

**ANHANG I**

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Docetaxel Teva Pharma 20 mg Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Durchstechflasche zur Einmalentnahme von Docetaxel Teva Pharma Konzentrat enthält 20 mg Docetaxel (wasserfrei). 1 ml Konzentrat enthält 27,73 mg Docetaxel.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Durchstechflasche mit Konzentrat enthält 25,1 Gew.-% wasserfreies Ethanol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung.  
Das Konzentrat ist eine klare, viskose, gelbe bis braun-gelbe Lösung.  
Das Lösungsmittel ist eine farblose Lösung.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

#### Brustkrebs

Die Docetaxel Teva Pharma Monotherapie ist zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie angezeigt. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthracyclin oder Alkylanzien enthalten haben.

#### Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

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

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

#### Prostatakarzinom

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

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

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

#### Empfohlene Dosierung

Soweit nicht kontraindiziert, kann zur Behandlung von Brustkrebs und nicht-kleinzelligem

Bronchialkarzinom 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

Zur Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Brustkrebs beträgt die empfohlene Dosis für die Docetaxel-Monotherapie 100 mg/m<sup>2</sup>.

#### Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

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

#### Prostatakarzinom

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

#### Dosisanpassung unter der Behandlung

##### Allgemeines

Docetaxel sollte erst angewendet werden, wenn die Neutrophilenzahl mindestens  $\geq 1500$  Zellen/mm<sup>3</sup> beträgt.

Bei Patienten, die während einer Docetaxel-Therapie entweder an einer Neutropenie mit Fieber litten, Neutrophilenzahlen von  $< 500$  Zellen/mm<sup>3</sup> länger als eine Woche aufwiesen, an schweren oder kumulativen Hautveränderungen oder an einer schweren peripheren Neuropathie litten, sollte die Dosierung von Docetaxel von 100 mg/m<sup>2</sup> auf 75 mg/m<sup>2</sup> und/oder von 75 mg/m<sup>2</sup> auf 60 mg/m<sup>2</sup> verringert werden. Zeigt der Patient bei 60 mg/m<sup>2</sup> weiterhin die beschriebenen Symptome, muss die Behandlung abgebrochen werden.

##### In Kombination mit Cisplatin

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

#### Besondere Patientengruppen

##### Patienten mit verminderter Leberfunktion

Aufgrund von pharmakokinetischen Daten mit Docetaxel als Monotherapie in einer Dosierung von 100 mg/m<sup>2</sup> beträgt die empfohlene Dosis bei Patienten, deren Transaminasen (ALT und/oder AST) auf mehr als das 1,5fache der oberen Normalwerte und alkalische Phosphatase auf mehr als das 2,5fache der oberen Normalwerte erhöht sind, 75 mg/m<sup>2</sup> Docetaxel (siehe Abschnitt 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.

### Pädiatrische Patienten

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

Es gibt keine relevanten Anwendungsmöglichkeiten von Docetaxel Teva Pharma bei pädiatrischen Patienten in den Indikationen Brustkrebs, nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom und Prostatakarzinom.

### Ältere Patienten

Anhand der in einem großen Kollektiv bestimmten pharmakokinetischen Daten ergeben sich keine speziellen Anweisungen für die Behandlung von älteren Patienten.

## **4.3 Gegenanzeigen**

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

Docetaxel darf nicht angewandt werden bei Patienten mit einer Neutrophilenzahl  $< 1500$  Zellen/mm<sup>3</sup>.

Docetaxel darf bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht angewandt werden, da keine entsprechenden Untersuchungsergebnisse vorliegen (siehe Abschnitt 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/mm<sup>3</sup> oder mehr erholt hat (siehe Abschnitt 4.2).

Beim Auftreten einer schweren Neutrozytopenie ( $< 50$  Zellen/mm<sup>3</sup> über 7 Tage oder länger) während eines Docetaxel-Behandlungszyklus wird für die anschließenden Therapiezyklen eine Dosisreduktion oder die Anwendung geeigneter symptomatischer Maßnahmen empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten, die mit Docetaxel in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (TCF) behandelt wurden, traten febrile Neutropenie und neutropenische Infektionen mit geringerer Häufigkeit auf, wenn diese Patienten eine prophylaktische Gabe von G-CSF erhielten. Die mit TCF behandelten Patienten sollten prophylaktisch G-CSF erhalten, um die Risiken einer schwerwiegenden Neutropenie (febrile Neutropenie, verlängerte Neutropenie oder neutropenische Infektion) herabzusetzen. Patienten, die TCF erhalten, sollten engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Bei Patienten, die mit Docetaxel in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid (TAC) behandelt werden, traten febrile Neutropenien und/oder neutropenische Infektionen in geringerem Ausmaß auf, wenn die Patienten eine primäre G-CSF-Prophylaxe erhalten hatten. Eine primäre G-CSF-Prophylaxe sollte bei Patientinnen in Betracht gezogen werden, die TAC als adjuvante Therapie bei

Brustkrebs erhalten, um das Risiko von komplizierten Neutropenien (febrile Neutropenie, verlängerte Neutropenie oder neutropenische Infektion) zu vermindern. Patienten, die TAC erhalten, sollten engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

### Überempfindlichkeitsreaktionen

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

### Erkrankungen der Atemwege

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

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

### Patienten mit verminderter Leberfunktion

Unter der Behandlung mit Docetaxel als Monotherapie in einer Dosierung von  $100 \text{ mg/m}^2$  besteht bei Patienten, deren Transaminasen (ALT und/oder AST) auf mehr als das 1,5fache der oberen Normalwerte und alkalische Phosphatase auf mehr als das 2,5fache des oberen Normalwertes erhöht sind, ein erhöhtes Risiko, schwere Nebenwirkungen wie Tod durch Toxizität einschließlich Sepsis und gastrointestinale 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  $75 \text{ mg/m}^2$  Docetaxel empfohlen; zudem sollten vor jedem Behandlungszyklus Leberfunktionstests durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten, deren Serumbilirubin größer als der obere Normalwert ist und/oder deren Transaminasenwerte (ALT und AST)  $> 3,5$ 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) > 1,5fache der oberen Normalwerte und mit alkalischer Phosphatase > 2,5fache der oberen Normalwerte und Bilirubinwerten größer als die oberen Normalwerte aus. Bei diesen Patienten kann keine Dosisreduktion empfohlen werden; Docetaxel sollte nicht angewandt werden, außer bei strenger Indikationsstellung.

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

#### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

#### Nervensystem

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

#### Kardiotoxizität

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

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

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

#### Augenerkrankungen

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

#### Sonstiges

Sowohl Männer als auch Frauen müssen während der Behandlung kontrazeptive Maßnahmen treffen, Männer mindestens bis 6 Monate nach Beendigung der Therapie (siehe Abschnitt 4.6).

#### 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 myeloischen Leukämie eine hämatologische Nachbeobachtung.

#### Patientinnen mit mehr als 4 positiven Lymphknoten

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

#### Ältere Patienten

Für Patientinnen, die älter als 70 Jahre alt sind, liegen begrenzte Daten für die Behandlung von 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 TCE behandelt werden, sollten engmaschig überwacht 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 Haupt-Isoenzym, 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 embryo- und fetotoxisch wirkt und bei Ratten die Fruchtbarkeit vermindert. Wie andere zytotoxische Arzneimittel könnte auch Docetaxel bei Schwangeren zu Schäden am Fötus führen. Daher darf Docetaxel während der Schwangerschaft nicht angewandt werden, es sei denn, es ist eindeutig indiziert.

Frauen im gebärfähigen Alter, die Docetaxel erhalten, sollen dahingehend belehrt werden, dass sie nicht schwanger werden dürfen und dass der behandelnde Arzt umgehend zu informieren ist, sollte dies dennoch eintreten.

##### Stillzeit

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

##### Kontrazeption bei Männer und Frauen

Während der Therapie sollte eine zuverlässige Verhütungsmethode angewendet werden.

##### Fertilität

Präklinische Studien zeigen, 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 Beendigung 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 des Sicherheitsprofils für alle Indikationen

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

- 1312 Patienten, die 100 mg/m<sup>2</sup> Docetaxel als Monotherapie erhielten bzw. 121 Patienten, die 75 mg/m<sup>2</sup> Docetaxel als Monotherapie erhielten.
- 258 Patientinnen, die Docetaxel in Kombination mit Doxorubicin erhielten.
- 406 Patienten, die Docetaxel in Kombination mit Cisplatin erhielten.
- 92 Patientinnen, die Docetaxel in Kombination mit Trastuzumab erhielten.
- 255 Patientinnen, die Docetaxel in Kombination mit Capecitabin erhielten.
- 332 Patienten, die Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon erhielten (nur die klinisch relevanten Nebenwirkungen, die mit der Behandlung in Zusammenhang stehen, sind angegeben).
- 1276 Patientinnen (744 und 532 in der TAX-316- und der GEICAM-9805-Studie), die Docetaxel in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid erhielten (klinisch wichtige Nebenwirkungen, die mit der Behandlung in Zusammenhang stehen, werden genannt).
- 300 Patienten mit Adenokarzinom des Magens (221 Patienten in Phase III und 79 Patienten in Phase II), die Docetaxel in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil erhielten (klinisch wichtige 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 der 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 ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  bis  $1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $1/1.000$ ); 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 (reversibel und nicht kumulativ, wobei die Tiefstwerte der Neutrophilenzahlen im Median an Tag 7 erreicht wurden und die mediane Dauer einer schweren Neutropenie ( $< 500$  Zellen/mm<sup>3</sup>) 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  $\geq 10\%$  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 ( $\geq 5\%$ ), mit der Behandlung im Zusammenhang stehenden Nebenwirkungen, die aus einer Phase-III-Studie bei Brustkrebspatientinnen nach fehlgeschlagener Anthracyclin-Therapie berichtet wurden, angegeben (vergleiche die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Capecitabin).

Die folgenden Nebenwirkungen werden unter Docetaxel häufig beobachtet:

### Erkrankungen des Immunsystems

Überempfindlichkeitsreaktionen traten im Allgemeinen wenige Minuten nach Beginn der Docetaxel-Infusion auf und waren gewöhnlich mild bis mäßig stark. Die am häufigsten berichteten Symptome waren Flush, Ausschlag mit oder ohne Juckreiz, Engegefühl in der Brust, Rückenschmerzen, Atemnot

und Fieber oder Schüttelfrost. Schwere Reaktionen waren durch Hypotonie und/oder Bronchospasmen oder generalisierten Hautausschlag/Erythem gekennzeichnet (siehe Abschnitt 4.4).

#### Erkrankungen des Nervensystems

Die Entstehung schwerer, peripherer neurotoxischer Nebenwirkungen erfordert eine Dosisreduktion (siehe Abschnitt 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 Abschnitt 4.2 und 4.4). Schwere Nagelveränderungen gehen mit Hypo- oder Hyperpigmentierung und manchmal mit Schmerzen und Nagelablösungen einher.

#### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Reaktionen an der Einstichstelle waren in der Regel schwach ausgeprägt und äußerten sich in Hyperpigmentierungen, Entzündungen, Hautrötungen oder Hauttrockenheit, Phlebitis oder Extravasaten und Venenschwellungen.

Es wurde über Flüssigkeitsretention, einschließlich Nebenwirkungen wie periphere Ödeme und weniger häufig Pleuraergüsse, Perikardergüsse, Ascites und Gewichtszunahme berichtet. Die peripheren Ödeme zeigen sich normalerweise zuerst in den unteren Extremitäten und können sich generalisiert ausbreiten und zu einer Gewichtszunahme von 3 kg oder mehr führen. Die Flüssigkeitsretention ist bezüglich Häufigkeit und Schwere von der kumulativ verabreichten Docetaxeldosis abhängig (siehe Abschnitt 4.4).

#### Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen bei Brustkrebs für Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> Monotherapie

<b>MedDRA Organklassensystem</b>	<b>Sehr häufige Nebenwirkungen</b>	<b>Häufige Nebenwirkungen</b>	<b>Gelegentliche Nebenwirkungen</b>
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%)		
Herzerkrankungen		Arrhythmie (G3/4: 0,7%)	Herzversagen
Gefäßerkrankungen		Hypotonie; Hypertonie; Hämorrhagie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe (schwer: 2,7%)		
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Stomatitis (G3/4: 5,3%); Diarrhö (G3/4: 4%); Übelkeit (G3/4: 4%); Erbrechen (G3/4: 3%)	Obstipation (schwer: 0,2%); Bauchschmerzen (schwer: 1%); gastrointestinale Hämorrhagie (schwer: 0,3%)	Ösophagitis (schwer: 0,4%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie; Hautreaktionen (G3/4: 5,9%); Nagelveränderungen (schwer: 2,6%)		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und 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%)	

#### Beschreibung bestimmter Nebenwirkungen von Docetaxel bei Brustkrebs 100 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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*

Die mediane kumulative Dosis, die zum Abbruch der Behandlung führte, betrug mehr als 1000 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>) im Vergleich zu Patienten ohne Prämedikation (kumulative Dosis im Median: 489,7 mg/m<sup>2</sup>) verzögert. Bei einigen Patienten wurde sie jedoch bereits in den ersten Therapiezyklen beobachtet.

Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen bei Brustkrebs für Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> Monotherapie

<b>MedDRA Organklassensystem</b>	<b>Sehr häufige Nebenwirkungen</b>	<b>Häufige Nebenwirkungen</b>
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%)
Herzerkrankungen		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 Knochenerkrankungen		Myalgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie (schwer: 12,4%); Flüssigkeitsretention (schwer: 0,8%); Schmerz	
Untersuchungen		G3/4 Bilirubin-Anstieg (< 2%)

Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen bei Brustkrebs für Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> in Kombination mit Doxorubicin

<b>MedDRA Organklassensystem</b>	<b>Sehr häufige Nebenwirkungen</b>	<b>Häufige Nebenwirkungen</b>	<b>Gelegentliche Nebenwirkungen</b>
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%)	
Herzerkrankungen		Herzversagen; Arrhythmie (keine schwere)	
Gefäßerkrankungen			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 schwere)		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Myalgie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie (schwer: 8,1%); Flüssigkeitsretention (schwer: 1,2%); Schmerz	Reaktionen an der Einstichstelle	
Untersuchungen		G3/4 Bilirubin-Anstieg ( $< 2,5\%$ ); G3/4 Anstieg der alkalischen Phosphatase ( $< 2,5\%$ )	G3/4 AST-Anstieg ( $< 1\%$ ); G3/4 ALT-Anstieg ( $< 1\%$ )

Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen bei Brustkrebs für Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> in Kombination mit Cisplatin

<b>MedDRA Organklassensystem</b>	<b>Sehr häufige Nebenwirkungen</b>	<b>Häufige Nebenwirkungen</b>	<b>Gelegentliche Nebenwirkungen</b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion (G3/4: 5,7%)		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie (G4: 51,5%); Anämie (G3/4: 6,9%); Thrombozytopenie (G4: 0,5%)	Febrile Neutropenie	
Erkrankungen des Immunsystems	Hypersensitivität (G3/4: 2,5%)		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie		
Erkrankungen des Nervensystems	periphere sensorische Neuropathie (G3: 3,7%); periphere motorische Neuropathie (G3/4: 2%)		
Herzerkrankungen		Arrhythmie (G3/4: 0,7%)	Herzversagen
Gefäßerkrankungen		Hypotonie (G3/4: 0,7%)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Übelkeit (G3/4: 9,6%); Erbrechen (G3/4: 7,6%); Diarrhö (G3/4: 6,4%); Stomatitis (G3/4: 2%)	Obstipation	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie; Nagelveränderungen (schwer: 0,7%); Hautreaktionen (G3/4: 0,2%)		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und 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%)

Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen bei Brustkrebs für Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> 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	
Herzerkrankungen		Herzinsuffizienz
Gefäßerkrankungen	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	

Beschreibung bestimmter Nebenwirkungen bei Brustkrebs für Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> in Kombination mit Trastuzumab

*Herzerkrankungen*

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

### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr häufig: Die hämatologische Toxizität war erhöht bei Patientinnen, die Trastuzumab und Docetaxel erhielten, im Vergleich zu Patientinnen, die nur Docetaxel erhielten (32% Grad-3/4-Neutropenie gegenüber 22% nach NCI-CTC-Kriterien). Bitte beachten Sie, dass dieser Wert wahrscheinlich zu niedrig geschätzt ist, da Docetaxel allein bei einer Dosis von 100 mg/m<sup>2</sup> 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).

### Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen bei Brustkrebs für Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> 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%)

Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen bei Brustkrebs für Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> in Kombination mit Prednison oder Prednisolon

<b>MedDRA Organklassensystem</b>	<b>Sehr häufige Nebenwirkungen</b>	<b>Häufige Nebenwirkungen</b>
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%)
Herzerkrankungen		linksventrikuläre Funktionsstörung (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 Knochenerkrankungen		Arthralgie (G3/4: 0,3%); Myalgie (G3/4: 0,3%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit (G3/4: 3,9%); Flüssigkeitsretention (schwer: 0,6%)	

Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen für die adjuvante Therapie mit Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid bei Patientinnen mit nodal positivem (TAX 316) und nodal negativem (GEICAM 9805) Brustkrebs – gepoolte Daten

<b>MedDRA Organklassensystem</b>	<b>Sehr häufige Nebenwirkungen</b>	<b>Häufige Nebenwirkungen</b>	<b>Gelegentliche Nebenwirkungen</b>
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		

MedDRA Organklassensystem	Sehr häufige Nebenwirkungen	Häufige Nebenwirkungen	Gelegentliche Nebenwirkungen
	(G3/4: 1,6%); febrile Neutropenie (G3/4: NA)		
Erkrankungen des Immunsystems		Hypersensitivität (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%); Hauttoxizität (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%); periphere Ödeme (G3/4: 0,2%)		
Untersuchungen		Gewichtszunahme (G3/4: 0%); Gewichtsabnahme (G3/4: 0,2%)	

Beschreibung bestimmter Nebenwirkungen für die adjuvante Therapie mit Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid bei Patientinnen mit nodal positivem (TAX 316) und nodal negativem (GEICAM 9805) Brustkrebs

*Erkrankungen des Nervensystems*

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

*Herzerkrankungen*

In der TAX 316 Studie wurde bei 26 (3,5%) Patientinnen in der TAC-Gruppe und bei 17 (2,3%) Patientinnen in der FAC-Gruppe eine Herzinsuffizienz festgestellt. Mit Ausnahme einer Patientin wurde bei allen Patientinnen in jeder Gruppe nach mehr als 30 Tagen Behandlungszeitraum eine Herzinsuffizienz 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 TAX 316 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 (4,2%) der TAC-Patientinnen und 16 (2,4%) der FAC-Patientinnen.

*Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse*

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

*Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*

In der Studie TAX 316 wurden fortbestehende periphere Ödeme bei 19 von 112 Patientinnen mit peripheren Ödemen in der TAC-Gruppe und bei 4 von 23 Patientinnen in der FAC-Gruppe berichtet. Bei der GEICAM-9805-Studie hingegen dauerten Lymphödeme bei 4 von den 5 Patientinnen mit Lymphödem am Ende der Chemotherapie an.

*Akute Leukämie/Myelodysplastisches Syndrom*

Nach zehnjähriger Nachbeobachtungszeit der Studie TAX 316 wurde über 4 Fälle 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 nachfolgende Tabelle zeigt, dass die Inzidenz für das Auftreten von Neutropenien Grad 4, febrilen Neutropenien und neutropenischen Infektionen bei Patientinnen vermindert wurde, die eine primäre G-CSF-Prophylaxe erhielten, nachdem diese im TAC-Behandlungsarm der GEICAM-Studie vorgeschrieben wurde.

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

	<b>Ohne primäre G-CSFProphylaxe (n = 111) n (%)</b>	<b>Mit primärer G-CSFProphylaxe (n = 421) n (%)</b>

Neutropenie (Grad 4)	104 (93,7)	135 (32,1)
Febrile Neutropenie	28 (25,2)	23 (5,5)
Neutropenische Infektion	14 (12,6)	21 (5,0)
Neutropenische Infektion (Grad 3-4)	2 (1,8)	5 (1,2)

Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen bei Adenokarzinomen des Magens für Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> 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%)
Herzkrankungen		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%); gastrointestinale Schmerzen (G3/4: 1,0%); Ösophagitis/Dysphagie/Odynophagie (G3/4: 0,7%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie (G3/4: 4,0%)	Rash/Juckreiz (G3/4: 0,7%); Nagelveränderungen (G3/4: 0,7%); Hautschuppung (G3/4: 0%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Lethargie (G3/4: 19,0%); Fieber (G3/4: 2,3%); Flüssigkeitsretention (schwer/lebensbedrohlich: 1%)	

Beschreibung bestimmter Nebenwirkungen bei Adenokarzinomen des Magens für Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil

*Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*

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

Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen bei Kopf-Hals-Karzinomen für Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil

- Induktionschemotherapie gefolgt von Strahlentherapie (TAX 323)

<b>MedDRA Organklassensystem</b>	<b>Sehr häufige Nebenwirkungen</b>	<b>Häufige Nebenwirkungen</b>	<b>Gelegentliche Nebenwirkungen</b>
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%)	

<b>MedDRA Organklassensystem</b>	<b>Sehr häufige Nebenwirkungen</b>	<b>Häufige Nebenwirkungen</b>	<b>Gelegentliche Nebenwirkungen</b>
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verbreichungsort	Lethargie (G3/4: 3,4%); Pyrexie (G3/4: 0,6%); Flüssigkeitsretention; Ödem		
Untersuchungen		Gewichtszunahme	

- Induktionschemotherapie gefolgt von Chemoradiotherapie (TAX 324)

<b>MedDRA Organklassensystem</b>	<b>Sehr häufige Nebenwirkungen</b>	<b>Häufige Nebenwirkungen</b>	<b>Gelegentliche Nebenwirkungen</b>
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%)		
Herzerkrankungen		Arrhythmie (G3/4: 2,0%)	Myokardischämie
Gefäßerkrankungen			Venöse Erkrankung
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Übelkeit (G3/4: 13,9%); Stomatitis (G3/4: 20,7%); Erbrechen (G3/4: 8,4%); Diarrhö (G3/4: 6,8%); Ösophagitis/Dysphagie/ Odynophagie (G3/4: 12,0%); Obstipation (G3/4:	Dyspepsie (G3/4: 0,8%); Gastrointestinalschmerzen (G3/4: 1,2%); gastrointestinale Hämorrhagie (G3/4: 0,4%)	

MedDRA Organklassensystem	Sehr häufige Nebenwirkungen	Häufige Nebenwirkungen	Gelegentliche Nebenwirkungen
	0,4%)		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie (G3/4: 4,0%); Rash/Juckreiz	trockene Haut; Hautabschuppung	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Myalgie (G3/4: 0,4%)	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Lethargie (G3/4: 4,0%); Pyrexie (G3/4: 3,6%); Flüssigkeitsretention (G3/4: 1,2%); Ödem (G3/4: 1,2%)		
Untersuchungen	Gewichtsabnahme		Gewichtszunahme

#### Post-Marketing Experience

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

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

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

Knochenmarksdepression 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 Tränenkanal-Verschluss mit übermäßigem Augentränen berichtet. Fälle von zystoiden Maculaödemen (CMO) sind bei Patienten berichtet worden, die mit Docetaxel behandelt wurden.

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

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

##### *Herzkrankungen*

In seltenen Fällen wurde über Myokardinfarkte berichtet.

##### *Gefäßerkrankungen*

Über das Auftreten venöser Thromboembolien wurde selten berichtet.

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

Ein akutes Atemnotsyndrom und Fälle interstitieller Pneumonie/Pneumonitis, interstitieller Lungenerkrankung, Lungenfibrose und respiratorischer Insuffizienz bis hin zum Lungenversagen, manchmal tödlich verlaufend, wurden selten beobachtet. Seltene Fälle von Strahlenpneumonitis wurden berichtet bei Patienten, die gleichzeitig eine Radiotherapie erhielten.

#### *Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes*

In seltenen Fällen wurde über Dehydratation als Folge gastrointestinaler Störungen, gastrointestinaler Perforationen, ischämischer Kolitis, Kolitis und 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 blasenförmigen 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 Lungenödemem wurde nur selten berichtet.

