

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TAXOTERE® 80 mg/4 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml des Konzentrates enthält 20 mg Docetaxel (als Trihydrat).

Eine Durchstechflasche mit 4 ml Konzentrat enthält 80 mg Docetaxel.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Durchstechflasche mit Konzentrat enthält 2 ml Ethanol (1,58 g).

Die 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

TAXOTERE 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).

TAXOTERE ist in Kombination mit Doxorubicin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt.

Die TAXOTERE-Monotherapie ist zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie angezeigt. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthracyclin oder Alkylantien enthalten haben.

TAXOTERE 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.

TAXOTERE 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

TAXOTERE ist zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom nach Versagen einer vorausgegangenen Chemotherapie angezeigt.

TAXOTERE ist in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt.

Prostatakarzinom

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

Adenokarzinom des Magens

TAXOTERE 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

TAXOTERE 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,**Art und Dauer 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/m² als 1-stündige Infusion nach der Gabe von Doxorubicin 50 mg/m² und Cyclophosphamid 500 mg/m² alle 3 Wochen über 6 Zyklen [TAC-Regime] (siehe hierzu auch „Dosisanpassungen unter der Behandlung“).

Zur Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Brustkrebs beträgt die empfohlene Dosis für die Docetaxel-Monotherapie 100 mg/m². Zur Therapie nicht vorbehandelter Patientinnen werden

75 mg/m² Docetaxel in Kombination mit Doxorubicin (50 mg/m²) gegeben.

In der Kombination mit Trastuzumab beträgt die empfohlene Dosierung von Docetaxel 100 mg/m² 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/m² alle drei Wochen, kombiniert mit zweimal täglich 1250 mg/m² 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/m² Docetaxel, gefolgt von 75 mg/m² Cisplatin über 30–60 Minuten. Für die Behandlung nach Versagen einer vorausgegangenen, platinhaltigen Chemotherapie wird die Gabe von 75 mg/m² als Monotherapie empfohlen.

Prostatakarzinom

Die empfohlene Dosierung von Docetaxel beträgt 75 mg/m². 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/m² als 1-stündige Infusion, gefolgt von Cisplatin 75 mg/m² als 1- bis 3-stündige Infusion (beide nur an Tag 1), gefolgt von 5-Fluorouracil 750 mg/m² 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 TAX323 und TAX324 erhielten prophylaktisch Antibiotika.

- Induktionstherapie, gefolgt von Strahlentherapie (TAX323)
Bei der Induktionstherapie eines inoperablen lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms im Kopf-Hals-Bereich

(SCCHN) beträgt die empfohlene Dosierung von Docetaxel 75 mg/m² als 1-stündige Infusion, gefolgt von Cisplatin 75 mg/m² über 1 Stunde am Tag 1, gefolgt von 5-Fluorouracil 750 mg/m² 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.

- Induktionstherapie, gefolgt von Chemoradiotherapie (TAX324)
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/m² als 1-stündige intravenöse Infusion am Tag 1, gefolgt von 100 mg/m² Cisplatin, das als 30-minütige bis 3-stündige Infusion verabreicht wird, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von 1000 mg/m² 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 des Arzneimittels.

Dosisanpassung unter der Behandlung

Allgemeines

Docetaxel sollte erst angewendet werden, wenn die Neutrophilenzahl mindestens ≥ 1500 Zellen/mm³ beträgt.

Bei Patienten, die während einer Docetaxel-Therapie entweder an einer Neutropenie mit Fieber litten, Neutrophilenzahlen von < 500 Zellen/mm³ 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/m² auf 75 mg/m² und/oder von 75 auf 60 mg/m² verringert werden. Zeigt der Patient bei 60 mg/m² 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/m² reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).

Bei Patientinnen, bei denen eine Stomatitis Grad 3 oder 4 auftritt, sollte die Dosis auf 60 mg/m² reduziert werden.

In Kombination mit Cisplatin

Bei Patienten, die zunächst 75 mg/m² Docetaxel in Kombination mit Cisplatin erhalten und deren tiefste Thrombozytenzahl im vorherigen Behandlungszyklus bei < 25000 Zellen/mm³ lag, bei Patienten, die an einer febrilen Neutropenie leiden, sowie bei Patienten mit ersten, nicht hämatologi-

schen Toxizitätserscheinungen sollte die Docetaxel-Dosis in den nachfolgenden Zyklen auf 65 mg/m² 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/m² 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/m² reduziert werden. Treten anschließend Episoden komplizierter Neutropenie auf, sollte die Dosis von Docetaxel von 60 auf 45 mg/m² reduziert werden. Im Falle einer Grad-4-Thrombozytopenie sollte die Dosis von Docetaxel von 75 auf 60 mg/m² reduziert werden. Patienten sollten nicht erneut mit weiteren Zyklen von Docetaxel behandelt werden, bis der Wert für die Neutrophilenzahl wieder bei > 1500 Zellen/mm³ liegt und die Blutplättchenzahl bei > 100.000 Zellen/mm³. 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 (siehe Tabelle 1).

