# Docetaxel Winthrop 20 mg/1 ml-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

## 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jeder ml des Konzentrates enthält 20 mg Docetaxel (als Trihydrat).
Eine Durchstechflasche mit 1 ml Konzentrat enthält 20 mg Docetaxel.

***Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:***

Jede Durchstechflasche mit Konzentrat enthält 0,5 ml Ethanol (395 mg).
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. Darreichungsform

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).
Das Konzentrat ist eine blassgelbe bis bräunlich gelbe Lösung.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

***Brustkrebs***

Docetaxel Winthrop ist in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid angezeigt für die adjuvante Therapie von Patientinnen mit:

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

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).
Docetaxel Winthrop ist in Kombination mit Doxorubicin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt.
Die Docetaxel Winthrop Monotherapie ist zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie angezeigt. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthracyclin oder Alkylanzien enthalten haben.
Docetaxel Winthrop ist in Kombination mit Trastuzumab angezeigt zur Behandlung von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, deren Tumore HER2 überexprimieren und die vorher noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben.
Docetaxel Winthrop ist in Kombination mit Capecitabin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie angezeigt. Die frühere Behandlung sollte ein Anthracyclin enthalten haben.

***Nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom***

Docetaxel Winthrop ist zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom nach Versagen einer vorausgegangenen Chemotherapie angezeigt.
Docetaxel Winthrop ist in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt.

***Prostatakarzinom***

Docetaxel Winthrop ist in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom angezeigt.

***Adenokarzinom des Magens***

Docetaxel Winthrop ist in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil angezeigt zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Magens, einschließlich Adenokarzinom der gastroösophagealen Übergangszone, die keine vorherige Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben.

***Kopf-Hals-Karzinome***

Docetaxel Winthrop ist in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil für die Induktionstherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich angezeigt.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

***Empfohlene Dosierung:***

Soweit nicht kontraindiziert kann zur Behandlung von Brustkrebs, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom, Magenkarzinom und Kopf-Hals-Karzinomen eine Begleitmedikation bestehend aus einem oralen Kortikosteroid wie z.B. Dexamethason 16 mg pro Tag (z.B. 8 mg zweimal täglich) über 3 Tage, beginnend einen Tag vor der Gabe von Docetaxel, verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4). G-CSF kann prophylaktisch gegeben werden, um die hämatologische Toxizität herabzusetzen. Zur Therapie des 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).

Docetaxel wird als einstündige Infusion alle 3 Wochen gegeben.

***Brustkrebs***

Bei der adjuvanten Therapie von operablem nodal positivem und nodal negativem Brustkrebs beträgt die empfohlene Dosierung von Docetaxel 75 mg/m$^2$ als 1-stündige Infusion nach der Gabe von Doxorubicin 50 mg/m$^2$ und Cyclophosphamid 500 mg/m$^2$ alle 3 Wochen über 6 Zyklen [TAC-Regime] (siehe hierzu auch Dosisanpassung unter der Behandlung).

Zur Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Brustkrebs beträgt die empfohlene Dosis für die Docetaxel-Monotherapie 100 mg/m$^2$. Zur Therapie nicht vorbehandelter Patientinnen werden 75 mg/m$^2$ Docetaxel in Kombination mit Doxorubicin (50 mg/m$^2$) gegeben.

In der Kombination mit Trastuzumab beträgt die empfohlene Dosierung von Docetaxel 100 mg/m$^2$ alle drei Wochen, wobei Trastuzumab wöchentlich gegeben wird. In der Zulassungsstudie wurde mit der Infusion von Docetaxel am Tag nach der ersten Gabe von Trastuzumab begonnen. Die folgenden Gaben von Docetaxel wurden unmittelbar nach Abschluss der Infusion von Trastuzumab gegeben, sofern die vorausgehende Dosis von Trastuzumab gut vertragen wurde. Bezüglich der Dosierung von Trastuzumab siehe die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Trastuzumab.

In der Kombination mit Capecitabin beträgt die empfohlene Dosis für Docetaxel 75 mg/m$^2$ alle drei Wochen, kombiniert mit zweimal täglich 1250 mg/m$^2$ Capecitabin (innerhalb 30 Minuten nach einer Mahlzeit) über 2 Wochen, gefolgt von einer 1-wöchigen Therapiepause. Zur Capecitabin-Dosisberechnung nach Körperoberfläche siehe die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Capecitabin.

***Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom***

Bei chemotherapeutisch nicht vorbehandelten Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom beträgt die empfohlene Dosierung 75 mg/m$^2$ Docetaxel gefolgt von 75 mg/m$^2$ Cisplatin über 30 – 60 Minuten. Für die Behandlung nach Versagen einer vorausgegangenen, platinhaltigen Chemotherapie wird die Gabe von 75 mg/m$^2$ als Monotherapie empfohlen.

***Prostatakarzinom***

Die empfohlene Dosierung von Docetaxel beträgt 75 mg/m$^2$. Es werden zweimal täglich 5 mg Prednison oder Prednisolon oral kontinuierlich gegeben (siehe Abschnitt 5.1).

***Adenokarzinom des Magens***

Die empfohlene Dosierung von Docetaxel beträgt 75 mg/m$^2$ als 1-stündige Infusion, gefolgt von Cisplatin 75 mg/m$^2$, als 1 bis 3-stündige Infusion (beide nur an Tag 1), gefolgt von 5-Fluorouracil 750 mg/ m$^2$ pro Tag als kontinuierliche 24-Stunden-Infusion über 5 Tage, beginnend am Ende der Cisplatin-Infusion. Die Behandlung wird alle 3 Wochen wiederholt. Für die Verabreichung von Cisplatin müssen die Patienten eine Prämedikation mit Antiemetika und eine angemessene Hydratation erhalten. G-CSF sollte prophylaktisch gegeben werden, um das Risiko einer hämatologischen Toxizität herabzusetzen (siehe hierzu auch Dosisanpassung unter der Behandlung).

***Kopf-Hals-Karzinome***

Die Patienten müssen eine Prämedikation mit Antiemetika und eine angemessene Hydratation (vor und nach der Verabreichung von Cisplatin) erhalten. G-CSF kann prophylaktisch gegeben werden, um das Risiko einer hämatologischen Toxizität herabzusetzen. Alle Patienten im Docetaxel-haltigen Arm der Studien TAX 323 und TAX 324 erhielten prophylaktisch Antibiotika.

- Induktionschemotherapie gefolgt von Strahlentherapie (TAX 323)
  Bei der Induktionstherapie eines inoperablen lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms im Kopf-Hals-Bereich (SCCHN) beträgt die empfohlene Dosierung von Docetaxel 75 mg/m$^2$ als 1-stündige Infusion, gefolgt von Cisplatin 75 mg/m$^2$ über 1 Stunde am Tag 1, gefolgt von 5-Fluorouracil 750 mg/m$^2$ pro Tag als kontinuierliche Infusion über 5 Tage. Dieses Regime wird alle 3 Wochen für 4 Zyklen verabreicht. Im Anschluss an eine Chemotherapie sollten die Patienten eine Strahlentherapie erhalten.
- Induktionschemotherapie gefolgt von Chemoradiotherapie (TAX 324)
  Bei der Induktionstherapie von Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinom (nicht-resezierbar, geringe Wahrscheinlichkeit einer chirurgischen Heilung und angestrebter Organerhalt) im Kopf-Hals-Bereich (SCCHN) beträgt die empfohlene Dosierung von Docetaxel 75 mg/ m$^2$ als 1-stündige intravenöse Infusion am Tag 1, gefolgt von 100 mg/m$^2$ Cisplatin, das als 30-minütige bis 3-stündige Infusion verabreicht wird, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von 1000 mg/m$^2$ 5-Fluorouracil pro Tag von Tag 1 bis Tag 4. Dieses Regime wird alle 3 Wochen über 3 Zyklen verabreicht. Im Anschluss an eine Chemotherapie sollten die Patienten eine Chemoradiotherapie erhalten.

Bezüglich der Dosisanpassungen von Cisplatin und 5-Fluorouracil siehe die entsprechenden Zusammenfassungen der Merkmale der Arzneimittel.

***Dosisanpassung unter der Behandlung:***

**Allgemeines**

Docetaxel sollte erst angewendet werden, wenn die Neutrophilenzahl mindestens ≥1500 Zellen/mm$^3$ beträgt. Bei Patienten, die während einer Docetaxel Therapie entweder an einer Neutropenie mit Fieber litten, Neutrophilenzahlen von <500 Zellen/mm$^3$ länger als eine Woche aufwiesen, an schweren oder kumulativen Hautveränderungen oder an einer schweren peripheren Neuropathie litten, sollte die Dosierung von

Docetaxel von 100 mg/m$^2$ auf 75 mg/m$^2$ und/ oder von 75 mg/m$^2$ auf 60 mg/m$^2$ verringert werden. Zeigt der Patient bei 60 mg/m$^2$ weiterhin die beschriebenen Symptome muss die Behandlung abgebrochen werden.

***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/m$^2$ reduziert werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Bei Patientinnen, bei denen eine Stomatitis Grad 3 oder 4 auftritt, sollte die Dosis auf 60 mg/m$^2$ reduziert werden.

***In Kombination mit Cisplatin:*** Bei Patienten, die zunächst 75 mg/m$^2$ Docetaxel in Kombination mit Cisplatin erhalten, und deren tiefste Thrombozytenzahl im vorherigen Behandlungszyklus bei <25000 Zellen/mm$^3$ lag, bei Patienten, die an einer febrilen Neutropenie leiden, sowie bei Patienten mit ernsten, nichthämatologischen Toxizitätserscheinungen sollte die Docetaxel-Dosis in den nachfolgenden Zyklen auf 65 mg/m$^2$ verringert werden. Für die Cisplatin-Dosisanpassung siehe die entsprechende Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.

***In Kombination mit Capecitabin:***

- Zur Dosisanpassung von Capecitabin siehe die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Capecitabin.
- Bei Patientinnen, bei denen erstmals eine Grad-2-Toxizität auftritt, die zum Zeitpunkt der nächsten Docetaxel/Capecitabin-Behandlung persistiert, wird die Behandlung hinausgezögert, bis eine Rückbildung auf Grad 0-1 erreicht worden ist und dann mit 100% der ursprünglichen Dosis fortgesetzt.
- Bei Patientinnen, die zu irgendeinem Zeitpunkt des Behandlungszyklus zum zweiten Mal eine Grad-2-Nebenwirkung oder zum ersten Mal eine Grad-3-Nebenwirkung entwickeln, sollte die Behandlung hinausgezögert werden, bis eine Rückbildung auf Grad 0 – 1 erreicht worden ist und dann mit 55 mg/m$^2$ Docetaxel fortgesetzt werden.
- Beim Auftreten irgendwelcher weiterer Nebenwirkungen oder irgendeiner Grad-4-Toxizität setzen Sie die Docetaxel-Behandlung ab.

Bezüglich der Dosisanpassung von Trastuzumab, siehe die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Trastuzumab.

***In Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil:***

Treten trotz Gabe von G-CSF Episoden von febriler Neutropenie, verlängerter Neutropenie oder eine neutropenische Infektion auf, sollte die Dosis von Docetaxel von 75 auf 60 mg/m$^2$ reduziert werden. Treten anschließend Episoden komplizierter Neutropenie auf, sollte die Dosis von Docetaxel von 60 auf 45 mg/m$^2$ reduziert werden. Im Falle einer Grad-4 Thrombozytopenie sollte die Dosis von Docetaxel von 75 auf 60 mg/m$^2$ reduziert werden. Patienten sollten nicht erneut mit weiteren Zyklen von Docetaxel behandelt werden, bis der Wert für die Neutrophilenzahl wieder bei >1.500 Zellen/mm$^3$ liegt und die Blutplättchenzahl bei >100.000 Zellen/mm$^3$. Brechen Sie die Therapie ab, wenn diese Toxizitäten andauern (siehe Abschnitt 4.4).

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

| ***Toxizität*** | ***Dosisanpassung*** |
|---|---|
| Diarrhö Grad 3 | 1. Episode: Reduktion der 5-FU-Dosis um 20%.<br>2. Episode: Reduktion der Docetaxel-Dosis um 20%. |
| Diarrhö Grad 4 | 1. Episode: Reduktion der Docetaxel- und 5-FU-Dosis um 20%.<br>2. Episode: Abbruch der Therapie. |
| Stomatitis/ Mukositis Grad 3 | 1. Episode: Reduktion der 5-FU-Dosis um 20%<br>2. Episode: Keine weitere Gabe von 5-FU für alle folgenden Zyklen.<br>3. Episode: Reduktion der Docetaxel-Dosis um 20%. |
| Stomatitis/ Mukositis Grad 4 | 1. Episode: Keine weitere Gabe von 5-FU für alle folgenden Zyklen.<br>2. Episode: Reduktion der Docetaxel-Dosis um 20%. |

Bezüglich der Dosisanpassungen von Cisplatin und 5-Fluorouracil siehe die entsprechende Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.

Patienten, bei denen in den Zulassungsstudien für SCCHN eine komplizierte Neutropenie auftrat (einschließlich verlängerter Neutropenie, febriler Neutropenie oder Infektion), wurde empfohlen, G-CSF (z.B. von Tag 6 – 15) als Prophylaxe für alle nachfolgenden Zyklen einzusetzen.