#### *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*

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

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

## **4.9 Überdosierung**

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

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Taxane, ATC-Code: 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 Mastumoren und menschlichen Xenograftumoren.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

#### Brustkrebs

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

Bei Patientinnen, bei denen eine Therapie mit Alkylanzien versagte, wurde Docetaxel mit Doxorubicin (75 mg/m<sup>2</sup> 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 dekompensierter Herzinsuffizienz mit tödlichem Ausgang).

Bei Patientinnen, bei denen eine Therapie mit Anthracyclinen versagte, wurde Docetaxel mit einer Kombination von Mitomycin C und Vinblastin (12 mg/m<sup>2</sup> alle 6 Wochen und 6 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> als einstündige Infusion erhielten oder Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> als 3-stündige Infusion. Beide Regimes 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 Gesamtansprechraten (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%).

### Nicht-kleinzelliger Lungenkrebs

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

In einer Phase-III-Studie an vorbehandelten Patienten war die Zeit bis zur Progression (12,3 Wochen gegenüber 7 Wochen) und die Gesamtüberlebensrate für Docetaxel in einer Dosierung von 75 mg/m<sup>2</sup> im Vergleich zur supportiven Behandlung signifikant verlängert. Auch die 1-Jahresüberlebensrate 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 Medikamenten ( $p = 0,06$ ) und Strahlentherapie ( $p < 0,01$ ) war bei Patienten mit Docetaxel-Therapie in einer Dosierung von 75 mg/m<sup>2</sup> 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 26,1 Wochen.

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

In einer Phase-III-Studie wurden 1218 Patienten mit nicht-resezierbarem NSCLC im Stadium IIIB oder IV und einem Karnofsky-Index von 70% oder größer, die vorher keine Chemotherapie erhalten hatten, randomisiert; sie erhielten entweder alle drei Wochen 75 mg/m<sup>2</sup> Docetaxel (T) als einstündige Infusion, gefolgt von 75 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin (Cis) über 30-60 Minuten (TCis), alle 3 Wochen 75 mg/m<sup>2</sup> Docetaxel als einstündige Infusion in Kombination mit Carboplatin (Cb) (AUC 6 mg/ml·min) über 30-60 Minuten, oder am Tag 1, 8, 15, 22 eines 4-wöchentlichen Zyklus 25 mg/m<sup>2</sup> Vinorelbin (V) über 6-10 Minuten, gefolgt von 100 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin am Tag 1 (VCis).

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

	<b>TCis n = 408</b>	<b>VCis n = 404</b>	<b>Statistische Auswertung</b>
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]
Gesamtansprechraten (%):	31,6	24,5	Differenz: 7,1% [95% CI: 0,7; 13,5]

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

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

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

### Prostatakarzinom

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

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

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

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

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

<b>Endpunkt</b>	<b>Docetaxel alle 3 Wochen</b>	<b>Docetaxel wöchentlich</b>	<b>Mitoxantron alle 3 Wochen</b>
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 <sup>†*</sup>	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: Prostata spezifisches Antigen

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.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Absorption

Die Pharmakokinetik von Docetaxel wurde bei Krebspatienten nach Gabe von 20-115 mg/m<sup>2</sup> in Phase-I-Studien ermittelt. Das kinetische Profil von Docetaxel ist dosisunabhängig. Der Verlauf der Plasmaspiegel folgt einer dreiphasigen Kinetik mit Halbwertszeiten von  $\alpha$ ,  $\beta$  und  $\gamma$  jeweils von 4 Minuten, 36 Minuten und 11,1 Stunden.

### Verteilung

Bei einer Gabe von 100 mg/m<sup>2</sup> als einstündige i.v.-Infusion beträgt der Wert der maximalen Konzentration 3,7 µg/ml und die AUC 4,6 µg/ml/h. Der anfänglich starke Abfall resultiert aus der Verteilung in periphere Bereiche, und die späte Phase kommt teilweise durch den relativ langsamen Rückfluss aus den peripheren Bereichen zustande. Die Gesamtkörperclearance beträgt 21 l/h/m<sup>2</sup> und das Verteilungsvolumen im steady-state 113 Liter. 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 <sup>14</sup>C-markiertem Docetaxel durchgeführt. Docetaxel wurde nach Cytochrom-P450-vermittelter oxidativer Metabolisierung der Tertiärbutylester-Gruppe innerhalb von sieben Tagen sowohl im Urin als auch in Faeces ausgeschieden, wobei 6% der verabreichten Radioaktivität im Urin und 75% in Faeces festgestellt wurden. 80% der in Faeces gefundenen Radioaktivität tritt in den ersten 48 Stunden in Form eines inaktiven Haupt- und dreier inaktiver Nebenmetaboliten und nur einer kleinen Menge unveränderter Substanz auf.

### Besondere Patientengruppen

#### *Alter und Geschlecht*

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

#### *Patienten mit verminderter Leberfunktion*

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

#### *Flüssigkeitsretention*

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

### Kombinationstherapie

#### *Doxorubicin*

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

#### *Capecitabin*

Phase-I-Studien, die die Auswirkungen von Capecitabin auf die Pharmakokinetik von Docetaxel und umgekehrt untersuchten, zeigten keinen Effekt von Capecitabin auf die Pharmakokinetik von

Docetaxel ( $C_{max}$  und AUC) und keinen Effekt von Docetaxel auf die Pharmakokinetik des Hauptmetaboliten von Capecitabin 5'-DFUR.

#### *Cisplatin*

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

#### *Cisplatin und 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 Arzneistoffe.

#### *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 Potential 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**

#### Konzentrat

Polysorbat 80  
Ethanol

#### Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke.

### **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**

- 18 Monate.
- Basislösung: Die chemische und physikalische Stabilität wurde über einen Zeitraum von 8 Stunden nachgewiesen, wenn sie zwischen 2°C und 8°C oder bei Raumtemperatur (unter 25°C) aufbewahrt wurde. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Falls sie nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 2°C bis 8°C nicht

überschreiten sollte, es sei denn die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

- Infusionslösung: Die chemische und physikalische Stabilität wurde über einen Zeitraum von 4 Stunden bei Raumtemperatur (unter 25°C) nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort eingesetzt werden. Falls sie nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 2°C bis 8°C nicht überschreiten sollte, es sei denn die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25°C lagern. Nicht einfrieren.

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**

Jeder Umkarton enthält:

- eine Durchstechflasche mit Konzentrat und
- eine Durchstechflasche mit Lösungsmittel.
- Docetaxel Teva Pharma 20 mg Durchstechflasche  
6 ml Klarglas- Durchstechflasche Typ I mit einem Bromobutyl-Gummistopfen und einem flip-off-Verschluss.

Diese Durchstechflasche enthält 0,72 ml Docetaxel-Lösung in Polysorbat 80 in einer Konzentration von 27,73 mg/ml (Füllvolumen: 24,4 mg/0,88 ml). Dieses Füllvolumen wurde während der Entwicklung von Docetaxel festgelegt, um einen Flüssigkeitsverlust bei der Herstellung der Basislösung durch Schaumbildung, Haften an der Glasbehälterwand und „totes Volumen“ ausgleichen zu können. Diese Mehrfüllung gewährleistet, dass nach der Verdünnung mit dem gesamten Inhalt des beigegeführten Lösungsmittels der Docetaxel-Durchstechflasche ein Minimum an entnehmbarem Volumen der Basislösung von 2 ml vorhanden ist, das 10 mg/ml Docetaxel enthält und somit dem ausgewiesenen Gehalt von 20 mg je Durchstechflasche entspricht.

#### Lösungsmittel für Docetaxel Teva Pharma 20 mg Durchstechflasche

6 ml Klarglas- Durchstechflasche Typ I mit einem Bromobutyl-Gummistopfen und einem flip-off-Verschluss.

Die Lösungsmittel- Durchstechflasche enthält 1,28 ml Wasser für Injektionszwecke (Füllvolumen: 1,71 ml). Das Hinzufügen des gesamten Inhalts der Lösungsmittel-Durchstechflasche zu dem Inhalt der Durchstechflasche des Docetaxel Teva Pharma 20 mg-Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung gewährleistet eine Konzentration von 10 mg/ml Docetaxel in der Basislösung.

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

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

Bei Kontaminationen der Haut mit dem Infusionslösungskonzentrat, der Basislösung oder der fertigen Infusionslösung muss umgehend mit Seife und Wasser gründlich gereinigt werden. Nach Schleimhautkontakten sofort mit viel Wasser spülen.

#### Zubereitung der Infusionslösung

a) Zubereitung der Docetaxel Teva Pharma Basislösung (10 mg Docetaxel/ml)

Falls die Durchstechflaschen im Kühlschrank aufbewahrt wurden, so lassen Sie die erforderliche Anzahl der Docetaxel Teva Pharma Packungen für 5 Minuten bei Raumtemperatur (unter 25°C) stehen.

Entnehmen Sie aseptisch den gesamten Inhalt des Lösungsmittels für Docetaxel Teva Pharma mit einer Spritze und Nadel, indem Sie die Durchstechflasche schräg halten.

Injizieren Sie den gesamten Inhalt der Spritze in die zugehörige Docetaxel Teva Pharma-Durchstechflasche.

Entfernen Sie Spritze und Nadel und mischen Sie mindestens 45 Sekunden lang durch vorsichtiges Hin-und-her-Kippen mit der Hand. Schütteln Sie die Lösung nicht.

Lassen Sie die Durchstechflasche mit der Basislösung 5 Minuten bei Raumtemperatur (unter 25°C) stehen und prüfen Sie dann, ob die Lösung homogen und klar ist (Schaumbildung ist auch nach 5 Minuten normal und auf das Polysorbat 80 in der Zusammensetzung zurückzuführen).

Die Basislösung enthält 10 mg/ml Docetaxel und muss sofort für die Zubereitung der Infusionslösung eingesetzt werden, obwohl die chemisch-physikalische Prüfung eine Stabilität der Basislösung über einen Zeitraum von 8 Stunden bei Aufbewahrung zwischen 2°C und 8°C oder bei Raumtemperatur (unter 25°C) erwiesen hat.

b) Zubereitung der fertigen Infusionslösung

Um die erforderliche Dosis für den Patienten zu erhalten, können mehrere Durchstechflaschen mit Basislösung nötig sein. Basierend auf der erforderlichen Dosis für den Patienten (ausgedrückt in mg), entnehmen Sie aseptisch mit einer graduierten Spritze mit Nadel das benötigte Volumen an Basislösung (diese enthält 10 mg/ml Docetaxel) aus der entsprechenden Anzahl von Basislösung-Durchstechflaschen. Bei einer Dosis von 140 mg Docetaxel benötigen Sie beispielsweise 14 ml Docetaxel-Basislösung.

Injizieren Sie das erforderliche Volumen an Basislösung in einen 250 ml-Nicht-PVC-Infusionsbeutel, welcher entweder eine 5%ige Glukose- oder Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) Lösung zur Infusion enthält.

Falls eine größere Dosis als 200 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 Docetaxel Teva Pharma Infusionslösung sollte innerhalb von 4 Stunden verwendet und als einständige Infusion bei Raumtemperatur (unter 25°C) unter normalen Lichtverhältnissen aseptisch verabreicht werden.

Wie bei allen parenteral zu verabreichenden Produkten, sollte die Docetaxel Teva Pharma Basislösung und die 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**

Teva Pharma B.V.  
Computerweg 10  
3542 DR Utrecht  
Niederlande

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/10/662/001

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

21.10.2010

**10. STAND DER INFORMATION**

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Docetaxel Teva Pharma 80 mg Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche Docetaxel Teva Pharma Konzentrat enthält 80 mg Docetaxel (wasserfrei) .  
1 ml Konzentrat enthält 27,73 mg Docetaxel.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Durchstechflasche mit Konzentrat enthält 25,1 Gew.-% wasserfreies Ethanol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung.  
Das Konzentrat ist eine klare, viskose, gelbe bis braun-gelbe Lösung.  
Das Lösungsmittel ist eine farblose Lösung.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

#### Brustkrebs

Die Docetaxel Teva Pharma Monotherapie ist zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie angezeigt. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthracyclin oder Alkylanzien enthalten haben.

#### Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

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

Docetaxel Teva Pharma ist in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung von Patienten mit nichtresezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt.

#### Prostatakarzinom

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

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

#### Empfohlene Dosierung

Soweit nicht kontraindiziert, kann zur Behandlung von Brustkrebs und nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom 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

Zur Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Brustkrebs beträgt die empfohlene Dosis für die Docetaxel-Monotherapie 100 mg/m<sup>2</sup>.

#### Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

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

#### Prostatakarzinom

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

#### Dosisanpassung unter der Behandlung

##### Allgemeines

Docetaxel sollte erst angewendet werden, wenn die Neutrophilenzahl mindestens  $\geq 1500$  Zellen/mm<sup>3</sup> beträgt.

Bei Patienten, die während einer Docetaxel-Therapie entweder an einer Neutropenie mit Fieber litten, Neutrophilenzahlen von  $< 500$  Zellen/mm<sup>3</sup> länger als eine Woche aufwiesen, an schweren oder kumulativen Hautveränderungen oder an einer schweren peripheren Neuropathie litten, sollte die Dosierung von Docetaxel von 100 mg/m<sup>2</sup> auf 75 mg/m<sup>2</sup> und/oder von 75 mg/m<sup>2</sup> auf 60 mg/m<sup>2</sup> verringert werden. Zeigt der Patient bei 60 mg/m<sup>2</sup> weiterhin die beschriebenen Symptome, muss die Behandlung abgebrochen werden.

##### In Kombination mit Cisplatin

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

#### Besondere Patientengruppen

##### Patienten mit vermindelter Leberfunktion

Aufgrund von pharmakokinetischen Daten mit Docetaxel als Monotherapie in einer Dosierung von 100 mg/m<sup>2</sup> beträgt die empfohlene Dosis bei Patienten, deren Transaminasen (ALT und/oder AST) auf mehr als das 1,5fache der oberen Normalwerte und alkalische Phosphatase auf mehr als das 2,5fache der oberen Normalwerte erhöht sind, 75 mg/m<sup>2</sup> Docetaxel (siehe Abschnitt 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.

##### Pädiatrische Patienten

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

Es gibt keine relevanten Anwendungsmöglichkeiten von Docetaxel Teva Pharma bei pädiatrischen Patienten in den Indikationen Brustkrebs, nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom und Prostatakarzinom.

#### Ältere Patienten

Anhand der in einem großen Kollektiv bestimmten pharmakokinetischen Daten ergeben sich keine speziellen Anweisungen für die Behandlung von älteren Patienten.

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

Docetaxel darf nicht angewandt werden bei Patienten mit einer Neutrophilenzahl  $< 1500$  Zellen/mm<sup>3</sup>.

Docetaxel darf bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht angewandt werden, da keine entsprechenden Untersuchungsergebnisse vorliegen (siehe Abschnitt 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 Schweregrad von Überempfindlichkeitsreaktionen reduziert werden. Hierzu kann z.B. Dexamethason über 3 Tage, beginnend einen Tag vor 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/mm<sup>3</sup> oder mehr erholt hat (siehe Abschnitt 4.2).

Beim Auftreten einer schweren Neutrozytopenie ( $< 500$  Zellen/mm<sup>3</sup> über 7 Tage oder länger) während eines Docetaxel-Behandlungszyklus wird für die anschließenden Therapiezyklen eine Dosisreduktion oder die Anwendung geeigneter symptomatischer Maßnahmen empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten, die mit Docetaxel in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (TCF) behandelt wurden, traten febrile Neutropenie und neutropenische Infektionen mit geringerer Häufigkeit auf, wenn diese Patienten eine prophylaktische Gabe von G-CSF erhielten. Die mit TCF behandelten Patienten sollten prophylaktisch G-CSF erhalten, um die Risiken einer schwerwiegenden Neutropenie (febrile Neutropenie, verlängerte Neutropenie oder neutropenische Infektion) herabzusetzen. Patienten, die TCF erhalten, sollten engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 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.

### Erkrankungen der Atemwege

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

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

### Patienten mit verminderter Leberfunktion

Unter der Behandlung mit Docetaxel als Monotherapie in einer Dosierung von  $100 \text{ mg/m}^2$  besteht bei Patienten, deren Transaminasen (ALT und/oder AST) auf mehr als das 1,5fache der oberen Normalwerte und alkalische Phosphatase auf mehr als das 2,5fache des oberen Normalwertes erhöht sind, ein erhöhtes Risiko, schwere Nebenwirkungen wie Tod durch Toxizität einschließlich Sepsis und gastrointestinale 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  $75 \text{ mg/m}^2$  Docetaxel empfohlen; zudem sollten vor jedem Behandlungszyklus Leberfunktionstests durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten, deren Serumbilirubin größer als der obere Normalwert ist und/oder deren Transaminasenwerte (ALT und AST)  $> 3,5$ 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) beinhaltet. Die Herzinsuffizienz kann mäßig bis schwer sein und zum Tode führen (siehe Abschnitt 4.8).

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

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

#### Augenerkrankungen

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

#### Sonstiges

Sowohl Männer als auch Frauen müssen während der Behandlung kontrazeptive Maßnahmen treffen, Männer mindestens bis 6 Monate nach Beendigung der Therapie (siehe Abschnitt 4.6).

#### 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 myeloischen Leukämie eine hämatologische Nachbeobachtung.

#### Patientinnen mit mehr als 4 positiven Lymphknoten

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

#### Ältere Patienten

Für Patientinnen, die älter als 70 Jahre alt sind, liegen begrenzte Daten für die Behandlung von 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.

#### **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 Haupt-Isoenzym, 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 embryo- und fetotoxisch wirkt und bei Ratten die Fruchtbarkeit vermindert. Wie andere zytotoxische Arzneimittel könnte auch Docetaxel bei Schwangeren zu Schäden am Fötus führen. Daher darf Docetaxel während der Schwangerschaft nicht angewandt werden, es sei denn, es ist eindeutig indiziert.

Frauen im gebärfähigen Alter, die Docetaxel erhalten, sollen dahingehend belehrt werden, dass sie nicht schwanger werden dürfen und dass der behandelnde Arzt umgehend zu informieren ist, sollte dies dennoch eintreten.

##### Stillzeit

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

##### Kontrazeption bei Männern und Frauen

Während der Therapie sollte eine zuverlässige Verhütungsmethode angewendet werden.

##### Fertilität

Präklinische Studien zeigten, dass Docetaxel genotoxische Effekte hat und die männliche Fertilität verändern kann (siehe Abschnitt 5.3).

Daher sind Männer, die mit Docetaxel behandelt werden, darauf hinzuweisen, während und bis zu 6 Monate nach Beendigung 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 des Sicherheitsprofils für alle Indikationen

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

- 1312 Patienten, die 100 mg/m<sup>2</sup> Docetaxel als Monotherapie erhielten bzw. 121 Patienten, die 75 mg/m<sup>2</sup> Docetaxel als Monotherapie erhielten.
- 258 Patientinnen, die Docetaxel in Kombination mit Doxorubicin erhielten.
- 406 Patienten, die Docetaxel in Kombination mit Cisplatin erhielten.
- 92 Patientinnen, die Docetaxel in Kombination mit Trastuzumab erhielten.

- 255 Patientinnen, die Docetaxel in Kombination mit Capecitabin erhielten.
- 332 Patienten, die Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon erhielten (nur die klinisch relevanten Nebenwirkungen, die mit der Behandlung in Zusammenhang stehen, sind angegeben).
- 1276 Patientinnen (744 und 532 in der TAX-316- und der GEICAM-9805-Studie), die Docetaxel in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid erhielten (klinisch wichtige Nebenwirkungen, die mit der Behandlung in Zusammenhang stehen, werden genannt).
- 300 Patienten mit Adenokarzinom des Magens (221 Patienten in Phase III und 79 Patienten in Phase II), die Docetaxel in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil erhielten (klinisch wichtige 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 der 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 ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  bis  $1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $1/1.000$ ); 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 (reversibel und nicht kumulativ, wobei die Tiefstwerte der Neutrophilenzahlen im Median an Tag 7 erreicht wurden und die mediane Dauer einer schweren Neutropenie ( $< 500$  Zellen/ $\text{mm}^3$ ) 7 Tage beträgt), Anämie, Alopezie, Übelkeit, Erbrechen, Stomatitis, Diarrhö und Asthenie. Der Schweregrad der Nebenwirkungen kann bei Gabe von Docetaxel in Kombination mit anderen Chemotherapeutika erhöht sein.

Für die Kombination mit Trastuzumab werden unerwünschte Ereignisse (alle Schweregrade) dargestellt, die bei  $\geq 10\%$  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 ( $\geq 5\%$ ), mit der Behandlung im Zusammenhang stehenden Nebenwirkungen, die aus einer Phase-III-Studie bei Brustkrebspatientinnen nach fehlgeschlagener Anthracyclin-Therapie berichtet wurden, angegeben (vergleiche die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Capecitabin).

Die folgenden Nebenwirkungen werden unter Docetaxel häufig beobachtet:

#### Erkrankungen des Immunsystems

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

#### Erkrankungen des Nervensystems

Die Entstehung schwerer, peripherer neurotoxischer Nebenwirkungen erfordert eine Dosisreduktion (siehe Abschnitt 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 Abschnitt 4.2 und 4.4). Schwere Nagelveränderungen gehen mit Hypo- oder Hyperpigmentierung und manchmal mit Schmerzen und Nagelablösungen einher.

## Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Reaktionen an der Einstichstelle waren in der Regel schwach ausgeprägt und äußerten sich in Hyperpigmentierungen, Entzündungen, Hautrötungen oder Hauttrockenheit, Phlebitis oder Extravasaten und Venenschwellungen.

Es wurde über Flüssigkeitsretention, einschließlich Nebenwirkungen wie periphere Ödeme und weniger häufig Pleuraergüsse, Perikardergüsse, Ascites und Gewichtszunahme, berichtet. Die peripheren Ödeme zeigen sich normalerweise zuerst in den unteren Extremitäten und können sich generalisiert ausbreiten und zu einer Gewichtszunahme von 3 kg oder mehr führen. Die Flüssigkeitsretention ist bezüglich Häufigkeit und Schwere von der kumulativ verabreichten Docetaxeldosis abhängig (siehe Abschnitt 4.4).

## Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen bei Brustkrebs für Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> Monotherapie

<b>MedDRA Organklassensystem</b>	<b>Sehr häufige Nebenwirkungen</b>	<b>Häufige Nebenwirkungen</b>	<b>Gelegentliche Nebenwirkungen</b>
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%)		

MedDRA Organklassensystem	Sehr häufige Nebenwirkungen	Häufige Nebenwirkungen	Gelegentliche Nebenwirkungen
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Stomatitis (G3/4: 5,3%); Diarrhö (G3/4: 4%); Übelkeit (G3/4: 4%); Erbrechen (G3/4: 3%)	Obstipation (schwer: 0,2%); Bauchschmerzen (schwer: 1%); gastrointestinale Hämorrhagie (schwer: 0,3%)	Ösophagitis (schwer: 0,4%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie; Hautreaktionen (G3/4: 5,9%); Nagelveränderungen (schwer: 2,6%)		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myalgie (schwer: 1,4%)	Arthralgie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Flüssigkeitsretention (schwer: 6,5%); Asthenie (schwer: 11,2%); Schmerz	Reaktionen an der Einstichstelle; nicht-kardiale Brustschmerzen (schwer: 0,4%)	
Untersuchungen		G3/4 Bilirubin-Anstieg ( $< 5\%$ ); G3/4 Anstieg der alkalischen Phosphatase ( $< 4\%$ ); G3/4 AST-Anstieg ( $< 3\%$ ); G3/4 ALT-Anstieg ( $< 2\%$ )	

#### Beschreibung bestimmter Nebenwirkungen von Docetaxel bei Brustkrebs 100 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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*

Die mediane kumulative Dosis, die zum Abbruch der Behandlung führte, betrug mehr als 1000 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>) im Vergleich zu Patienten ohne Prämedikation (kumulative Dosis im Median: 489,7 mg/m<sup>2</sup>) verzögert. Bei einigen Patienten wurde sie jedoch bereits in den ersten Therapiezyklen beobachtet.

#### Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen bei Brustkrebs für Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> Monotherapie

<b>MedDRA Organklassensystem</b>	<b>Sehr häufige Nebenwirkungen</b>	<b>Häufige Nebenwirkungen</b>
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%)
Herzerkrankungen		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 Knochenerkrankungen		Myalgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie (schwer: 12,4%); Flüssigkeitsretention (schwer: 0,8%); Schmerz	
Untersuchungen		G3/4 Bilirubin-Anstieg (< 2%)

Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen bei Brustkrebs für Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> in Kombination mit Doxorubicin

<b>MedDRA Organklassensystem</b>	<b>Sehr häufige Nebenwirkungen</b>	<b>Häufige Nebenwirkungen</b>	<b>Gelegentliche Nebenwirkungen</b>
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%)	
Herzerkrankungen		Herzversagen; Arrhythmie (keine schwere)	
Gefäßerkrankungen			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%)

Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen bei Brustkrebs für Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> in Kombination mit Cisplatin

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

Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen bei Brustkrebs für Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> 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	
Herzerkrankungen		Herzinsuffizienz
Gefäßerkrankungen	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	

Beschreibung bestimmter Nebenwirkungen bei Brustkrebs für Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> in Kombination mit Trastuzumab

*Herzerkrankungen*

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

*Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*

Sehr häufig: Die hämatologische Toxizität war erhöht bei Patientinnen, die Trastuzumab und Docetaxel erhielten, im Vergleich zu Patientinnen, die nur Docetaxel erhielten (32% Grad-3/4-Neutropenie gegenüber 22% nach NCI-CTC-Kriterien). Bitte beachten Sie, dass dieser Wert wahrscheinlich zu niedrig geschätzt ist, da Docetaxel allein bei einer Dosis von 100 mg/m<sup>2</sup> 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).

Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen bei Brustkrebs für Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> in Kombination mit Capecitabin

<b>MedDRA Organklassensystem</b>	<b>Sehr häufige Nebenwirkungen</b>	<b>Häufige Nebenwirkungen</b>
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%)

Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen bei Brustkrebs für Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> in Kombination mit Prednison oder Prednisolon

<b>MedDRA Organklassensystem</b>	<b>Sehr häufige Nebenwirkungen</b>	<b>Häufige Nebenwirkungen</b>
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		linksventrikuläre Funktionsstörung (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 Knochenerkrankungen		Arthralgie (G3/4: 0,3%); Myalgie (G3/4: 0,3%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit (G3/4: 3,9%); Flüssigkeitsretention (schwer: 0,6%)	

Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen für die adjuvante Therapie mit Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid bei Patientinnen mit nodal positivem (TAX 316) und nodal negativem (GEICAM 9805) Brustkrebs – gepoolte Daten

<b>MedDRA Organklassensystem</b>	<b>Sehr häufige Nebenwirkungen</b>	<b>Häufige Nebenwirkungen</b>	<b>Gelegentliche Nebenwirkungen</b>
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		Hypersensitivität (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%) Neurotoxicity (G3/4: 0%) Somnolenz (G3/4: 0%)
Augenerkrankungen	Konjunktivitis (G3/4: <0,1%)	gestörte 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%); Hauttoxizität (G3/4: 0,6%); Nagelveränderungen (G3/4: 0,4%)		
Skelettmuskulatur-,	Myalgie (G3/4: 0,7%);		

MedDRA Organklassensystem	Sehr häufige Nebenwirkungen	Häufige Nebenwirkungen	Gelegentliche Nebenwirkungen
Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie (G3/4: 0,2%)		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Amenorrhö (G3/4: NA)		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie (G3/4: 10,0%); Fieber (G3/4: NA); periphere Ödeme (G3/4: 0,2%)		
Untersuchungen		Gewichtszunahme (G3/4: 0%) Gewichtsabnahme (G3/4: 0,2%)	

Beschreibung bestimmter Nebenwirkungen für die adjuvante Therapie mit Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid bei Patientinnen mit nodal positivem (TAX 316) und nodal negativem (GEICAM 9805) Brustkrebs

*Erkrankungen des Nervensystems*

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

*Herzkrankungen*

In der TAX 316 Studie wurde bei 26 (3,5%) Patientinnen in der TAC-Gruppe und bei 17 (2,3%) Patientinnen in der FAC-Gruppe eine Herzinsuffizienz festgestellt. Mit Ausnahme einer Patientin wurde bei allen Patientinnen in jeder Gruppe nach mehr als 30 Tagen Behandlungszeitraum 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 TAX 316 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 (4,2%) der TAC-Patientinnen und 16 (2,4%) der FAC-Patientinnen.

*Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse*

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

*Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*

In der Studie TAX 316 wurden fortbestehende periphere Ödeme bei 19 von 119 Patientinnen mit peripheren Ödemen am in der TAC-Gruppe und bei 4 von 23 Patientinnen in der FAC-Gruppe berichtet. Bei der GEICAM-9805-Studie hingegen dauerten Lymphödeme bei 4 von den 5 Patientinnen mit Lymphödem am Ende der Chemotherapie an.

*Akute Leukämie/Myelodysplastisches Syndrom*

Nach zehnjähriger Nachbeobachtungszeit der Studie TAX 316 wurde über 4 Fälle von akuter Leukämie bei den 744 Patientinnen der TAC-Gruppe und über ein 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 nachfolgende Tabelle zeigt, dass die Inzidenz für das Auftreten von Neutropenien Grad 4, febrilen Neutropenien und neutropenischen Infektionen bei Patientinnen vermindert wurde, die eine primäre G-CSF-Prophylaxe erhielten, nachdem diese im TAC-Behandlungsarm der GEICAM-Studie vorgeschrieben wurde.

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

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

Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen bei Adenokarzinomen des Magens für Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> in Kombination mit Cisplatin und 5-

<b>MedDRA Organklassensystem</b>	<b>Sehr häufige Nebenwirkungen</b>	<b>Häufige Nebenwirkungen</b>
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%)
Herzkrankungen		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%); gastrointestinale Schmerzen (G3/4: 1,0%); Ösophagitis/Dysphagie/Odynophagie (G3/4: 0,7%)
Erkrankungen der Haut und des	Alopezie (G3/4: 4,0%)	Rash/Juckreiz (G3/4: 0,7%); Nagelveränderungen (G3/4:

MedDRA Organklassensystem	Sehr häufige Nebenwirkungen	Häufige Nebenwirkungen
Unterhautzellgewebes		0,7%); Hautschuppung (G3/4: 0%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Lethargie (G3/4: 19,0%); Fieber (G3/4: 2,3%); Flüssigkeitsretention (schwer/lebensbedrohlich: 1%)	

Beschreibung bestimmter Nebenwirkungen bei Adenokarzinomen des Magens für Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil

*Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*

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

Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen bei Kopf-Hals-Karzinomen für Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil

- Induktionschemotherapie gefolgt von Strahlentherapie (TAX 323)

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

MedDRA Organklassensystem	Sehr häufige Nebenwirkungen	Häufige Nebenwirkungen	Gelegentliche Nebenwirkungen
		(G3/4: 1,7%)	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	

- Induktionschemotherapie gefolgt von Chemoradiotherapie (TAX 324)

MedDRA Organklassensystem	Sehr häufige Nebenwirkungen	Häufige Nebenwirkungen	Gelegentliche Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion (G3/4: 3,6%)	neutropenische Infektion	
Gutartige, bösartige und unspezifische 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%)		

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

#### Post-Marketing Experience

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

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

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

Knochenmarksdepression und andere hämatologische Nebenwirkungen wurden berichtet. Disseminierte intravasale Koagulation (DIC), oft in Verbindung mit Sepsis oder multiplen 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 Tränenkanal-Verschluss mit übermäßigem Augentränen berichtet. Fälle von zystoiden Maculaödemen (CMO) sind bei Patienten berichtet worden, die mit Docetaxel behandelt wurden.

### *Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths*

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

### *Herzkrankungen*

In seltenen Fällen wurde über Myokardinfarkte berichtet.

### *Gefäßerkrankungen*

Über das Auftreten venöser Thromboembolien wurde selten berichtet.

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

Ein akutes Atemnotsyndrom und Fälle mit interstitieller Pneumonie/Pneumonitis, interstitieller Lungenerkrankung, Lungenfibrose und respiratorischer Insuffizienz bis hin zum Lungeneversagen, manchmal tödlich verlaufend, wurden selten beobachtet. Seltene Fälle von Strahlenpneumonitis wurden berichtet bei Patienten, die gleichzeitig eine Radiotherapie erhielten.

### *Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes*

In seltenen Fällen wurde über Dehydratation als Folge gastrointestinaler Störungen, gastrointestinaler Perforationen, ischämischer Kolitis, Kolitis und 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 blasenförmigen Hautausschlägen wie Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse unter Docetaxel berichtet. In einigen Fällen könnten auch andere Begleitfaktoren zu der Entwicklung dieser Wirkungen beigetragen haben. Für Docetaxel wurde von sklerodermieähnlichen Veränderungen bei normalerweise zuvor aufgetretenen peripheren Lymphödemen berichtet. Es wurden Fälle von persistierender Alopezie berichtet.

### *Nieren- und Harnwegserkrankungen*

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

### *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*

Über strahleninduzierte Reaktionen (sog. Radiation-Recall-Phänomen) wurde selten berichtet. Die Flüssigkeitsretentionen waren nicht von akuter Oligurie oder niederem Blutdruck begleitet. Von Dehydratation und Lungenödem wurde nur selten berichtet.

### *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*

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

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

### **4.9 Überdosierung**

Es wurde über wenige Fälle einer Überdosierung berichtet. Es steht kein spezifisches Antidot für Docetaxel zur Verfügung. Im Falle einer Überdosierung ist die Einweisung des Patienten in eine entsprechende Einrichtung sowie die engmaschige Kontrolle der vitalen Funktionen angezeigt. Bei Überdosierung kann eine Verschlimmerung der Nebenwirkungen erwartet werden. Die primär zu erwartenden Komplikationen einer Überdosierung sind 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: L01CD02

#### Wirkprinzip

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

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

#### Pharmakodynamische Wirkungen

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

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

##### Brustkrebs

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

Bei Patientinnen, bei denen eine Therapie mit Alkylanzien versagte, wurde Docetaxel mit Doxorubicin (75 mg/m<sup>2</sup> 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 dekompensierter Herzinsuffizienz mit tödlichem Ausgang).

Bei Patientinnen, bei denen eine Therapie mit Anthracyclinen versagte, wurde Docetaxel mit einer Kombination von Mitomycin C und Vinblastin (12 mg/m<sup>2</sup> alle 6 Wochen und 6 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> als einstündige Infusion erhielten oder Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> als 3-stündige Infusion. Beide Regimes 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%).

#### Nicht-kleinzelliger Lungenkrebs

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

In einer Phase-III-Studie an vorbehandelten Patienten war die Zeit bis zur Progression (12,3 Wochen gegenüber 7 Wochen) und die Gesamtüberlebensrate für Docetaxel in einer Dosierung von 75 mg/m<sup>2</sup> im Vergleich zur supportiven Behandlung signifikant verlängert. Auch die 1-Jahresüberlebensrate 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 Medikamenten (p = 0,06) und Strahlentherapie (p < 0,01) war bei Patienten mit Docetaxel-Therapie in einer Dosierung von 75 mg/m<sup>2</sup> 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 26,1 Wochen.