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/m² 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/m² 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) $> 3,5$ fache 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) $> 1,5$ -fache der oberen Normalwerte und mit alkalischer Phosphatase $> 2,5$ fache 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 TAXOTERE 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 TAXOTERE bei pädiatrischen Patienten in den Indikationen Brustkrebs, nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom, Pros-

Tabelle 1

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

tatakarzinom, 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 sonstigen Bestandteile, die in Abschnitt 6.1 aufgelistet sind.

Patienten mit einer Neutrophilenzahl < 1500 Zellen/mm³.

Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (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 Docetaxelzyklus erhalten, wenn sich die Neutrophilenzahl auf mindestens 1500 Zellen/mm³ oder mehr erholt hat (siehe Abschnitt 4.2).

Beim Auftreten einer schweren Neutrozytopenie (< 500 Zellen/mm³ 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 geringe-

rer 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 Blutdruckabfall 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.

Patienten mit verminderter Leberfunktion

Unter der Behandlung mit Docetaxel als Monotherapie in einer Dosierung von 100 mg/m² 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/m² 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) $> 3,5$ -fache 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) $> 1,5$ -fache der oberen Normalwerte und mit alkalischer Phosphatase $> 2,5$ -fache 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.

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).

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 Abschnitt 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 myeloidischen 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, $\geq 10\%$ häufiger auf als bei jüngeren Patienten. Die Häufigkeit von Fieber, Diarrhö, Anorexie und peripheren Ödemen, die in Zusammenhang mit der Behandlung auftraten, war $\geq 10\%$ 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 $\geq 10\%$ 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 1,58 g (2 ml) pro Durchstechflasche, entsprechend 40 ml Bier oder 17 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, Terfenadin, Ketoconazol, Erythromycin und Troleandomycin, modifiziert werden kann. Daraus ergibt sich, dass bei einer gleichzeitigen Therapie mit diesen Arzneimitteln besondere Vorsicht geboten ist, da möglicherweise Wechselwirkungen auftreten können.

Docetaxel besitzt eine hohe Plasmaproteinbindungsrate ($> 95\%$). 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.

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.

Bei einer Kombination mit Ritonavir wurden klinische Fälle mit einer erhöhten Docetaxel-Toxizität berichtet. Der Mechanismus hinter dieser Interaktion ist eine Inhibition von CYP3A4, dem Hauptisoenzym, das beim Docetaxel-Stoffwechsel beteiligt ist und durch Ritonavir beeinflusst wird. Basierend auf einer Hochrechnung aus einer pharmakologischen Studie mit Ketoconazol bei 7 Patienten, ist eine 50%ige Reduktion der Docetaxel-Dosis zu berücksichtigen, wenn bei Patienten eine gleichzeitige Verabreichung eines starken CYP3A4-Inhibitors erforderlich ist, wie z. B. Azol-Antimykotika, Ritonavir und einige Makrolide (Clarithromycin, Telithromycin).

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 embryotoxisch 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.

Fertilität

Während der Therapie sollte eine zuverlässige Verhütungsmethode angewendet werden.

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/m² Docetaxel als Monotherapie erhielten, bzw. 121 Patienten, die 75 mg/m² 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 TAX316- 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 Nebenwirkungen, 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/mm³) 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, Enggefühl 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 äußern

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 Docetaxeldosis abhängig (siehe Abschnitt 4.4).

Siehe Tabelle 2 auf Seite 6.

Beschreibung bestimmter Nebenwirkungen bei Brustkrebs für TAXOTERE 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 TAXOTERE 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.

Siehe Tabellen 3–6 auf den Seiten 6–8.

