren um mindestens 10% häufiger auf als bei jüngeren Patienten: Lethargie, Stomatitis und neutropenieinduzierte Infektion. Ältere Patienten sind daher unter einer TCF-Behandlung engmaschig zu überwachen.

Sonstige Bestandteile

Docetaxel Ebewe enthält Ethanol

Dieses Arzneimittel enthält 265 mg Alkohol (Ethanol) pro ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, entsprechend 26% w/w. Die Menge in einem ml dieses Arzneimittels entspricht 7 ml Bier oder 3 ml Wein.

Eine Dosis von 100 mg/m² dieses Arzneimittels, angewendet bei einem Erwachsenen mit einem Körpergewicht von 70 kg würde einer Exposition von 71 mg Ethanol /kg Körpergewicht entsprechen, was zu einem Anstieg der Blutalkoholkonzentration von ungefähr 11,8 mg/100 ml führen kann.

Zum Vergleich: bei einem Erwachsenen, der ein Glas Wein oder 500 ml Bier trinkt, beträgt die Blutalkoholkonzentration wahrscheinlich ungefähr 50 mg/100 ml.

Die Anwendung zusammen mit Arzneimitteln, die z.B. Propylenglycol oder Ethanol enthalten, kann zur Akkumulation von Ethanol führen und Nebenwirkungen verursachen, insbesondere bei kleinen Kindern mit niedriger oder unreifer Stoffwechsellkapazität.

Es besteht ein gesundheitliches Risiko für Patienten, die unter Alkoholismus leiden.

Die in diesem Arzneimittel enthaltene Alkoholmenge ist bei Schwangeren bzw. Stillenden sowie bei Kindern und Patienten mit erhöhtem Risiko auf Grund einer Lebererkrankung oder Epilepsie zu berücksichtigen.

Mögliche Auswirkungen auf das Zentralnervensystem sollten berücksichtigt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Alkoholmenge in diesem Arzneimittel kann die Wirkungen anderer Arzneimittel verändern.

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass der Docetaxel-Stoffwechsel durch die gleichzeitige Verabreichung von Substanzen wie Ciclosporin, Ketoconazol und Erythromycin, die das Zytochrom P450-3A induzieren, hemmen oder von ihm metabolisiert werden (und damit eine kompetitive Inhibition dieses Enzyms bewirken können), verändert werden kann. Daher ist bei gleichzeitiger Gabe von Docetaxel und dieser Substanzen Vorsicht geboten, weil es zu erheblichen Wechselwirkungen kommen kann.

Im Falle einer Kombination mit CYP3A4-Inhibitoren kann die Häufigkeit des Auftretens von Docetaxel-Nebenwirkungen aufgrund des reduzierten Metabolismus erhöht sein. Wenn die gleichzeitige Anwendung eines starken CYP3A4-Inhibitors (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin, Indinavir, Nefazodon, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin und Voriconazol) nicht vermieden werden kann, muss eine enge klinische Überwachung gewährleistet sein, und es wird eine Dosisanpassung von Docetaxel während der Behandlung mit dem starken CYP3A4-Inhibitor empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). In einer pharmakokinetischen Studie mit 7 Patienten führte die gleichzeitige Gabe von Docetaxel mit dem starken CYP3A4-Inhibitor Ketoconazol zu einer signifikanten Abnahme der Docetaxel-Clearance um 49 %.

Die Pharmakokinetik von Docetaxel in Gegenwart von Prednison wurde bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom geprüft. Docetaxel wird durch CYP3A4 metabolisiert und von Prednison ist bekannt, dass es CYP3A4 induziert. Für Prednison wurde kein statistisch signifikanter Effekt auf die Pharmakokinetik von Docetaxel beobachtet.

Docetaxel ist eine in hohem Maße an Protein gebundene Substanz (> 95%). Obwohl die möglichen Wechselwirkungen zwischen Docetaxel und gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln *in vivo* nicht Gegenstand formeller Untersuchungen waren, war bei der Kombination mit stark proteingebundenen Substanzen wie Erythromycin, Diphenhydramin, Propranolol, Propafenon, Phenytoin, Salicylat, Sulfamethoxazol und Natriumvalproat *in vitro* keine Beeinträchtigung der Eiweißbindung von Docetaxel zu beobachten. Auch

Dexamethason hatte keinen Einfluss auf die Eiweißbindung von Docetaxel. Ferner wurde die Eiweißbindung von Digitoxin nicht durch Docetaxel beeinflusst.

Die Pharmakokinetik von Docetaxel, Doxorubicin und Cyclophosphamid wurde durch die gleichzeitige Verabreichung dieser Substanzen nicht beeinflusst. Eine begrenzte Zahl von Daten, die in einer einzelnen, nicht kontrollierten Studie erhoben wurden, weist auf eine Wechselwirkung zwischen Docetaxel und Carboplatin hin. Bei der gleichzeitigen Gabe mit Docetaxel war die Carboplatin-Clearance um ca. 50% höher als in vorausgehenden Untersuchungen mit Carboplatin als Monotherapie.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter und Männer, die Docetaxel erhalten, sollten angewiesen werden, eine Schwangerschaft zu vermeiden und kein Kind zu zeugen und den behandelnden Arzt unverzüglich zu informieren, falls dies eintritt.

Aufgrund des genotoxischen Risikos von Docetaxel (siehe Abschnitt 5.3) müssen Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung und für 2 Monate nach Beendigung der Behandlung mit Docetaxel eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Männer müssen während der Behandlung und für 4 Monate nach Beendigung der Behandlung mit Docetaxel eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Über die Verwendung von Docetaxel bei schwangeren Patientinnen liegen keine Angaben vor. Docetaxel erwies sich bei Kaninchen und Ratten als embryotoxisch und fötotoxisch und vermindert die Fertilität der Ratte. Wie andere zytotoxische Arzneimittel könnte auch Docetaxel bei Schwangeren zu Schäden am Fötus führen. Daher darf Docetaxel während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, es ist eindeutig indiziert.

Stillzeit

Docetaxel ist eine lipophile Substanz. Ob Docetaxel in der Muttermilch ausgeschieden wird, ist nicht bekannt. Wegen der potenziellen Nebenwirkungen auf den Säugling muss vor einer Behandlung mit Docetaxel abgestillt werden.

Fertilität

Studien an Tieren haben gezeigt, dass Docetaxel die männliche Fertilität verändern kann (siehe Abschnitt 5.3).

Daher müssen sich Männer, die mit Docetaxel behandelt werden vor der Therapie hinsichtlich einer Spermakonservierung beraten lassen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Der Alkoholgehalt dieses Arzneimittels sowie die Nebenwirkungen des Arzneimittels können die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Patienten sollten daher vor den möglichen Auswirkungen des Alkoholgehalts und der Nebenwirkungen dieses Arzneimittels auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen gewarnt werden. Patienten sollte geraten werden, kein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, wenn bei ihnen während der Behandlung Nebenwirkungen auftreten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils für alle Indikationen

Nebenwirkungen, die möglicherweise oder wahrscheinlich mit der Verabreichung von Docetaxel in Zusammenhang stehen, wurden beobachtet bei:

- 1312 Patienten die 100mg/m² Docetaxel als Monotherapie erhielten bzw. bei 121 Patienten, die 75 mg/m² als Monotherapie erhielten,
- 258 Patienten, die Docetaxel in Kombination mit Doxorubicin erhielten,
- 406 Patienten, die Docetaxel in Kombination mit Cisplatin erhielten,
- 92 Patienten, die Docetaxel in Kombination mit Trastuzumab erhielten,
- 255 Patienten, die Docetaxel in Kombination mit Capecitabin erhielten,
- 332 Patienten (TAX 327), die Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon erhielten (klinisch bedeutsame, mit der Behandlung in Zusammenhang stehende Nebenwirkungen werden im Folgenden angeführt)
- 1276 Patienten (744 und 532 in der TAX-316- und der GEICAM-9805-Studie), die Docetaxel in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid erhielten (klinisch bedeutsame, mit der Behandlung in Zusammenhang stehende Nebenwirkungen werden angeführt),
- 300 Patienten mit Adenokarzinom des Magens (221 Fälle im Phase-III-Teil und 79 Fälle im Phase-II-Teil der Studie), die Docetaxel in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil erhielten (klinisch bedeutsame, mit der Behandlung in Zusammenhang stehende Nebenwirkungen werden angeführt),
- 174 und 251 Patienten mit Kopf-Hals-Karzinom, die Docetaxel in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil erhielten (klinisch bedeutsame, mit der Behandlung in Zusammenhang stehende Nebenwirkungen werden angeführt).

Zur Beschreibung dieser Nebenwirkungen wurden die NCI-Common-Toxicity-Kriterien (grade 3 = G3; grade 3-4 = G3/4; 4. grade 4 = G4), die COSTART- und die MedDRA-Terminologie verwendet. Folgende Häufigkeitsangaben wurden zu Grunde gelegt: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

In jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen in absteigender Reihenfolge ihres Schweregrades aufgeführt.

Über die folgenden Nebenwirkungen der Monotherapie mit Docetaxel wird am häufigsten berichtet: Neutropenie (reversibel und nicht kumulativ; Tiefstwerte im Median am Tag 7, mediane Dauer der schweren Neutropenie ($< 500/\text{mm}^3$): 7 Tage), Anämie, Alopezie, Übelkeit, Erbrechen, Stomatitis, Diarrhö und Asthenie. Der Schweregrad unerwünschter Ereignisse von Docetaxel kann bei Verabreichung der Substanz in Verbindung mit anderen Chemotherapeutika erhöht werden.

Für die Kombination mit Trastuzumab werden die in $\geq 10\%$ aller Fälle beobachteten unerwünschten Ereignisse aller Schweregrade dargestellt. Im Vergleich zur Monotherapie mit Docetaxel war bei einer Kombination mit Trastuzumab eine größere Häufigkeit schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (40% gegenüber 31%) sowie von unerwünschten Ereignissen 4. Grades (34% gegenüber 23%) zu verzeichnen.

Für die Kombination mit Capecitabin werden die häufigsten behandlungsbedingten Nebenwirkungen ($\geq 5\%$) berichtet, die in einer Phase-III-Studie an Patientinnen mit Brustkrebs nach einem erfolglosen Behandlungsversuch mit Anthracyclin festgestellt wurden (siehe Fachinformation über Capecitabin).

Folgende Nebenwirkungen werden unter Docetaxel häufig beobachtet:

Erkrankungen des Immunsystems

Überempfindlichkeitsreaktionen traten im Allgemeinen wenige Minuten nach Beginn der Docetaxel-Infusion auf und waren gewöhnlich mild bis mäßig stark. Die am häufigsten berichteten Symptome waren Flush, Ausschlag mit oder ohne Juckreiz, Engegefühl in der Brust, Rückenschmerzen, Atemnot und Fieber oder Schüttelfrost. Schwere Reaktionen waren durch Hypotonie und/oder Bronchospasmen oder generalisierten Hautausschlag/Erythem gekennzeichnet (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Nervensystems

Bei Entstehung einer starken peripheren Neurotoxizität muss die Docetaxel-Dosierung zurückgenommen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Leichte bis mäßige neurosensorische Zeichen sind durch Parästhesie, Dysästhesie oder Schmerzen (auch brennende Schmerzen) gekennzeichnet. Neuromotorische Ereignisse treten hauptsächlich als Schwächegefühl in Erscheinung.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Reversible Hautreaktionen wurden beobachtet und gelten gewöhnlich als leicht bis mäßig stark ausgeprägt. Solche Reaktionen sind durch einen Ausschlag mit lokalisierten Eruptionen gekennzeichnet, die hauptsächlich an den Füßen und Händen (bis zum schweren Hand-Fuß-Syndrom), aber auch an den Armen, im Gesicht oder am Thorax auftreten und häufig mit Juckreiz verbunden sind. Gewöhnlich treten die Eruptionen innerhalb einer Woche nach der Docetaxel-Infusion in Erscheinung. Nicht so häufig wird über schwerwiegende Symptome wie Eruptionen und anschließende Abschälung der Haut berichtet. Hier kam es in seltenen Fällen zur Unterbrechung der Therapie oder zum Absetzen von Docetaxel (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Schwere Nagelveränderungen sind durch eine Hypo- oder Hyperpigmentation und zuweilen durch Schmerzen und Nagelablösung gekennzeichnet.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Die Reaktionen an der Einstichstelle sind gewöhnlich schwach ausgeprägt und treten als Hyperpigmentation, Entzündung, Hautrötung oder Hauttrockenheit, Phlebitis oder Extravasat und Venenschwellung in Erscheinung. Die Flüssigkeitsretention führt zu Ereignissen wie peripheres Ödem und (nicht so häufig) Pleuraerguss, Perikarderguss, Aszites und Gewichtszunahme. Periphere Ödeme treten normalerweise zuerst an den unteren Extremitäten auf und entwickeln sich dann zu einem generalisierten Ödem mit einer Körpergewichtszunahme von ≥ 3 kg. Hinsichtlich ihrer Häufigkeit und ihres Schweregrades ist die Flüssigkeitsretention eine kumulative Erscheinung (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen bei der Behandlung von Brustkrebs mit Docetaxel 100 mg/m² als Monotherapie

Organklassen nach MedDRA-System	Sehr häufige Nebenwirkungen	Häufige Nebenwirkungen	Gelegentliche Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektionen (G3/4: 5,7%; einschließlich Sepsis und Pneumonie, fatal bei 1,7%)	Infektionen mit G4-Neutropenie (G3/4: 4,6%)	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie (G4: 76,4%); Anämie (G3/4: 8,9%); Febrile Neutropenie	Thrombopenie (G4: 0,2%)	
Erkrankungen des Immunsystems	Hypersensitivität (G3/4: 5,3%)		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie		

Erkrankungen des Nervensystems	Periphere, sensorische Neuropathie (G3: 4,1%); Periphere motorische Neuropathie (G3/4: 4%); Dysgeusie (schwer: 0,07%)		
Herzerkrankungen		Arrhythmie (G3/4: 0,7%)	Herzversagen
Gefäßerkrankungen		Hypotonie; Hypertonie; Hämorrhagie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe (schwer: 2,7%)		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Stomatitis (G3/4: 5,3%); Diarrhö (G3/4: 4%); Übelkeit (G3/4: 4%); Erbrechen (G3/4: 3%)	Obstipation (schwer: 0,2%); Bauchschmerzen (schwer: 1%); Gastrointestinale Hämorrhagie (schwer: 0,3%)	Ösophagitis (schwer: 0,4%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie; Hautreaktionen (G3/4: 5,9%); Anomalien der Nägel (schwer: 2,6%)		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Myalgie (schwer: 1,4%)	Arthralgie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Flüssigkeitsretention (schwer: 6,5%); Asthenie (schwer: 11,2%); Schmerzen	Reaktionen an der Einstichstelle; nicht kardiale Brustschmerzen (schwer: 0,4%)	
Untersuchungen		G3/4 Bilirubin-Anstieg (<5%); G3/4 Anstieg der alkalischen Phosphatase (<4%); G3/4 AST-Anstieg (<3%); G3/4 ALT-Anstieg (<2%)	

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen bei der Behandlung von Brustkrebs mit Docetaxel 100 mg/m² als Monotherapie

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Blutungen im Zusammenhang mit einer Thrombopenie Grad 3/4.