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

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

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

	<b>TCis n = 408</b>	<b>VCis n = 404</b>	<b>Statistische Auswertung</b>
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]
Gesamtansprechrare (%):	31,6	24,5	Differenz: 7,1% [95% CI: 0,7; 13,5]

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

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

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

#### Prostatakarzinom

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

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

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

Patienten, die Docetaxel alle drei Wochen erhielten, zeigten eine signifikant längere Gesamtüberlebenszeit gegenüber den Patienten, die mit Mitoxantron behandelt wurden. Der Anstieg der Überlebenszeit, der im Docetaxel-Arm bei wöchentlicher Gabe gesehen wurde, war nicht statistisch signifikant im Vergleich zu dem Anstieg im Mitoxantron-Kontrollarm. Endpunkte für die klinische Wirksamkeit im Docetaxel -Arm im Vergleich zu dem Kontrollarm sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

<b>Endpunkt</b>	<b>Docetaxel alle 3 Wochen</b>	<b>Docetaxel wöchentlich</b>	<b>Mitoxantron alle 3 Wochen</b>
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 <sup>†</sup> *	0,0094	0,624	--
Zahl der Patienten	291	282	300
PSA** Ansprechrare (%)	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: Prostata spezifisches Antigen

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.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Absorption

Die Pharmakokinetik von Docetaxel wurde bei Krebspatienten nach Gabe von 20-115 mg/m<sup>2</sup> in Phase-I-Studien ermittelt. Das kinetische Profil von Docetaxel ist dosisunabhängig. Der Verlauf der Plasmaspiegel folgt einer dreiphasigen Kinetik mit Halbwertszeiten von  $\alpha$ ,  $\beta$  und  $\gamma$  jeweils von 4 Minuten, 36 Minuten und 11,1 Stunden.

### Verteilung

Bei einer Gabe von 100 mg/m<sup>2</sup> als einstündige i.v.-Infusion beträgt der Wert der maximalen Konzentration 3,7  $\mu\text{g/ml}$  und die AUC 4,6  $\mu\text{g/ml/h}$ . Der anfänglich starke Abfall resultiert aus der Verteilung in periphere Bereiche, und die späte Phase kommt teilweise durch den relativ langsamen Rückfluss aus den peripheren Bereichen zustande. Die Gesamtkörperclearance beträgt 21 l/h/m<sup>2</sup> und das Verteilungsvolumen im steady-state 113 Liter. 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 <sup>14</sup>C-markiertem Docetaxel durchgeführt. Docetaxel wurde nach Cytochrom-P450-vermittelter oxidativer Metabolisierung der Tertiärbutylester-Gruppe innerhalb von sieben Tagen sowohl im Urin als auch in Faeces ausgeschieden, wobei 6% der verabreichten Radioaktivität im Urin und 75% in Faeces festgestellt wurden. 80% der in Faeces gefundenen Radioaktivität tritt in den ersten 48 Stunden in Form eines inaktiven Haupt- und dreier inaktiver Nebenmetaboliten und nur einer kleinen Menge unveränderter Substanz auf.

### Besondere Patientengruppen

#### *Alter und Geschlecht*

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

#### *Patienten mit verminderter Leberfunktion*

Bei einer geringen Anzahl Patienten (n = 23) mit Laborwerten, die eine leichte bis moderate Leberfunktionsstörung vermuten lassen (ALT, AST  $\geq$  1,5fache 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 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 Potential 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**

#### Konzentrat

Polysorbat 80

Ethanol

#### Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke.

## 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

- 18 Monate.
- Basislösung: Die chemische und physikalische Stabilität wurde über einen Zeitraum von 8 Stunden nachgewiesen, wenn sie zwischen 2°C und 8°C oder bei Raumtemperatur (unter 25°C) aufbewahrt wurde. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Falls sie nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 2°C bis 8°C nicht überschreiten sollte, es sei denn die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.
- Infusionslösung: Die chemische und physikalische Stabilität wurde über einen Zeitraum von 4 Stunden bei Raumtemperatur (unter 25°C) nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort eingesetzt werden. Falls sie nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 2°C bis 8°C nicht überschreiten sollte, es sei denn die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

Nicht einfrieren.

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

Jeder Umkarton enthält:

- eine Durchstechflasche mit Konzentrat und
- eine Durchstechflasche mit Lösungsmittel.
- Docetaxel Teva Pharma 80 mg Durchstechflasche  
15 ml Klarglas-Durchstechflasche Typ I mit einem Bromobutyl-Gummistopfen und einem flip-off-Verschluss.

Diese Durchstechflasche enthält 2,88 ml Docetaxel-Lösung in Polysorbat 80 in einer Konzentration von 27,73 mg/ml (Füllvolumen: 94,4 mg/3,40 ml). Dieses Füllvolumen wurde während der Entwicklung von Docetaxel festgelegt, um einen Flüssigkeitsverlust bei der Herstellung der Basislösung durch Schaumbildung, Haften an der Glasbehälterwand und „totes Volumen“ ausgleichen zu können. Diese Mehrfüllung gewährleistet, dass nach der Verdünnung mit dem gesamten Inhalt des beigefügten Lösungsmittels der Docetaxel-Durchstechflasche ein Minimum an entnehmbarem Volumen der Basislösung von 8 ml vorhanden ist, das 10 mg/ml Docetaxel enthält und somit dem ausgewiesenen Gehalt von 80 mg je Durchstechflasche entspricht.

### Lösungsmittel für Docetaxel Teva Pharma 80 mg Durchstechflasche

15 ml Klarglas-Durchstechflasche Typ I mit einem Bromobutyl-Gummistopfen und einem flip-off-Verschluss.

Die Lösungsmittel-Durchstechflasche enthält 5,12 ml Wasser für Injektionszwecke (Füllvolumen: 6,29 ml). Das Hinzufügen des gesamten Inhalts der Lösungsmittel-

Durchstechflasche zu dem Inhalt der Durchstechflasche des Docetaxel Teva Pharma 80 mg-Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung gewährleistet eine Konzentration von 10 mg/ml Docetaxel in der Basislösung.

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

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

Bei Kontaminationen der Haut mit dem Infusionslösungskonzentrat, der Basislösung oder der fertigen Infusionslösung muss umgehend mit Seife und Wasser gründlich gereinigt werden. Nach Schleimhautkontakten sofort mit viel Wasser spülen.

### Zubereitung der Infusionslösung

#### a) Zubereitung der Docetaxel Teva Pharma Basislösung (10 mg Docetaxel/ml)

Falls die Durchstechflaschen im Kühlschrank aufbewahrt wurden, so lassen Sie die erforderliche Anzahl der Docetaxel Teva Pharma Packungen für 5 Minuten bei Raumtemperatur (unter 25°C) stehen.

Entnehmen Sie aseptisch den gesamten Inhalt des Lösungsmittels für Docetaxel Teva Pharma mit einer Spritze und Nadel, indem Sie die Durchstechflasche schräg halten.

Injizieren Sie den gesamten Inhalt der Spritze in die zugehörige Docetaxel Teva Pharma-Durchstechflasche.

Entfernen Sie Spritze und Nadel und mischen Sie mindestens 45 Sekunden lang durch vorsichtiges Hin-und-her-Kippen mit der Hand. Schütteln Sie die Lösung nicht.

Lassen Sie die Durchstechflasche mit der Basislösung 5 Minuten bei Raumtemperatur (unter 25°C) stehen und prüfen Sie dann, ob die Lösung homogen und klar ist (Schaumbildung ist auch nach 5 Minuten normal und auf das Polysorbat 80 in der Zusammensetzung zurückzuführen).

Die Basislösung enthält 10 mg/ml Docetaxel und muss sofort für die Zubereitung der Infusionslösung eingesetzt werden, obwohl die chemisch-physikalische Prüfung eine Stabilität der Basislösung über einen Zeitraum von 8 Stunden bei Aufbewahrung zwischen 2°C und 8°C oder bei Raumtemperatur (unter 25°C) erwiesen hat.

#### b) Zubereitung der fertigen Infusionslösung

Um die erforderliche Dosis für den Patienten zu erhalten, können mehrere Durchstechflaschen mit Basislösung nötig sein. Basierend auf der erforderlichen Dosis für den Patienten (ausgedrückt in mg), entnehmen Sie aseptisch mit einer graduierten Spritze mit Nadel das benötigte Volumen an Basislösung (diese enthält 10 mg/ml Docetaxel) aus der entsprechenden Anzahl von Basislösung-Durchstechflaschen. Bei einer Dosis von 140 mg Docetaxel benötigen Sie beispielsweise 14 ml Docetaxel-Basislösung.

Injizieren Sie das erforderliche Volumen an Basislösung in einen 250 ml-Nicht-PVC-Infusionsbeutel, welcher entweder eine 5%ige Glukose- oder Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) Lösung zur Infusion enthält.

Falls eine größere Dosis als 200 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 Docetaxel Teva Pharma Infusionslösung sollte innerhalb von 4 Stunden verwendet und als einstündige Infusion bei Raumtemperatur (unter 25°C) unter normalen Lichtverhältnissen aseptisch verabreicht werden.

Wie bei allen parenteral zu verabreichenden Produkten, sollte die Docetaxel Teva Pharma Basislösung und die 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**

Teva Pharma B.V.  
Computerweg 10  
3542 DR Utrecht  
Niederlande

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/10/662/002

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

21.10.2010

## **10. STAND DER INFORMATION**

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

**ANHANG II**

**A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE  
VERANTWORTLICH IST**

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE  
UND DEN GEBRAUCH**

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER  
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE  
UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

## **A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
Postbus 552  
2003 RN Haarlem  
Niederlande

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Táncsics Mihály út 82  
H-2100 Gödöllő  
Ungarn

Teva Operations Poland Sp. z.o.o.  
Sienkiewicza 25  
99-300 Kutno  
Polen

Teva Czech Industries s.r.o  
Ostravská 29  
Č.p. 305  
747 70 Opava-Komárov  
Tschechische Republik

Auf der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Nicht zutreffend.

### **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Nicht zutreffend.

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

UMKARTON – 20 mg

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Docetaxel Teva Pharma 20 mg Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung  
Docetaxel

### 2. WIRKSTOFF

Jede Durchstechflasche zur Einmalentnahme von Docetaxel Teva Pharma Konzentrat enthält 20 mg Docetaxel (wasserfrei). 1 ml Konzentrat enthält 27,73 mg Docetaxel.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Durchstechflasche mit Docetaxel Konzentrat:  
Polysorbat 80, Ethanol.

Durchstechflasche mit Lösungsmittel:  
Wasser für Injektionszwecke.

Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung  
Jeder Umkarton enthält:

- 1 Durchstechflasche mit 0,72 ml Konzentrat (20 mg Docetaxel)
- 1 Durchstechflasche mit 1,28 ml Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke)

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung.

VORSICHT: Es ist das Verdünnen mit dem gesamten Inhalt der Lösungsmittel-Durchstechflasche erforderlich.

Die vorbereitete Lösung muss vor der Anwendung mit dem zur Infusion vorgesehenen Verdünnungsmittel weiter verdünnt werden.

Packungsbeilage beachten.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

**ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFBEWAHREN.**

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Zytostatikum. Unter der Aufsicht eines im Umgang mit Zytostatika erfahrenen Arztes zu verabreichen.

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNEHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 25°C lagern.  
Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Durchstechflasche zur Einmalentnahme  
Verbliebene Restmengen sind angemessen zu entsorgen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Teva Pharma B.V.  
Computerweg 10  
3542 DR Utrecht  
Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/10/662/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung für das Nicht-Aufnehmen der Braille-Schrift wird zugestimmt.

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**DURCHSTECHFLASCHE – KONZENTRAT 20 mg**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Docetaxel Teva Pharma 20 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
Docetaxel

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Zur intravenösen Anwendung

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

0,72 ml (Füllmenge: 0,88 ml)

**6. WEITERE ANGABEN**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**DURCHSTECHFLASCHE – LÖSUNGSMITTEL FÜR 20 mg**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Lösungsmittel für Docetaxel Teva Pharma 20 mg

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

Wasser für Injektionszwecke  
1,28 ml (Füllmenge: 1,71 ml)

**6. WEITERE ANGABEN**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

UMKARTON – 80 mg

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Docetaxel Teva Pharma 80 mg Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung  
Docetaxel

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche zur Einmalentnahme von Docetaxel Teva Pharma Konzentrat enthält 80 mg Docetaxel (wasserfrei) .  
1 ml Konzentrat enthält 27,73 mg Docetaxel.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Durchstechflasche mit Docetaxel Konzentrat:  
Polysorbat 80, Ethanol.

Durchstechflasche mit Lösungsmittel:  
Wasser für Injektionszwecke.

Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung  
Jeder Umkarton enthält:

- 1 Durchstechflasche (2,88 ml) Konzentrat (80 mg Docetaxel)
- 1 Durchstechflasche (5,12 ml) Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke).