Beschreibung bestimmter Nebenwirkungen bei Brustkrebs für TAXOTERE 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 beach-

Tabelle 2: Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen bei Brustkrebs für TAXOTERE 100 mg/m² 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 1,7%)	Infektionen mit G4-Neutropenie (G3/4: 4,6%)	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie (G4: 76,4%); Anämie (G3/4: 8,9%); Febrile Neutropenie	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%)		
Herzkrankungen		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 Knochenkrankungen	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%)	

Tabelle 3: Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen bei Brustkrebs für TAXOTERE 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%); Anämie (G3/4: 10,8%); 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%)
Herzkrankungen		Arrhythmie (keine schwere)
Gefäßerkrankungen		Hypotonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Übelkeit (G3/4: 3,3%); Stomatitis (G3/4: 1,7%); Erbrechen (G3/4: 0,8%); Diarrhö (G3/4: 1,7%)	Obstipation
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie; Hautreaktionen (G3/4: 0,8%)	Nagelveränderungen (schwer: 0,8%)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Myalgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie (schwer: 12,4%); Flüssigkeitsretention (schwer: 0,8%); Schmerz	
Untersuchungen		G3/4 Bilirubin-Anstieg (<2%)

Tabelle 4: Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen bei Brustkrebs für TAXOTERE 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%); Anämie (G3/4: 9,4%); Febrile Neutropenie; 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%)	
Herzkrankungen		Herzversagen; Arrhythmie (keine schwere)	
Gefäßkrankungen			Hypotonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Übelkeit (G3/4: 5%); Stomatitis (G3/4: 7,8%); Diarrhö (G3/4: 6,2%); Erbrechen (G3/4: 5%); Obstipation		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie; Nagelveränderungen (schwer: 0,4%); Hautreaktionen (keine schweren)		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		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%)

Tabelle 5: Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen bei Brustkrebs für TAXOTERE 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%)		
Herzkrankungen		Arrhythmie (G3/4: 0,7%)	Herzversagen
Gefäßkrankungen		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 Knochenkrankungen	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%)

Tabelle 6: Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen bei Brustkrebs für TAXOTERE 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 Ernährungsstörungen	Anorexie	
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	
Erkrankungen des Nervensystems	Parästhesie; Kopfschmerzen; Dysgeusie; Hypoästhesie	
Augenerkrankungen	erhöhte Tränensekretion; Konjunktivitis	
Herzkrankungen		Herzinsuffizienz bis hin zum Herzversagen
Gefäßkrankungen	Lymphödem	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Epistaxis; Pharyngo-Laryngeale Schmerzen; Nasopharyngitis; Dyspnoe; Husten; Rhinorrhö	
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Übelkeit; Diarrhö; Erbrechen; Obstipation; Stomatitis; Dyspepsie; Bauchschmerzen	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie; Erythema; Rash; Nagelveränderungen	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Myalgie; Arthralgie; Schmerzen in den Extremitäten; Knochenschmerzen; Rückenschmerzen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie; periphere Ödeme; Pyrexie; Müdigkeit; Schleimhautentzündung; Schmerzen; Influenza-ähnliche Erkrankung; Brustschmerzen; Schüttelfrost	Lethargie
Untersuchungen	Gewichtszunahme	

ten 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).

Herzkrankungen

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.

Siehe Tabellen 7–9 auf den Seiten 8 und 9.

Beschreibung bestimmter Nebenwirkungen für die adjuvante Therapie von TAXOTERE 75 mg/m² in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid bei Patientinnen mit nodal positivem (TAX316) 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 (TAX316) an.

Tabelle 7: Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen bei Brustkrebs für TAXOTERE 75 mg/m² in Kombination mit Capecitabin

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

Tabelle 8: Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen bei Brustkrebs für TAXOTERE 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%); Anämie (G3/4: 4,9%)	Thrombozytopenie (G3/4: 0,6%); Febrile Neutropenie
Erkrankungen des Immunsystems		Hypersensitivität (G3/4: 0,6%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie (G3/4: 0,6%)	
Erkrankungen des Nervensystems	Periphere sensorische Neuropathie (G3/4: 1,2%); Dysgeusie (G3/4: 0%)	Periphere motorische Neuropathie (G3/4: 0%)
Augenerkrankungen		erhöhte Tränensekretion (G3/4: 0,6%)
Herzkrankungen		Abnahme der linksventrikulären Funktion (G3/4: 0,3%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Epistaxis (G3/4: 0%); Dyspnoe (G3/4: 0,6%); Husten (G3/4: 0%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Übelkeit (G3/4: 2,4%); Diarrhö (G3/4: 1,2%); Stomatitis/Pharyngitis (G3/4: 0,9%); Erbrechen (G3/4: 1,2%)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie; Nagelveränderungen (keine schweren)	Hautschuppung/Rash (G3/4: 0,3%)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Arthralgie (G3/4: 0,3%); Myalgie (G3/4: 0,3%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit (G3/4: 3,9%); Flüssigkeitsretention (schwer: 0,6%)	