Erkrankungen des Nervensystems

Angaben zur Reversibilität liegen für 35,3% der Patienten vor, bei denen es unter einer Monotherapie mit 100 mg /m² Docetaxel zu neurotoxischen Erscheinungen kam. Diese Ereignisse waren innerhalb von drei Monaten spontan reversibel.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten: 1 Fall von Alopezie, die bei Abschluss der Studie noch bestand. 73% der Hautreaktionen waren innerhalb von 21 Tagen reversibel.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Die mediane kumulative Dosis bis zum Absetzen der Behandlung betrug über 1000 mg/m². Die Flüssigkeitsretention ging im Median nach 16,4 Wochen (0-42 Wochen) zurück. Eine mäßig oder stark ausgeprägte Flüssigkeitsretention tritt bei den Patienten mit Prämedikation (mediane kumulative Dosis: 818,9 mg/m²) im Vergleich zu den Patienten ohne Prämedikation (mediane kumulative Dosis: 489,7 mg/m²) später ein, war aber in einigen Fällen schon in den ersten Behandlungsphasen festzustellen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen bei der Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit Docetaxel 75 mg/m² als Monotherapie

Organklassen nach MedDRA-System	Sehr häufige Nebenwirkungen	Häufige Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektionen (G3/4: 5%)	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie (G4: 54,2%) Anämie (G3/4: 10,8%) Thrombopenie (G4: 1,7%)	Febrile Neutropenie
Erkrankungen des Immunsystems		Hypersensitivität (keine schwere)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie	
Erkrankungen des Nervensystems	Periphere sensorische Neuropathie (G3/4: 0,8%)	Periphere motorische Neuropathie (G3/4: 2,5%)
Herzerkrankungen		Arrhythmie (keine schwere)
Gefäßerkrankungen		Hypotonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit (G3/4: 3,3%); Stomatitis (G3/4: 1,7%); Erbrechen (G3/4: 0,8%); Diarrhö (G3/4: 1,7%)	Obstipation
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie; Hautreaktionen (G3/4: 0,8%)	Nagelveränderungen (schwer: 0,8%)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Myalgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie (schwer: 12,4%); Flüssigkeitsretention (schwer: 0,8%); Schmerzen	
Untersuchungen		G3/4 Bilirubin-Anstieg (<2%)

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen bei der Behandlung von Brustkrebs mit Docetaxel 75 mg/m² in Kombination mit Doxorubicin

Organklassen nach MedDRA-System	Sehr häufige Nebenwirkungen	Häufige Nebenwirkungen	Gelegentliche Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion (G3/4: 7,8%)		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie (G4: 91,7%); Anämie (G3/4: 9,4%); Febrile Neutropenie; Thrombopenie (G4: 0,8%)		
Erkrankungen des Immunsystems		Hypersensitivität (G3/4: 1,2%)	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie	
Erkrankungen des Nervensystems	Periphere, sensorische Neuropathie (G3: 0,4%)	Periphere, motorische Neuropathie (G3/4: 0,4%)	
Herzerkrankungen		Herzversagen; Arrhythmie (keine schwere)	
Gefäßerkrankungen			Hypotonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit (G3/4: 5%); Stomatitis (G3/4: 7,8%); Diarrhö (G3/4: 6,2%); Erbrechen (G3/4: 5%); Obstipation		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie; Nagelveränderungen (schwer: 0,4%); Hautreaktionen (keine schweren)		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Myalgie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie (schwer: 8,1%); Flüssigkeitsretention (schwer: 1,2%); Schmerzen	Reaktionen an der Einstichstelle	
Untersuchungen		G3/4 Bilirubin-Anstieg (<2,5%); G3/4 Anstieg der alkalischen Phosphatase (<2,5%)	G3/4 AST-Anstieg (<1%); G3/4 ALT-Anstieg (<1%)

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen bei der Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit Docetaxel 75 mg/m² in Kombination mit Cisplatin

Organklassen nach MedDRA-System	Sehr häufige Nebenwirkungen	Häufige Nebenwirkungen	Gelegentliche Nebenwirkungen
--	------------------------------------	-------------------------------	-------------------------------------

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion (G3/4: 5,7%)		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie (G4: 51,5%); Anämie (G3/4: 6,9%); Thrombopenie (G4: 0,5%)	Febrile Neutropenie	
Erkrankungen des Immunsystems	Hypersensitivität (G3/4: 2,5%)		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie		
Erkrankungen des Nervensystems	Periphere, sensorische Neuropathie (G3: 3,7%); Periphere, motorische Neuropathie (G3/4: 2%)		
Herzerkrankungen		Arrhythmie (G3/4: 0,7%)	Herzversagen
Gefäßerkrankungen		Hypotonie (G3/4: 0,7%)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit (G3/4: 9,6%); Erbrechen (G3/4: 7,6%); Diarrhö (G3/4: 6,4%); Stomatitis (G3/4: 2%)	Obstipation	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie; Nagelveränderungen (schwer: 0,7%); Hautreaktionen (G3/4: 0,2%)		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myalgie (schwer: 0,5%)		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie (schwer: 9,9%); Flüssigkeitsretention (schwer: 0,7%); Fieber (G3/4: 1,2%)	Reaktionen an der Einstichstelle; Schmerzen	
Untersuchungen		G3/4 Bilirubin-Anstieg (2,1%); G3/4 ALT-Anstieg (1,3%)	G3/4 AST-Anstieg (0,5%); G3/4 Anstieg der alkalischen Phosphatase (0,3%)

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen bei der Behandlung von Brustkrebs mit Docetaxel 100 mg/m² in Kombination mit Trastuzumab

Organklassen nach MedDRA-System	Sehr häufige Nebenwirkungen	Häufige Nebenwirkungen
--	------------------------------------	-------------------------------

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie (G3/4: 32%); Febrile Neutropenie (einschließlich Neutropenie mit Fieber und Antibiotikagabe) oder neutropenische Sepsis	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie	
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	
Erkrankungen des Nervensystems	Parästhesie; Kopfschmerzen; Dysgeusie; Hypästhesie	
Augenerkrankungen	erhöhte Tränensekretion; Konjunktivitis	
Herzerkrankungen		Herzversagen
Gefäßerkrankungen	Lymphödem	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Epistaxis; Pharyngo- Laryngeale Schmerzen; Nasopharyngitis; Dyspnoe; Husten; Rhinorrhoe	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit; Diarrhö; Erbrechen; Obstipation; Stomatitis; Dyspepsie; Bauchschmerzen	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie; Erythema; Rash; Nagelveränderungen	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Myalgie; Arthralgie; Schmerzen in den Extremitäten; Knochenschmerzen; Rückenschmerzen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie; periphere Ödeme; Pyrexie; Müdigkeit; Schleimhautentzündung; Schmerzen; Influenza- ähnliche Erkrankung; Brustschmerzen; Schüttelfrost	Lethargie
Untersuchungen	Gewichtszunahme	

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen bei der Behandlung von Brustkrebs mit Docetaxel 100 mg/m² in Kombination mit Trastuzumab

Herzerkrankungen

Bei 2,2% der mit Docetaxel und Trastuzumab behandelten Patienten war eine symptomatische Herzinsuffizienz zu verzeichnen, im Vergleich zu 0% bei den nur mit Docetaxel behandelten Fällen. In der Docetaxel/Trastuzumab-Gruppe hatten 64% der Patienten vorher ein Anthracyclin als adjuvante Therapie erhalten, während dies in der nur mit Docetaxel behandelten Gruppe bei 55% der Fall war.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr häufig: Bei Patienten unter Trastuzumab und Docetaxel war die hämatologische Toxizität im Vergleich zur Monotherapie mit Docetaxel erhöht (32% Neutropenie Grad 3/4 gegenüber 22% nach den Allgemeinen Toxizitätskriterien des NCI). Man beachte, dass dieser Unterschied wahrscheinlich zu gering eingeschätzt wurde, weil die Monotherapie mit Docetaxel 100 mg/m² bekanntlich in 97% aller Fälle eine Neutropenie auslöst (nach dem Tiefstwert im Blutbild 76% Grad 4). Auch bei den mit Herceptin und Docetaxel behandelten

Patienten war eine febrile Neutropenie/neutropenieinduzierte Sepsis mit größerer Häufigkeit zu beobachten (23% gegenüber 17% bei Patienten unter Docetaxel alleine).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen bei der Behandlung von Brustkrebs mit Docetaxel 75 mg/m² in Kombination mit Capecitabin

Organklassen nach MedDRA-System	Sehr häufige Nebenwirkungen ≥ 10 % der Patienten	Häufige Nebenwirkungen ≥ 1 bis < 10 % der Patienten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Mundcandidose (G3/4: < 1%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie (G3/4: 63%) Anämie (G3/4: 10%)	Thrombozytopenie (G3/4: 3%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie (G3/4: 1%); Appetitverlust	Dehydrierung (G3/4: 2%)
Erkrankungen des Nervensystems	Dysgeusie (G3/4: < 1%); Parästhesie (G3/4: < 1%)	Schwindel; Kopfschmerzen (G3/4: < 1%); Periphere Neuropathie
Augenerkrankungen	erhöhte Tränensekretion	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Pharyngo-Laryngeale Schmerzen (G3/4: 2%)	Dyspnoe (G3/4: 1%); Husten (G3/4: < 1%); Epistaxis (G3/4: < 1%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Stomatitis (G3/4: 18%); Diarrhö (G3/4: 14%); Übelkeit (G3/4: 6%); Erbrechen (G3/4: 4%); Obstipation (G3/4: 1%); Bauchschmerzen (G3/4: 2%); Dyspepsie	Oberbauchbeschwerden; Mundtrockenheit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hand-Fuß-Syndrom (G3/4: 24%); Alopezie (G3/4: 6%); Nagelveränderungen (G3/4: 2%)	Dermatitis; erythematöse Rötung (G3/4: < 1%); Nagelverfärbung; Onycholysis (G3/4: 1%)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myalgie (G3/4: 2%); Arthralgie (G3/4: 1%)	Schmerzen in den Extremitäten (G3/4: < 1%); Rückenschmerzen (G3/4: 1%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie (G3/4: 3%); Pyrexie (G3/4: 1%); Abgeschlagenheit/Schwäche (G3/4: 5%); periphere Ödeme (G3/4: 1%)	Lethargie; Schmerzen
Untersuchungen		Gewichtsverlust; G3/4 Bilirubin-Anstieg (9%)

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen der Behandlung beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakrebs mit Docetaxel 75 mg/m² in Kombination mit Prednison oder Prednisolon

Organklassen nach MedDRA-System	Sehr häufige Nebenwirkungen	Häufige Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion (G3/4: 3,3%)	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie (G3/4: 32%); Anämie (G3/4: 4,9%)	Thrombopenie (G3/4: 0,6%); Febrile Neutropenie
Erkrankungen des Immunsystems		Hypersensitivität (G3/4: 0,6%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie (G3/4: 0,6%)	
Erkrankungen des Nervensystems	Periphere sensorische Neuropathie (G3/4: 1,2%); Dysgeusie (G3/4: 0%)	Periphere motorische Neuropathie (G3/4: 0%)
Augenerkrankungen		erhöhte Tränensekretion (G3/4: 0,6%)
Herzerkrankungen		Abnahme der linksventrikulären Funktion (G3/4: 0,3%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Epistaxis (G3/4: 0%) Dyspnoe (G3/4: 0,6%) Husten (G3/4: 0%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit (G3/4: 2,4%) Diarrhö (G3/4: 1,2%) Stomatitis/Pharyngitis (G3/4: 0,9%) Erbrechen (G3/4: 1,2%)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie; Nagelveränderungen (keine schweren)	Hautschuppung/Rash (G3/4: 0,3%)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Arthralgie (G3/4: 0,3%); Myalgie (G3/4: 0,3%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit (G3/4: 3,9%) Flüssigkeitsretention (schwer: 0,6%)	

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen einer Adjuvanten Therapie von Docetaxel 75 mg/m² in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid bei Patientinnen mit nodal positivem (TAX 316) und nodal negativem (GEICAM 9805) Brustkrebs – gepoolte Daten

Organklassen nach MedDRA-System	Sehr häufige Nebenwirkungen	Häufige Nebenwirkungen	Gelegentliche Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion (G3/4: 2,4%); neutropenische Infektion (G3/4: 2,6%)		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie (G3/4: 3%); Neutropenie (G3/4: 59,2%); Thrombozytopenie (G3/4: 1,6%); Febrile Neutropenie (G3/4: NA)		

Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit (G3/4: 0,6%)	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie (G3/4: 1,5%)		
Erkrankungen des Nervensystems	Dysgeusie (G3/4: 0,6%); Periphere sensorische Neuropathie (G3/4: 0,1%)	Periphere motorische Neuropathie (G3/4: 0%)	Synkope (G3/4: 0%); Neurotoxizität (G3/4: 0%); Somnolenz (G3/4: 0%)
Augenerkrankungen	Konjunktivitis (G3/4: < 0,1%)	erhöhte Tränensekretion (G3/4: 0,1%)	
Herzerkrankungen		Arrhythmie (G3/4: 0,2%)	
Gefäßerkrankungen	Hitzewallung (G3/4: 0,5%)	Hypotonie (G3/4: 0%); Phlebitis (G3/4: 0%)	Lymphödem (G3/4: 0%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten (G3/4: 0%)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit (G3/4: 5,0%); Stomatitis (G3/4: 6,0%); Erbrechen (G3/4: 4,2%); Diarrhö (G3/4: 3,4%); Obstipation (G3/4: 0,5%)	Abdominalschmerzen (G3/4: 0,4%)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie (fortdauernd < 3%); Hautveränderung (G3/4: 0,6%); Nagelveränderungen (G3/4: 0,4%)		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Myalgie (G3/4: 0,7%); Arthralgie (G3/4: 0,2%)		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Amenorrhö (G3/4: NA)		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie (G3/4: 10,0%); Fieber (G3/4: NA); periphere Ödeme (G3/4: 0,2%)		
Untersuchungen		Gewichtszunahme (G3/4: 0%); Gewichtsabnahme (G3/4: 0,2%)	

Beschreibung bestimmter Nebenwirkungen für die adjuvante Therapie von Docetaxel 75 mg/m² in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid bei Patientinnen mit nodal positivem (TAX 316) und nodal negativem (GEICAM 9805) Brustkrebs

Erkrankungen des Nervensystems

In der Studie TAX 316 trat bei 84 Patientinnen (11,3 %) im TAC-Arm und bei 15 Patientinnen (2 %) im FAC-Arm eine periphere sensorische Neuropathie während der Behandlungsperiode auf, die in die Nachbeobachtungszeit andauerte. Am Ende der Nachbeobachtungszeit (mediane Nachbeobachtungszeit von 8 Jahren) wurde eine anhaltende periphere sensorische Neuropathie bei 10 Patientinnen (1,3 %) im TAC-Arm und bei 2 Patientinnen (0,3 %) im FAC-Arm festgestellt.