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung.

VORSICHT: Es ist das Verdünnen mit dem gesamten Inhalt der Lösungsmittel- Durchstechflasche erforderlich.

Die vorbereitete Lösung muss vor der Anwendung mit dem zur Infusion vorgesehenen Verdünnungsmittel weiter verdünnt werden.

Packungsbeilage beachten.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

**ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFBEWAHREN.**

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Zytostatikum. Unter der Aufsicht eines im Umgang mit Zytostatika erfahrenen Arztes zu verabreichen.

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 25°C lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Durchstechflaschen zur Einmalentnahme.  
Verbliebene Restmengen sind angemessen zu entsorgen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Teva Pharma B.V.  
Computerweg 10  
3542 DR Utrecht  
Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/10/662/002

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung für das Nicht-Aufnehmen der Braille-Schrift wird zugestimmt.

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**DURCHSTECHFLASCHE – KONZENTRAT 80 mg**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Docetaxel Teva Pharma 80 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
Docetaxel

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Zur intravenösen Anwendung

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

2,88 ml (Füllmenge: 3,40 ml)

**6. WEITERE ANGABEN**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**DURCHSTECHFLASCHE – LÖSUNGSMITTEL FÜR 80 mg**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Lösungsmittel für Docetaxel Teva Pharma 80 mg

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

Wasser für Injektionszwecke  
5,12 ml (Füllmenge: 6,29 ml)

**6. WEITERE ANGABEN**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**B. PACKUNGSBEILAGE**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

### **Docetaxel Teva Pharma 20 mg Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung** Docetaxel

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Krankenhaus-Apotheker oder Ihr medizinisches Fachpersonal.
  - Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Krankenhaus-Apotheker oder Ihr Pflegepersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht:**

1. Was ist Docetaxel Teva Pharma und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Docetaxel Teva Pharma beachten?
3. Wie ist Docetaxel Teva Pharma anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Docetaxel Teva Pharma aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. WAS IST DOCETAXEL TEVA PHARMA UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?**

Der Name dieses Medikamentes lautet Docetaxel Teva Pharma. Docetaxel ist eine Substanz, die aus Eibennadeln gewonnen wird.

Docetaxel gehört zur Gruppe der als Taxane bezeichneten Medikamente, die gegen Krebs wirksam sind.

Docetaxel Teva Pharma wurde von Ihrem Arzt zur Behandlung von Brustkrebs, bestimmten Formen von Lungenkrebs (nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom) und Prostatakarzinom verschrieben:

- Für die Behandlung von fortgeschrittenem Brustkrebs kann Docetaxel Teva Pharma alleine verabreicht werden.
- Für die Behandlung von Lungenkrebs kann Docetaxel Teva Pharma entweder alleine oder in Kombination mit Cisplatin verabreicht werden.
- Für die Behandlung des Prostatakarzinoms wird Docetaxel Teva Pharma in Kombination mit Prednison oder Prednisolon gegeben.

#### **2. WAS SOLLTEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON DOCETAXEL TEVA PHARMA BEACHTEN?**

**Docetaxel Teva Pharma darf Ihnen NICHT gegeben werden, wenn**

- Sie überempfindlich (allergisch) gegen Docetaxel oder einen der sonstigen Bestandteile von Docetaxel Teva Pharma sind
- die Zahl Ihrer weißen Blutkörperchen zu gering ist
- Sie eine schwere Lebererkrankung haben

#### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Vor jeder Behandlung mit Docetaxel Teva Pharma müssen Sie sich einem Bluttest unterziehen, um

feststellen zu lassen, ob Sie ausreichend Blutzellen und eine entsprechende Leberfunktion haben, um Docetaxel Teva Pharma erhalten zu können. Im Falle einer Beeinträchtigung der weißen Blutzellen können bei Ihnen Fieber oder Infektionen auftreten.

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal wenn Sie Sehprobleme haben. Im Fall von Sehproblemen, insbesondere bei Verschwommensehen, sollten Ihre Augen und Ihr Sehvermögen unverzüglich untersucht werden.

Wenn Sie akute Lungenprobleme haben oder sich diese verschlechtern (Fieber, Kurzatmigkeit oder Husten) informieren Sie bitte sofort Ihren Arzt, Ihren Krankenhaus-Apotheker oder Ihr medizinisches Fachpersonal. Ihr Arzt kann die Behandlung sofort unterbrechen.

Sie werden gebeten, einen Tag vor der Verabreichung von Docetaxel Teva Pharma eine Prämedikation einzunehmen, die aus einem oralen Kortikosteroid wie Dexamethason besteht und dies für einen oder 2 weitere Tage fortzusetzen, um bestimmte unerwünschte Wirkungen, insbesondere allergische Reaktionen und Flüssigkeitseinlagerungen (Anschwellen der Hände, Füße, Beine und Gewichtszunahme), die nach der Infusion von Docetaxel Teva Pharma auftreten können, möglichst gering zu halten.

Während der Behandlung können Ihnen andere Arzneimittel zur Aufrechterhaltung der Zahl Ihrer Blutzellen verabreicht werden.

#### **Bei Anwendung von Docetaxel Teva Pharma mit anderen Arzneimitteln**

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Krankenhaus-Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt, da Docetaxel Teva Pharma oder andere Arzneimittel nicht so gut wie erwartet wirken und bei Ihnen mit größerer Wahrscheinlichkeit Nebenwirkungen auftreten könnten.

#### **Schwangerschaft, Stillzeit und Fruchtbarkeit**

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt um Rat.

Docetaxel Teva Pharma darf **NICHT** verabreicht werden, wenn Sie schwanger sind, es sei denn, Ihr Arzt hält dies für eindeutig erforderlich.

Sie dürfen während der Behandlung mit diesem Arzneimittel nicht schwanger werden und müssen während der Therapie eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, da Docetaxel Teva Pharma dem ungeborenen Kind schaden kann. Wenn Sie während Ihrer Behandlung schwanger werden, müssen Sie umgehend Ihren Arzt verständigen.

Docetaxel Teva Pharma

Sie dürfen während Ihrer Behandlung mit Docetaxel Teva Pharma **NICHT** stillen.

Wenn Sie als Mann mit Docetaxel Teva Pharma behandelt werden, werden Sie darauf hingewiesen, während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung, kein Kind zu zeugen und sich vor der Therapie hinsichtlich einer Spermakonservierung beraten zu lassen, da Docetaxel die männliche Fortpflanzungsfähigkeit verändern kann.

#### **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Es wurden keine Studien zur Verkehrstüchtigkeit und zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Docetaxel Teva Pharma

### **3. WIE IST DOCETAXEL TEVA PHARMA ANZUWENDEN?**

Docetaxel Teva Pharma wird Ihnen von medizinischem Fachpersonal verabreicht.

### **Übliche Dosierung**

Die Dosis ist abhängig von Ihrem Körpergewicht und Ihrer generellen Konstitution. Ihr Arzt wird Ihre Körperoberfläche in Quadratmeter (m<sup>2</sup>) berechnen und die Dosierung, die Sie erhalten sollen, festlegen.

### **Art der Anwendung**

Docetaxel Teva Pharma wird als Infusion in eine Ihrer Venen (intravenöse Anwendung) gegeben. Die Infusion dauert etwa eine Stunde. Während dieser Zeit bleiben Sie im Krankenhaus.

### **Häufigkeit der Anwendung**

Normalerweise sollten Sie Ihre Infusion einmal alle 3 Wochen erhalten.

Ihr Arzt kann die Menge und Häufigkeit der Dosierungen abhängig von Ihrem Blutbild, Ihrem Allgemeinzustand und Ihrem Ansprechen auf Docetaxel Teva Pharma verändern. Informieren Sie bitte Ihren Arzt, insbesondere beim Auftreten von Durchfall, Entzündungen im Mundbereich, Taubheitsgefühl oder einem Gefühl von Kribbeln, Fieber und geben Sie ihm/ihr die Ergebnisse Ihrer Bluttests. Solche Informationen erlauben es ihm/ihr zu entscheiden, ob eine Dosisreduktion notwendig ist. Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Krankenhaus-Apotheker.

## **4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?**

Wie alle Arzneimittel kann Docetaxel Teva Pharma dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Ihr behandelnder Arzt wird dies mit Ihnen besprechen und die möglichen Risiken und Nutzen der Behandlung erläutern.

Die häufigsten Nebenwirkungen von Docetaxel Teva Pharma allein sind: eine Abnahme der roten oder weißen Blutzellen, Haarausfall, Übelkeit, Erbrechen, Entzündungen im Mundbereich, Durchfall und Müdigkeit.

Der Schweregrad der Nebenwirkungen kann bei Gabe von Docetaxel Teva Pharma in Kombination mit anderen Chemotherapeutika erhöht sein.

Während der Infusion im Krankenhaus können folgende allergische Reaktionen (möglicherweise bei mehr als 1 von 10 Personen) auftreten:

- Hitzewallung, Hautreaktionen, Juckreiz
- Gefühl der Brustenge, Atembeschwerden
- Fieber oder Schüttelfrost
- Rückenschmerzen
- niedriger Blutdruck.

Weitere schwere Reaktionen können auftreten.

Das Krankenhauspersonal wird Ihren Zustand während der Behandlung engmaschig überwachen. Informieren Sie das Krankenhauspersonal sofort, wenn Sie eines dieser Anzeichen bemerken.

In der Zeit zwischen den Infusionen von Docetaxel Teva Pharma kann Folgendes eintreten, und die

Häufigkeit kann mit der Kombination der Medikamente, die eingenommen werden, variieren:

**Sehr häufig** (kann möglicherweise bei mehr als 1 von 10 Personen auftreten)

- Infektionen, Verminderung der Anzahl roter (Anämie) oder weißer Blutkörperchen (wichtig für die Infektionsabwehr) und Blutplättchen
- Fieber: Wenn Sie Fieber haben, müssen Sie unverzüglich Ihren Arzt informieren
- Allergische Reaktionen wie oben beschrieben
- Appetitverlust (Anorexie)
- Schlaflosigkeit
- Gefühllosigkeit, Gefühl von Nadelstichen oder Schmerzen in den Gelenken oder Muskeln
- Kopfschmerzen
- Geschmacksveränderungen
- Augenentzündungen oder vermehrtes Tränen der Augen
- Schwellung aufgrund gestörten Lymphabflusses
- Kurzatmigkeit
- Nasenausfluss; Entzündung des Rachens und der Nase; Husten
- Nasenbluten
- Entzündungen im Mund
- Magenstörungen, einschließlich Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, Verstopfung
- Bauchschmerzen
- Verdauungsstörungen
- Haarverlust (In den meisten Fällen sollte der normale Haarwuchs wiederkehren.)
- Rötung und Schwellung Ihrer Handflächen oder Fußsohlen, die eine Ablösung der Haut verursachen können (Dies kann ebenfalls an den Armen, im Gesicht oder am Körper auftreten.)
- Veränderungen in der Farbe der Nägel, die sich nachfolgend ablösen können.
- Muskelschmerzen und Schmerzen; Rückenschmerzen oder Knochenschmerzen
- Veränderung oder Ausbleiben der Regelblutung
- Schwellung der Hände, Füße, Beine
- Müdigkeit oder grippeähnliche Symptome
- Gewichtszunahme oder -verlust.

**Häufig** (kann möglicherweise bei bis zu 1 von 10 Personen auftreten):

- Mundcandidiasis (Pilzbefall im Mund)
- Austrocknung
- Schwindel
- beeinträchtigt Hörvermögen
- Abfall des Blutdrucks, unregelmäßige Herzschläge oder Herzrasen
- Herzversagen
- Ösophagitis (Entzündung der Speiseröhre)
- Mundtrockenheit
- Schwierigkeiten oder Schmerzen beim Schlucken
- Blutung
- Anstieg der Leberenzyme (daher die Notwendigkeit regelmäßiger Bluttests).

**Gelegentlich** (kann möglicherweise bei bis zu 1 von 100 Personen auftreten):

- Ohnmachtsanfälle
- Hautreaktionen, Phlebitis (Venenentzündung) und Schwellung an der Injektionsstelle
- Entzündung des Dickdarms, des Dünndarms; Darmdurchbruch
- Blutgerinnsel.