Tabelle 9: Beschreibung bestimmter Nebenwirkungen für die adjuvante Therapie mit TAXOTERE 75 mg/m² in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid bei Patientinnen mit nodal positivem (TAX316) 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%)	
Herzkrankungen		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 Gastrointestinaltraktes	Übelkeit (G3/4: 5,0%); Stomatitis (G3/4: 6,0%); Erbrechen (G3/4: 4,2%); Diarrhö (G3/4: 3,4%); Obstipation (G3/4: 0,5%)	Abdominalschmerzen (G3/4: 0,4%)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie (G3/4: <0,1%); Hautveränderung (G3/4: 0,6%); Nagelveränderungen (G3/4: 0,4%)		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Myalgie (G3/4: 0,7%); Arthralgie (G3/4: 0,2%)		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Amenorrhö (G3/4: NA)		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie (G3/4: 10,0%); Fieber (G3/4: NA); periphere Ödeme (G3/4: 0,2%)		
Untersuchungen		Gewichtszunahme (G3/4: 0%); Gewichtsabnahme (G3/4: 0,2%)	

Herzerkrankungen

In der TAX316-Studie wurde bei 26 Patientinnen in der TAC-Gruppe und bei 17 Patientinnen in der FAC-Gruppe eine Herzinsuffizienz festgestellt. Mit Ausnahme einer Patientin wurde bei allen Patientinnen in jeder Gruppe nach mehr als 30 Tagen Behandlungszeit eine Herzinsuffizienz (CHF) diagnostiziert. 2 Patientinnen im TAC-Behandlungsarm und 4 Patientinnen im FAC-Behandlungsarm starben aufgrund von Herzversagen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

In der Studie TAX316 dauerte in der Nachbeobachtungszeit nach dem Ende der Chemotherapie eine Alopezie bei 687 TAC-Patientinnen und bei 645 FAC-Patientinnen an. Am Ende der Nachbeobachtungszeit bestand eine anhaltende Alopezie bei 29 TAC-Patientinnen und 16 FAC-Patientinnen.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Während der Nachbeobachtungszeit der Studie TAX316 bestand eine Amenorrhö bei 121 von 202 Patientinnen, die schon am Ende der Chemotherapie eine Amenorrhö aufwiesen.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

In der Studie TAX316 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 Lymphödem bei 4 von den 5 Patientinnen mit Lymphödem am Ende der Chemotherapie an.

Akute Leukämie/Myelodysplastisches Syndrom

Nach zehnjähriger Nachbeobachtungszeit zu der Studie TAX316 wurde über 4 Fälle

Tabelle 10: 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)

von akuter Leukämie von den 744 Patientinnen der TAC-Gruppe und über 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 einer der 736 Patientinnen der FAC-Gruppe berichtet.

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 77 Monaten trat eine akute Leukämie bei 1 von 532 (0,2%) Patientinnen auf, die Docetaxel, Doxorubicin und Cyclophosphamid in der GEICAM-9805-Studie erhalten hatte. Es wurden keine Fälle bei Patientinnen berichtet, die Fluorouracil, Doxorubicin und Cyclophosphamid erhalten hatten. In beiden Behandlungsgruppen wurde keine Patientin mit myelodysplastischem Syndrom diagnostiziert.

Neutropenische Komplikationen

Die Tabelle 10 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.

Siehe Tabelle 11.

Beschreibung bestimmter Nebenwirkungen bei Adenokarzinomen des Magens für TAXOTERE 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).

Siehe Tabelle 12 auf den Seiten 11 und 12.

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.

Tabelle 11: Beschreibung bestimmter Nebenwirkungen bei Adenokarzinomen des Magens für TAXOTERE 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%)	

Tabelle 12: Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen bei Kopf-Hals-Karzinomen für TAXOTERE 75 mg/m² in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil

- Induktionstherapie, gefolgt von Strahlentherapie (TAX323)

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 Tränensekretion; Konjunktivitis	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		beeinträchtigt Hörvermögen	
Herzkrankungen		Myokardischämie (G3/4: 1,7%/)	Arrhythmie (G3/4: 0,6%/)
Gefäßerkrankungen		venöse Erkrankung (G3/4: 0,6%/)	
Erkrankungen des 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: 0,6%/); Abdominalschmerzen; Dyspepsie; Gastrointestinale Hämorrhagie (G3/4: 0,6%/)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie (G3/4: 10,9%/)	Rash/Juckreiz; trockene Haut; Hautschuppung (G3/4: 0,6%/)	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Myalgie (G3/4: 0,6%/)	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Lethargie (G3/4: 3,4%/); Pyrexie (G3/4: 0,6%/); Flüssigkeitsretention; Ödem		
Untersuchungen		Gewichtszunahme	

- Induktionstherapie, gefolgt von Chemoradiotherapie (TAX324)