In der Studie GEICAM 9805 trat bei 10 Patientinnen (1,9 %) im TAC-Arm und bei 4 Patientinnen (0,8 %) im FAC-Arm eine periphere sensorische Neuropathie während der Behandlungsperiode auf, die in die Nachbeobachtungszeit andauerte. Am Ende der Nachbeobachtungszeit (mediane Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren und 5 Monaten) wurde eine anhaltende periphere sensorische Neuropathie bei 3 Patientinnen (0,6 %) im TAC-Arm und bei 1 Patientin (0,2 %) im FAC-Arm festgestellt.

Herzerkrankungen

In der Studie TAX 316 wurde bei 26 Patientinnen (3,5 %) in der TAC-Gruppe und bei 17 Patientinnen (2,3 %) in der FAC-Gruppe eine stauungsbedingte Herzinsuffizienz festgestellt. Mit Ausnahme einer Patientin wurde bei allen Patientinnen in jeder Gruppe nach mehr als 30 Tagen Behandlungszeit eine stauungsbedingte Herzinsuffizienz diagnostiziert. Zwei Patientinnen im TAC-Behandlungsarm und 4 Patientinnen im FAC-Behandlungsarm starben aufgrund von Herzversagen.

In der Studie GEICAM 9805 entwickelten 3 Patientinnen (0,6 %) im TAC-Arm und 3 Patientinnen (0,6 %) im FAC-Arm eine stauungsbedingte Herzinsuffizienz während der Nachbeobachtungszeit. Am Ende der Nachbeobachtungszeit (tatsächliche mediane Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren und 5 Monaten) hatte keine der Patientinnen im TAC-Arm eine CHF und eine Patientin im TAC-Arm starb aufgrund einer dilatativen Kardiomyopathie. Im FAC-Arm wurde am Ende der Nachbeobachtungszeit bei 1 Patientin (0,2 %) eine anhaltende CHF festgestellt.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

In der Studie TAX 316 dauerte in der Nachbeobachtungszeit nach dem Ende der Chemotherapie eine Alopezie bei 687 von 744 TAC-Patientinnen (92,3 %) und bei 645 von 736 FAC-Patientinnen (87,6 %) an.

Am Ende der Nachbeobachtungszeit (tatsächliche mediane Nachbeobachtungszeit von 8 Jahren) bestand eine anhaltende Alopezie bei 29 der TAC-Patientinnen (3,9 %) und 16 der FAC-Patientinnen (2,2 %).

In der Studie GEICAM 9805 trat bei 49 Patientinnen (9,2 %) im TAC-Arm und bei 35 Patientinnen (6,7 %) im FAC-Arm eine Alopezie während der Behandlungsperiode auf, die in die Nachbeobachtungszeit andauerte. Eine Alopezie im Zusammenhang mit der Studienmedikation begann oder verschlechterte sich während der Nachbeobachtungszeit bei 42 Patientinnen (7,9 %) im TAC-Arm und bei 30 Patientinnen (5,8 %) im FAC-Arm. Am Ende der Nachbeobachtungszeit (mediane Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren und 5 Monaten) wurde eine anhaltende Alopezie bei 3 Patientinnen (0,6 %) im TAC-Arm und bei 1 Patientin (0,2 %) im FAC-Arm festgestellt.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

In der Studie TAX 316 wurde eine Amenorrhö, die während der Behandlungsperiode auftrat und in die Nachbeobachtungszeit, nach Beendigung der Chemotherapie, andauerte, bei 202 von 744 Patientinnen (27,2 %) im TAC-Arm und bei 125 von 736 Patientinnen (17,0 %) im FAC-Arm berichtet. Am Ende der Nachbeobachtungszeit (mediane Nachbeobachtungszeit von 8 Jahren) wurde eine anhaltende Amenorrhö bei 121 von 744 TAC-Patientinnen (16,3 %) und bei 86 von 736 FAC Patientinnen (11,7 %) festgestellt.

In der Studie GEICAM 9805 wurde eine Amenorrhö, die während der Behandlungsperiode auftrat und in die Nachbeobachtungszeit andauerte, bei 18 Patientinnen (3,4 %) im TAC-Arm und bei 5 Patientinnen (1,0 %) im FAC-Arm beobachtet. Am Ende der Nachbeobachtungszeit (mediane Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren und 5 Monaten) wurde eine anhaltende Amenorrhö bei 7 Patientinnen (1,3 %) im TAC-Arm und bei 4 Patientinnen (0,8 %) im FAC-Arm festgestellt.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

In der Studie TAX 316 traten bei 119 von 744 TAC-Patientinnen (16,0 %) und bei 23 von 736 FAC-Patientinnen (3,1 %) periphere Ödeme während der Behandlungsperiode auf, die in die Nachbeobachtungszeit, nach Beendigung der Chemotherapie, andauerten. Am Ende der Nachbeobachtungszeit (tatsächliche mediane Nachbeobachtungszeit von 8 Jahren) wurden anhaltende periphere Ödeme bei 19 TAC-Patientinnen (2,6 %) und bei 4 FAC-Patientinnen (0,5 %) festgestellt.

In der Studie TAX 316 wurden bei 11 von 744 TAC-Patientinnen (1,5 %) und bei 1 von 736 FAC-Patientinnen (0,1 %) Lymphödeme, die während der Behandlungsperiode auftraten und in die Nachbeobachtungszeit, nach Beendigung der Chemotherapie, andauerten, berichtet. Am Ende der Nachbeobachtungszeit (tatsächliche mediane Nachbeobachtungszeit von 8 Jahren) wurden anhaltende Lymphödeme bei 6 TAC-Patientinnen (0,8 %) und bei 1 FAC-Patientin (0,1 %) festgestellt.

In der Studie TAX 316 wurde bei 236 von 744 TAC-Patientinnen (31,7 %) und bei 180 von 736 FAC-Patientinnen (24,5 %) Asthenie, die während der Behandlungsperiode auftrat und in die Nachbeobachtungszeit, nach Beendigung der Chemotherapie, andauerte, berichtet. Am Ende der Nachbeobachtungszeit (tatsächliche mediane Nachbeobachtungszeit von 8 Jahren) wurde anhaltende Asthenie bei 29 TAC-Patientinnen (3,9 %) und bei 16 FAC-Patientinnen (2,2 %) festgestellt.

In der Studie GEICAM 9805 traten bei 4 Patientinnen (0,8 %) im TAC-Arm und 2 Patientinnen (0,4 %) im FAC-Arm periphere Ödeme während der Behandlungsperiode auf, die in die Nachbeobachtungszeit andauerten. Am Ende der Nachbeobachtungszeit (mediane Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren und 5 Monaten) wurden anhaltende periphere Ödeme bei keiner Patientin (0 %) im TAC-Arm und bei 1 Patientin (0,2 %) im FAC-Arm festgestellt. Lymphödeme, die während der Behandlungsperiode auftraten und in die Nachbeobachtungszeit andauerten, wurden bei 5 Patientinnen (0,9 %) im TAC-Arm und bei 2 Patientinnen (0,4 %) im FAC-Arm beobachtet. Am Ende der Nachbeobachtungszeit wurden anhaltende Lymphödeme bei 4 Patientinnen (0,8 %) im TAC-Arm und bei 1 Patientin (0,2 %) im FAC-Arm festgestellt. Asthenie, die während der Behandlungsperiode auftrat und in die Nachbeobachtungszeit andauerte, wurde bei 12 Patientinnen (2,3 %) im TAC-Arm und bei 4 Patientinnen (0,8 %) im FAC-Arm beobachtet. Am Ende der Nachbeobachtungszeit wurde anhaltende Asthenie bei 2 Patientinnen (0,4 %) im TAC-Arm und bei 2 Patientinnen (0,4 %) im FAC-Arm festgestellt.

Akute Leukämie/Myelodysplastisches Syndrom

Nach zehnjähriger Nachbeobachtungszeit der Studie TAX316 wurden über 34 Fälle von akuter Leukämie von den 744 Patientinnen (0,4%) der TAC-Gruppe und über 1 Fall von den 736 Patientinnen (0,1%) der FAC-Gruppe berichtet

Eine Patientin (0,1 %) der TAC-Gruppe und 1 Patientin (0,1 %) der FAC-Gruppe verstarben an akuter myeloischer Leukämie (AML) während der Nachbeobachtungszeit (mediane Nachbeobachtungszeit von 8 Jahren). Fälle von myelodysplastischem Syndrom wurden bei 2 der 744 Patientinnen (0,3 %) der TAC-Gruppe und bei 1 der 736 Patientinnen (0,1 %) der FAC-Gruppe berichtet.

Nach 10 Jahren der Nachbeobachtung in der Studie GEICAM 9805 trat eine akute Leukämie bei 1 von 532 (0,2%) Patientinnen der TAC-Gruppe auf. Es wurden keine Fälle bei Patientinnen der FAC-Gruppe berichtet. In beiden Behandlungsgruppen wurde keine Patientin mit myelodysplastischem Syndrom diagnostiziert.

Neutropenische Komplikationen

Die nachfolgende Tabelle zeigt, dass die Inzidenz für das Auftreten von Neutropenien Grad 4, febrilen Neutropenien und neutropenischen Infektionen bei Patientinnen vermindert wurde, die eine primäre G-CSF-Prophylaxe erhielten, nachdem diese im TAC-Behandlungsarm der GEICAM-Studie vorgeschrieben wurde.

Neutropenische Komplikationen bei Patientinnen, die TAC mit oder ohne primäre G-CSF-Prophylaxe erhalten haben (GEICAM 9805)

	Ohne primäre G-CSF-Prophylaxe (n = 111) n (%)	Mit primärer G-CSF-Prophylaxe (n = 421) n (%)
Neutropenie (Grad 4)	104 (93,7)	135 (32,1)
Febrile Neutropenie	28 (25,2)	23 (5,5)
Neutropenische Infektion	14 (12,6)	21 (5,0)
Neutropenische Infektion (Grad 3-4)	2 (1,8)	5 (1,2)

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen von Docetaxel 75 mg/m² in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil bei der Behandlung des Adenokarzinoms des Magens

Organklassen nach MedDRA-System	Sehr häufige Nebenwirkungen	Häufige Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Neutropenische Infektion; Infektion (G3/4: 11,7%)	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie (G3/4: 20,9%); Neutropenie (G3/4: 83,2%); Thrombozytopenie (G3/4: 8,8%); Febrile Neutropenie	
Erkrankungen des Immunsystems	Hypersensitivität (G3/4: 1,7%)	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie (G3/4: 11,7%)	
Erkrankungen des Nervensystems	Periphere sensorische Neuropathie (G3/4: 8,7%)	Schwindel (G3/4: 2,3%) Periphere motorische Neuropathie (G3/4: 1,3%)
Augenerkrankungen		erhöhte Tränensekretion (G3/4: 0%)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		verändertes Hörvermögen (G3/4: 0%)
Herzerkrankungen		Arrhythmie (G3/4: 1,0 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö (G3/4: 19,7%) Übelkeit (G3/4: 16%) Stomatitis (G3/4: 23,7%) Erbrechen (G3/4: 14,3%)	Obstipation (G3/4: 1,0%) Gastrointestinalschmerzen (G3/4: 1,0%) Ösophagitis/Dysphagie/Odynophagie (G3/4: 0,7%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie (G3/4: 4,0%)	Rash/Juckreiz (G3/4: 0,7%) Nagelveränderungen(G3/4: 0,7%) Hautschuppung (G3/4: 0%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Lethargie (G3/4: 19,0%) Fieber (G3/4: 2,3%) Flüssigkeitsretention	

	(schwer/lebensbedrohlich: 1%)	
--	----------------------------------	--

Beschreibung bestimmter Nebenwirkungen bei Adenokarzinomen des Magens für Docetaxel 75 mg/m² in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Unabhängig davon, ob G-CSF verabreicht wurde, kam es bei 17,2% zur Entstehung einer febrilen Neutropenie und bei 13,5% der Patienten zu einer neutropenieinduzierten Infektion. Bei 19,3% der Patienten (10,7% der Therapiezyklen) wurde G-CSF zur sekundären Prophylaxe eingesetzt. Unter der Prophylaxe mit G-CSF entwickelten 12,1% der Patienten eine febrile Neutropenie und eine neutropenieinduzierte Infektion waren bei 3,4% der Patienten aufgetreten. Ohne prophylaktische Verabreichung von G-CSF traten eine febrile Neutropenie bei 15,6% bzw. eine neutropenieinduzierte Infektion bei 12,9% der Patienten auf (siehe Abschnitt 4.2).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen von Docetaxel 75 mg/m² in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil bei der Behandlung des Kopf-Hals-Karzinoms

Induktionschemotherapie mit anschließender Strahlenbehandlung (TAX 323)