***Besondere Patientengruppen:***

***Patienten mit verminderter Leberfunktion***

Aufgrund von pharmakokinetischen Daten mit Docetaxel als Monotherapie in einer Dosierung von 100 mg/m$^2$ beträgt die empfohlene Dosis bei Patienten, deren Transaminasen (ALT und/oder AST) auf mehr als das 1,5fache der oberen Normalwerte und alkalische Phosphatase auf mehr als das 2,5fache der oberen Normalwerte erhöht sind, 75 mg/m$^2$ Docetaxel (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Bei Patienten, deren Serumbilirubin größer als der obere Normalwert ist und/oder deren Transaminasenwerte (ALT und AST) >3,5fache der oberen Normalwerte und deren alkalische Phosphatase das 6fache der oberen Normalwerte betragen,

kann keine Dosisreduktion empfohlen werden; Docetaxel sollte nicht angewandt werden, es sei denn bei strenger Indikationsstellung.
In Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil zur Behandlung von Patienten mit einem Adenokarzinom des Magens schließt die Zulassungsstudie Patienten mit Transaminasenwerten (ALT und/oder AST) >1,5fache der oberen Normalwerte und mit alkalischer Phosphatase >2,5fache der oberen Normalwerte und Bilirubinwerten größer als die oberen Normalwerte aus. Bei diesen Patienten kann keine Dosisreduktion empfohlen werden; Docetaxel sollte nicht angewandt werden, außer bei strenger Indikationsstellung.
Für die anderen Indikationen liegen keine Daten über eine Kombinationsbehandlung mit Docetaxel bei Patienten mit verminderter Leberfunktion vor.

***Pädiatrische Patienten***

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Docetaxel Winthrop in der Behandlung des Nasopharyngealkarzinoms konnten bei Kindern im Alter von 1 Monat bis 18 Jahre noch nicht gezeigt werden. Es gibt keine relevanten Anwendungsmöglichkeiten von Docetaxel Winthrop 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***

Anhand der in einem großen Kollektiv bestimmten pharmakokinetischen Daten ergeben sich keine speziellen Anweisungen für die Behandlung von älteren Patienten.
In Kombination mit Capecitabin wird für Patienten im Alter von 60 Jahren oder darüber eine Reduzierung der Anfangsdosis von Capecitabin auf 75% empfohlen (siehe die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Capecitabin).

## 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Docetaxel darf nicht angewandt werden bei Patienten mit einer Neutrophilenzahl < 1500 Zellen/mm$^3$.
Docetaxel darf bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht angewandt werden, da keine entsprechenden Untersuchungsergebnisse vorliegen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).
Die für andere Arzneimittel geltenden Gegenanzeigen gelten gleichermaßen für die Kombinationen dieser Arzneimittel mit Docetaxel.

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Soweit nicht kontraindiziert, können bei Brustkrebs und nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom durch eine Prämedikation mit einem oralen Kortikosteroid sowohl Häufigkeit und Schweregrad von Flüssigkeitsretentionen als auch der Schweregrad von Überempfindlichkeitsreaktionen reduziert werden. Hierzu kann z.B. Dexamethason über 3 Tage beginnend einen Tag vor der Gabe von Docetaxel in einer Dosierung von 16 mg pro Tag (z.B. 8 mg zweimal täglich) verabreicht werden. Bei der Therapie des Prostatakarzinoms besteht die Prämedikation aus Dexamethason oral 8 mg, jeweils 12 Stunden, 3 Stunden und 1 Stunde vor der Infusion von Docetaxel (siehe Abschnitt 4.2).

***Blut***

Neutropenie ist die häufigste Nebenwirkung von Docetaxel. Der Nadir der Neutrophilen wird im Median nach 7 Tagen erreicht. Dieser Zeitraum kann jedoch bei ausgiebig vorbehandelten Patienten verkürzt sein. Häufige Kontrollen des großen Blutbildes sollten bei allen Patienten, die Docetaxel erhalten, erfolgen. Patienten sollten erst dann einen erneuten Docetaxel-Zyklus erhalten, wenn sich die Neutrophilenzahl auf mindestens ≥1500 Zellen/mm$^3$ erholt hat (siehe Abschnitt 4.2).
Beim Auftreten einer schweren Neutrozytopenie (<500 Zellen/mm$^3$ über 7 Tage oder länger) während eines Docetaxel-Behandlungszyklus wird für die anschließenden Therapiezyklen eine Dosisreduktion oder die Anwendung geeigneter symptomatischer Maßnahmen empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten, die mit Docetaxel in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (TCF) behandelt wurden, traten febrile Neutropenie und neutropenische Infektionen mit geringerer Häufigkeit auf, wenn diese Patienten eine prophylaktische Gabe von G-CSF erhielten. Die mit TCF behandelten Patienten sollten prophylaktisch G-CSF erhalten, um die Risiken einer schwerwiegenden Neutropenie (febrile Neutropenie, verlängerte Neutropenie oder neutropenische Infektion) herabzusetzen. Patienten, die TCF erhalten, sollten engmaschig überwacht werden (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).

***Überempfindlichkeitsreaktionen***

Die Patienten sollten vor allem während der ersten und zweiten Infusion mit Docetaxel wegen möglicher Überempfindlichkeitsreaktionen streng überwacht werden. Wenige Minuten nach Beginn der Docetaxel-Infusion können Überempfindlichkeitsreaktionen eintreten, so dass die Möglichkeit zur Behandlung von Blut-

druckabfall und Bronchospasmen gegeben sein muss. Schwache Symptome wie Rötungen oder vereinzelte Hautreaktionen erfordern keine Unterbrechung der Behandlung. Treten jedoch schwere Reaktionen, wie starker Blutdruckabfall, Bronchospasmen oder generalisierte Hautausschläge/Erytheme auf, so ist die Behandlung mit Docetaxel sofort abzubrechen und eine geeignete Therapie einzuleiten. Patienten, die unter der Behandlung mit Docetaxel schwere Überempfindlichkeitsreaktionen zeigen, sollten nicht erneut mit Docetaxel behandelt werden.

***Hautreaktionen***

Lokalisierte Erytheme an den Extremitäten (Handflächen oder Fußsohlen) verbunden mit Ödembildung und gefolgt von Abschuppungen wurden beobachtet. Über schwerwiegende Symptome, wie Exantheme, gefolgt von Abschälungen, die zur Unterbrechung oder dem Absetzen der Behandlung mit Docetaxel führten, wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.2).

***Flüssigkeitsretention***

Patienten mit schweren Flüssigkeitseinlagerungen wie Pleuraerguss, Perikarderguss oder Ascites sollten streng überwacht werden.

***Erkrankungen der Atemwege***

Akutes Atemnotsyndrom, interstitielle Pneumonie/Pneumonitis, interstitielle Lungenerkrankung, Lungenfibrose und Lungenversagen sind berichtet worden, die tödlich enden können. Fälle von Strahlenpneumonitis wurden bei Patienten berichtet, die gleichzeitig eine Radiotherapie erhielten.

Wenn Lungensymptome neu auftreten oder sich diese verschlechtern, sollten die Patienten engmaschig überwacht, sofort untersucht und in geeigneter Weise behandelt werden. Eine Unterbrechung der Behandlung mit Docetaxel wird empfohlen, bis die Diagnose verfügbar ist. Eine frühzeitige Anwendung von unterstützenden Behandlungsmaßnahmen kann den Zustand verbessern. Der Nutzen einer Wiederaufnahme der Behandlung mit Docetaxel muss sorgfältig abgeschätzt werden.

***Patienten mit verminderter Leberfunktion***

Unter der Behandlung mit Docetaxel als Monotherapie in einer Dosierung von 100 mg/m$^2$ besteht bei Patienten, deren Transaminasen (ALT und/oder AST) auf mehr als das 1,5fache der oberen Normalwerte und alkalische Phosphatase auf mehr als das 2,5fache des oberen Normalwertes erhöht sind, ein erhöhtes Risiko, schwere Nebenwirkungen, wie Tod durch Toxizität einschließlich Sepsis und gastrointestinaler Blutungen mit möglichem letalen Ausgang, Neutropenie mit Fieber, Infektionen, Thrombozytopenie, Stomatitis und Asthenie zu entwickeln. Daher wird für Patienten mit erhöhten Leberfunktionswerten eine Dosis von 75 mg/m$^2$ Docetaxel empfohlen, zudem sollten vor jedem Behandlungszyklus Leberfunktionstests durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten, deren Serumbilirubin größer als der obere Normalwert ist und/oder deren Transaminasenwerte (ALT und AST) >3,5fache der oberen Normalwerte und für die alkalische Phosphatase das 6fache der oberen Normalwerte betragen, sollte Docetaxel nicht angewandt werden, es sei denn bei strengster Indikationsstellung. In dieser Situation kann keine Dosisempfehlung gegeben werden.

In Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil zur Behandlung von Patienten mit einem Adenokarzinom des Magens schließt die Zulassungsstudie Patienten mit Transaminasenwerten (ALT und/oder AST) >1,5fache der oberen Normalwerte und mit alkalischer Phosphatase >2,5fache der oberen Normalwerte und Bilirubinwerten größer als die oberen Normalwerte aus. Bei diesen Patienten kann keine Dosisreduktion empfohlen werden; Docetaxel sollte nicht angewandt werden, außer bei strenger Indikationsstellung.

Für die anderen Indikationen liegen keine Daten über eine Kombinationsbehandlung mit Docetaxel bei Patienten mit verminderter Leberfunktion vor.

***Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion***

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

***Nervensystem***

Das Auftreten schwerer peripherer Neuropathien erfordert eine Dosisreduktion (siehe Abschnitt 4.2).

***Kardiotoxizität***

Herzinsuffizienz wurde bei Patientinnen beobachtet, die Docetaxel in Kombination mit Trastuzumab erhielten, insbesondere im Anschluss an eine Chemotherapie, die ein Anthracyclin (Doxorubicin oder Epirubicin) beinhaltete. Die Herzinsuffizienz kann mäßig bis schwer sein und zum Tode führen (siehe Abschnitt 4.8).

Wenn Patientinnen für eine Behandlung mit Docetaxel in Kombination mit Trastuzumab vorgesehen sind, sollten sie einer Prüfung der Ausgangsherzfunktion unterzogen werden. Die Herzfunktion sollte während der Therapie weiter überwacht werden (z.B. in Abständen von 3 Monaten), um Patientinnen zu identifizieren, die eine kardiale Dysfunktion entwickeln.

Bezüglich weiterer Angaben siehe die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Trastuzumab.

***Augenerkrankungen***

Ein zystoides Maculaödem (CMO) ist bei Patienten berichtet worden, die mit Docetaxel behandelt wurden. Patienten mit beeinträchtigter Sehfunktion sollten einer sofortigen und vollständigen ophthalmologischen Untersuchung unterzogen werden. Falls ein CMO diagnostiziert wird, sollte die Docetaxel-Behandlung abgebrochen werden und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.8).

***Sonstiges***

Sowohl Männer als auch Frauen müssen während der Behandlung kontrazeptive Maßnahmen treffen, Männer mindestens bis 6 Monate nach Beendigung der Therapie (siehe Abschnitt 4.6).
Die gleichzeitige Anwendung von Docetaxel mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin, Indinavir, Nefazodon, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin und Voriconazol) ist zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).

***Zusätzliche Warnhinweise bei Anwendung zur adjuvanten Therapie von Brustkrebs***

***Komplizierte Neutropenie***

Bei Patientinnen, bei denen eine komplizierte Neutropenie auftritt (verlängerte Neutropenie, febrile Neutropenie oder Infektion), sollte die Gabe von G-CSF und eine Dosisreduktion erwogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

***Gastrointestinale Reaktionen***

Symptome wie frühzeitiges Auftreten von Abdominalschmerzen und Abwehrspannung, Fieber, Diarrhö, mit oder ohne Neutropenie, können frühe Anzeichen einer schwerwiegenden gastrointestinalen Toxizität sein und sollten unverzüglich untersucht und behandelt werden.

***Herzinsuffizienz (CHF)***

Patientinnen sollten hinsichtlich des Auftretens von Symptomen einer Herzinsuffizienz während der Therapie und während der Folgezeit (Follow-up-Periode) überwacht werden. Bei Patientinnen mit nodal positivem Brustkrebs, die mit dem TAC-Regime behandelt wurden, hat sich gezeigt, dass das Risiko einer CHF während des ersten Jahres nach der Behandlung höher ist (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

***Leukämie***

Bei Patienten, die mit Docetaxel, Doxorubicin und Cyclophosphamid (TAC) behandelt werden, erfordert das Risiko einer verzögerten Myelodysplasie oder einer myeloischen Leukämie eine hämatologische Nachbeobachtung.

***Patientinnen mit mehr als 4 positiven Lymphknoten***

Da der beobachtete Nutzen bei Patientinnen mit mehr als 4 positiven Lymphknoten für krankheitsfreies Überleben (DFS) und für das Gesamtüberleben (OS) statistisch nicht signifikant war, konnte ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für TAC bei Patientinnen mit mehr als 4 positiven Lymphknoten mit der abschließenden Analyse nicht vollständig belegt werden (siehe Abschnitt 5.1).