MedDRA Organklassensystem	Sehr häufige Nebenwirkungen	Häufige Nebenwirkungen	Gelegentliche Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion (G3/4: 3,6%/)	Neutropenische Infektion	
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)		Tumorschmerzen (G3/4: 1,2%/)	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie (G3/4: 83,5%/); Anämie (G3/4: 12,4%/); Thrombozytopenie (G3/4: 4,0%/); Febrile Neutropenie		
Erkrankungen des Immunsystems			Hypersensitivität
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie (G3/4: 12,0%/)		
Erkrankungen des Nervensystems	Dysgeusie/Parosmie (G3/4: 0,4%/); Periphere sensorische Neuropathie (G3/4: 1,2%/)	Schwindel (G3/4: 2,0%/); Periphere motorische Neuropathie (G3/4: 0,4%/)	
Augenerkrankungen		erhöhte Tränensekretion	Konjunktivitis
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	beeinträchtigt Hörvermögen (G3/4: 1,2%/)		
Herzkrankungen		Arrhythmie (G3/4: 2,0%/)	Myokardischämie
Gefäßerkrankungen			venöse Erkrankung

Fortsetzung auf Seite 12

Fortsetzung Tabelle 12

MedDRA Organklassensystem	Sehr häufige Nebenwirkungen	Häufige Nebenwirkungen	Gelegentliche Nebenwirkungen
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Übelkeit (G3/4: 13,9%/o); Stomatitis (G3/4: 20,7%/o); Erbrechen (G3/4: 8,4%/o); Diarrhö (G3/4: 6,8%/o); Ösophagitis/Dysphagie/Odynophagie (G3/4: 12,0%/o); Obstipation (G3/4: 0,4%/o)	Dyspepsie (G3/4: 0,8%/o); Gastrointestinalschmerzen (G3/4: 1,2%/o); Gastrointestinale Hämorrhagie (G3/4: 0,4%/o)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie (G3/4: 4,0%/o); Rash/Juckreiz	trockene Haut; Hautabschuppung	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Myalgie (G3/4: 0,4%/o)	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Lethargie (G3/4: 4,0%/o); Pyrexie (G3/4: 3,6%/o); Flüssigkeitsretention (G3/4: 1,2%/o); Ödem (G3/4: 1,2%/o)		
Untersuchungen	Gewichtsabnahme		Gewichtszunahme

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 Augenränen berichtet.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinth

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

Herzkrankungen

In seltenen Fällen wurde über Myokardinfarkte berichtet.

Gefäßkrankungen

Über das Auftreten venöser Thromboembolien wurde selten berichtet.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Ein akutes Atemnotsyndrom und Fälle mit interstitieller Pneumonie und manchmal tödlicher Lungenfibrose 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 Neutropenie-induzierter 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 Lymphödemem 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 Lungenödem wurde nur selten berichtet.

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 Knochenmarksdepression, 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: L01CD 02.

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 Xenograftumoren.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

BrustkrebsTAXOTERE in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid: adjuvante TherapiePatientinnen mit operablem, nodal positivem Brustkrebs (TAX316)

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 $\geq 80\%$ 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/m² und Cyclophosphamid 500 mg/m² Docetaxel 75 mg/m² (TAC-Arm) oder Doxorubicin 50 mg/m², gefolgt von Fluorouracil 500 mg/m² und Cyclophosphamid 500 mg/m² (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

Tabelle 13

Patienten- gruppe	Zahl der Patienten- tinnen	Krankheitsfreies Überleben			Gesamtüberlebenszeit		
		Hazard Ratio*	95% CI	p =	Hazard Ratio*	95% CI	p =
Zahl der positiven Lymph- knoten							
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.

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:

Siehe Tabelle 13.

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/m² und Cyclophosphamid 500 mg/m² TAXOTERE 75 mg/m² (539 Patientinnen im TAC-Arm) oder Doxorubicin 50 mg/m², gefolgt von Fluorouracil 500 mg/m² und Cyclophosphamid 500 mg/m² (521 Patientinnen im FAC-Arm), als adjuvante Therapie für Patientinnen mit operablem, nodal negativem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko gemäß den St.-Gallen-Kriterien von 1998 (Tumorgöße > 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. TAXOTERE 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.

Die mediane Dauer der Nachbeobachtungszeit war 77 Monate. Für den TAC-Arm wurde 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); $p = 0,01$). Auch die Gesamtüberlebenszeit war 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.

Die mit TAC behandelte Patientinnengruppe wurde gemäß prospektiv definierten Hauptprognosefaktoren analysiert (siehe Tabellen 14 und 15 auf Seite 14).

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

TAXOTERE als Monotherapie

Es wurden zwei randomisierte Phase-III-Vergleichsstudien mit Docetaxel bei der empfohlenen Dosierung von 100 mg/m² 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 Doce-

Tabelle 14: 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
Tumorgroße			
≤ 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.