Organklassen nach MedDRA-System	Sehr häufige Nebenwirkungen	Häufige Nebenwirkungen	Gelegentliche Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion (G3/4: 6,3%); Neutropenische Infektion		
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)		Tumorschmerzen (G3/4: 0,6%)	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie (G3/4: 76,3%) Anämie (G3/4: 9,2%) Thrombozytopenie (G3/4: 5,2%)	Febrile Neutropenie	
Erkrankungen des Immunsystems		Hypersensitivität (keine schwere)	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie (G3/4: 0,6%)		
Erkrankungen des Nervensystems	Dysgeusie/Parosmie Periphere sensorische Neuropathie (G3/4: 0,6%)	Schwindel	
Augenerkrankungen		erhöhte Tränensekretion; Konjunktivitis	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Beeinträchtigt Hörvermögen	
Herzkrankungen		Myokardischämie (G3/4: 1,7%)	Arrhythmie (G3/4: 0,6%)

Gefäßerkrankungen		Venöse Erkrankung (G3/4: 0,6%)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit (G3/4: 0,6%); Stomatitis (G3/4: 4,0%); Diarrhö (G3/4: 2,9%); Erbrechen (G3/4: 0,6%)	Obstipation Ösophagitis/Dysphagie/ Odynophagie (G3/4: 0,6%) Abdominalschmerzen Dyspepsie Gastrointestinale Hämorrhagie (G3/4: 0,6%)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie (G3/4: 10,9%)	Rash/Juckreiz; trockene Haut; Hautschuppung (G3/4: 0,6%)	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Myalgie (G3/4: 0,6%)	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Lethargie (G3/4: 3,4%) Pyrexie (G3/4: 0,6%) Flüssigkeitsretention Ödem		
Untersuchungen		Gewichtszunahme	

Induktionstherapie mit anschließender Strahlentherapie (TAX 324)

Organklassen nach MedDRA-System	Sehr häufige Nebenwirkungen	Häufige Nebenwirkungen	Gelegentliche Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion (G3/4: 3,6%)	Neutropenische Infektion	
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)		Tumorschmerzen (G3/4: 1,2%)	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie (G3/4: 83,5%) Anämie (G3/4: 12,4%) Thrombozytopenie (G3/4: 4,0%) Febrile Neutropenie		
Erkrankungen des Immunsystems			Hypersensitivität
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie (G3/4: 12,0%)		
Erkrankungen des Nervensystems	Dysgeusie/Parosmie (G3/4: 0,4%) Periphere sensorische Neuropathie (G3/4: 1,2%)	Schwindel (G3/4: 2,0%) Periphere motorische Neuropathie (G3/4: 0,4%)	

Augenerkrankungen		erhöhte Tränensekretion	Konjunktivitis
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Beeinträchtigtes Hörvermögen (G3/4: 1,2%)		
Herzerkrankungen		Arrhythmie (G3/4: 2,0%)	Myokardischämie
Gefäßerkrankungen			Venöse Erkrankung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit (G3/4: 13,9%) Stomatitis (G3/4: 20,7%) Erbrechen (G3/4: 8,4%) Diarrhö (G3/4: 6,8%) Oesophagitis/Dysphagie/Odynophagie (G3/4: 12,0%) Obstipation (G3/4: 0,4%)	Dyspepsie (G3/4: 0,8%) Gastrointestinalschmerzen (G3/4: 1,2%) Gastrointestinale Hämorrhagie (G3/4: 0,4%)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie (G3/4: 4,0%) Rash/Juckreiz	trockene Haut; Hautabschuppung	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Myalgie (G3/4: 0,4%)	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Lethargie (G3/4: 4,0%) Pyrexie (G3/4: 3,6%) Flüssigkeitsretention (G3/4: 1,2%) Ödem (G3/4: 1,2%)		
Untersuchungen	Gewichtsabnahme		Gewichtszunahme

Erfahrungen bei der Anwendungsbeobachtung

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)

Sekundäre Primärtumore (Häufigkeit nicht bekannt), einschließlich Non-Hodgkin-Lymphom, wurden in Zusammenhang mit Docetaxel berichtet, wenn Docetaxel in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Krebs angewendet wurde, die dafür bekannt sind, mit sekundären Primärtumoren in Zusammenhang zu stehen. Akute myeloische Leukämie und myelodysplastisches Syndrom (Häufigkeit: gelegentlich) wurden in klinischen Studien, die das Behandlungsschema TAC zur Behandlung von Brustkrebs untersuchten, berichtet.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Es liegen Berichte über Knochenmarkdepression und andere hämatologische Nebenwirkungen vor. Über disseminierte intravasale Koagulation, oft in Verbindung mit Sepsis oder multiplem Organversagen, wird berichtet.

Erkrankungen des Immunsystems

Einige Fälle von anaphylaktischem Schock, manchmal tödlich, wurden berichtet. Es wurden Überempfindlichkeitsreaktionen (Häufigkeit nicht bekannt) unter Docetaxel berichtet bei Patienten, die unter einer vorangegangenen Therapie mit Paclitaxel Überempfindlichkeitsreaktionen entwickelt hatten.

Erkrankungen des Nervensystems

Bei der Verabreichung von Docetaxel wurde in seltenen Fällen Krämpfe oder ein kurzzeitiger Bewusstseinsverlust beobachtet. Diese Reaktionen entstehen manchmal während der Infusion.

Augenerkrankungen

In sehr seltenen Fällen wurde über kurzzeitige Sehstörungen (Lichtblitze, Skotome) berichtet, die normalerweise während der Infusion und in Verbindung mit Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten. Diese Reaktionen sind nach dem Absetzen der Infusion reversibel. Über Tränenfluss mit oder ohne Konjunktivitis und über verstärkte Tränensekretion durch Tränenkanalverschluss wurde selten berichtet. Bei mit Docetaxel behandelten Patienten wurden Fälle eines zystioiden Makulaödems (CMO) berichtet.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Seltene Fälle von Ototoxizität, beeinträchtigtem Hörvermögen und/oder Hörverlust wurden berichtet.

Herzerkrankungen

In seltenen Fällen wurde über Myokardinfarkte berichtet.

Ventrikuläre Arrhythmie einschließlich ventrikulärer Tachykardie (Häufigkeit nicht bekannt), manchmal tödlich verlaufend, wurde bei Patienten berichtet, die mit Docetaxel in Kombinationstherapie, einschließlich Doxorubicin, 5-Fluorouracil und/oder Cyclophosphamid, behandelt wurden.

Gefäßkrankungen

Über das Auftreten venöser Thromboembolien wurde selten berichtet.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Über ein akutes Atemnotsyndrom, interstitielle Pneumonie/Pneumonitis, interstitielle Lungenerkrankung, Lungenfibrose und Atemversagen, manchmal tödlich, wurde selten berichtet. Bei Patienten, die sich gleichzeitig einer Strahlentherapie unterzogen, kam es in seltenen Fällen zu einer Strahlenpneumonitis.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Seltene Fälle von Enterokolitis, einschließlich Kolitis, ischämischer Kolitis und neutropenieinduzierter Enterokolitis, wurden berichtet, die potenziell tödlich verlaufen können (Häufigkeit nicht bekannt).

In seltenen Fällen kam es zu Dehydratation infolge gastrointestinaler Störungen, einschließlich Enterokolitis und gastrointestinaler Perforation. Ileus und Darmobstruktion werden selten berichtet.

Leber- und Gallenerkrankungen

In sehr seltenen Fällen wurde von einer Hepatitis berichtet, manchmal mit tödlichem Ausgang, insbesondere bei Patienten mit vorbestehenden Lebererkrankungen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Es wurde über Fälle von kutanem Lupus erythematodes, bullösen Hautausschlägen wie Erythema multiforme und schweren Nebenwirkungen der Haut wie Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN) und akutes generalisierendes pustulöses Exanthem (AGEP) unter Docetaxel berichtet. In einigen Fällen können Begleitfaktoren zur Entwicklung dieser Effekte beigetragen haben. Für Docetaxel wurde von sklerodermieähnlichen Veränderungen bei normalerweise zuvor aufgetretenen peripheren Lymphödemem berichtet. Es wurden Fälle von anhaltender Alopezie (Häufigkeit nicht bekannt) berichtet.

Nieren- und Harnwegserkrankungen

Es wurden Fälle von Niereninsuffizienz und -versagen berichtet. In ungefähr 20% dieser Fälle gab es keine Risikofaktoren für ein akutes Nierenversagen, wie z.B. begleitend verabreichte, nierenschädigende Arzneimittel und Magen-Darm-Erkrankungen.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Über strahleninduzierte Reaktionen (sog. Radiation-Recall-Phänomen) wurde selten berichtet. Recall-Reaktion an der Injektionsstelle (Wiederauftreten von Hautreaktionen an einer früheren Extravasationsstelle nach der Anwendung von Docetaxel an einer anderen Stelle) wurde an der früheren Extravasationsstelle beobachtet (Häufigkeit nicht bekannt).

Die Flüssigkeitsretentionen waren nicht von akuter Oligurie oder niedrigerem Blutdruck begleitet. Von Dehydratation und Lungenödemen wurde nur selten berichtet.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Es wurden Fälle von Störungen des Elektrolytgleichgewichts berichtet. Fälle von Hyponatriämie sind berichtet worden, meistens verbunden mit Dehydratation, Erbrechen und Pneumonie. Hypokaliämie, Hypomagnesiämie und Hypokalzämie sind üblicherweise in Verbindung mit gastrointestinalen Erkrankungen und insbesondere mit Diarrhö beobachtet worden. Ein Tumorlyse-Syndrom, potenziell tödlich, wurde berichtet (Häufigkeit nicht bekannt).

Skelettmuskulaturerkrankungen

Myositis wurde unter Docetaxel berichtet (Häufigkeit nicht bekannt)

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Es liegen nur wenige Berichte zu Überdosierungen vor. Ein Antidot zu einer Docetaxel-Überdosis ist nicht bekannt. Im Falle einer Überdosierung sind die Vitalfunktionen des Patienten in einer darauf spezialisierten Abteilung engmaschig zu überwachen. Bei Überdosierung ist eine Verstärkung der Nebenwirkungen zu erwarten. In erster Linie kann es zu Komplikationen wie Knochenmarkdepression, periphere Neurotoxizität und Schleimhautentzündung kommen. Nach Feststellung einer Überdosierung ist möglichst bald eine Behandlung mit G-CSF einzuleiten. Erforderlichenfalls sind noch andere symptomatische Maßnahmen zu ergreifen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Antineoplastische,- immunmodulierende Substanzen, pflanzliche alkalische und andere natürliche Substanzen, Taxane, ATC Code: L01CD02

Wirkmechanismus

Docetaxel ist eine antineoplastische Substanz, deren Wirkung auf der Förderung des Einbaus von Tubulin in die stabilen Mikrotubuli beruht. Durch Hemmung des Abbaus der Mikrotubuli kommt es zu einer deutlichen Verringerung von freiem Tubulin. Die Bindung von Docetaxel an die Mikrotubuli führt zu keiner Veränderung der Anzahl von Protofilamenten.

In vitro konnte gezeigt werden, dass Docetaxel in der Zelle das mikrotubuläre Netzwerk zerreißt, das für die lebenswichtigen Zellfunktionen der Mitose und Interphase von wesentlicher Bedeutung ist.

Pharmakodynamische Eigenschaften

Docetaxel erwies sich *in vitro* gegen verschiedene Tumorzelllinien der Maus und des Menschen und in klonogenen Tests gegen frisch exzidierte humane Tumorzellen als zytotoxisch. Die Substanz ist durch eine hohe intrazelluläre Konzentration und eine lange Verweildauer in der Zelle gekennzeichnet. Ferner konnte nachgewiesen werden, dass Docetaxel durch Expression des mit dem Multidrug-Resistance-Gen kodierten p-Glycoproteins auf manche (nicht alle) Zelllinien einwirkt. *In vivo* ist Docetaxel vom jeweiligen Dosierungsschema unabhängig. Die Substanz ist durch ein breites Spektrum einer experimentellen antineoplastischen Aktivität gegen fortgeschrittene transplantierte Tumore der Maus und des Menschen gekennzeichnet.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Brustkrebs

Docetaxel in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid (adjuvante Therapie)

Patientinnen mit operablem, nodal positivem Brustkrebs (TAX 316)

Die Ergebnisse einer offenen, randomisierten multizentrischen Studie sprechen für die Verwendung von Docetaxel zur adjuvanten Therapie von Patientinnen im Alter von 18 bis 70 Jahren mit operablem, nodal positivem Brustkrebs und einem Karnofsky-Index $\geq 80\%$. Im Anschluss an eine Stratifizierung nach der Anzahl positiver Lymphknoten (1-3, 4+), wurden 1491 Patientinnen per Randomisierung dem TAC-Arm (75 mg/m² Docetaxel 1 Stunde nach 50 mg/m² Doxorubicin und 500 mg/m² Cyclophosphamid) oder dem FAC-Arm (50 mg/m² Doxorubicin und anschließend 500 mg/m² Fluorouracil und 500 mg/m² Cyclophosphamid) zugeordnet. Beide Behandlungen wurden alle 3 Wochen über 6 Zyklen durchgeführt. Docetaxel wurde als einstündige Infusion verabreicht. Alle anderen Arzneimittel wurden am Tag 1 als i.v. Bolusinjektion gegeben. Patientinnen, bei denen es zu einer komplexen Neutropenie kam (febrile Neutropenie, lang anhaltende Neutropenie oder Infektion), erhielten G-CSF als sekundäre Prophylaxe. Im TAC-Arm wurde ab dem 5. Tag jedes Zyklus eine zehntägige antibiotische Prophylaxe mit Ciprofloxacin (2mal täglich 500 mg p.o.) oder einem ähnlichen Präparat durchgeführt. In beiden Armen wurden Patientinnen mit positiven Östrogen- und/oder Progesteron-Rezeptoren nach Abschluss des letzten Zyklus der Chemotherapie bis zu 5 Jahre lang mit täglich 20 mg Tamoxifen behandelt. Eine adjuvante Strahlentherapie wurde 69% der Patientinnen der TAC-Gruppe und 72% der FAC-Patientinnen verordnet und nach den Richtlinien der beteiligten Kliniken durchgeführt.

Es wurden zwei Interimsanalysen und eine abschließende Analyse durchgeführt. Die erste Interimanalyse wurde für den Zeitpunkt von 3 Jahren nach dem die Hälfte der Patientinnen in die Studie eingeschlossen war geplant. Die zweite Interimanalyse wurde durchgeführt, nachdem 400 DFS-Ereignisse berichtet worden waren, welche zu einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 55 Monaten führten. Die endgültige Analyse wurde durchgeführt, als alle Patientinnen ihre 10-Jahres Nachbeobachtungsuntersuchung erreichten (es sei denn sie hatten ein DFS-Ereignis oder fielen vorher aus der Nachbeobachtung heraus). Krankheitsfreies Überleben (DFS) war der primäre Wirksamkeitsendpunkt und die Gesamtüberlebensrate (OS) war der sekundäre Wirksamkeitsendpunkt.