***Ältere Patienten***

Für Patientinnen, die älter als 70 Jahre alt sind, liegen begrenzte Daten für die Behandlung mit Docetaxel in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid vor.
Von 333 Patienten, die in einer Studie zur Therapie des Prostatakarzinoms alle 3 Wochen mit Docetaxel behandelt wurden, waren 209 Patienten 65 Jahre oder älter und 68 Patienten waren älter als 75 Jahre. Bei Patienten, die alle 3 Wochen mit Docetaxel behandelt wurden, traten Nagelveränderungen im Zusammenhang mit der Behandlung bei Patienten, die älter als 65 Jahre waren, ≥10% häufiger auf als bei jüngeren Patienten. Die Häufigkeit von Fieber, Diarrhö, Anorexie und peripheren Ödemen, die in Zusammenhang mit der Behandlung auftraten, war ≥10% höher bei Patienten, die 75 Jahre oder älter waren gegenüber Patienten, die jünger als 65 Jahre waren.
Von den 300 Patienten (davon 221 Patienten in Phase III und 79 Patienten in Phase II, die mit Docetaxel in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil in der Studie zum Magenkarzinom behandelt wurden, waren 74 Patienten 65 Jahre oder älter und 4 Patienten 75 Jahre oder älter. Die Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SAEs) war bei den älteren Patienten im Vergleich zu den jüngeren höher. Bei den folgenden unerwünschten Ereignissen (alle Schweregrade) lag die Häufigkeit bei Patienten, die 65 Jahre oder älter waren, verglichen mit jüngeren Patienten um ≥10% höher: Lethargie, Stomatitis, neutropenische Infektion.
Ältere Patienten, die mit TCF behandelt werden, sollten engmaschig überwacht werden.

***Sonstige Bestandteile***

Dieses Arzneimittel enthält 50 Vol.-% Ethanol (Alkohol). Das sind bis zu 0,395 g (0,5 ml) pro Durchstechflasche, entsprechend 10 ml Bier oder 4 ml Wein.
Ein gesundheitliches Risiko besteht bei Alkoholkranken und ist zudem bei Schwangeren, Stillenden, Kindern und Hochrisikogruppen, wie z.B. Patienten mit Lebererkrankungen oder Epilepsie, zu berücksichtigen.
Die Wirkung anderer Arzneimittel kann durch den Alkoholgehalt in diesem Arzneimittel verändert werden.
Im Straßenverkehr und bei der Bedienung von Maschinen kann das Reaktionsvermögen des Patienten durch den Alkoholgehalt in diesem Arzneimittel beeinträchtigt werden.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass die Metabolisierung von Docetaxel durch die gleichzeitige Gabe von Substanzen, die Cytochrom P450-3A induzieren, inhibieren oder von ihm metabolisiert werden (dies kann eine kompetitive Hemmung auslösen), wie z.B. Ciclosporin, Ketoconazol und Erythromycin, modifiziert werden kann. Daraus ergibt sich, dass bei einer gleichzeitigen Therapie mit diesen Arzneimitteln besondere Vorsicht geboten ist, da möglicherweise Wechselwirkungen auftreten können.
Im Fall 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 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 besitzt eine hohe Plasmaeiweißbindungsrate (> 95%). Obwohl mögliche In-vivo-Wechselwirkungen von Docetaxel mit gleichzeitig gegebenen Arzneimitteln formell nicht untersucht wurden, zeigen jedoch In-vitro-Untersuchungen mit Substanzen mit hoher Proteinbindung, wie Erythromycin, Diphenhydramin, Propranolol, Propafenon, Phenytoin, Salicylat, Sulfamethoxazol und Natriumvalproat, keinen Einfluss auf die Proteinbindung von Docetaxel. Dies gilt auch für Dexamethason. Docetaxel beeinflusst nicht die Bindung von Digitoxin.
Die Pharmakokinetik von Docetaxel, Doxorubicin und Cyclophosphamid wurde durch deren gleichzeitige Gabe nicht beeinflusst. Begrenzte Daten aus einer einzelnen nicht kontrollierten Studie wiesen auf eine Wechselwirkung zwischen Docetaxel und Carboplatin hin. In Kombination mit Docetaxel war die Carboplatin-Clearance etwa 50% höher als in früheren Berichten für die Carboplatin-Monotherapie.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

***Schwangerschaft***

Es gibt keine Informationen zum Einsatz von Docetaxel bei Schwangeren. Es konnte gezeigt werden, dass Docetaxel sowohl bei Kaninchen als auch bei Ratten embryo- und fetotoxisch wirkt und bei Ratten die Fruchtbarkeit vermindert. Wie andere zytotoxische Arzneimittel könnte auch Docetaxel bei Schwangeren zu Schäden am Fötus führen. Daher darf Docetaxel während der Schwangerschaft nicht angewandt werden, es sei denn, es ist eindeutig indiziert.
Frauen im gebärfähigen Alter, die Docetaxel erhalten, sollten dahin gehend belehrt werden, dass sie nicht schwanger werden dürfen und dass der behandelnde Arzt umgehend zu informieren ist, sollte dies dennoch eintreten.

***Stillzeit:***

Docetaxel ist eine lipophile Substanz; es ist jedoch nicht bekannt, ob es in die Muttermilch übergeht.
Aufgrund der potenziellen unerwünschten Wirkungen auf den Säugling muss daher das Stillen für die Dauer der Therapie mit Docetaxel unterbrochen werden.

***Kontrazeption bei Männern und Frauen***

Während der Therapie sollte eine zuverlässige Verhütungsmethode angewendet werden.

***Fertilität***

Präklinische Studien zeigten, dass Docetaxel genotoxische Effekte hat und die männliche Fertilität verändern kann (siehe Abschnitt 5.3).
Daher sind Männer, die mit Docetaxel behandelt werden, darauf hinzuweisen, während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung kein Kind zu zeugen und sich vor der Therapie hinsichtlich einer Spermakonservierung beraten zu 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.

## 4.8 Nebenwirkungen

***Zusammenfassung der Sicherheitsprofile für alle Indikationen***

Nebenwirkungen, welche möglicherweise oder wahrscheinlich auf die Gabe von Docetaxel zurückzuführen sind, wurden beobachtet bei

- 1312 Patienten, die 100 mg/m$^2$ Docetaxel als Monotherapie erhielten bzw. 121 Patienten, die 75 mg/m$^2$ Docetaxel als Monotherapie erhielten
- 258 Patientinnen, die Docetaxel in Kombination mit Doxorubicin erhielten
- 406 Patienten, die Docetaxel in Kombination mit Cisplatin erhielten
- 92 Patientinnen, die Docetaxel in Kombination mit Trastuzumab erhielten
- 255 Patientinnen, die Docetaxel in Kombination mit Capecitabin erhielten
- 332 Patienten die Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon erhielten (nur die klinisch relevanten Nebenwirkungen, die mit der Behandlung in Zusammenhang stehen, sind angegeben).
- 1276 Patientinnen /744 und 532 in der TAX-316- und der GEICAM-9805-Studie), die Docetaxel in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid erhielten (klinisch wichtige Nebenwirkungen, die mit der Behandlung in Zusammenhang stehen, werden genannt).
- 300 Patienten mit Adenokarzinom des Magens (221 Patienten in Phase III und 79 Patienten in Phase II), die Docetaxel in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil erhielten (klinisch wichtige Nebenwirkun-

gen, die mit der Behandlung in Zusammenhang stehen, werden genannt).

- 174 und 251 Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen, die Docetaxel in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil erhielten (klinisch wichtige Nebenwirkungen, die mit der Behandlung in Zusammenhang stehen, werden genannt)

Zur Beschreibung dieser Nebenwirkungen wurden die NCI-Common-Toxicity-Kriterien (grade 3 = G3; grade 3-4 = G3/4; grade 4 = G4), die COSTART- und die MedDRA-Terminologie verwendet. Die Häufigkeitsangaben sind folgendermaßen definiert: sehr häufig (≥1/10); häufig (≥1/100, <1/10); gelegentlich (≥1/1.000, <1/100); selten (≥1/10.000, <1/1.000); sehr selten (<1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abfallendem Schweregrad angegeben.

Die häufigsten Nebenwirkungen von Docetaxel allein sind: eine Neutropenie (die reversibel und nicht kumulativ war, wobei die Tiefstwerte der Neutrophilenzahlen im Median an Tag 7 erreicht wurden und die mediane Dauer einer schweren Neutropenie (<500 Zellen/mm$^3$) 7 Tage beträgt), Anämie, Alopezie, Übelkeit, Erbrechen, Stomatitis, Diarrhö und Asthenie. Der Schweregrad der Nebenwirkungen kann bei Gabe von Docetaxel in Kombination mit anderen Chemotherapeutika erhöht sein.

Für die Kombination mit Trastuzumab werden unerwünschte Ereignisse (alle Schweregrade) dargestellt, die bei ≥10% der Patientinnen berichtet wurden. Für die Kombination mit Trastuzumab im Vergleich zur Monotherapie mit Docetaxel war ein Anstieg bezüglich des Auftretens von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (40% gegenüber 31%) und Grad-4-Nebenwirkungen (34% gegenüber 23%) zu verzeichnen.

Bei der Kombination mit Capecitabin werden die häufigsten (≥5%), mit der Behandlung im Zusammenhang stehenden Nebenwirkungen, die aus einer Phase-III-Studie bei Brustkrebspatientinnen nach fehlgeschlagener Anthracyclin-Therapie berichtet wurden, angegeben (vergleiche die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Capecitabin).

Die folgenden 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***

Die Entstehung schwerer, peripherer neurotoxischer Nebenwirkungen erfordert eine Dosisreduktion (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Milde bis moderate neurosensorische Anzeichen sind gekennzeichnet durch Parästhesien, Sensibilitätsstörungen oder Schmerzen inklusive brennende Schmerzen. Neuromotorische Nebenwirkungen äußern sich hauptsächlich als Schwäche.

***Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes***

Reversible Hautreaktionen wurden beobachtet und allgemein als mild bis mäßig betrachtet. Hautveränderungen manifestierten sich entweder lokalisiert hauptsächlich an Füßen und Händen (zusätzlich schwerwiegendes Hand-Fuß-Syndrom), aber auch an Armen, im Gesicht oder am Brustkorb und waren häufig verbunden mit Juckreiz. Die Reaktionen traten im Allgemeinen innerhalb einer Woche nach Infusion von Docetaxel auf. Weniger häufig traten schwere Symptome wie Hautausschläge gefolgt von Abschälungen auf, die in sehr wenigen Fällen zur Unterbrechung oder zum Abbruch der Behandlung mit Docetaxel führten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Schwere Nagelveränderungen gehen mit Hypo-oder Hyperpigmentierung und manchmal mit Schmerzen und Nagelablösungen einher.

***Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort***

Reaktionen an der Einstichstelle waren in der Regel schwach ausgeprägt und äußerten sich in Hyperpigmentierungen, Entzündungen, Hautrötungen oder Hauttrockenheit, Phlebitis oder Extravasaten und Venenschwellungen.Es wurde über Flüssigkeitsretention, einschließlich Nebenwirkungen wie periphere Ödeme und weniger häufig Pleuraergüsse, Perikardergüsse, Ascites und Gewichtszunahme, berichtet. Die peripheren Ödeme zeigen sich normalerweise zuerst in den unteren Extremitäten und können sich generalisiert ausbreiten und zu einer Gewichtszunahme von 3 kg oder mehr führen. Die Flüssigkeitsretention ist bezüglich Häufigkeit und Schwere von der kumulativ verabreichten Docetaxel-Dosis abhängig (siehe Abschnitt 4.4).

***Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen bei Brustkrebs für Docetaxel Winthrop 100 mg/m$^2$ Monotherapie***

| ***MedDRA Organklassensystem*** | ***Sehr häufige Nebenwirkungen*** | ***Häufige Nebenwirkungen*** | ***Gelegentliche Nebenwirkungen*** |
|---|---|---|---|
| ***Infektionen und parasitäre Erkrankungen*** | Infektionen (G3/4: 5,7%; einschließlich Sepsis und Pneumonie, fatal bei ,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 | Thrombozytopenie (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 Gastrointestinaltraktes*** | 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%); Nagelveränderungen (schwer: 2,6%) | | |
| ***Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen*** | Myalgie (schwer: 1,4%) | Arthralgie | |
| ***Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*** | Flüssigkeitsretention (schwer: 6,5%); Asthenie (schwer: 11,2%); Schmerz | 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 bestimmter Nebenwirkungen bei Brustkrebs für Docetaxel Winthrop 100 mg/m² Monotherapie***

***Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems***

Selten: Blutungen mit G3/4-Thrombozytopenie.

***Erkrankungen des Nervensystems***

Daten hinsichtlich der Rückbildung dieser Störungen liegen bei 35,3% der Patienten vor, die unter der Behandlung mit Docetaxel als Monotherapie in einer Dosierung von 100 mg/ m² eine Neurotoxizität entwickelt hatten. Diese Nebenwirkungen bildeten sich innerhalb von 3 Monaten spontan zurück.

***Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes***

Sehr selten: ein Fall einer nicht reversiblen Alopezie am Ende der Studie.

73% der Hautreaktionen waren innerhalb von 21 Tagen reversibel.

***Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort***

Bei Patienten, die mit Docetaxel Winthrop als Monotherapie in einer Dosierung von 100 mg/m² behandelt worden waren, betrug die mediane kumulative Dosis, die zum Abbruch der Behandlung führte, mehr als 1000 mg/m² und die mediane Zeit zur Reversibilität der Flüssigkeitsretention 16,4 Wochen (Spanne von 0-42 Wochen). Das Einsetzen einer mäßigen und schweren Retention ist bei Patienten mit Prämedikation (kumulative Dosis im Median: 818,9 mg/m²) im Vergleich zu Patienten ohne Prämedikation (kumulative Dosis im Median: 489,7 mg/m²) verzögert. Bei einigen Patienten wurde sie jedoch bereits in den ersten Therapiezyklen beobachtet.

***Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen bei nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom für Docetaxel Winthrop 75 mg/m² Monotherapie***

| ***MedDRA Organklassensystem*** | ***Sehr häufige Nebenwirkungen*** | ***Häufige Nebenwirkungen*** |
|---|---|---|
| ***Infektionen und parasitäre Erkrankungen*** | Infektionen (G3/4: 5%) | |
| ***Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*** | Neutropenie (G4: 54,2%);<br>Anämie (G3/4: 10,8%);<br>Thrombozytopenie (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 Gastrointestinaltraktes*** | Übelkeit (G3/4: 3,3%);<br>Stomatitis (G3/4: 1,7%);<br>Erbrechen (G3/4: 0,8%);<br>Diarrhö (G3/4: 1,7%) | Obstipation |
| ***Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*** | Alopezie;<br>Hautreaktionen (G3/4: 0,8%) | Nagelveränderungen (schwer: 0,8%) |
| ***Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen*** | | Myalgie |
| ***Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*** | Asthenie (schwer: 12,4%);<br>Flüssigkeitsretention (schwer: 0,8%); Schmerz | |
| ***Untersuchungen*** | | G3/4 Bilirubin-Anstieg (<2%) |

***Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen bei Brustkrebs für Docetaxel Winthrop 75 mg/m² in Kombination mit Doxorubicin***

| ***MedDRA Organklassensystem*** | ***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%);<br>Anämie (G3/4: 9,4%);<br>Febrile Neutropenie;<br>Thrombozytopenie (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;<br>Arrhythmie (keine schwere) | |
| ***Gefäßerkrankungen*** | | | Hypotonie |
| ***Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes*** | Übelkeit (G3/4: 5%);<br>Stomatitis (G3/4: 7,8%);<br>Diarrhö (G3/4: 6,2%);<br>Erbrechen (G3/4: 5%);<br>Obstipation | | |
| ***Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*** | Alopezie;<br>Nagelveränderungen (schwer: 0,4%);<br>Hautreaktionen (keine schweren) | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| ***Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen*** | | Myalgie | |
| ***Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*** | Asthenie (schwer: 8,1%); Flüssigkeitsretention (schwer: 1,2%); Schmerz | 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 Aufstellung der Nebenwirkungen bei nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom für Docetaxel Winthrop 75 mg/m² in Kombination mit Cisplatin***

| ***MedDRA Organklassensystem*** | ***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%); Thrombozytopenie (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 Gastrointestinaltraktes*** | 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; Schmerz | |
| ***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 Aufstellung der Nebenwirkungen bei Brustkrebs für Docetaxel Winthrop 100 mg/m² in Kombination mit Trastuzumab***

| ***MedDRA Organklassensystem*** | ***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*** | Anorexie | |

| | | |
|---|---|---|
| ***Ernährungsstörungen*** | | |
| ***Psychiatrische Erkrankungen*** | Schlaflosigkeit | |
| ***Erkrankungen des Nervensystems*** | Parästhesie;<br>Kopfschmerzen;<br>Dysgeusie;<br>Hypoästhesie | |
| ***Augenerkrankungen*** | erhöhte Tränensekretion;<br>Konjunktivitis | |
| ***Herzerkrankungen*** | | Herzinsuffizienz bis hin zum Herzversagen |
| ***Gefäßerkrankungen*** | Lymphödem | |
| ***Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*** | Epistaxis;<br>Pharyngo-Laryngeale Schmerzen;<br>Nasopharyngitis;<br>Dyspnoe;<br>Husten;<br>Rhinorrhö | |
| ***Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes*** | Übelkeit;<br>Diarrhö;<br>Erbrechen;<br>Obstipation;<br>Stomatitis;<br>Dyspepsie;<br>Bauchschmerzen | |
| ***Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*** | Alopezie;<br>Erythema;<br>Rash;<br>Nagelveränderungen | |
| ***Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen*** | Myalgie;<br>Arthralgie;<br>Schmerzen in den Extremitäten;<br>Knochenschmerzen;<br>Rückeschmerzen | |
| ***Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*** | Asthenie;<br>periphere Ödeme;<br>Pyrexie;<br>Müdigkeit;<br>Schleimhautentzündung;<br>Schmerzen;<br>Influenzaähnliche Erkrankung;<br>Brustschmerzen;<br>Schüttelfrost | Lethargie |
| ***Untersuchungen*** | Gewichtszunahme | |

***Beschreibung bestimmter Nebenwirkungen bei Brustkrebs für Docetaxel Winthrop 100 mg/m² in Kombination mit Trastuzumab***

***Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems***

Sehr häufig: Die hämatologische Toxizität war erhöht bei Patientinnen, die Trastuzumab und Docetaxel erhielten, im Vergleich zu Patientinnen, die nur Docetaxel erhielten (32% Grad-3/4-Neutropenie gegenüber 22% nach NCI-CTC-Kriterien). Bitte beachten Sie, dass dieser Wert wahrscheinlich zu niedrig geschätzt ist, da Docetaxel allein bei einer Dosis von 100 mg/m² bei 97% der Patientinnen zu einer Neutropenie führt, bei 76% der Patientinnen zu einer Neutropenie Grad 4, basierend auf dem Tiefstwert der Leukozytenzahl. Die Häufigkeit von febriler Neutropenie/neutropenischer Sepsis war ebenfalls erhöht bei Patientinnen, die mit Trastuzumab plus Docetaxel behandelt wurden (23% gegenüber 17% bei Patientinnen, die mit Docetaxel allein behandelt wurden).

***Herzerkrankungen***

Symptomatische Herzinsuffizienz wurde von 2,2% der Patientinnen berichtet, die Docetaxel zusammen mit Trastuzumab, erhielten gegenüber 0% der Patientinnen, die Docetaxel allein erhielten. In dem Docetaxel-plus-Trastuzumab-Arm hatten 64% der Patientinnen zuvor ein Anthracyclin als adjuvante Therapie erhalten gegenüber 55% im Docetaxel-(Mono-)Arm.

***Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen bei Brustkrebs für Docetaxel Winthrop 75 mg/m² in Kombination mit Capecitabin***

| ***MedDRA*** | ***Sehr häufige*** | ***Häufige*** |
|---|---|---|

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

***Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen bei Prostatakarzinom für Docetaxel Winthrop 75 mg/m² in Kombination mit Prednison oder Prednisolon***

| ***MedDRA Organklassensystem*** | ***Sehr häufige Nebenwirkungen*** | ***Häufige Nebenwirkungen*** |
|---|---|---|
| ***Infektionen und parasitäre Erkrankungen*** | Infektion (G3/4: 3,3%) | |
| ***Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*** | Neutropenie (G3/4: 32%);<br>Anämie (G3/4: 4,9%) | Thrombozytopenie (G3/4: 0,6%);<br>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%);<br>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%);<br>Dyspnoe (G3/4: 0,6%);<br>Husten (G3/4: 0%) |
| ***Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes*** | Übelkeit (G3/4: 2,4%);<br>Diarrhö (G3/4: 1,2%);<br>Stomatitis/ Pharyngitis (G3/4: 0,9%);<br>Erbrechen (G3/4: 1,2%) | |

| | | |
|---|---|---|
| ***Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*** | Alopezie; Nagelveränderungen (keine schweren) | Hautschuppung/ Rash (G3/4: 0,3%) |
| ***Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen*** | | 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 Aufstellung der Nebenwirkungen für die adjuvante Therapie mit Docetaxel Winthrop 75 mg/m² in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid bei Patientinnen mit nodal positivem (TAX 316) und nodal negativem (GEICAM 9805) Brustkrebs – gepoolte Daten***

| ***MedDRA Organklassensystem*** | ***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 Unterhautzell-gewebes*** | Alopezie (G3/4: <0,1%); Hautveränderung (G3/4: 0,6%); Nagelveränderungen (G3/4: 0,4%) | | |
| ***Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen*** | 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 Winthrop 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***

Während der Nachbeobachtungszeit dauerte eine periphere sensorische Neuropathie bei 10 von 84 Patientinnen mit peripherer sensorischer Neuropathie am Ende der Chemotherapie in der nodal positiven Brustkrebs-Studie (TAX 316) an.

***Herzerkrankungen***

In der TAX 316 Studie wurde bei 26 (3,5%) Patientinnen in der TAC-Gruppe und bei 17 (2,3%) Patientinnen 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 (CHF) diagnostiziert. 2 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. Eine Patientin im TAC-Arm verstarb an einer dilatativen Kardiomyopathie.

***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 und bei 645 von 736 FAC-Patientinnen an.

Am Ende der Nachbeobachtungszeit (tatsächliche mediane Nachbeobachtungszeit von 96 Monaten) bestand eine anhaltende Alopezie bei 29 (3,9%) der TAC-Patientinnen und 16 (2,2%) der FAC- Patientinnen.

In der Studie GEICAM 9805 bestand in der Nachbeobachtungszeit (mediane Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren und 5 Monaten) eine Alopezie und wurde als anhaltend bei 49 Patientinnen (9,2%) im TAC-Arm und bei 35 Patientinnen (6,7%) im FAC-Arm beobachtet. Eine Alopezie im Zusammenhang mit der Studienmedikation begann oder verschlechterte sich während der Nachbeobachtungszeit bei 42 Patientinnen (7,9%) imTAC-Arm und bei 30 Patientinnen (5,8%) im FAC-Arm.

***Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse***

Während der Nachbeobachtungszeit der Studie TAX 316 bestand eine Amenorrhö bei 121 von 202 Patientinnen, die schon am Ende der Chemotherapie eine Amenorrhö aufwiesen.

In der Studie GEICAM 9805 bestand in der Nachbeobachtungszeit (mediane Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren und 5 Monaten) eine Amenorrhö und wurde als anhaltend bei 18 Patientinnen (3,4%) im TAC-Arm und bei 5 Patientinnen (1,0%) im FAC-Arm beobachtet.

***Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort***

In der Studie TAX 316 wurden fortbestehende periphere Ödeme bei 19 von 119 Patientinnen mit peripheren Ödemen in der TAC-Gruppe und bei 4 von 23 Patientinnen in der FAC-Gruppe berichtet. Bei der GEICAM-9805-Studie hingegen dauerten Lymphödeme bei 4 von den 5 Patientinnen im TAC-Arm und bei 1 von den 2 Patientinnen im FAC-Arm am Ende der Chemotherapie an und gingen während der Nachbeobachtungszeit (mediane Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren und 5 Monaten) nicht zurück. Asthenie bestand in der Nachbeobachtungszeit (mediane Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren und 5 Monaten) und wurde als anhaltend bei 12 Patientinnen (2,3%) im TAC-Arm und bei 4 Patientinnen (0,8%) im FAC-Arm beobachtet.

***Akute Leukämie/Myelodysplastisches Syndrom***

Nach zehnjähriger Nachbeobachtungszeit zu der Studie TAX 316 wurde über 4 Fälle von akuter Leukämie von den 744 Patientinnen der TAC-Gruppe und 1 Fall von den 736 Patientinnen der FAC- Gruppe berichtet. Fälle von myelodysplastischem Syndrom wurden bei 2 der 744 Patientinnen der TAC-Gruppe und bei 1 der 736 Patientinnen der FAC-Gruppe berichtet.

Nach zehnjähriger Nachbeobachtungszeit der Studie GEICAM 9805 trat eine akute Leukämie bei 1 von 532 (0,2%) Patientinnen im TAC-Arm auf. Es wurden keine Fälle bei Patientinnen im FAC-Arm 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 Aufstellung der Nebenwirkungen bei Adenokarzinomen des Magens für Docetaxel Winthrop 75 mg/m² in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil***

| ***MedDRA Organklassensystem*** | ***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 Gastrointestinaltraktes*** | 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 Winthrop 75 mg/m² in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil***

***Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems***

Ungeachtet der Gabe von G-CSF traten febrile Neutropenie und neutropenische Infektion bei 17,2% bzw. 13,5% der Patienten auf. Als Sekundärprophylaxe wurde G-CSF bei 19,3% der Patienten (10,7% der Zyklen) gegeben. Febrile Neutropenie bzw. neutropenische Infektion traten bei prophylaktischer Gabe von G-CSF bei 12,1% bzw. 3,4% der Patienten auf, ohne prophylaktische Gabe von G-CSF bei 15,6% bzw. 12,9% der Patienten (siehe Abschnitt 4.2).

***Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen bei Kopf-Hals-Karzinomen für Docetaxel Winthrop 75 mg/m² in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil***

- Induktionschemotherapie, gefolgt von Strahlentherapie (TAX 323)

| ***MedDRA Organklassensystem*** | ***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 Tränensekreti-on; Konjunktivitis | |
| ***Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths*** | | beeinträchtigtes Hörvermögen | |
| ***Herzerkrankungen*** | | Myokardischämie (G3/4: 1,7%) | Arrhythmie (G3/4: 0,6%) |
| ***Gefäßerkrankungen*** | | venöse Erkrankung (G3/4: 0,6%) | |
| ***Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes*** | 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: ,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 Knochenerkrankungen*** | | 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 | |

- Induktionschemotherapie, gefolgt von Chemoradiotherapie (TAX 324)

| ***MedDRA Organklassensystem*** | ***Sehr häufige Nebenwirkungen*** | ***Häufige Nebenwirkungen*** | ***Gelegentliche Nebenwirkungen*** |
|---|---|---|---|
| ***Infektionen und parasitäre Erkrankungen*** | Infektion (G3/4: 3,6%) | Neutropenische Infektion | |
| ***Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildun-gen (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 Gastrointestinaltraktes*** | Übelkeit (G3/4: 13,9%); Stomatitis (G3/4: 20,7%); Erbrechen (G3/4: 8,4%) Diarrhö (G3/4: 6,8%); Ösophagitis/ 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 Knochenerkrankungen*** | | 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 |

***Post-Marketing Experience***

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

In Zusammenhang mit Docetaxel wurden Fälle von akuter myeloischer Leukämie und myelodysplastischem Syndrom berichtet, wenn es in Kombination mit anderen Chemotherapeutika und/oder mit Radiotherapie angewandt wurde.

***Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems***

Knochenmarkdepression und andere hämatologische Nebenwirkungen wurden berichtet. Disseminierte intravasale Koagulation (DIC), oft in Verbindung mit Sepsis oder multiplem Organversagen, wurde berichtet.

***Erkrankungen des Immunsystems***

Einige Fälle von anaphylaktischem Schock, manchmal tödlich, wurden berichtet.

***Erkrankungen des Nervensystems***

Unter der Docetaxel-Gabe wurden in seltenen Fällen Krämpfe oder vorübergehende Bewusstlosigkeit beobachtet. Diese Reaktionen treten manchmal während der Infusion des Arzneimittels auf.

***Augenerkrankungen***

In sehr seltenen Fällen wurde von vorübergehenden Sehstörungen (Lichtblitze, Skotome) berichtet, die typischerweise während der Infusion des Arzneimittels und in Verbindung mit Überempfindlichkeitsreaktionen auftraten. Sie waren nach Abbruch der Infusion reversibel. Selten wurde über Tränenfluss mit oder ohne Konjunktivitis und über Tränenkanalverschluss mit übermäßigem Augentränen berichtet. Fälle von zystoiden Maculaödemen (CMO) sind bei Patienten berichtet worden, die mit Docetaxel behandelt wurden.

***Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths***

Seltene Fälle von Ototoxizität, Hörstörungen und/oder Verlust des Gehörs wurden berichtet.

***Herzerkrankungen***

In seltenen Fällen wurde über Myokardinfarkte berichtet.

***Gefäßerkrankungen***

Über das Auftreten venöser Thromboembolien wurde selten berichtet.

***Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums***

Ein akutes Atemnotsyndrom und Fälle interstitieller Pneumonie/Pneumonitis, interstitieller Lungenerkrankung, Lungenfibrose und respiratorischer Insuffizienz bis hin zum Lungenversagen, manchmal tödlich verlaufend, wurden selten beobachtet.

Seltene Fälle von Strahlenpneumonitis wurden berichtet bei Patienten, die gleichzeitig eine Radiotherapie erhielten.

***Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes***

In seltenen Fällen wurde über Dehydratation als Folge gastrointestinaler Störungen, gastrointestinaler Perforationen, ischämischer Kolitis, Kolitis und neutropenieinduzierter Enterokolitis berichtet. Selten kam es zu mechanischem und paralytischem Ileus.

***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 sehr seltene Fälle von kutanem Lupus erythematodes und bullösen Hautausschlägen wie Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse unter Docetaxel berichtet. In einigen Fällen könnten auch andere Begleitfaktoren zu der Entwicklung dieser Wirkungen beigetragen haben. Für Docetaxel wurde von sklerodermieähnlichen Veränderungen bei normalerweise zuvor

aufgetretenen peripheren Lymphödemen berichtet. Es wurden Fälle von persistierender Alopezie 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.

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

***Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen***

Fälle von Hyponatriämie sind berichtet worden, meistens verbunden mit Dehydratation, Erbrechen und Pneumonie.

***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
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/
anzuzeigen.

### 4.9 Überdosierung

Es wurde über wenige Fälle einer Überdosierung berichtet. Es steht kein spezifisches Antidot für Docetaxel zur Verfügung. Im Falle einer Überdosierung ist die Einweisung des Patienten in eine entsprechende Einrichtung sowie die engmaschige Kontrolle der vitalen Funktionen angezeigt. Bei Überdosierung kann eine Verschlimmerung der Nebenwirkungen erwartet werden. Die primär zu erwartenden Komplikationen einer Überdosierung sind Knochenmarksuppression, periphere Neurotoxizität und Mukositis. Patienten sollten nach einer festgestellten Überdosierung so schnell wie möglich G-CSF in therapeutischer Dosierung erhalten. Je nach Bedarf sollten weitere geeignete Maßnahmen ergriffen werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Taxane
ATC-Code: L01CD02

***Wirkprinzip***

Docetaxel ist eine antineoplastisch wirksame Substanz, deren Wirkung auf einer gesteigerten Polymerisation von Tubulin zu stabilen Mikrotubuli beruht. Gleichzeitig wird die Depolymerisation gehemmt, was zu einer deutlichen Abnahme an freiem Tubulin führt. Die Anlagerung von Docetaxel an die Mikrotubuli ändert nichts an der Zahl ihrer Protofilamente.

In-vitro-Untersuchungen zeigen, dass Docetaxel das mikrotubuläre Netzwerk der Zellen zerstört, welches für lebenswichtige Zellfunktionen der Mitose- und Interphasen essenziell ist.

***Pharmakodynamische Wirkungen***

Docetaxel ist in vitro zytotoxisch gegenüber verschiedenen tierischen und menschlichen Tumorzelllinien und in klonogenen Assays gegen frisch biopsierte menschliche Tumorzellen. Docetaxel erreicht hohe intrazelluläre Konzentrationen und eine lange intrazelluläre Verweildauer. Zusätzlich war Docetaxel bei einigen, aber nicht allen Zelllinien aktiv, die vermehrt p-Glykoprotein bilden, das auf dem “Multidrug Resistance Gene” codiert ist. In vivo wirkt Docetaxel unabhängig vom Applikationszeitplan und zeigt ein breites Aktivitätsspektrum gegenüber fortgeschrittenen Maustumoren und menschlichen Xenografttumoren.

***Klinische Wirksamkeit und Sicherheit***

***Brustkrebs***

***Docetaxel Winthrop in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid: adjuvante Therapie Patientinnen mit operablem, nodal positivem Brustkrebs (TAX 316)***

Die Daten einer multizentrischen offenen randomisierten Studie stützen die Anwendung von Docetaxel für die adjuvante Behandlung von Patientinnen mit operablem, nodal positivem Brustkrebs und KPS ≥80%, zwischen 18 und 70 Jahren. Nach Stratifikation nach der Zahl der befallenen Lymphknoten (1 – 3, +4), wurden 1491 Patientinnen randomisiert und erhielten entweder 1 Stunde nach Gabe von Doxorubicin 50 mg/m$^2$ und Cyclophosphamid 500 mg/m$^2$ Docetaxel 75 mg/m$^2$ (TAC-Arm) oder Doxorubicin 50 mg/m$^2$ gefolgt von Fluorouracil 500 mg/m$^2$ und Cyclophosphamid 500 mg/m$^2$ (FAC-Arm). Beide Therapieregime wurden alle 3 Wochen einmal über 6 Zyklen gegeben. Docetaxel wurde als 1-stündige Infusion gegeben, alle anderen Arzneimittel wurden als intravenöser-Bolus am ersten Tag gegeben. G-CSF wurde als Sekundärprophylaxe Patientinnen verabreicht, bei denen eine komplizierte Neutropenie auftrat (febrile Neutropenie, verlängerte

Neutropenie oder Infektion). Patientinnen im TAC-Arm erhielten eine antibiotische Prophylaxe mit Ciprofloxacin 500 mg oral zweimal täglich über 10 Tage beginnend am Tag 5 jedes Zyklus oder eine vergleichbare Therapie. In beiden Armen erhielten Patientinnen mit positivem Estrogen- und/oder Progesteron-Rezeptor-Status nach dem letzten Zyklus der Chemotherapie täglich 20 mg Tamoxifen über 5 Jahre. Ergänzend wurde in den teilnehmenden Einrichtungen eine Bestrahlungstherapie gemäß aktuell gültigen Richtlinien geplant und bei 69% der Patientinnen angewendet, die TAC erhielten und bei 72% der Patientinnen, die FAC erhielten.
Es wurden zwei Interimsanalysen und eine abschließende Analyse durchgeführt. Die erste Interimsanalyse wurde für den Zeitpunkt von 3 Jahren nachdem die Hälfte der Patientinnen in die Studie eingeschlossen war geplant. Die zweite Interimsanalyse 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:***

| | | ***Krankheitsfreies Überleben*** | | | ***Gesamtüberlebenszeit*** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ***Patientengruppe*** | ***Zahl der Patientinnen*** | ***Hazard Ratio**** | ***95% CI*** | ***p =*** | ***Hazard Ratio**** | ***95% CI*** | ***p =*** |
| ***Zahl der positiven Lymphknoten*** | | | | | | | |
| Gesamt | 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. 1060 Patientinnen wurden randomisiert und erhielten entweder 1 Stunde nach Gabe von Doxorubicin 50 mg/ $m^2$ und Cyclophosphamid 500 mg/$m^2$ Docetaxel Winthrop 75 mg/$m^2$ (539 Patienten im TAC-Arm) oder Doxorubicin 50 mg/$m^2$, gefolgt von Fluorouracil 500 mg/$m^2$ und Cyclophosphamid 500 mg/$m^2$ (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 Winthrop 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 primäre Analyse und eine aktualisierte Analyse wurden durchgeführt. Die primäre Analyse wurde durchgeführt, als alle Patientinnen eine Nachbeobachtungszeit von mehr als 5 Jahren (mediane Nachbe-

obachtungszeit von 77 Monaten) absolviert hatten. Die aktualisierte Analyse wurde durchgeführt, als alle Patientinnen die 10-Jahres-Visite der Nachbeobachtungszeit (mediane Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren und 5 Monaten) absolviert hatten (es sei denn, sie hatten ein DFS-Ereignis oder sind vorher aus der Nachbeobachtungszeit ausgeschieden). Das krankheitsfreie Überleben (disease free survival, DFS) war der primäre Wirksamkeitsendpunkt und das Gesamtüberleben (overall survival, OS) war der sekundäre Wirksamkeitsendpunkt.
Während der medianen Nachbeobachtungszeit von 77 Monaten wurde für den TAC-Arm im Vergleich zu dem FAC-Arm ein signifikant längeres krankheitsfreies Überleben 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).
Während der medianen Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren und 5 Monaten war die Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls bei mit TAC behandelten Patientinnen um 16,5% geringer als bei den mit FAC behandelten Patientinnen (Hazard Ratio = 0,84; 95% CI [0,65-1,08]; p = 0,1646). DFS- Daten waren statistisch nicht signifikant, aber mit einem positiven Trend zugunsten von TAC verbunden.
Während der medianen 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.
Während der medianen Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren und 5 Monaten war bei mit TAC behandelten Patientinnen das Todesfallsrisiko um 9% im Vergleich zu den mit FAC behandelten Patientinnen reduziert (Hazard Ratio = 0,91; 95% CI [0,63-1,32]). Die Überlebensrate war 93,7% im TAC-Arm und 91,4% im FAC-Arm zum Zeitpunkt der 8-Jahres-Nachbeobachtung und lag bei 91,3% im TAC-Arm und bei 89% im FAC-Arm zum Zeitpunkt der 10-Jahres-Nachbeobachtung.
Das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis für TAC im Vergleich zu FAC blieb unverändert.
Die mit TAC behandelte Patientinnengruppe wurde gemäß prospektiv definierten Hauptprognosefaktoren in der Primäranalyse (während der medianen 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 |
| ***Tumorgröße*** | | | |
| ≤2 cm | 285 | 0,69 | 0,43 – 1,1 |
| >2 cm | 254 | 0,68 | 0,45 – 1,04 |
| ***Histologischer Grad*** | | | |
| Grad 1 (einschließlich 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 | 0,4593 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | (0,434 - 1,459) | |
| Ja | 48/325 (14,8%) | 69/294 (23,5%) | 0,606<br>(0,42 - 0,877) | 0,0072 |

TAC = Docetaxel, Doxorubicin und Cyclophosphamid.
FAC = 5-Fluorouracil, Doxorubicin und Cyclophospamid.
CI = Konfidenzintervall;
ER = Estrogen-Rezeptor.
PR = Progesteron-Rezeptor.
[a] ER/PR negativ oder Grad 3 oder Tumorgröße >5 cm.
Für die geschätzte Hazard Ratio wurde ein proportionales Cox-Hazard-Modell mit den Behandlungsgruppen als Faktor genutzt.