Tabelle 15: Exploratorische Subgruppen-Analysen des krankheitsfreien Überlebens bei Patientinnen, die den St.-Gallen-Kriterien zur Chemotherapie von 2009 entsprechen – (ITT-Gruppe) wurden durchgeführt und nachfolgend präsentiert

	TAC	FAC	Hazard Ratio (TAC/FAC)	
Subgruppe	(n = 539)	(n = 521)	(95% CI)	p-Wert
Erfüllen die relative Indikation für eine Chemotherapie ^a				
Nein	18/214 (8,4%)	26/227 (11,5%)	0,796 (0,434–1,459)	0,4593
Ja	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0,606 (0,42–0,877)	0,0072

TAC = Docetaxel, Doxorubicin und Cyclophosphamid.

FAC = 5-Fluorouracil, Doxorubicin und Cyclophosphamid.

CI = Konfidenzintervall; ER = Estrogenrezeptor.

PR = Progesteronrezeptor.

^a ER/PR negativ oder Grad 3 oder Tumorgroße > 5 cm.

taxel mit Doxorubicin (75 mg/m² alle 3 Wochen) verglichen. Docetaxel erhöhte die Responderate (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/m² alle 6 Wochen und 6 mg/m² alle 3 Wochen) verglichen. Docetaxel erhöhte die Responderate (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/m² als einstündige Infusion erhielten oder Paclitaxel 175 mg/m² 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 Gesamtansprechrates (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%).

TAXOTERE in Kombination mit Doxorubicin

Eine große randomisierte Phase-III-Studie mit 429 vorher unbehandelten Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs wurde mit Doxorubicin (50 mg/m²) in Kombination mit Docetaxel (75 mg/m²) (AT-Arm) gegen Doxorubicin (60 mg/m²) in Kombination mit Cyclophosphamid (600 mg/m²) (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-Responderate (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 Auswurfate (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.

TAXOTERE 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/m²) 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 Tabelle 16 zusammengefasst.

TAXOTERE 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 beinhaltet. In dieser Studie wurden 255 Patientinnen randomisiert einer Behandlung mit Docetaxel (75 mg/m² als einstündige intravenöse Infusion alle 3 Wochen) plus Capecitabin (1250 mg/m² zweimal täglich über 2 Wochen, gefolgt von einer einwöchigen Therapiepause) zugeteilt. 256 Patientinnen wurden randomisiert einer Behandlung mit Docetaxel allein (100 mg/m² 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

Tabelle 16

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

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.

Tabelle 17

	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.

die Gesamtüberlebensrate für Docetaxel in einer Dosierung von 75 mg/m² 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/m² im Vergleich zur supportiven Behandlung geringer. In der Gruppe der auswertbaren Patienten betrug die Responderate 6,8%, und der mediane Zeitraum bis zum Fortschreiten der Erkrankung war 26,1 Wochen.

TAXOTERE in Kombination mit platinhaltigen Agenzien bei nicht chemotherapeutisch vorbehandelten Patienten

In einer Phase-III-Studie wurden 1218 Patienten mit nicht rezektierbarem 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/m² Docetaxel (T) als einstündige Infusion, gefolgt von 75 mg/m² Cisplatin (Cis) über 30–60 Minuten (TCis), alle drei Wochen 75 mg/m² 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/m² Vinorelbin (V) über 6–10 Minuten, gefolgt von 100 mg/m² Cisplatin am Tag 1 (VCis).

In der Tabelle 17 sind die Überlebensrate, der mediane Zeitraum bis zum Fortschreiten der Erkrankung und die Responderate für zwei Studienarme aufgezeigt.

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/Prednisonolone 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/m² alle 3 Wochen über 10 Zyklen

- Docetaxel 30 mg/m² wöchentlich während der ersten 5 Wochen von 5 Zyklen à 6 Wochen
- Mitoxantron 12 mg/m² 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 Tabelle 18 zusammengefasst.

Vor dem Hintergrund der Tatsache, dass Docetaxel bei wöchentlicher Gabe ein etwas besseres Sicherheitsprofil 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/m² an Tag 1) in Kombination mit Cisplatin (C) (75 mg/m² an Tag 1) und 5-Fluorouracil (F) (750 mg/m² pro Tag über 5 Tage) oder mit Cisplatin (100 mg/m² an Tag 1) und 5-Fluorouracil (1000 mg/m² 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 Tabelle 19 zusammengefasst.