Die endgültige Analyse wurde mit einer aktuellen medianen Nachbeobachtungszeit von 96 Monaten durchgeführt. Für den TAC-Arm wurde im Vergleich zu dem FAC-Arm ein signifikant längeres krankheitsfreies Überleben gezeigt.

Die Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls innerhalb von 10 Jahren war bei mit TAC behandelten Patientinnen geringer als bei den mit FAC behandelten Patientinnen (39% gegenüber 45%), was eine absolute Risikoreduzierung von 6% ($p = 0,0043$) bedeutete. Auch die Gesamtüberlebenszeit nach 10 Jahren war im TAC-Arm signifikant länger als im FAC-Arm (76% gegenüber 69%), was eine absolute Reduzierung des Todesfallrisikos von 7% ($p = 0,002$) bedeutete. Da der beobachtete Nutzen bei Patientinnen mit mehr als 4 positiven Lymphknoten beim krankheitsfreien Überleben und beim Gesamtüberleben statistisch nicht signifikant war, konnte ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für TAC-Patientinnen mit mehr als 4 positiven Lymphknoten mit der endgültigen Analyse nicht vollständig belegt werden.

Zusammenfassend zeigen die Studienergebnisse ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für TAC verglichen mit FAC.

Die mit TAC behandelte Patientinnengruppe wurde gemäß prospektiv definierten Hauptprognosefaktoren analysiert:

Patientengruppe	Zahl der Patientinnen	Krankheitsfreies Überleben			Gesamtüberlebenszeit		
		Hazard Ratio*	95% CI	p =	Hazard Ratio*	95% CI	p =
Zahl der positive Lymphknoten							
Overall	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

*Ein Hazard Ratio von weniger als 1 zeigt an, dass TAC im Verhältnis zu FAC mit einer längeren krankheitsfreien Überlebenszeit und Gesamtüberlebenszeit einhergeht.

Patientinnen mit operablem, nodal negativem Brustkrebs, die für eine Chemotherapie infrage kommen (GEICAM 9805)

Die Daten einer multizentrischen offenen randomisierten Studie stützen die Anwendung von Docetaxel für die adjuvante Behandlung von Patientinnen mit operablem, nodal negativem Brustkrebs, die für eine Chemotherapie infrage kommen. 1.060 Patientinnen wurden randomisiert und erhielten entweder 1 Stunde nach Gabe von Doxorubicin 50 mg/m² und Cyclophosphamid 500 mg/m² Docetaxel 75 mg/m² (539 Patienten im TAC-Arm) oder Doxorubicin 50 mg/m², gefolgt von Fluorouracil 500 mg/m² und Cyclophosphamid 500 mg/m² (521 Patienten im FAC-Arm), als adjuvante Therapie für Patientinnen mit operablem, nodal negativem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko gemäß den St.-Gallen-Kriterien von 1998 (Tumorgröße >2 cm und/oder negativer Estrogen- und Progesteron-Rezeptor-Status und/oder hohe histologische Differenzierung/hoher Kerngrad (Grad 2 bis 3) und/oder Alter < 35 Jahre). Beide Therapieregime wurden alle 3 Wochen einmal über 6 Zyklen gegeben. Docetaxel wurde als 1-stündige Infusion gegeben, alle anderen Arzneimittel wurden intravenös am ersten Tag alle drei Wochen gegeben. Eine primäre Prophylaxe mit G-CSF wurde im TAC-Arm vorgeschrieben, nachdem 230 Patientinnen randomisiert worden waren. Die Inzidenz für das Auftreten von Neutropenien, febrilen Neutropenien und neutropenischen Infektionen Grad 4 wurde bei Patientinnen, die eine primäre G-CSF-Prophylaxe erhalten hatten, vermindert (siehe Abschnitt 4.8). In beiden Armen erhielten Patientinnen mit positivem Estrogen- und/oder

Progesteron-Rezeptor-Status nach dem letzten Zyklus der Chemotherapie einmal täglich 20 mg Tamoxifen über 5 Jahre. Ergänzend wurde in den teilnehmenden Einrichtungen eine Bestrahlungstherapie gemäß aktuell gültigen Richtlinien verabreicht und bei 57,3% der Patientinnen angewendet, die TAC erhielten, und bei 51,2% der Patientinnen, die FAC erhielten.

Eine Primäranalyse und eine aktualisierte Analyse wurden durchgeführt. Die Primäranalyse wurde durchgeführt, als alle Patientinnen länger als 5 Jahre in der Nachbeobachtungszeit waren (mittlere Nachbeobachtungszeit von 77 Monaten). Die aktualisierte Analyse wurde durchgeführt, als alle Patientinnen ihre 10-Jahres-Nachbeobachtungsvisite erreicht hatten (mittlere Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren und 5 Monaten) (es sei denn, sie hatten ein DFS-Ereignis oder sie gingen bereits früher in der Nachbeobachtungszeit für die Nachbeobachtung verloren). Krankheitsfreies Überleben (DFS) war der primäre Wirksamkeitsendpunkt und Gesamtüberleben (OS) der sekundäre Wirksamkeitsendpunkt.

Zur mittleren Nachbeobachtungszeit von 77 Monaten wurde im Vergleich zu dem FAC-Arm ein signifikant längeres krankheitsfreies Überleben für den TAC-Arm gezeigt. Die Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls war bei mit TAC behandelten Patientinnen um 32 % geringer als bei den mit FAC behandelten Patientinnen (Hazard Ratio = 0,68; 95 % CI (0,49-0,93); p = 0,01). Zur mittleren Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren und 5 Monaten hatten die TAC-behandelten Patientinnen ein zu 16,5% reduziertes Risiko für einen Rückfall im Vergleich zu den Patientinnen, die mit FAC behandelt wurden (Hazard Ratio = 0,84; 95% CI (0,65 - 1,08, p = 0,1646). Die DFS Daten waren statistisch nicht signifikant, waren aber mit einem positiven Trend zugunsten von TAC verbunden.

Zur mittleren Nachbeobachtungszeit von 77 Monaten war die Gesamtüberlebenszeit im TAC-Arm signifikant länger als im FAC-Arm, was eine Reduzierung des Todesfallrisikos der mit TAC behandelten Patientinnen von 24 % bedeutete (Hazard Ratio = 0,76; 95 % CI (0,46-1,26; p = 0,29). Allerdings gab es keine signifikanten Unterschiede bei der Verteilung der Gesamtüberlebenszeit zwischen den beiden Gruppen.

Zur mittleren Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren und 5 Monaten hatten die TAC-behandelten Patientinnen ein zu 9% reduziertes Sterberisiko im Vergleich zu den FAC-behandelten Patientinnen (Hazard Ratio = 0,91; 95% CI (0,63 – 1,32)).

Die Überlebensrate war 93,7% in der TAC-Gruppe und 91,4% in der FAC-Gruppe zum Zeitpunkt der 8-jährigen Nachbeobachtung und 91,3% in der TAC-Gruppe und 89% in der FAC-Gruppe zum Zeitpunkt der 10-jährigen Nachbeobachtung.

Das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis für TAC im Vergleich zu FAC blieb unverändert.

Die mit TAC behandelte Patientinnengruppe wurde gemäß prospektiv definierter Hauptprognosefaktoren in der Primäranalyse (zur mittleren Nachbeobachtungszeit von 77 Monaten) analysiert (siehe nachfolgende Tabelle):

Analyse der Untergruppe-Adjuvante Therapie von Patientinnen mit nodal negativem Brustkrebs (Intent-to-Treat-Analyse)

Patientinnengruppe	Anzahl der Patientinnen in der TAC-Gruppe	Krankheitsfreies Überleben	
		Hazard Ratio*	95 % CI
Gesamt	539	0,68	0,49-0,93
Altersklasse 1			
< 50 Jahre	260	0,67	0,43-1,05
≥ 50 Jahre	279	0,67	0,43-1,05
Altersklasse 2			
< 35 Jahre	42	0,31	0,11-0,89
≥ 35 Jahre	497	0,73	0,52-1,01

Hormonrezeptor-Status			
Negativ	195	0,7	0,45-1,1
Positiv	344	0,62	0,4-0,97
TumorgroÙe			
≤ 2 cm	285	0,69	0,43-1,1
> 2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Histologischer Grad			
Grad 1 (einschlieÙlich Grad nicht bestimmt)	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
Menopausaler Status			
Prämenopausal	285	0,64	0,40-1
Postmenopausal	254	0,72	0,47-1,12

*Ein Hazard Ratio (TAC/FAC) kleiner als 1 gibt an, dass TAC mit einer längeren krankheitsfreien Überlebenszeit assoziiert ist als FAC.

Exploratorische Subgruppen-Analysen des krankheitsfreien Überlebens bei Patientinnen, die den St. Gallen-Kriterien zur Chemotherapie von 2009 entsprechen – (ITT-Gruppe) wurden durchgeführt und nachfolgend präsentiert

	TAC	FAC	Hazard Ratio (TAC/FAC)	
Subgruppe	(n = 539)	(n = 521)	(95 % CI)	p-Wert
Erfüllen die relative Indikation für eine Chemotherapie ^a				
Nein	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 und Cyclophosphamid.

FAC = 5-Fluorouracil, Doxorubicin und Cyclophosphamid.

CI = Konfidenzintervall; ER = Estrogenrezeptor.

PR = Progesteronrezeptor.

^aER/PR negativ oder Grad 3 oder TumorgroÙe >5 cm.

Für die geschätzte Hazard Ratio wurde ein proportionales Cox-Hazard-Modell mit den Behandlungsgruppen als Faktor genutzt.

DOCETAXEL als Monotherapie

Mit Docetaxel wurden zwei randomisierte Phase-III-Vergleichsstudien an Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs durchgeführt, die vorher auf Alkylanzien (326 Fälle) oder Anthracyclin (392 Fälle) nicht angesprochen hatten. Docetaxel wurde in der empfohlenen Dosis und entsprechend dem empfohlenen Behandlungsschema verabreicht (100 mg/m² alle 3 Wochen).

In der Gruppe mit Patientinnen, bei denen sich eine vorausgegangene Therapie mit Alkylanzien als wirkungslos erwiesen hatte, wurde Docetaxel mit Doxorubicin (alle 3 Wochen

75 mg/m²) verglichen. Die gesamte Überlebenszeit (Docetaxel: 15 Monate; Doxorubicin: 14 Monate; $p = 0,38$) und die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung (Docetaxel: 27 Wochen; Doxorubicin: 23 Wochen; $p = 0,54$) ließ sich nicht beeinflussen. Docetaxel erhöhte jedoch die Ansprechrate (52% vs. 37%; $p = 0,01$) und verkürzte die Zeit bis zum Wirkungseintritt (12 Wochen vs. 23 Wochen; $p = 0,007$). Drei Docetaxel-Patientinnen (2%) brachen die Behandlung wegen Flüssigkeitsretention ab. In der Doxorubicin-Gruppe wurde die Behandlung wegen einer toxischen Wirkung auf das Herz (Exitus durch dekompensierte Herzinsuffizienz in 3 Fällen) von 15 Patientinnen (9%) abgebrochen.

Bei den Patientinnen, die auf Anthracyclin nicht angesprochen hatten, wurde Docetaxel mit einer Kombination aus Mitomycin C und Vinblastin (alle 6 Wochen 12 mg/m² bzw. alle 3 Wochen 6 mg/m²) verglichen. Docetaxel erhöhte die Ansprechrate (33% vs. 12%; $p < 0,0001$), verlängerte die Zeitspanne bis zum Fortschreiten der Erkrankung (19 Wochen vs. 11 Wochen; $p = 0,0004$) sowie die gesamte Überlebenszeit (11 Monate vs. 9 Monate; $p = 0,01$).

In diesen beiden Phase-III-Studien entsprach das Sicherheitsprofil von Docetaxel den in Phase-II-Studien gemachten Beobachtungen (siehe Abschnitt 4.8).

Zum Vergleich einer Docetaxel-Monotherapie mit Paclitaxel bei der Behandlung von fortgeschrittenem Brustkrebs von Patientinnen, deren vorausgegangene Therapie ein Anthracyclin enthalten haben sollte, wurde eine offene, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie durchgeführt. Insgesamt 449 Patientinnen wurden per Randomisierung entweder der Monotherapie mit 100 mg/m² Docetaxel als einstündige Infusion oder 175 mg/m² Paclitaxel als dreistündige Infusion zugeordnet. Beide Präparate wurden in dreiwöchigen Abständen verabreicht. Die Gesamtansprechrate als primärer Endpunkt wurde nicht beeinflusst (32% vs. 25%; $p = 0,10$). Docetaxel verlängerte jedoch die mediane Zeitspanne bis zum Fortschreiten der Erkrankung (24,6 Wochen vs. 15,6 Wochen; $p < 0,01$) und die mediane Überlebenszeit (15,3 Monate vs. 12,7 Monate; $p = 0,03$). Unter der Monotherapie mit Docetaxel wurden mehr unerwünschte Ereignisse 3. bis 4. Grades beobachtet als unter Paclitaxel (55,4% vs. 23,0%).

DOCETAXEL in Kombination mit Doxorubicin

429 vorher nicht behandelte Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs wurden in eine große, randomisierte Phase-III-Studie rekrutiert. Dabei wurde Doxorubicin (50 mg/m²) in Kombination mit Docetaxel (75 mg/m²) (AT-Arm) mit Doxorubicin (60 mg/m²) in Kombination mit Cyclophosphamid (600 mg/m²) (AC-Arm) verglichen. Beide Arzneikombinationen wurden am Tag 1 in dreiwöchigen Abständen verabreicht.

Die Zeitspanne bis zum Fortschreiten der Erkrankung war im AT-Arm signifikant länger als im AC-Arm ($p = 0,0138$). Der Medianwert betrug im AT-Arm 37,3 Wochen (Vertrauensbereich 95%: 33,4 - 42,1 Wochen) und im AC-Arm 31,9 Wochen (Vertrauensbereich 95%: 27,4 - 36,0 Wochen).