***Docetaxel Winthrop als Monotherapie***

Es wurden zwei randomisierte Phase-III-Vergleichsstudien mit Docetaxel bei der empfohlenen Dosierung von 100 mg/m$^2$ alle 3 Wochen durchgeführt. Insgesamt umfassten diese Studien 326 Brustkrebspatientinnen, bei denen eine Therapie mit Alkylanzien versagte, und 392 Brustkrebspatientinnen, bei denen eine Therapie mit Anthracyclinen versagte.

Bei Patientinnen, bei denen eine Therapie mit Alkylanzien versagte, wurde Docetaxel mit Doxorubicin (75 mg/m$^2$ alle 3 Wochen) verglichen. Docetaxel erhöhte die Responserate (52% gegenüber 37%, p = 0,01) und verkürzte die Zeit bis zum Einsetzen der Wirkung (12 Wochen gegenüber 23 Wochen, p = 0,007) ohne Beeinflussung der Gesamtüberlebenszeit (Docetaxel 15 Monate gegenüber Doxorubicin 14 Monate, p = 0,38) oder der Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung (Docetaxel 27 Wochen gegenüber Doxorubicin 23 Wochen, p = 0,54). Drei Patientinnen (2%), die mit Docetaxel behandelt wurden, unterbrachen die Behandlung aufgrund von Flüssigkeitsretentionen, wohingegen 15 Patientinnen (9%), die mit Doxorubicin behandelt wurden, die Behandlung wegen Kardiotoxizität unterbrachen (3 Fälle von Herzinsuffizienz mit tödlichem Ausgang).

Bei Patientinnen, bei denen eine Therapie mit Anthracyclinen versagte, wurde Docetaxel mit einer Kombination von Mitomycin C und Vinblastin (12 mg/m$^2$ alle 6 Wochen und 6 mg/m$^2$ alle 3 Wochen) verglichen. Docetaxel erhöhte die Responserate (33% gegenüber 12%, p <0,0001), verlängerte die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung (19 Wochen gegenüber 11 Wochen, p = 0,0004) und verlängerte die Gesamtüberlebenszeit (11 Monate gegenüber 9 Monaten, p = 0,01).

Das Sicherheitsprofil von Docetaxel entsprach während dieser beiden Phase-III-Studien dem Sicherheitsprofil, das in Phase-II-Studien (siehe Abschnitt 4.8) beobachtet wurde.

Eine offene multizentrische Phase-III-Studie wurde durchgeführt, um Docetaxel als Monotherapie mit Paclitaxel zur Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs zu vergleichen, die in einer vorherigen Therapie ein Anthracyclin erhalten hatten. Insgesamt wurden 449 Patientinnen randomisiert, die entweder eine Monotherapie mit Docetaxel 100 mg/m$^2$ als einstündige Infusion erhielten oder Paclitaxel 175 mg/m$^2$ als 3-stündige Infusion. Beide Regime wurden alle 3 Wochen wiederholt. Docetaxel verlängerte die mediane Zeit bis zur Progression (24,6 Wochen gegenüber 15,6 Wochen; p <0,01) und die mediane Überlebenszeit (15,3 Monate gegenüber 12,7 Monaten; p = 0,03), ohne den primären Endpunkt, die Gesamtansprechrate (32% gegenüber 25%, p = 0,10), zu beeinflussen. Mit Docetaxel in der Monotherapie wurden mehr Grad-3/4-Nebenwirkungen beobachtet (55,4%) als bei Paclitaxel (23,0%).

***Docetaxel Winthrop in Kombination mit Doxorubicin***

Eine große randomisierte Phase-III-Studie mit 429 vorher unbehandelten Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs wurde mit Doxorubicin (50 mg/m$^2$) in Kombination mit Docetaxel (75 mg/m$^2$) (AT-Arm) gegen Doxorubicin (60 mg/m$^2$) in Kombination mit Cyclophosphamid (600 mg/m$^2$) (AC-Arm) durchgeführt. Beide Dosierungsschemata wurden alle drei Wochen, jeweils am 1. Tag, verabreicht.

- Die Zeit bis zur Progression (TTP) war im AT-Arm signifikant länger als im AC-Arm, p = 0,0138. Die mediane TTP betrug 37,3 Wochen (95% CI: 33,4 - 42,1) im AT-Arm und 31,9 Wochen (95% CI: 27,4 - 36,0) im AC-Arm.
- Die Gesamt-Responserate (ORR) war gegenüber dem AC-Arm im AT-Arm signifikant erhöht, p = 0,009. Die ORR betrug 59,3% (95% CI: 52,8 - 65,9) im AT-Arm und 46,5% (95% CI: 39,8 - 53,2) im AC-Arm.

In dieser Studie wurde im AT-Arm ein häufigeres Auftreten von schwerer Neutropenie (90% gegenüber 68,6%), Neutropenie mit Fieber (33,3% gegenüber 10%), Infektionen (8% gegenüber 2,4%), Diarrhö (7,5% gegenüber 1,4%), Asthenie (8,5% gegenüber 2,4%) und Schmerzen (2,8% gegenüber 0%) als im AC-Arm beobachtet. Andererseits wurde im AC-Arm häufiger eine schwere Anämie (15,8% gegenüber 8,5%) als im AT-Arm beobachtet. Darüber hinaus zeigte sich im AC-Arm häufiger eine schwere Kardiotoxizität wie Herzinsuffizienz (3,8% gegenüber 2,8%), Reduzierung der absoluten linksventrikulären Auswurfrate (LVEF) um mehr als 20% (13,1% gegenüber 6,1%) bzw. um mehr als 30% (6,2% gegenüber 1,1%). Der Tod trat bei 1 Patientin im AT-Arm (Herzinsuffizienz) und bei 4 Patientinnen im AC-Arm ein (einmal aufgrund eines septischen Schocks und dreimal wegen Herzinsuffizienz). In beiden Behandlungsarmen war die Lebensqualität, kontrolliert anhand des EORTC-Fragebogens, vergleichbar und veränderte sich während der Behandlung und der Nachbeobachtung nicht.

***Docetaxel Winthrop in Kombination mit Trastuzumab***

Docetaxel in Kombination mit Trastuzumab wurde zur Behandlung von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom eingesetzt, deren Tumore HER2 überexprimierten und die vorher noch keine Chemotherapie für ihre metastasierte Erkrankung erhalten hatten. 186 Patientinnen wurden randomisiert und erhielten entweder Docetaxel (100 mg/m$^2$) in Kombination mit Trastuzumab oder als Monotherapie; 60% der Patientinnen hatten zuvor bereits eine Anthracyclin-basierte adjuvante Chemotherapie erhalten. Docetaxel plus Trastuzumab war wirksam bei Patientinnen unabhängig davon, ob sie vorher Anthracycline adjuvant erhalten hatten. Die Immunohistochemie war die häufigste Testmethode zur Ermittlung einer HER2-Überexpression (IHC) in dieser pivotalen Studie. Eine kleine Anzahl der Patientinnen wurde mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) getestet. In dieser Studie hatten 87% der teilnehmenden Patientinnen eine Erkrankung, die IHC 3+ war, und 95% der teilnehmenden Patientinnen hatten eine Erkrankung mit IHC 3+ und/oder FISH-positiv. Die Daten zur Wirksamkeit sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

| ***Parameter*** | ***Docetaxel plus Trastuzumab[1]*** ***n = 92*** | ***Docetaxel[1]*** ***n = 94*** |
|---|---|---|
| Ansprechrate (95% CI) | 61% (50 bis 71) | 34% (25 bis 45) |
| Mediane Ansprechzeit (Monate) (95% CI) | 11,4 (9,2 bis 15,0) | 5,1 (4,4 bis 6,2) |
| Mediane TTP (Monate) (95% CI) | 10,6 (7,6 bis 12,9) | 5,7 (5,0 bis 6,5) |
| Mediane Überlebenszeit (Monate) (95% CI) | 30,5[2] (26,8 bis n.b.) | 22,1[2] (17,6 bis 28,9) |

TTP = time to progression (Zeitspanne bis zur Progression); „n.b." bedeutet, dass der Wert nicht bestimmt werden konnte oder noch nicht erreicht war.

1 Gesamtpopulation (intent-to-treat).

2 Geschätzte mediane Überlebenszeit.

***Docetaxel Winthrop in Kombination mit Capecitabin***

Die Daten einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie stützen den Einsatz von Docetaxel in Kombination mit Capecitabin bei der Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom nach Versagen einer zytotoxischen Chemotherapie, die ein Anthracyclin beinhaltete. In dieser Studie wurden 255 Patientinnen randomisiert einer Behandlung mit Docetaxel (75 mg/m$^2$ als einstündige intravenöse Infusion alle 3 Wochen) plus Capecitabin (1250 mg/m$^2$ zweimal täglich über 2 Wochen, gefolgt von einer einwöchigen Therapiepause) zugeteilt. 256 Patientinnen wurden randomisiert einer Behandlung mit Docetaxel allein (100 mg/m$^2$ als einstündige intravenöse Infusion alle 3 Wochen) zugeteilt. Die Überlebensrate war im Studienarm mit der Docetaxel-Capecitabin-Kombination höher ($p = 0,0126$). Die mediane Überlebensdauer betrug 442 Tage (Docetaxel + Capecitabin) gegenüber 352 Tagen (Docetaxel allein). Die objektive Gesamtansprechrate in der gesamten randomisierten Population (Bewertung des Untersuchungsleiters) betrug 41,6% (Docetaxel + Capecitabin) gegenüber 29,7% (Docetaxel allein); $p = 0,0058$. Die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung war im Studienarm mit der Docetaxel-Capecitabin-Kombination länger ($p < 0,0001$). Der mediane Zeitraum bis zum Fortschreiten der Erkrankung betrug 186 Tage (Docetaxel + Capecitabin) gegenüber 128 Tagen (Docetaxel allein).

***Nicht kleinzelliger Lungenkrebs***

***Patienten mit vorheriger Chemotherapie mit oder ohne Strahlentherapie***

In einer Phase-III-Studie an vorbehandelten Patienten war die Zeit bis zur Progression (12,3 Wochen gegenüber 7 Wochen) und die Gesamtüberlebensrate für Docetaxel in einer Dosierung von 75 mg/m$^2$ im Vergleich zur supportiven Behandlung signifikant verlängert. Auch die 1-Jahres-Überlebensrate war für Docetaxel (40%) im Vergleich zur supportiven Behandlung (16%) verlängert. Der Bedarf an morphinhaltigen Schmerzmitteln ($p <0,01$), nicht morphinhaltigen Schmerzmitteln ($p <0,01$), anderen krankheitsbedingten Arzneimitteln ($p = 0,06$) und Strahlentherapie ($p <0,01$) war bei Patienten mit Docetaxel-Therapie in einer Dosierung von 75 mg/m$^2$ im Vergleich zur supportiven Behandlung geringer. In der Gruppe der auswertbaren Patienten betrug die Responserate 6,8%, und der mediane Zeitraum bis zum Fortschreiten der Erkrankung war 26,1 Wochen.

***Docetaxel Winthrop in Kombination mit platinhaltigen Agenzien bei nicht chemotherapeutisch vorbehandelten Patienten***

In einer Phase-III-Studie wurden 1218 Patienten mit nicht resezierbarem NSCLC im Stadium IIIB oder IV und einem Karnofsky-Index von 70% oder größer, die vorher keine Chemotherapie erhalten hatten, randomisiert; sie erhielten entweder alle drei Wochen 75 mg/m$^2$ Docetaxel (T) als einstündige Infusion, gefolgt von 75 mg/m$^2$ Cisplatin (Cis) über 30-60 Minuten (TCis), alle drei Wochen 75 mg/m$^2$ Docetaxel als einstündige Infusion in Kombination mit Carboplatin (Cb) (AUC 6 mg/ml·min) über 30-60 Minuten oder am Tag 1, 8, 15, 22 eines 4-wöchentlichen Zyklus 25 mg/m$^2$ Vinorelbin (V) über 6-10 Minuten, gefolgt von 100 mg/m$^2$ Cisplatin am Tag 1 (VCis).

***In der folgenden Tabelle sind die Überlebensrate, der mediane Zeitraum bis zum Fortschreiten der***

***Erkrankung und die Responserate für zwei Studienarme aufgezeigt:***

| | ***TCis n=408*** | ***VCis n=404*** | ***Statistische Auswertung*** |
|---|---|---|---|
| ***Gesamtüberlebensrate (primärer Endpunkt):*** | | | |
| Mediane Überlebensdauer (Monate) | 11,3 | 10,1 | Hazard Ratio: 1,122 [97,2% CI: 0,937; 1,342]* |
| 1-Jahres-Überlebensrate (%) | 46 | 41 | Differenz: 5,4% [95% CI: -1,1; 12,0] |
| 2-Jahres-Überlebensrate (%) | 21 | 14 | Differenz: 6,2% [95% CI: 0,2; 12,3] |
| Mediane Zeit bis zur Progression (Wochen): | 22,0 | 23,0 | Hazard Ratio: 1,032 [95% CI: 0,876; 1,216] |
| Gesamtansprechrate (%): | 31,6 | 24,5 | Differenz: 7,1% [95% CI: 0,7; 13,5] |

* Korrigiert für multiple Vergleiche und adjustiert für die Stratifikationsfaktoren (Erkrankungsstatus, Behandlungsland), basierend auf der auswertbaren Patientenpopulation.