Subgruppenanalysen über Alter, Geschlecht und Rasse zeigten übereinstimmend güns-

Tabelle 18

Endpunkt	Docetaxel alle 3 Wochen	Docetaxel wöchentlich	Mitoxantron alle 3 Wochen
Zahl der Patienten	335	334	337
Mediane Überlebensdauer (Monate)	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.

Tabelle 19: Wirksamkeit von Docetaxel bei der Behandlung von Patienten mit Adenokarzinom des Magens

Endpunkt	TCF n = 221	CF n = 224
Mediane TTP (Monate) (95% CI)	5,6 (4,86–5,91)	3,7 (3,45–4,47)
Hazard Ratio (95% CI)	1,473 (1,189–1,825)	
*p-Wert	0,0004	
Mediane Überlebensdauer (Monate) (95% CI)	9,2 (8,38–10,58)	8,6 (7,16–9,46)
2-Jahres-Abschätzung (%)	18,4	8,8
Hazard Ratio (95% CI)	1,293 (1,041–1,606)	
*p-Wert	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.

tigere 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

- Induktionstherapie, gefolgt von Strahlentherapie (TAX323)

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/m² Docetaxel (T), gefolgt von 75 mg/m² Cisplatin (P), gefolgt von 750 mg/m² 5-Fluorouracil (F) pro Tag als kontinuierliche Infusion über 5 Tage. Dieses Behand-

lungsregime wurde alle 3 Wochen über 4 Zyklen gegeben, sofern mindestens ein geringfügiges Ansprechen ($\geq 25\%$ Reduktion der zweidimensional gemessenen Tumorgroße) 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/m² Cisplatin (P), gefolgt von 1000 mg/m² 5-Fluorouracil (F) pro Tag über 5 Tage. Dieses Behandlungsregime wurde alle 3 Wochen über 4 Zyklen gegeben, sofern mindestens ein geringfügiges Ansprechen ($\geq 25\%$ Reduktion der zweidimensional gemessenen Tumorgroße) 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 Tabelle 20 aufgeführt.

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.

Tabelle 20: 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) (95% CI)	11,4 (10,1–14,0)	8,3 (7,4–9,1)
Adjustierter Hazard Ratio (95% CI) *p-Wert	0,70 (0,55–0,89) 0,0042	
Mediane Überlebensdauer (Monate) (95% CI)	18,6 (15,7–24,0)	14,5 (11,6–18,7)
Hazard Ratio (95% CI) **p-Wert	0,72 (0,56–0,93) 0,0128	
Bestes Gesamtansprechen auf Chemotherapie (%) (95% CI) ***p-Wert	67,8 (60,4–74,6)	53,6 (46,0–61,0)
Bestes Gesamtansprechen auf Studienbehandlung [Chemotherapie ± Radiotherapie] (%) (95% CI) ***p-Wert	72,3 (65,1–78,8)	58,6 (51,0–65,8)
Mediane Ansprechzeit auf Chemotherapie ± Radiotherapie (Monate) (95% CI)	n = 128 15,7 (13,4–24,6)	n = 106 11,7 (10,2–17,4)
Hazard Ratio (95% CI) **p-Wert	0,72 (0,52–0,99) 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.

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.

• Induktionstherapie, gefolgt von Chemoradiotherapie (TAX324)

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 (TAX324) 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 Organerhalts wurde nicht explizit erfasst. Patienten im Docetaxel-Arm erhielten 75 mg/m² Docetaxel (T) als intravenöse Infusion am Tag 1, gefolgt von 100 mg/m² Cisplatin (P), das als 30-minütige bis 3-stündige

intravenöse Infusion verabreicht wurde, gefolgt von einer kontinuierlichen intravenösen Infusion von 1000 mg/m² 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/m² Cisplatin (P) als 30-minütige bis 3-stündige intravenöse Infusion am Tag 1, gefolgt von einer kontinuierlichen intravenösen Infusion von 1000 mg/m² 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 Induktionstherapie, 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 einstufige 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 Tabelle 21 aufgeführt.

Pädiatrische Patienten

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat TAXOTERE von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Gruppierungen in den Indikationen Brustkrebs, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom, Prostatakarzinom, Magenkarzinom, Kopf-Hals-Karzinome, ausgenommen Typ II und III des wenig differenzierten Nasopharyngealkarzinoms, freigestellt (siehe Abschnitt 4.2 bez. 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/m² in Phase-I-Studien ermittelt. Das kinetische Profil von Docetaxel ist dosisunabhängig. Der Verlauf der Plasmaspiegel folgt einer dreiphasigen Kinetik mit folgenden Halbwertszeiten: $t_{1/2\alpha} = 4$ min, $t_{1/2\beta} = 36$ min und $t_{1/2\gamma} = 11,1$ Stunden.