Die Gesamtansprechrate war im AT-Arm signifikant höher als im AC-Arm ($p = 0,009$). Sie betrug im AT-Arm 59,3 % (Vertrauensbereich 95%: 52,8 - 65,9%) und im AC-Arm 46,5% (Vertrauensbereich 95%: 39,8 - 53,2%).

In dieser Studie kam es im AT-Arm häufiger zu schwerer Neutropenie (90% vs. 68,6%), febriler Neutropenie (33,3% vs. 10%), Infektion (8% vs. 2,4%), Diarrhö (7,5% vs. 1,4%), Asthenie (8,5% vs. 2,4%) und zu Schmerzen (2,8% vs. 0%) als im AC-Arm. Andererseits waren im AC-Arm schwere Anämie (15,8% vs. 8,5%) und starke kardiale Toxizität (dekompensierte Herzinsuffizienz (3,8% vs. 2,8%), absolute Verringerung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) $\geq 20\%$ (13,1% vs. 6,1%), absolute LVEF-Verringerung $\geq 30\%$ (6,2% vs. 1,1%)) häufiger zu beobachten als im AT-Arm. Durch die toxische Wirkung der Behandlung verstarben 1 Patientin im AT-Arm (dekompensierte Herzinsuffizienz) und 4 Patientinnen im AC-Arm (1 an septischem Schock und 3 an dekompensierter Herzinsuffizienz).

In beiden Armen war die mit dem EORTC-Fragebogen ermittelte Lebensqualität während der Behandlung und in der Nachbetreuungszeit vergleichbar und stabil.

DOCETAXEL in Kombination mit Trastuzumab

Die Arzneikombination aus Docetaxel und Trastuzumab wurde an Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs geprüft, deren Tumore HER2 überexprimierten und die vorher noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten hatten. 186 Patientinnen wurden im Zuge der Randomisierung einer Behandlung mit Docetaxel 100 mg/m² mit oder ohne Trastuzumab zugeordnet. 60% der Patientinnen erhielten vorher eine adjuvante Chemotherapie mit Anthracyclin. Docetaxel in Kombination mit Trastuzumab erwies sich als wirksam, unabhängig davon, ob vorher mit Anthracyclin behandelt worden war. Als wichtigste Bestimmungsmethode für die HER2-Positivität wurde in dieser grundlegenden Studie die Immunohistochemie (IHC) herangezogen. Bei einer geringen Zahl von Patientinnen erfolgte diese Bestimmung mittels der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH). Die Erkrankung von 87% der in diese Studie aufgenommenen Patientinnen wurde mit IHC 3+ bewertet. In 95% der Fälle war die Erkrankung IHC 3+- und/oder FISH-positiv. Angaben zur Wirksamkeit der Behandlung sind der folgenden Tabelle zu entnehmen.

Parameter	Docetaxel + Trastuzumab ¹ n = 92	Docetaxel ¹ n = 94
Ansprechrates (Vertrauensbereich: 95 %)	61 (50 - 71) %	34 (25 - 45) %
Mediane Wirkungs-dauer (Monate) (Vertrauensbereich: 95 %)	11,4 (9,2 - 15,0)	5,1 (4,4 - 6,2)
Medianer TTP-Wert (Monate) (Vertrauensbereich: 95 %)	10,6 (7,6 - 12,9)	5,7 (5,0 - 6,5)
Mediane Überlebenszeit (Monate) (Vertrauensbereich: 95 %)	30,5 ² (26,8 - ne)	22,1 ² (17,6 - 28,9)

TTP: Time to progression (Zeitspanne bis zum Fortschreiten der Erkrankung)

ne: Zeitspanne konnte nicht abgeschätzt werden oder war noch nicht abgelaufen

¹Alle rekrutierten Patientinnen (Intent-to-treat)

²Mediane Überlebenszeit (geschätzt)

DOCETAXEL in Kombination mit Capecitabin

Die Ergebnisse einer randomisierten, kontrollierten, multizentrischen, klinischen Phase-III-Studie sprechen für die Anwendung von Docetaxel in Kombination mit Capecitabin bei der Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer zytotoxischen Chemotherapie, bei der ein Anthracyclin eingesetzt wurde. In dieser Studie wurden 255 Patientinnen per Randomisierung einer Therapie mit Docetaxel (alle 3 Wochen 75 mg/m² als einstündige i.v. Infusion) und Capecitabin (2 Wochen lang 2mal täglich 1.250 mg/m², danach 1 Woche Therapiepause) zugeordnet. 256 Patientinnen erhielten Docetaxel alleine (alle 3 Wochen 100 mg/m² als einstündige i.v. Infusion). In der mit der Arzneikombination behandelten Gruppe war eine längere Überlebenszeit zu verzeichnen (p = 0,0126). Die mediane Überlebenszeit betrug 442 (Docetaxel + Capecitabin) bzw. 352 Tage (Docetaxel alleine). Die vom Prüfer beurteilte, objektive Gesamtansprechrates in diesem randomisierten Krankengut wird mit 41,6% (Docetaxel + Capecitabin) bzw. 29,7% (Docetaxel alleine) angegeben (p = 0,0058). Die Zeitspanne bis zum Fortschreiten der Erkrankung war bei den mit Docetaxel + Capecitabin behandelten Patientinnen länger (p < 0,0001). Der mediane TTP-Wert betrug 186 (Docetaxel + Capecitabin) bzw. 128 Tage (Docetaxel alleine).

Nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom

Patienten mit vorausgegangener Chemotherapie mit oder ohne Strahlentherapie

In einer Phase-III-Studie mit Patienten, die sich vorher einer Chemotherapie unterzogen hatten, waren sowohl die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung (12,3 vs. 7 Wochen) als auch die gesamte Überlebenszeit in der mit 75 mg/m² Docetaxel behandelten Gruppe signifikant länger als unter einer Best Supportive Care (BSC). Nach 1 Jahr war die Überlebensrate bei den Docetaxel-Patienten mit 40% signifikant höher als unter BSC (16%). Im Vergleich zur BSC-Gruppe wurden unter 75 mg/m² Docetaxel weniger morphinartige Analgetika (p < 0,01), nicht morphinartige Analgetika (p < 0,01) und sonstige krankheitsbezogene Arzneimittel (p = 0,06) verwendet sowie weniger Strahlenbehandlungen (p < 0,01) durchgeführt.

Die Gesamtansprechrate betrug bei den auswertbaren Patienten 6,8% und die mediane Wirkungsdauer 26,1 Wochen.

DOCETAXEL in Kombination mit Platinpräparaten bei Patienten ohne vorausgegangene Chemotherapie

In einer Phase-III-Studie wurden 1.218 Patienten mit einem nicht reserzierbaren, nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom Stadium IIIB oder IV und einem Karnofsky-Index ≥ 70 , die sich vorher keiner Chemotherapie gegen diese Erkrankung unterzogen hatten, im Zuge einer Randomisierung zwei Gruppen zugeordnet. Eine Gruppe erhielt 75 mg/m² Docetaxel (T) als einstündige Infusion und unmittelbar danach 75 mg/m² Cisplatin (Cis) in 30-60 Minuten alle 3 Wochen, 75 mg/m² Docetaxel als einstündige Infusion in Kombination mit Carboplatin (AUC 6 mg/ml·min) in 30-60 Minuten alle 3 Wochen. Die andere Gruppe wurde mit 25 mg/m² Vinorelbin (V) in 6-10 Minuten am 1., 8., 15. und 22. Tag und anschließend mit 100 mg/m² Cisplatin am 1. Tag des jeweiligen Zyklus alle 4 Wochen behandelt.

Angaben zur Überlebenszeit, zur medianen Zeitspanne bis zum Fortschreiten der Erkrankung und zur Ansprechrate in den beiden Armen sind der folgenden Tabelle zu entnehmen.

	TCis (n = 408)	VCis (n = 404)	Statistische Auswertung
Gesamtüberlebenszeit (primärer Endpunkt)			
Mediane Überlebenszeit (Monate)	11,3	10,1	Risikoverhältnis: 1,122 [Vertrauensbereich: 97,2 %: 0,937; 1,342]*
1-Jahresüberlebensrate (%)	46	41	Unterschied zwischen den Behandlungen: 5,4 % [Vertrauensbereich: 95 %: -1,1; 12,0]
2-Jahresüberlebensrate (%)	21	14	Unterschied zwischen den Behandlungen: 6,2 % [Vertrauensbereich: 95 %: 0,2; 12,3]
Mediane Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung (Wochen)	22,0	23,0	Risikoverhältnis: 1,032 [Vertrauensbereich: 95 %: 0,876; 1,216]
Gesamtansprechrate (%)	31,6	24,5	Unterschied zwischen den Behandlungen: 7,1 % [Vertrauensbereich: 95 %: 0,7; 13,5]

*Berichtigt für Mehrfachvergleiche und bereinigt nach Stratifizierungsfaktoren (Krankheitsstadium und behandelter Bereich) – auswertbare Fälle

Sekundäre Endpunkte waren Veränderungen der Schmerzen, globale Bewertung der Lebensqualität durch EuroQoL-5D, Skala für Symptome des Bronchiakarzinoms und Veränderungen des Karnofsky-Indexes. Diese Daten entsprechen den bei den primären Endpunkten erzielten Ergebnissen.

Im Vergleich zu der als Referenztherapie herangezogenen Arzneikombination aus Vinorelbin und Cisplatin konnte für die Kombination aus Docetaxel und Carboplatin weder eine gleichwertige noch eine nicht geringere Wirksamkeit nachgewiesen werden.

Prostatakarzinom

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon bei Patienten mit einem hormonrefraktären, metastasierten Prostatakarzinom wurde in einer randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie ermittelt. Insgesamt 1.006 Patienten mit einem Karnofsky-Index ≥ 60 wurden nach dem Randomisierungsschlüssel folgenden Behandlungsgruppen zugeordnet:

- Docetaxel 75 mg/m² in dreiwöchigen Abständen (10 Zyklen)
- Docetaxel 30 mg/m² 1mal pro Woche in den ersten 5 Wochen eines 6wöchigen Zyklus (5 Zyklen)
- Mitoxantron 12 mg/m² alle 3 Wochen (10 Zyklen)

Alle drei Behandlungen wurden in Verbindung mit der kontinuierlichen Verabreichung von 2mal täglich 5 mg Prednison oder Prednisolon durchgeführt.

Bei den in dreiwöchigen Abständen mit Docetaxel behandelten Patienten war eine signifikant längere Gesamtüberlebenszeit zu beobachten als in der Mitoxantron-Gruppe. Die Verlängerung der Überlebenszeit bei den Patienten, die Docetaxel einmal pro Woche erhielten, war im Vergleich zum Mitoxantron-Kontrollarm nicht statistisch signifikant. Die Endpunkte für die Wirksamkeit im Docetaxel-Arm gegenüber dem Kontrollarm sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

Endpunkt	Docetaxel alle 3 Wochen	Docetaxel 1mal pro Woche	Mitoxantron alle 3 Wochen
Fallzahl	335	334	337
Mediane Überlebenszeit (Monate)	18,9	17,4	16,5
Vertrauensbereich: 95 %	(17,0 - 21,2)	(15,7 - 19,0)	(14,4 - 18,6)
Risikoverhältnis	0,761	0,912	--
Vertrauensbereich: 95 %	(0,619 - 0,936)	(0,747 - 1,113)	--
p-Wert ^{†*}	0,0094	0,3624	--
Fallzahl	291	282	300
PSA Ansprechrate (%)**	45,4	47,9	31,7
Vertrauensbereich: 95 %	(39,5 - 51,3)	(41,9 - 53,9)	(26,4 - 37,3)
p-Wert [*]	0,0005	< 0,0001	--
Fallzahl	153	154	157
Ansprechrate Schmerzen (%)	34,6	31,2	21,7
Vertrauensbereich: 95 %	(27,1 - 42,7)	(24,0 - 39,1)	(15,5 - 28,9)
p-Wert [*]	0,0107	0,0798	--
Fallzahl	141	134	137
Ansprechrate Tumor (%)	12,1	8,2	6,6

Vertrauensbereich: 95 %	(7,2 - 18,6)	(4,2 - 14,2)	(3,0 - 12,1)
p-Wert*	0,1112	0,5853	--

†Stratifizierter, logarithmischer Rangtest

*Signifikanzschwelle = 0,0175

**Prostata-spezifisches Antigen

Da das Sicherheitsprofil von Docetaxel etwas besser ist, wenn die Substanz 1mal pro Woche verabreicht wird als bei Verabreichung in dreiwöchigen Abständen, kann die wöchentliche Behandlung in manchen Fällen von Vorteil sein.

Hinsichtlich der gesamten Lebensqualität ergaben sich für die Behandlungsgruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Adenokarzinom des Magens

Zur Bestimmung der Verträglichkeit und Wirksamkeit von Docetaxel bei der Behandlung von Patienten mit einem metastasierten Adenokarzinom des Magens oder der ösophagogastralen Übergangszone, die sich vorher keiner Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung unterzogen hatten, wurde eine multizentrische, offene, randomisierte Studie durchgeführt. Insgesamt 445 Patienten mit einem Karnofsky-Index > 70 wurden entweder mit Docetaxel (T) (75 mg/m² am 1. Tag) in Kombination mit Cisplatin (C) (75 mg/m² am 1. Tag) und 5-Fluorouracil (F) (5 Tage lang täglich 750 mg/m²) oder mit Cisplatin (100 mg/m² am 1. Tag) und 5-Fluorouracil (5 Tage lang täglich 1.000 mg/m²) behandelt. Die Behandlungszyklen dauerten im TCF-Arm 3 Wochen und im CF-Arm 4 Wochen. Die mediane Anzahl von Zyklen betrug im TCF-Arm 6 (1 - 16) und im CF-Arm 4 (1 - 12). Die Zeitspanne bis zum Fortschreiten der Erkrankung (TTP) war der primäre Endpunkt. Die Verringerung des Risikos eines Fortschreitens der Erkrankung betrug 32,1 % und stand mit der signifikant längeren TTP in Zusammenhang (p = 0,0004 zugunsten des TCF-Arms). Die Gesamtüberlebenszeit war im TCF-Arm ebenfalls signifikant länger (p = 0,0201). Das Sterblichkeitsrisiko wurde um 22,7% herabgesetzt. Die Angaben zur Wirksamkeit sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Wirksamkeit von Docetaxel bei der Behandlung von Patienten mit einem Adenokarzinom des Magens

Endpunkt	TCF n = 221	CF n = 224
Mediane Zeitspanne bis zum Fortschreiten der Erkrankung (Monate)	5,6	3,7
(Vertrauensbereich: 95 %)	(4,86 - 5,91)	(3,45 - 4,47)
Risikoverhältnis	1,473	
(Vertrauensbereich: 95 %)	(1,189 - 1,825)	
p-Wert*	0,0004	
Mediane Überlebenszeit (Monate)	9,2	8,6
(Vertrauensbereich: 95 %)	(8,38 - 10,58)	(7,16 - 9,46)
Überlebensrate nach 2 Jahren (geschätzt) (%)	18,4	8,8
Risikoverhältnis	1,293	
(Vertrauensbereich: 95 %)	(1,041 - 1,606)	
p-Wert*	0,0201	

Gesamte Ansprechrate (CR + PR) (%)	36,7	25,4
p-Wert	0,0106	
Fortschreitende Erkrankung als beste Gesamtansprechrate (%)	16,7	25,9

*Nicht stratifizierter logarithmisches Rangtest

Bei der Subgruppenanalyse nach Alter, Geschlecht und ethnischer Zugehörigkeit zeigte der TCF-Arm stets günstigere Ergebnisse als der CF-Arm.