Sekundäre Endpunkte schlossen Schmerzänderung, Bewertung der Lebensqualität mit EuroQoL-5D, Skalierung der Bronchialkarzinom-assoziierten-Symptome und Änderung des “Karnofsky Performance Status” ein. Die Ergebnisse dieser Endpunkte stützten die Resultate der primären Endpunkte.

Für die Docetaxel-Carboplatin-Kombination konnte im Vergleich zum Referenzarm VCis weder eine äquivalente Wirksamkeit noch eine Nichtunterlegenheit nachgewiesen werden.

***Prostatakarzinom***

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Docetaxel in Kombination mit Prednison/Prednisolon wurden in einer randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie bei Patienten mit hormonrefraktärem metastasierendem Prostatakarzinom ermittelt. Insgesamt wurden 1006 Patienten mit KPS ≥60 randomisiert und dabei einer der folgenden Behandlungsgruppen zugeordnet:

- Docetaxel 75 mg/m$^2$ alle 3 Wochen über 10 Zyklen
- Docetaxel 30 mg/m$^2$ wöchentlich während der ersten 5 Wochen von 5 Zyklen à 6 Wochen
- Mitoxantron 12 mg/m$^2$ alle 3 Wochen über 10 Zyklen

Bei allen 3 Dosierungsregimen wurden kontinuierlich 5 mg Prednison oder Prednisolon zweimal täglich als Begleitmedikation verabreicht.

Patienten, die Docetaxel alle drei Wochen erhielten, zeigten eine signifikant längere Gesamtüberlebenszeit gegenüber den Patienten, die mit Mitoxantron behandelt wurden.

Der Anstieg der Überlebenszeit, der im Docetaxel-Arm bei wöchentlicher Gabe gesehen wurde, war nicht statistisch signifikant im Vergleich zu dem Anstieg im Mitoxantron Kontrollarm. Endpunkte für die klinische Wirksamkeit im Docetaxel-Arm im Vergleich zu dem Kontrollarm sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

| ***Endpunkt*** | ***Docetaxel alle 3 Wochen*** | ***Docetaxel wöchentlich*** | ***Mitoxantron alle 3 Wochen*** |
|---|---|---|---|
| Zahl der Patienten | 335 | 334 | 337 |
| Mediane Überlebensdauer (Monaten) | 18,9 | 17,4 | 16,5 |
| 95% CI | (17,0 – 21,2) | (15,7 – 19,0) | (14,4 – 18,6) |
| Hazard Ratio | 0,761 | 0,912 | -- |
| 95% CI | (0,619 – 0,936) | (0,747 – 1,113) | -- |
| p-Wert†* | 0,0094 | 0,624 | -- |
| Zahl der Patienten | 291 | 282 | 300 |
| PSA**-Ansprechrate (%) | 45,4 | 47,9 | 31,7 |
| 95% CI | (39,5 – 51,3) | (41,9 – 53,9) | (26,4 – 37,3) |
| p-Wert* | 0,0005 | <0,0001 | -- |
| Zahl der Patienten | 153 | 154 | 157 |
| Ansprechrate Schmerzen (%) | 34,6 | 31,2 | 21,7 |
| 95% CI | (27,1-42,7) | (24,0-39,1) | (15,5-28,9) |
| p-Wert* | 0,0107 | 0,0798 | -- |
| Zahl der Patienten | 141 | 134 | 137 |
| Ansprechrate Tumor (%) | 12,1 | 8,2 | 6,6 |
| 95% CI | (7,2 – 18,6) | (4,2 – 14,2) | (3,0 – 12,1) |
| p-Wert* | 0,1112 | 0,5853 | -- |

† Stratifizierter log rank test

* Schwelle für statistische Signifikanz = 0,0175

** PSA: Prostataspezifisches Antigen

Vor dem Hintergrund der Tatsache, dass Docetaxel bei wöchentlicher Gabe ein etwas besseres Sicherheits-

profil zeigte als bei Gabe alle 3 Wochen, ist es möglich, dass bestimmte Patienten von der wöchentlichen Gabe einen Nutzen haben.
Bezüglich der Lebensqualität wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet.

***Adenokarzinom des Magens***

Es wurde eine multizentrische, offene, randomisierte Studie durchgeführt, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Docetaxel bei der Behandlung von Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Magens einschließlich Adenokarzinom der gastroösophagealen Übergangszone festzustellen, die keine vorhergehende Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten hatten. Insgesamt wurden 445 Patienten mit KPS >70 entweder mit Docetaxel (T) (75 mg/ $m^2$ an Tag 1) in Kombination mit Cisplatin (C) (75 mg/$m^2$ an Tag 1) und 5-Fluorouracil (F) (750 mg/$m^2$ pro Tag über 5 Tage) oder mit Cisplatin (100 mg/$m^2$ an Tag 1) und 5-Fluorouracil (1000 mg/$m^2$ pro Tag über 5 Tage) behandelt. Die Dauer eines Behandlungszyklus betrug 3 Wochen für den TCF-Arm und 4 Wochen für den CF-Arm. Die mittlere Anzahl an Zyklen, die pro Patient verabreicht wurde, lag bei 6 (mit einer Streubreite von 1 – 16) für den TCF-Arm im Vergleich zu 4 (mit einer Streubreite von 1 – 12) für den CF-Arm. Primärer Endpunkt war die Zeit bis zur Progression (time to progression (TTP)). Die Risikoreduktion für die Progression betrug 32,1% und war verbunden mit einer signifikant längeren TTP (p=0,0004) zugunsten des TCF-Arms. Auch das Gesamtüberleben war im TCF-Arm signifikant länger (p=0,0201) verbunden mit einer Risikoreduktion für die Mortalität um 22,7%. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit werden in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst:

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

| ***Endpunkt*** | ***TCF N=221*** | ***CF N=224*** |
|---|---|---|
| Mediane TTP (Monate)<br>(95%CI) | 5,6<br>(4,86 – 5,91) | 3,7<br>(3,45 – 4,47) |
| Hazard Ratio<br>(95%CI)<br>*p-Wert | 1,473<br>(1,189 – 1,825)<br>0,0004 | |
| Mediane Überlebensdauer (Monate)<br>(95%CI)<br>2-Jahres-Abschätzung (%) | 9,2<br>(8,38 – 10,58)<br>18.4 | 8,6<br>(7,16 – 9,46)<br>8.8 |
| Hazard Ratio<br>(95%CI)<br>*p-Wert | 1,293<br>(1,041 – 1,606)<br>0,0201 | |
| Gesamtansprechrate (CR+PR) (%) | 36,7 | 25,4 |
| p-Wert | 0,0106 | |
| Fortschreiten der Erkrankung als beste Gesamtansprechrate (%) | 16,7 | 25,9 |

* Unstratifizierter log rank test

Subgruppenanalysen über Alter, Geschlecht und Rasse zeigten übereinstimmend günstigere Ergebnisse für den TCF-Arm im Vergleich zu dem CF-Arm.
Eine aktualisierte Analyse der Überlebensdauer nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 41,6 Monaten zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied mehr, favorisiert aber das TCF-Regime und zeigte, dass der Vorteil von TCF gegenüber CF am ausgeprägtesten im Zeitraum zwischen 18 und 30 Monaten der Nachbeobachtungszeit beobachtet wird.
Insgesamt, zeigten die Lebensqualität (QoL) und der klinische Nutzen übereinstimmend eine Verbesserung zugunsten des TCF-Arms. Patienten, die mit TCF behandelt wurden, weisen eine längere Zeit bis zu einer 5-prozentigen definitiven Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes nach dem QLQ-C30 Questionnaire (p=0,0121) auf sowie eine längere Zeit bis zu einer definitiven Verschlechterung des “Karnofsky Performance Status” (p=0,0088) im Vergleich zu den Patienten, die mit CF behandelt wurden.

***Kopf-Hals-Karzinome***

- ***Induktionschemotherapie gefolgt von Strahlentherapie (TAX 323)***

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Docetaxel bei der Induktionstherapie von Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich (SCCHN) wurden in einer multizentrischen, offenen, randomisierten Phase-III-Studie (TAX323) ermittelt. In dieser Studie wurden 358 Patienten mit inoperablem lokal fortgeschrittenem SCCHN und einem „WHO Performance Status“ von 0 oder 1 randomisiert einem von zwei Behandlungsarmen zugeteilt. Patienten im Docetaxel-Arm erhielten 75 mg/$m^2$ Docetaxel (T), gefolgt von 75 mg/$m^2$ Cisplatin (P), gefolgt von 750 mg/$m^2$ 5-Fluorouracil (F) pro Tag als kontinuierliche Infusion über 5 Tage. Dieses Behandlungsregime wurde alle 3 Wochen über 4 Zyklen gegeben, sofern mindestens ein geringfügiges Ansprechen (≥25% Reduktion der zweidimensional gemessenen Tumorgröße) nach 2 Zyklen beobachtet wurde. Am Ende der Chemotherapie erhielten die Patienten, bei denen die Erkrankung nicht fortgeschritten war, frühestens nach 4 Wochen und spätestens nach 7 Wochen, über 7 Wochen eine Strahlentherapie (RT) gemäß gültigen Richtlinien (TPF/RT). Patienten im Vergleichsarm erhielten 100 mg/$m^2$ Cisplatin (P), gefolgt von 1000 mg/$m^2$ 5-Fluorouracil (F) pro Tag über 5 Tage. Dieses Behandlungsregime wurde alle 3 Wochen

über 4 Zyklen gegeben, sofern mindestens ein geringfügiges Ansprechen (≥ 25% Reduktion der zweidimensional gemessenen Tumorgröße) nach 2 Zyklen beobachtet wurde. Am Ende der Chemotherapie erhielten die Patienten, bei denen die Erkrankung nicht fortgeschritten war, frühestens nach 4 Wochen und spätestens nach 7 Wochen, über 7 Wochen eine Strahlentherapie gemäß gültigen Richtlinien (PF/RT). Die lokoregionale Strahlentherapie wurde entweder konventionell fraktioniert (1,8 Gy – 2,0 Gy einmal am Tag, 5 Tage die Woche bei einer Gesamtdosis von 66 bis 70 Gy) oder mit akzelerierten/hyperfraktionierten Regimen (zweimal am Tag, mit einem Mindestabstand von 6 Stunden zwischen den Teildosen, 5 Tage die Woche) durchgeführt. Insgesamt wurden für akzelerierte Regime 70 Gy und für hyperfraktionierte Schemata 74 Gy empfohlen. Die operative Entfernung war im Anschluss an die Chemotherapie, vor oder nach der Strahlentherapie, möglich. Patienten im TPF-Arm erhielten eine antibiotische Prophylaxe mit Ciprofloxacin 500 mg oral zweimal täglich über 10 Tage, beginnend am Tag 5 jedes Zyklus oder eine vergleichbare Therapie. Der primäre Endpunkt in dieser Studie, das progressionsfreie Überleben (PFS), war im TPF-Arm im Vergleich zum PF-Arm signifikant länger, p = 0,0042 (medianes progressionsfreies Überleben: 11,4 gegenüber 8,3 Monaten), bei einer insgesamt medianen Nachbeobachtungszeit von 33,7 Monaten. Auch die mediane Gesamtüberlebenszeit war signifikant länger im TPF-Arm im Vergleich zum PF-Arm (medianes Gesamtüberleben: 18,6 gegenüber 14,5 Monaten), verbunden mit einer Risikoreduktion von 28% für die Mortalität, p = 0,0128. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt:

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

| ***Endpunkt*** | ***Docetaxel+ Cis+5-FU n=177*** | ***Cis+5-FU n=181*** |
|---|---|---|
| Medianes progressionsfreies Überleben (Monate)<br>(95% CI) | 11,4<br>(10,1 – 14,0) | 8,3<br>(7,4 – 9,1) |
| Adjustierter Hazard Ratio<br>(95% CI)<br>*p-Wert | 0,70<br>(0,55-0,89)<br>0,0042 | |
| Mediane Überlebensdauer (Monate)<br>(95% CI) | 18,6<br>(15,7 – 24,0) | 14,5<br>(11,6 – 18,7) |
| Hazard Ratio<br>(95% CI)<br>**p-Wert | 0,72<br>(0,56 – 0,93)<br>0,0128 | |
| Bestes Gesamtansprechen auf Chemotherapie (%)<br>(95% CI) | 67,8<br>(60,4 – 74,6) | 53,6<br>(46,0 – 61,0) |
| ***p-Wert | 0,006 | |
| Bestes Gesamtansprechen auf Studienbehandlung [Chemotherapie +/- Radiotherapie] (%)<br>(95% CI) | 72,3<br>(65,1 – 78,8) | 58,6<br>(51,0 – 65,8) |
| ***p-Wert | 0,006 | |
| Mediane Ansprechzeit auf Chemotherapie ± Radiotherapie (Monate)<br>(95% CI) | n=128<br>15,7<br>(13,4 – 24,6) | n=106<br>11,7<br>(10,2 – 17,4) |
| Hazard Ratio<br>(95% CI)<br>**p-Wert | 0,72<br>(0,52 – 0,99)<br>0,0457 | |

Ein Hazard Ratio von weniger als 1 favorisiert Docetaxel + Cisplatin + 5-FU.