Verteilung

Bei einer Gabe von 100 mg/m² als einstündige i.v. Infusion beträgt der C_{max}-Wert 3,7 µg/ml und die AUC 4,6 µg/ml/h. Der anfänglich starke Abfall resultiert aus der Verteilung in periphere Bereiche, und die späte Phase kommt teilweise durch den relativ langsamen Rückfluss aus den peripheren Bereichen zustande. Die Gesamtkörperclearance beträgt 21 l/h/m² und das Verteilungsvolumen im Steady State 113 l. Die interindividuellen Schwankungen der Gesamtkörperclearance betragen ca. 50%. Docetaxel ist zu mehr als 95% an Plasmaproteine gebunden.

Elimination

Bei drei Krebspatienten wurde eine Studie mit ¹⁴C-markiertem Docetaxel durchgeführt. Docetaxel wurde nach Cytochrom-P450-vermittelter oxidativer Metabolisierung der Tertiärbutylester-Gruppe innerhalb von sieben Tagen sowohl im Urin als auch in Faeces ausgeschieden, wobei 6% der verabreichten Radioaktivität im Urin und 75% in Faeces festgestellt wurden. 80% der in

Tabelle 21: 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) (95% CI)	70,6 (49,0–NA)	30,1 (20,9–51,5)
Hazard Ratio: (95% CI) *p-Wert	0,70 (0,54–0,90) 0,0058	
Medianes PFS (Monate) (95% CI)	35,5 (19,3–NA)	13,1 (10,6–20,2)
Hazard Ratio: (95% CI) **p-Wert	0,71 (0,56–0,90) 0,004	
Bestes Gesamtansprechen (CR + PR) auf Chemotherapie (‰) (95% CI)	71,8 (65,8–77,2)	64,2 (57,9–70,2)
***p-Wert	0,070	
Bestes Gesamtansprechen (CR + PR) auf Studienbehandlung [Chemotherapie ± Chemoradiotherapie] (‰) (95% CI)	76,5 (70,8–81,5)	71,5 (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.

Faeces gefundenen Radioaktivität tritt in den ersten 48 Stunden in Form eines inaktiven Haupt- und dreier inaktiver Nebenmetaboliten und nur einer kleinen Menge unveränderter Substanz auf.

Besondere Patientengruppen

Alter und Geschlecht

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

Patienten mit verminderter Leberfunktion

Bei einer geringen Anzahl Patienten (n = 23) mit Laborwerten, die eine leichte bis moderate Leberfunktionsstörung vermuten lassen (ALT, AST $\geq 1,5$ fache der oberen Normalwerte, alkalische Phosphatase $\geq 2,5$ fache 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-Monohydrat

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
3 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 magenta Aluminiumsiegel und einem

magentaroten *Flip-off*-Verschluss aus Kunststoff, enthält 4 ml Konzentrat.

Jede Faltschachtel enthält eine Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Bei der Zubereitung der TAXOTERE-Lösungen sollten die beim Umgang mit Zytostatika erforderlichen Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden. Das Tragen von Schutzhandschuhen wird empfohlen.

Bei Kontaminationen der Haut mit TAXOTERE-Konzentrat oder der Infusionslösung muss umgehend mit Seife und Wasser gründlich gereinigt werden. Bei Kontamination der Schleimhaut mit TAXOTERE-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 (TAXOTERE 80 mg/4 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, welches nur 1 Durchstechflasche enthält) verwendet werden.

TAXOTERE 80 mg/4 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 TAXOTERE-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 TAXOTERE-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung nötig sein. Die erforderliche Menge von TAXOTERE-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist aseptisch mit einer graduierten Spritze mit einer 21-G-Kanüle zu entnehmen.

Bei TAXOTERE 80 mg/4 ml beträgt die Konzentration von Docetaxel in der Durchstechflasche 20 mg/ml.

Das erforderliche Volumen von TAXOTERE-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 Natriumchlorid-Lösung 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 TAXOTERE-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/1/95/002/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung:
27. November 1995

Datum der letzten Verlängerung:
27. November 2005

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2012

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

PACKUNGSGRÖSSEN

1 Durchstechflasche
1 Durchstechflasche (Klinikpackung)

Für weitere Informationen zu diesem Arzneimittel wenden Sie sich bitte an den örtlichen Vertreter des Zulassungsinhabers:

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main

Postanschrift:
Postfach 80 08 60
65908 Frankfurt am Main
Telefon: (01 80) 2 22 20 10*
Telefax: (01 80) 2 22 20 11*
E-Mail: medinfo.de@sanofi.com

*0,06 €/Anruf (dt. Festnetz); max. 0,42 €/min (Mobilfunk).