Eine nach einer medianen Nachbetreuungsdauer von 41,6 Monaten aktualisierte Auswertung der Überlebenszeit ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen mehr, obgleich die im TCF-Arm erzielten Ergebnisse immer noch besser waren als im CF-Arm. Es zeigte sich, dass die Überlegenheit von TCF gegenüber CF zwischen dem 18. und dem 30. Monat der Nachbetreuung am deutlichsten zur Geltung kam.

Alles in allem wiesen die Daten zur Lebensqualität und zur klinischen Wirkung stets auf einen Vorteil zugunsten von TCF hin. Bei den mit TCF behandelten Patienten dauerte es länger, bis eine eindeutige Verschlechterung des Allgemeinzustands eintrat (5% im QLQ-C30-Fragebogen) ($p = 0,0121$). Auch die Zeitspanne bis zu einer eindeutigen Verschlechterung des Karnofsky-Indexes war länger als unter CF ($p = 0,0088$).

Kopf-Hals-Karzinom

- Induktionschemotherapie mit anschließender Strahlenbehandlung (TAX323)

In einer offenen, randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie (TAX323) wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Docetaxel bei der Induktionsbehandlung von Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich (SCCHN) ermittelt. In dieser Studie wurden 358 Patienten mit einem inoperablen, lokal fortgeschrittenen SCCHN und einem WHO-Performance Status 0 oder 1 in zwei Behandlungsarme randomisiert. Die Patienten im Docetaxel-Arm erhielten über einen Zeitraum von 5 Tagen täglich 75 mg/m² Docetaxel (T), danach 75 mg/m² Cisplatin (P) und anschließend 750 mg/m² 5-Fluorouracil (F) als Dauertropfinfusion. Diese Behandlung wurde alle 3 Wochen in Form von 4 Zyklen verabreicht, wenn nach 2 Zyklen zumindest eine geringfügige Wirkung zu erkennen war ($\geq 25\%$ ige Verringerung der zweidimensional gemessenen Tumorgroße). Mindestens 4 und höchstens 7 Wochen nach Abschluss der Chemotherapie unterzogen sich Patienten, bei denen kein weiteres Fortschreiten ihrer Erkrankung festzustellen war, einer siebenwöchigen Radiotherapie (RT), die nach den in den beteiligten Kliniken geltenden Richtlinien durchgeführt wurde (TPF/RT). Die Patienten im Komparator-Arm erhielten 5 Tage lang täglich 100 mg/m² Cisplatin (P) und danach 1.000 mg/m² 5-Fluorouracil (F). Diese Behandlung wurde alle 3 Wochen in Form von 4 Zyklen verabreicht, wenn nach 2 Zyklen zumindest eine geringfügige Wirkung zu erkennen war ($\geq 25\%$ ige Verringerung der zweidimensional gemessenen Tumorgroße). Mindestens 4 und höchstens 7 Wochen nach Abschluss der Chemotherapie unterzogen sich Patienten, bei denen kein weiteres Fortschreiten ihrer Erkrankung festzustellen war, einer siebenwöchigen Radiotherapie (RT), die nach den in den beteiligten Kliniken geltenden Richtlinien durchgeführt wurde (PF/RT). Die lokoregionale Strahlentherapie erfolgte entweder mit der konventionellen Fraktion (1mal täglich 1,8 Gy - 2,0 Gy an 5 Wochentagen, Gesamtdosis 66 - 70 Gy) oder nach einem beschleunigten/hyperfraktionierten Regime (2mal täglich an 5 Wochentagen, Mindestintervall zwischen den einzelnen Fraktionen: 6 Stunden). Für das beschleunigte Regime wurde eine Gesamtenergiedosis von 70 Gy, für das hyperfraktionierte eine Gesamtenergiedosis von 74 Gy empfohlen. Eine chirurgische Entfernung des Tumors war nach Abschluss der Chemotherapie vor oder nach der Strahlenbehandlung zulässig. Ab dem 5. Tag eines jeden Zyklus erhielten die Patienten des TPF-Arms eine zehntägige antibiotische Prophylaxe mit 2mal täglich 500 mg Ciprofloxacin p.o. oder eine vergleichbare Behandlung. Für den primären Endpunkt dieser Studie – Überlebenszeit ohne Progression der Erkrankung – war im TPF-Arm

bei median 33,7 Monaten Gesamtdauer der Nachbetreuung eine signifikant längere Zeitspanne zu verzeichnen als im PF-Arm (Medianwert 11,4 Monate im PTF-Arm und 8,3 Monate im PF-Arm; $p = 0,0042$). Die mediane Gesamtüberlebenszeit war ebenfalls im TPF-Arm signifikant länger als im PF-Arm (Medianwert 18,6 bzw. 14,5 Monate), wobei das Sterblichkeitsrisiko um 28 % verringert wurde ($p = 0,0128$). Angaben zur Wirksamkeit der Behandlungen sind der folgenden Tabelle zu entnehmen.

Wirksamkeit von Docetaxel bei der Induktionsbehandlung von Patienten mit einem inoperablen, lokal fortgeschrittenen Karzinom im Kopf-Hals-Bereich (Intent-to-treat-Analyse)

Endpunkt	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Mediane progressionsfreie Überlebenszeit (Monate) (Vertrauensbereich: 95 %)	11,4 (10,1 - 14,0)	8,3 (7,4 - 9,1)
Bereinigtes Risikoverhältnis (Vertrauensbereich: 95 %) p-Wert*	0,70 (0,55 - 0,89) 0,0042	
Mediane Überlebenszeit (Monate) (Vertrauensbereich: 95 %)	18,6 (15,7 - 24,0)	14,5 (11,6 - 18,7)
Risikoverhältnis (Vertrauensbereich: 95 %) p-Wert**	0,72 (0,56 - 0,93) 0,0128	
Beste Gesamtansprechrage auf die Chemotherapie (%) (Vertrauensbereich: 95 %)	67,8 (60,4 - 74,6)	53,6 (46,0 - 61,0)
p-Wert***	0,006	
Beste Gesamtansprechrage auf die Behandlung in der Studie [Chemotherapie ± Strahlentherapie] (%) (Vertrauensbereich: 95 %)	72,3 (65,1 - 78,8)	58,6 (51,0 - 65,8)
p-Wert***	0,006	
Mediane Wirkungsduer der Chemotherapie ± Strahlentherapie (Monate) (Vertrauensbereich: 95 %)	n = 128 15,7 (13,4 - 24,6)	n = 106 11,7 (10,2 - 17,4)
Risikoverhältnis (Vertrauensbereich: 95 %) p-Wert**	0,72 (0,52 - 0,99) 0,0457	

Ein Risikoverhältnis < 1 spricht für Docetaxel + Cisplatin + 5-FU

*Cox-Modell (berichtigt für Primärtumor, klinische Phasen T und N sowie PSWHO)

**logarithmischer Rangtest

*** χ^2 -Test

Parameter der Lebensqualität

Bei den mit TPF behandelten Patienten kam es zu einer signifikant geringeren Verschlechterung des Global Health Score als in der PF-Gruppe ($p = 0,01$ nach der EORTC QLQ-C30-Skala).

Parameter der klinischen Wirkung

Die Skala für den Performance Status zeigt in den Unterskalen für Karzinome des Kopfes und Halses (PSS-HN), die zur Bestimmung der Verständlichkeit der Sprache, der Fähigkeit, in der Öffentlichkeit zu Essen und der Normalität der Ernährung dienen, eine signifikante Überlegenheit von TPF gegenüber PF.

Die mediane Zeitspanne bis zur ersten Verschlechterung des WHO Performance Status war im TPF-Arm signifikant länger als im PF-Arm. Der Score für die Schmerzintensität wurde in beiden Gruppen gebessert, was auf eine angemessene schmerzlindernde Wirkung schließen lässt.

- **Induktionschemotherapie mit anschließender Chemoradiotherapie (TAX324)**

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Docetaxel bei der Induktionstherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich (SCCHN) wurde in einer randomisierten, multizentrischen, offenen Phase-III-Studie (TAX324) untersucht. In dieser Studie wurden 501 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Kopf-Hals-Karzinom und einem WHO-Performance-Status 0 oder 1 in einen der beiden Behandlungsarme randomisiert. Das Krankengut umfasste Patienten mit Tumoren, die aus technischen Gründen nicht resezierbar waren, Patienten, bei denen die Wahrscheinlichkeit einer mit chirurgischen Methoden herbeigeführten Heilung gering waren und Fälle, in denen eine Organerhaltung angestrebt wurde. Die Auswertung der Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung bezog sich lediglich auf die Überlebensendpunkte. Inwieweit die Organerhaltung gelang, war nicht Gegenstand dieser Analyse. Die Patienten im Docetaxel-Arm erhielten am Tag 1 75 mg/m² Docetaxel (T) als intravenöse Infusion und dann 100 mg/m² Cisplatin (P) als 30minütige bis 3stündige intravenöse Infusion, danach an den Tagen 1 bis 4 eine intravenöse Dauertropfinfusion von 1.000 mg/m²/die 5-Fluorouracil (F). Die Behandlungszyklen wurden alle 3 Wochen wiederholt (jeweils 3 Zyklen). Alle Patienten, die an keiner progredienten Erkrankung litten, sollten eine Chemoradiotherapie (CRT) gemäß Protokoll (TPF/CRT) erhalten. Die Patienten im Komparator-Arm erhielten am Tag 1 100 mg/m² Cisplatin (P) als 30minütige bis 3stündige intravenöse Infusion und danach von Tag 1 bis Tag 5 eine Dauertropfinfusion von 1.000 mg/m²/die 5-Fluorouracil. Die Behandlungszyklen wurden alle 3 Wochen wiederholt (jeweils 3 Zyklen). Alle Patienten, die an keiner progredienten Erkrankung litten, sollten eine Chemoradiotherapie (CRT) gemäß Protokoll (TPF/CRT) erhalten.

Die Patienten beider Behandlungsgruppen sollten nach der Induktionschemotherapie eine siebenwöchige CRT erhalten, die mindestens 3 Wochen und höchstens 8 Wochen nach dem Beginn des letzten Behandlungszyklus aufzunehmen war (Tag 22 bis Tag 56 des letzten Zyklus). Während der Strahlentherapie erhielten die Patienten jede Woche Carboplatin (AUC 1,5) als einstündige intravenöse Infusion (maximal 7 Gaben). Sie unterzogen sich einer Megavoltbehandlung mit Fraktionierung einmal täglich (2 Gy/die, 5 Tage pro Woche, über 7 Wochen, Gesamtdosis 70-72 Gy). Ein chirurgischer Eingriff am primären Tumor und/oder im Halsbereich konnte zu einem beliebigen Zeitpunkt nach Abschluss der CRT durchgeführt werden. Alle Patienten im Docetaxel-Arm erhielten eine Antibiotika-Prophylaxe. Die Gesamtüberlebenszeit (OS) war der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie. Die OS war im Docetaxel-Arm signifikant länger (logarithmischer Rangtest, $p = 0,0058$) als unter PF (Median der OS: 70,6 vs. 30,1 Monate). Das Mortalitätsrisiko war bei einer gesamten medianen Nachbeobachtungsdauer von 41,9 Monaten im Vergleich zu PF um 30 % reduziert (Risikoverhältnis (HR) = 0,70, Konfidenzintervall (KI) 95 % = 0,54 - 0,90). Beim sekundären Endpunkt (PFS) ergab sich eine 29%ige Verringerung des Risikos für ein Fortschreiten der Erkrankung oder einen tödlichen Ausgang und eine Verbesserung der medianen PFS um 22 Monate (35,5 Monate für TPF und 13,1 für PF). Auch dieser Unterschied war statistisch signifikant (HR 0,71: 95 % KI 0,56 - 0,90: log. Rangtest $p = 0,004$). Die Ergebnisse zur Wirksamkeit der Behandlung sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

Wirksamkeit von Docetaxel bei der Induktionstherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem SCCHN (Intent-to-treat-Analyse)

Endpunkt	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Mediane Überlebenszeit (Monate) (95% KI) Risikoverhältnis (HR) (95% KI) *p-Wert	70,6 (49,0 - NA) 0,70 (0,54 - 0,90) 0,0058	30,1 (20,9 - 51,5)
Mediane PFS (Monate) (95% KI) Risikoverhältnis: (95% KI) **p-Wert	35,5 (19,3 - NA) 0,71 (0,56 - 0,90) 0,004	13,1 (10,6 - 20,2)
Beste Gesamtansprechrates (CR + PR) auf die Chemotherapie (%) (95% KI) ***p-Wert	71,8 (65,8 - 77,2) 0,070	64,2 (57,9 - 70,2)
Beste Gesamtansprechrates (CR + PR) auf die Studientherapie [Chemotherapie +/- Chemoradiotherapie] (%) (95% KI) ***p-Wert	76,5 (70,8 - 81,5) 0,209	71,5 (65,5 - 77,1)

Ein Risikoverhältnis < 1 bestätigt die Überlegenheit von Docetaxel + Cisplatin + Fluorouracil.