* Cox Modell (Anpassung für die Lokalisation des Primärtumors, klinische T und N Stadien sowie WHO Performance Status)

** Log rank test

*** Chi-Quadrat Test

***Parameter zur Lebensqualität***

Patienten, die mit TPF behandelt wurden, erfuhren eine signifikant geringere Verschlechterung ihres allgemeinen Gesundheitszustandes im Vergleich zu den Patienten, die mit PF behandelt wurden (p = 0,01; unter Benutzung der EORTC QLQ-C30-Skala).

***Parameter zum klinischen Nutzen***

Die für Kopf-Hals-Karzinome entwickelte Skala „Performance Status Scale-Head and Neck“ (PSS-HN) zur Bestimmung der Sprachverständlichkeit, der Fähigkeit, in der Öffentlichkeit zu essen, und der Normalität der Essgewohnheiten/Ernährungsweise, zeigte signifikant günstigere Ergebnisse zugunsten TPF im Vergleich zu PF. Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung des „WHO Performance Status“ war im TPF-Arm signifikant länger im Vergleich zum PF-Arm. Der Schmerzintensitäts-Score verbesserte sich während der Behandlung in beiden Gruppen, was ein angemessenes Schmerzmanagement anzeigt.

- ***Induktionschemotherapie gefolgt von Chemoradiotherapie (TAX 324)***

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Docetaxel bei der Induktionstherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich (SCCHN) wurden in einer randomisierten, multizentrischen, offenen Phase-III-Studie (TAX 324) ermittelt. In dieser Studie wurden 501 Patienten mit lokal fortgeschrittenem SCCHN und einem „WHO Performance Status" von 0 oder 1 randomisiert einem von zwei Behandlungsarmen zugeteilt. Die Studienpopulation umfasste Patienten mit nicht-resezierbarer Erkrankung, Patienten mit geringer Wahrscheinlichkeit einer chirurgischen Heilung und Patienten, die einen Organerhalt anstrebten. Die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit betraf ausschließlich die Endpunkte für das Überleben, der Erfolg des Organerhaltes wurde nicht explizit erfasst. Patienten im Docetaxel-Arm erhielten 75 mg/m$^2$ Docetaxel (T) als intravenöse Infusion am Tag 1, gefolgt von 100 mg/m$^2$ Cisplatin (P), das als 30-minütige bis 3-stündige intravenöse Infusion verabreicht wurde, gefolgt von einer kontinuierlichen intravenösen Infusion von 1000 mg/m$^2$ 5-Fluorouracil (F) von Tag 1 bis Tag 4. Die Behandlungszyklen wurden alle 3 Wochen über 3 Zyklen wiederholt. Alle Patienten, die kein Fortschreiten der Erkrankung aufwiesen, sollten eine Chemoradiotherapie (CRT) gemäß Protokoll (TPF/CRT) erhalten. Patienten im Vergleichsarm erhielten 100 mg/m$^2$ Cisplatin (P) als 30-minütige bis 3-stündige intravenöse Infusion am Tag 1, gefolgt von einer kontinuierlichen intravenösen Infusion von 1000 mg/m$^2$ 5-Fluorouracil (F) pro Tag von Tag 1 bis Tag 5. Die Behandlungszyklen wurden alle 3 Wochen über 3 Zyklen wiederholt. Alle Patienten, die kein Fortschreiten der Erkrankung aufwiesen, sollten eine CRT gemäß Protokoll (PF/CRT) erhalten. Patienten in beiden Behandlungsarmen sollten nach der Induktionschemotherapie, frühestens nach 3 Wochen und nicht später als 8 Wochen nach dem Start des letzten Zyklus (Tag 22 bis Tag 56 des letzten Zyklus), eine CRT für 7 Wochen erhalten. Während der Strahlentherapie wurde wöchentlich Carboplatin (AUC 1,5) als einstündige intravenöse Infusion bei maximal 7 Dosen gegeben. Die Bestrahlung wurde mittels einer Megavoltanlage mit einer einmal täglichen Fraktionierung (2 Gy pro Tag, 5 Tage pro Woche über 7 Wochen, bei einer Gesamtdosis von 70 – 72 Gy) durchgeführt. Operationen am Primärtumor und/oder am Hals konnten jederzeit im Anschluss an die CRT in Betracht gezogen werden. Alle Patienten im Docetaxel-haltigen Studienarm erhielten prophylaktisch Antibiotika. Der primäre Endpunkt für die klinische Wirksamkeit in dieser Studie, das Gesamtüberleben (OS), war für das Docetaxel-haltige Regime signifikant länger (log rank test, p = 0,0058) als für PF (medianes OS: 70,6 gegenüber 30,1 Monaten), verbunden mit einer Risikoreduktion für die Mortalität um 30% verglichen zu PF (Hazard Ratio (HR) = 0,70, 95% Konfidenzintervall (CI) = 0,54-0,90) mit einer insgesamt medianen Nachbeobachtungszeit von 41,9 Monaten. Der sekundäre Endpunkt, PFS, zeigte eine Risikoreduktion für die Progression oder den Todesfall um 29% und ein um 22 Monate verlängertes medianes PFS (35,5 Monate für TPF und 13,1 für PF). Dieses Ergebnis war ebenfalls statistisch signifikant mit einem HR von 0,71; 95% CI 0,56-0,90; log rank test p = 0,004. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt:

***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*** |
|---|---|---|
| Medianes Gesamtüberleben (Monate)<br>(95% CI) | 70,6<br>(49,0-NA) | 30,1<br>(20,9 – 51,5) |
| Hazard Ratio:<br>(95% CI)<br>*p-Wert | 0,70<br>(0,54 – 0,90)<br>0,0058 | |
| Medianes PFS (Monate)<br>(95% CI) | 35,5<br>(19,3-NA) | 13,1<br>(10,6 – 20,2) |
| Hazard Ratio<br>(95% CI)<br>**p-Wert | 0,71<br>(0,56 – 0,90)<br>0,004 | |
| Bestes Gesamtansprechen (CR + PR) auf Chemotherapie (%) (95% CI) | 71,8<br>(65,8 – 77,2) | 64,2<br>(57,9 – 70,2) |
| ***p-Wert | 0,070 | |
| Bestes Gesamtansprechen (CR + PR) auf Studienbehandlung [Chemotherapie +/- Chemoradiotherapie] (%) (95% CI) | 76,5<br>(70,8 – 81,5) | 71,5<br>(65,5 – 77,1) |
| ***p-Wert | 0,209 | |

Ein Hazard Ratio von weniger als 1 favorisiert Docetaxel + Cisplatin + Fluorouracil.

* Nicht-adjustierter log rank test

** Nicht-adjustierter log rank test, nicht adjustiert für multiple Vergleiche

*** Chi-Quadrat Test, nicht adjustiert für multiple Vergleiche

NA = nicht zutreffend

***Pädiatrische Patienten***

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat Docetaxel Winthrop von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergeb-

nissen 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 bezüglich Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

***Absorption***

Die Pharmakokinetik von Docetaxel wurde bei Krebspatienten nach Gabe von 20 – 115 mg/m$^2$ in Phase-I-Studien ermittelt. Das kinetische Profil von Docetaxel ist dosisunabhängig. Der Verlauf der Plasmaspiegel folgt einer dreiphasigen Kinetik mit folgenden Halbwertszeiten: $t_{½\alpha}$ = 4 Min., $t_{½\beta}$ =36 Min. und $t_{½\gamma}$ =11,1 Stunden.

***Verteilung***

Bei einer Gabe von 100 mg/m$^2$ 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/m$^2$ 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 $^{14}$C-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 ≥1,5fache der oberen Normalwerte, alkalische Phosphatase ≥ 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 karzinogene Potenzial von Docetaxel wurde nicht untersucht.

Docetaxel wirkt in vitro mutagen 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

Polysorbat 80
Ethanol
Citronensäure

### 6.2 Inkompatibilitäten

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

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

***Ungeöffnete Durchstechflasche***
2 Jahre.
***Nach dem Öffnen der Durchstechflasche***
Jede Durchstechflasche ist zur Einmalentnahme bestimmt und sollte sofort nach dem Öffnen verwendet werden. Für den Fall, dass sie nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.
***Nach dem Hinzufügen in den Infusionsbeutel***
Aus mikrobiologischer Sicht muss die Rekonstitution/Verdünnung unter kontrollierten und aseptischen Bedingungen stattfinden und das Arzneimittel sollte sofort verwendet werden. Für den Fall, dass es nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich
Nach dem Hinzufügen in den Infusionsbeutel, so wie empfohlen, ist die Docetaxel-Infusionslösung bei Lagerung unter 25°C 6 Stunden lang stabil. Sie sollte innerhalb von 6 Stunden (einschließlich der einstündigen intravenösen Infusion) verwendet werden.
Außerdem konnte die physikalische und chemische Stabilität der gebrauchsfertigen, wie empfohlen zubereiteten, Infusionslösung in PVC-freien Beuteln für bis zu 48 Stunden bei Lagerung zwischen 2 und 8°C gezeigt werden.
Die Docetaxel-Infusionslösung ist übersättigt und kann daher nach einiger Zeit auskristallisieren. Wenn Kristalle sichtbar werden, darf die Lösung nicht mehr verwendet werden und ist zu verwerfen.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

7-ml-Durchstechflasche aus Klarglas (Typ I) mit grünem Aluminiumsiegel und einem grünen Flip-off-Verschluss aus Kunststoff, enthält 1 ml Konzentrat.
Jede Faltschachtel enthält eine Durchstechflasche.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Bei der Zubereitung der Docetaxel-Winthrop-Lösungen sollten die beim Umgang mit Zytostatika erforderlichen Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden. Das Tragen von Schutzhandschuhen wird empfohlen.
Bei Kontaminationen der Haut mit Docetaxel-Winthrop-Konzentrat oder der Infusionslösung muss umgehend mit Seife und Wasser gründlich gereinigt werden. Bei Kontamination der Schleimhaut mit Docetaxel-Winthrop-Konzentrat oder der Infusionslösung muss sofort mit viel Wasser gespült werden.
***Zubereitung zur intravenösen Anwendung***
***Zubereitung der Infusionslösung***
Andere Arzneimittel, die Docetaxel enthalten und aus 2 Durchstechflaschen bestehen (Konzentrat und Lösungsmittel), dürfen NICHT zusammen mit diesem Arzneimittel (Docetaxel Winthrop 20 mg/1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, welches nur 1 Durchstechflasche enthält) verwendet werden.
Docetaxel Winthrop 20 mg/1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung erfordert ***keine*** vorherige Verdünnung mit einem Lösungsmittel und kann unmittelbar zur Infusionslösung hinzugefügt werden.
Jede Durchstechflasche ist zur Einmalentnahme bestimmt und sollte sofort verwendet werden.
Falls die Durchstechflaschen im Kühlschrank aufbewahrt wurden, sollte die erforderliche Anzahl der Packungen Docetaxel-Winthrop-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung vor der Anwendung für 5 Minuten bei unter 25°C stehen gelassen werden. Um die erforderliche Dosis für den Patienten zu erhalten, können mehrere Durchstechflaschen Docetaxel-Winthrop-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung nötig sein. Die erforderliche Menge von Docetaxel-Winthrop-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist aseptisch mit einer graduierten Spritze mit einer 21G Kanüle zu entnehmen.
Bei Docetaxel Winthrop 20 mg/1 ml beträgt die Konzentration von Docetaxel in der Durchstechflasche

20 mg/ml.
Das erforderliche Volumen von Docetaxel-Winthrop-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss einem 250 ml-Infusionsbeutel oder einer Infusionsflasche mit einer einzigen Injektion („one shot“) zugegeben werden, welche(r) eine 5-prozentige Glucoselösung oder eine isotonische Natriumchloridlösung zur Infusion enthält.
Falls eine größere Dosis als 190 mg Docetaxel benötigt wird, ist ein größeres Volumen an Infusionsmedium zu verwenden, so dass eine Konzentration von 0,74 mg/ml Docetaxel nicht überschritten wird.
Mischen Sie den Inhalt des Infusionsbeutels bzw. der Infusionsflasche per Hand durch Hin-und-her-Kippen.
Die Infusionslösung in dem Infusionsbeutel sollte innerhalb von 6 Stunden bei unter 25°C, einschließlich der einstündigen Infusion beim Patienten, verwendet werden.
Wie bei allen parenteral zu verabreichenden Produkten sollte die Docetaxel-Winthrop-Infusionslösung vor Gebrauch visuell überprüft werden. Lösungen, die einen Niederschlag enthalten, sollten verworfen werden.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

**7. Inhaber der Zulassung**

Aventis Pharma S.A.
20 avenue Raymond Aron
92165 Antony Cedex
Frankreich

**8. Zulassungsnummer**

EU/1/07/384/003

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung**

30. November 2009 / 20. April 2012

**10. Stand der Information**

April 2015

**Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.