* Nicht angepasster logarithmischer Rangtest

** Nicht angepasster logarithmischer Rangtest (für Mehrfachvergleich nicht angepasst)

*** χ^2 -Test (für Mehrfachvergleich nicht angepasst)

NA = entfällt

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat Docetaxel von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Gruppierungen in den Indikationen Brustkrebs, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom, Prostatakarzinom, Magenkarzinom, Kopf-Hals-Karzinome, ausgenommen Typ II und III des wenig differenzierten Nasopharyngealkarzinoms, freigestellt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Pharmakokinetik von Docetaxel wurde bei Krebspatienten nach Gabe von 20-115 mg/m² in Phase-I-Studien ermittelt. Das kinetische Profil von Docetaxel ist dosisunabhängig. Der Verlauf der Plasmaspiegel folgt einer dreiphasigen Kinetik mit folgenden Halbwertszeiten: t_{1/2α} = 4 min, t_{1/2β} = 36 min und t_{1/2γ} = 11,1 Stunden. Die späte Phase ist teilweise auf einen relativ langsamen Efflux von Docetaxel aus dem peripheren Kompartiment.

Verteilung

Bei einer Gabe von 100 mg/m² als einstündige i.v. Infusion beträgt der C_{max}-Wert 3,7 µg/ml und die AUC 4,6 µg/ml/h. Der anfänglich starke Abfall resultiert aus der Verteilung in periphere Bereiche, und die späte Phase kommt teilweise durch den relativ langsamen Rückfluss aus

den peripheren Bereichen zustande. Die Gesamtkörperclearance beträgt 21 l/h/m² und das Verteilungsvolumen im Steady State 113 l. Die interindividuellen Schwankungen der Gesamtkörperclearance betragen ca. 50%. Docetaxel ist zu mehr als 95% an Plasmaproteine gebunden.

Elimination

Bei drei Krebspatienten wurde eine Studie mit ¹⁴C-markiertem Docetaxel durchgeführt. Docetaxel wurde nach Cytochrom-P450-vermittelter oxidativer Metabolisierung der Tertiärbutylester-Gruppe innerhalb von sieben Tagen sowohl im Urin als auch in Faeces ausgeschieden, wobei 6% der verabreichten Radioaktivität im Urin und 75% in Faeces festgestellt wurden. 80% der in Faeces gefundenen Radioaktivität tritt in den ersten 48 Stunden in Form eines inaktiven Haupt- und dreier inaktiver Nebenmetaboliten und nur einer kleinen Menge unveränderter Substanz auf.

Besondere Patientengruppen

Alter und Geschlecht

Eine Auswertung der pharmakokinetischen Daten von 577 Patienten zeigte kaum Unterschiede zu den aus Phase-I-Studien bekannten Ergebnissen. Die Pharmakokinetik von Docetaxel wird vom Alter oder Geschlecht der Patienten nicht beeinflusst.

Patienten mit verminderter Leberfunktion

Bei einer geringen Anzahl Patienten (n = 23) mit Laborwerten, die eine leichte bis moderate Leberfunktionsstörung vermuten lassen (ALT, AST $\geq$ 1,5fache der oberen Normalwerte, alkalische Phosphatase $\geq$ 2,5fache der oberen Normalwerte), ist die Clearance um ca. 27% erniedrigt (siehe Abschnitt 4.2).

Flüssigkeitsretention

Bei Patienten mit leichter oder moderater Flüssigkeitsretention ist die Clearance von Docetaxel unverändert. Für Patienten mit starken Flüssigkeitseinlagerungen liegen keine Daten vor.

Kombinationstherapie

Doxorubicin

In der Kombination beeinflusste Docetaxel die Clearance von Doxorubicin und den Plasmaspiegel von Doxorubicinol (einem Metaboliten von Doxorubicin) nicht. Die Pharmakokinetik von Docetaxel, Doxorubicin und Cyclophosphamid wurde nicht beeinflusst durch deren gleichzeitige Gabe.

Capecitabin

Phase-I-Studien, die die Auswirkungen von Capecitabin auf die Pharmakokinetik von Docetaxel und umgekehrt untersuchten, zeigten keinen Effekt von Capecitabin auf die Pharmakokinetik von Docetaxel (C_{max} und AUC) und keinen Effekt von Docetaxel auf die Pharmakokinetik des Hauptmetaboliten von Capecitabin 5'-DFUR.

Cisplatin

Die Clearance von Docetaxel in der Kombinationstherapie mit Cisplatin war ähnlich der nach Monotherapie. Das pharmakokinetische Profil von kurz nach einer Docetaxel-Infusion gegebenem Cisplatin ist ähnlich dem von Cisplatin allein.

Cisplatin und 5-Fluorouracil

Die kombinierte Anwendung von Docetaxel, Cisplatin und 5-Fluorouracil bei 12 Patienten mit soliden Tumoren hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik der jeweiligen einzelnen Arzneimittel.

Prednison und Dexamethason

Der Einfluss von Prednison auf die Pharmakokinetik von Docetaxel mit Standard-Dexamethason Prämedikation wurde bei 42 Patienten untersucht.

Prednison

Es wurde kein Einfluss von Prednison auf die Pharmakokinetik von Docetaxel beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das kanzerogene Potenzial von Docetaxel wurde nicht untersucht.

Docetaxel wirkt *in vitro* genotoxisch durch einen aneugenen Mechanismus beim Test auf Chromosomenveränderungen bei CHO-K1-Zellen und *in vivo* beim Mikronukleustest der Maus. Es erzeugt jedoch keine Mutagenität beim Ames-Test oder beim CHO/HGPRT-Genmutationsassay. Diese Ergebnisse stimmen mit der pharmakologischen Aktivität von Docetaxel überein.

Bei Untersuchungen mit Nagetieren wurden unerwünschte Effekte auf die Hoden beobachtet, die einen negativen Einfluss von Docetaxel auf die männliche Fertilität vermuten lassen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasserfreie Citronensäure
Macrogol 300
Polysorbat 80
Ethanol 96%

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 angeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre
Haltbarkeit nach Anbruch: 28 Tage.
Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch: Nicht über 25°C lagern.

Nach der Verdünnung:

Die Docetaxel-Infusionslösung ist eine übersättigte Lösung und kann daher mit der Zeit auskristallisieren/ausfallen. Die Infusionslösung sollte vor der Anwendung visuell sorgfältig auf Niederschläge kontrolliert werden. Wenn die Infusionslösung nicht klar ist oder Niederschläge aufweist, muss sie verworfen werden.

In Glucose 5% oder Natriumchlorid 0,9% (0,30 bzw. 0,74 mg/ml) wurde die chemische und physikalische Haltbarkeit bei 2 – 8°C (vor Licht geschützt) und bei Temperaturen unter 25°C (ohne Lichtausschluss) für 4 Stunden nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Infusionslösung sofort verwendet werden. Andernfalls ist der Anwender für die Aufbewahrungszeit und Aufbewahrungsbedingungen vor der Anwendung verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

Nicht einfrieren.

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus Klarglas vom Typ I mit Gummistopfen und Bördelkappe aus Aluminium mit oder ohne Kunststoff-Hülle (Onco-Safe oder Sleeving). „Onco-Safe“ oder „Sleeving“ kommen nicht in Kontakt mit dem Produkt und bieten einen zusätzlichen Transportschutz, wodurch die Sicherheit des medizinischen und pharmazeutischen Personals erhöht wird.

Docetaxel Ebewe ist erhältlich als Einzelpackung mit 1 Durchstechflasche (20 mg/2 ml, 80 mg/8 ml, 160 mg/16 ml).

Docetaxel Ebewe ist erhältlich als Multi-Pack mit 5 oder 10 Durchstechflaschen (20 mg/2 ml, 80 mg/8 ml, 160 mg/16 ml).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Docetaxel-Infusionslösung ist eine übersättigte Lösung und kann daher mit der Zeit auskristallisieren/ausfallen. Die Infusionslösung, die aus Docetaxel Ebewe - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung zubereitet wurde, sollte vor der Anwendung visuell sorgfältig auf Niederschläge kontrolliert werden. Wenn die Infusionslösung nicht klar ist oder Niederschläge aufweist, muss sie verworfen werden.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Zubereitung sofort verwendet werden.

Überprüfung vor der Anwendung

Docetaxel Ebewe - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung sollte vor Verdünnung visuell auf Schwebeteilchen und Verfärbungen geprüft werden. Wenn das Konzentrat nicht klar ist oder Niederschläge aufweist, muss es entsorgt werden.

Zubereitung der Infusionslösung

Das Konzentrat muss vor der Anwendung verdünnt werden!

Infusionslösungen sind mit Natriumchlorid 0,9% oder Glucose 5% herzustellen und als intravenöse Infusion zu verabreichen.

Falls die Durchstechflaschen im Kühlschrank gelagert werden, sollte die erforderliche Anzahl an Durchstechflaschen von Docetaxel Ebewe - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung bei unter 25°C stehen gelassen werden bis die Lösung Raumtemperatur erreicht hat.

Das erforderliche Volumen kann direkt aus der Durchstechflasche entnommen werden.

Zur Herstellung der für einen Patienten erforderlichen Dosis können mehr als eine Durchstechflasche benötigt werden. Entsprechend der für den Patienten erforderlichen Dosis (in mg) wird das benötigte Volumen (10 mg/ml) mit einer graduierten, mit einer Nadel versehenen Spritze aus der jeweiligen Anzahl von Durchstechflaschen aufgezogen. Für 140 mg Docetaxel benötigt man zum Beispiel 14 ml Docetaxel Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Das benötigte Volumen von Docetaxel Ebewe – Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss mit einer einzelnen Injektion in einen 250-ml-Infusionsbeutel oder in eine

250-ml-Infusionsflasche gespritzt werden, die Glucoselösung 5% oder Natriumchloridlösung 0,9% zur Infusion enthält.

Bei Dosen > 200 mg Docetaxel verwendet man eine größere Menge Infusionsmedium, damit die Konzentration 0,74 mg/ml Docetaxel nicht überschreitet.

Zum Mischen wird der Infusionsbeutel oder die Infusionsflasche vorsichtig hin und her gekippt und gedreht, wobei ein Aufschäumen der Lösung zu vermeiden ist. Schütteln und kräftige Bewegungen müssen bei Zubereitung und Transport zum Patienten vermieden werden.

Die zubereitete Docetaxel-Infusionslösung ist für bis zu 4 Stunden stabil und sollte innerhalb dieser 4 Stunden, einschließlich Aufbewahrung und einstündiger Infusionszeit verabreicht werden. Die Infusion sollte unter aseptischen Bedingungen bei Raumtemperatur (unter 25°C) und unter normalen Lichtbedingungen verabreicht werden.

Die Infusionslösung, die aus Docetaxel Ebewe - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung zubereitet wurde, sollte vor der Anwendung visuell sorgfältig auf Niederschläge kontrolliert werden. Wenn die Infusionslösung nicht klar ist oder Niederschläge aufweist, muss sie verworfen werden.

Aus mikrobiologischer Sicht ist das Produkt sofort zu verwenden.

Docetaxel Ebewe-Konzentrat sollte nicht mit den zur Zubereitung von Infusionslösungen verwendeten, weichmacherhaltigen Infusionsbestecken oder Geräten aus PVC in Berührung kommen. Um die Exposition des Patienten mit dem Weichmacher DEHP (Di-2-ethylhexylphthalat), der aus dem Infusionsbeutel oder dem Infusionsbesteck entweichen kann, auf ein Mindestmaß einzuschränken, ist verdünntes Docetaxel Ebewe in Flaschen oder in Kunststoffbeuteln (Polypropylen, Polyolefin) aufzubewahren und mit einem Infusionsbesteck mit Polyethylenbeschichtung zu verabreichen.

Um die Möglichkeit für Niederschläge in der Infusionslösung zu minimieren wird die Anwendung von Beuteln empfohlen. Glasflaschen sind nicht empfohlen.

pH und Osmolalität der rekonstituierten Lösung:

0,3 mg/ml in Glucose 5 %: pH ≈ 3,6; 517 mOsm/kg

0,74 mg/ml in NaCl 0,9 %: pH ≈ 3,3 - 3,6; 849 mOsm/kg

Richtlinien für die sichere Handhabung antineoplastischer Substanzen:

Die Handhabung zytotoxischer Präparate durch schwangere Mitarbeiterinnen ist nicht zulässig. Die Verdünnung des Arzneimittels sollte durch geschultes Personal in einem dafür vorgesehenen Arbeitsbereich vorgenommen werden. Die Arbeitsfläche ist mit Einmal-Saugpapier mit Kunststoffrücken abzudecken.

Die Mitarbeiter müssen Schutzhandschuhe, Gesichtsmasken und Schutzkleidung tragen. Zur Vermeidung von Arzneimittelkontakt mit Haut und Schleimhäuten sind entsprechende Vorsichtsmaßnahmen zu treffen, die betroffenen Stellen sind gründlich mit Seife und Wasser zu reinigen. Im Falle eines Augenkontakts sind die Augen sofort gründlich mit reichlich Wasser zu spülen.

Alle Spritzen und Infusionsgeräte sind mit Luer-Lock-Anschlüssen zu versehen. Zur Druckminimierung und Vermeidung einer eventuellen Aerosolbildung empfiehlt sich die Verwendung großkalibriger Nadeln. Aerosolbildung lässt sich auch durch Verwendung belüfteter Nadeln reduzieren.

Nicht aufgebrauchtes Präparat ist zu entsorgen. Bei der Entsorgung der zur Verdünnung von Docetaxel Ebewe verwendeten Gegenstände sind Sorgfalt und Vorsicht geboten. Nicht aufgebrauchtes Produkt oder kontaminierte Materialien sind in speziellen Abfallsäcken für Hochrisikoprodukte zu entsorgen. Scharfe Gegenstände (Nadeln, Spritzen, Durchstechflaschen usw.) gibt man in einen geeigneten festen Behälter. Die mit dem

Aufsammeln und der Beseitigung solcher Abfälle beauftragten Mitarbeiter sind über die damit verbundenen Gefahren zu informieren. Nicht aufgebrauchte Produkte oder Abfallmaterialien sind entsprechend den üblichen Verfahren für zytotoxische Substanzen zu entsorgen. Überschüssige Arzneimittellösungen sind mit reichlich Wasser direkt in einen Abfluss zu spülen.

Dieses Arzneimittel ist zur mehrmaligen Verwendung geeignet (siehe Abschnitt 6.3).

Verabreichung

Docetaxel Ebewe darf nur intravenös verabreicht werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG, 4866 Unterach, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

1-29007

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 17.02.2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23.09.2014

10. STAND DER INFORMATION

September 2023

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.