**Häufigkeit nicht bekannt:**

- Interstitielle Lungenerkrankung (Lungenentzündung verbunden mit Husten und Schwierigkeiten beim Atmen). Eine Lungenentzündung kann sich auch bei der gleichzeitigen Anwendung von Docetaxel und einer Radiotherapie entwickeln.

- Pneumonie (Infektion der Lunge)
- Lungenfibrose (Vernarbungen und Verdickungen in der Lunge mit Kurzatmigkeit)
- Verschwommensehen bedingt durch eine Schwellung der Retina im Auge (zystoides Maculaödem)
- Abfall der Natriumwerte in Ihrem Blut

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Krankenhaus-Apotheker oder Ihr Pflegepersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. WIE IST DOCETAXEL TEVA PHARMA AUFZUBEWAHREN?**

### **Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.**

Docetaxel Teva Pharma Dieses Arzneimittel darf nach Ablauf des auf dem Umkarton und den Durchstechflaschen angegebenen Verfalldatums nicht mehr verwendet werden.

Nicht über 25°C lagern.  
Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die Basislösung sollte sofort für die Zubereitung der Infusionslösung eingesetzt werden, obwohl die chemische und physikalische Stabilität der Basislösung über einen Zeitraum von 8 Stunden bei Aufbewahrung zwischen 2°C und 8°C oder bei Raumtemperatur (unter 25°C) erwiesen ist.

Die Infusionslösung sollte innerhalb von 4 Stunden bei Raumtemperatur (unter 25°C) eingesetzt werden.

Arzneimittel dürfen nicht über das Abwasser entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie nicht mehr benötigte Arzneimittel zu entsorgen sind. Diese Maßnahmen tragen zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. INHALT DER PACKUNG UND WEITERE INFORMATIONEN**

### **Was die Durchstechflasche mit Docetaxel Teva Pharma Konzentrat enthält:**

- Der Wirkstoff ist Docetaxel. 1 Durchstechflasche mit Docetaxel Teva Pharma Konzentrat enthält 20 mg Docetaxel. 1 ml Konzentrat enthält 27,73 mg Docetaxel.
- Die sonstigen Bestandteile sind Polysorbat 80 und 25,1 Gew. % wasserfreies Ethanol.

### **Was die Durchstechflasche mit Lösungsmittel enthält:**

Wasser für Injektionszwecke.

### **Wie Docetaxel Teva Pharma aussieht und Inhalt der Packung:**

Docetaxel Teva Pharma Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist eine klare, viskose, gelbe bis braun-gelbe Lösung.

Jeder Umkarton enthält:

- eine 6 ml Klarglas-Durchstechflasche mit flip-off-Verschluss enthält 0,72 ml Konzentrat und
- eine 6 ml Klarglas-Durchstechflasche mit flip-off-Verschluss enthält 1,28 ml Lösungsmittel.

**Pharmazeutischer Unternehmer**

Teva Pharma B.V.  
Computerweg 10  
3542 DR Utrecht, Niederlande

**Hersteller:**

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
PO Box 552  
2003RN Haarlem, Niederlande

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company

Táncsics Mihály út 82  
H-2100 Gödöllő  
Ungarn

Teva Operations Poland Sp. z.o.o.

Sienkiewicza 25  
99-300 Kutno  
Polen

Teva Czech Industries s.r.o

Ostravská 29  
Č.p. 305  
747 70 Opava-Komárov  
Tschechische Republic

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

**België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

**Lietuva**

UAB "Sicor Biotech"  
Tel: +370 5 266 02 03

**България**

Тева Фармасютикълс България ЕООД  
Тел: +359 2 489 95 82

**Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tél: +32 3 820 73 73

**Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251 007 111

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel.: +36 1 288 64 00

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44 98 55 11

**Malta**

Drugsals Ltd  
Tel: +356 21 419 070/1/2

**Deutschland**

Teva GmbH  
Tel: +49 731 402 08

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 800 0228400

**Eesti**

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech  
Eesti filiaal  
Tel: +372 661 0801

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +43 47 66 77 55 90

**Ελλάδα**

Teva Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**España**

Teva Pharma, S.L.U.  
Tél: +34 91 387 32 80

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 1 55 91 7800

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o  
Tel: + 385 1 37 20 000

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 51 321 740

**Ísland**

ratiopharm Oy  
Sími: +358 20 180 5900

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 028917981

**Κύπρος**

Teva Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**Latvija**

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā  
Tel: +371 67 323 666

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1 97007 0

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 345 93 00

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda  
Tel: +351 21 476 75 50

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L  
Tel: +40 21 230 65 24

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 1 58 90 390

**Slovenská republika**

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5726 7911

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42 12 11 00

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 1977 628 500

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM/YYYY}**

**Weitere Informationsquellen**

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

Die folgenden Informationen sind nur für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

## **ANWEISUNG ZUR ZUBEREITUNG DES DOCETAXEL TEVA PHARMA 20 mg KONZENTRATES UND DES LÖSUNGSMITTELS ZUR HERSTELLUNG EINER INFUSIONSLÖSUNG**

---

*Es ist wichtig, dass Sie den gesamten Inhalt dieser Anleitung vor der Zubereitung der Docetaxel Teva Pharma-Basislösung und der Docetaxel Teva Pharma-Infusionslösung lesen.*

### **1. ZUSAMMENSETZUNG**

Docetaxel Teva Pharma 20 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist eine klare viskose, gelbe bis braun-gelbe Lösung, die 27,73 mg/ml Docetaxel (wasserfrei) in Polysorbat 80 enthält. Das Lösungsmittel für Docetaxel Teva Pharma ist Wasser für Injektionszwecke.

### **2. DARREICHUNG**

Docetaxel Teva Pharma wird als Durchstechflasche zur Einmalentnahme geliefert.

Jede Schachtel enthält eine Docetaxel Teva Pharma-Durchstechflasche (20 mg) und eine dazugehörige Docetaxel Teva Pharma Lösungsmittel-Durchstechflasche in einem Umkarton.

Docetaxel Teva Pharma Durchstechflaschen sollten nicht über 25°C und unter Schutz vor Licht aufbewahrt werden.

Docetaxel Teva Pharma darf nach Ablauf des auf dem Umkarton und den Durchstechflaschen angegebenen Verfalldatums nicht mehr verwendet werden.

#### **2.1 Docetaxel 20 mg Durchstechflasche:**

- Die Docetaxel 20 mg Durchstechflasche ist eine durchsichtige Glasflasche zu 6 ml mit einem Bromobutyl-Gummistopfen und einem flip-off Verschluss.
- Die Docetaxel Teva Pharma 20 mg Durchstechflasche enthält eine Lösung von Docetaxel in Polysorbat 80 in einer Konzentration von 27,73 mg/ml.
- Jede Durchstechflasche enthält 0,72 ml einer 27,73 mg/ml Lösung von Docetaxel in Polysorbat 80 (Füllvolumen: 24,4 mg/0,88 ml). Dieses Volumen wurde während der Entwicklung von Docetaxel Teva Pharma festgelegt, um einen Flüssigkeitsverlust bei der Herstellung der Basislösung durch Schaumbildung, Haften an der Glasbehälterwand oder sog. „totes Volumen“ ausgleichen zu können. Diese Mehrfüllung gewährleistet, dass nach der Verdünnung mit dem gesamten Inhalt des beigefügten Lösungsmittels der Docetaxel Teva Pharma-Durchstechflaschen ein Minimum an entnehmbarem Volumen der Basislösung von 2 ml vorhanden ist, das 10 mg/ml Docetaxel enthält und somit dem ausgewiesenen Gehalt von 20 mg je Durchstechflasche entspricht.

#### **2.2 Lösungsmittel für Docetaxel 20 mg-Durchstechflasche:**

- Die Lösungsmittel-Durchstechflasche für Docetaxel Teva Pharma 20 mg ist eine durchsichtige Glas-Durchstechflasche zu 6 ml mit einem Bromobutyl-Gummistopfen und einem flip-off Verschluss.
- Das Lösungsmittel für Docetaxel dieser Zusammensetzung ist Wasser für Injektionszwecke.

- Jede Lösungsmittel-Durchstechflasche enthält 1,28 ml Wasser für Injektionszwecke (Füllvolumen: 1,71 ml). Das Hinzufügen des gesamten Inhalts der Lösungsmittel-Durchstechflasche zu dem Inhalt der Durchstechflasche des Docetaxel-Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung gewährleistet eine Konzentration von 10 mg/ml Docetaxel in der Basislösung.

### 3. EMPFEHLUNGEN ZUR SICHERHEIT BEI DER ANWENDUNG

Docetaxel Teva Pharma ist eine antineoplastische Substanz und, wie bei anderen Zytostatikasollten beim Umgang und der Zubereitung der Docetaxel Teva Pharma-Lösungen die erforderlichen Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden. Das Tragen von Schutzhandschuhen wird empfohlen.

Bei Kontaminationen der Haut mit dem Docetaxel Teva Pharma-Infusionslösungskonzentrat, der Basislösung oder der fertigen Infusionslösung muss umgehend mit Wasser und Seife gründlich gereinigt werden. Nach Schleimhautkontakten sofort mit viel Wasser nachspülen.

### 4. ZUBEREITUNG DER INTRAVENÖSEN VERABREICHUNG

#### 4.1 Zubereitung der Docetaxel Teva Pharma Basislösung (10 mg Docetaxel/ml)

- 4.1.1 Falls die Durchstechflaschen im Kühlschrank aufbewahrt wurden, so lassen Sie die erforderliche Anzahl der Docetaxel Teva Pharma-Packungen für 5 Minuten bei Raumtemperatur (unter 25°C) stehen.
- 4.1.2 Entnehmen Sie aseptisch den gesamten Inhalt des Lösungsmittels für Docetaxel Teva Pharma-Durchstechflaschen mit einer Spritze und Nadel, indem Sie die Flasche schräg halten.
- 4.1.3 Injizieren Sie den gesamten Inhalt der Spritze in die zugehörige Docetaxel Teva Pharma Durchstechflasche.
- 4.1.4 Entfernen Sie Spritze und Nadel und mischen Sie mindestens 45 Sekunden lang durch vorsichtiges Hin-und-her-Kippen mit der Hand. Schütteln Sie die Lösung nicht.
- 4.1.5 Lassen Sie die Durchstechflasche mit der Basislösung 5 Minuten bei Raumtemperatur (unter 25°C) stehen und prüfen Sie dann, ob die Lösung homogen und klar ist (Schaumbildung ist auch nach 5 Minuten normal und auf das Polysorbat 80 in der Zusammensetzung zurückzuführen).

Die Basislösung enthält 10 mg/ml Docetaxel und muss sofort für die Zubereitung der Infusionslösung eingesetzt werden, obwohl die chemisch-physikalische Prüfung eine Stabilität der Basislösung über einen Zeitraum von 8 Stunden bei Aufbewahrung zwischen 2°C und 8°C oder bei Raumtemperatur (unter 25°C) erwiesen hat.

#### 4.2 Zubereitung der Infusionslösung

- 4.2.1 Um die erforderliche Dosis für den Patienten zu erhalten, können mehrere Durchstechflaschen mit Basislösung nötig sein. Basierend auf der erforderlichen Dosis für den Patienten (ausgedrückt in mg), entnehmen Sie aseptisch mit einer graduierten Spritze mit Nadel das benötigte Volumen an Basislösung (diese enthält 10 mg/ml Docetaxel) aus der entsprechenden Anzahl von Basislösung-Durchstechflaschen.  
Bei einer Dosis von 140 mg Docetaxel benötigen Sie beispielsweise 14 ml Docetaxel-Basislösung.
- 4.2.2 Injizieren Sie das erforderliche Volumen an Basislösung in einen 250 ml Nicht-PVC-Infusionsbeutel, der entweder 5 %ige Glucoselösung oder isotonische Natriumchlorid-Infusionslösung enthält. Falls eine größere Dosis als 200 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.

**4.2.3** Mischen Sie den Inhalt des Infusionsbeutels bzw. der Infusionsflasche per Hand durch Hin-und-her-Kippen.

**4.2.4** Die Docetaxel Teva Pharma Infusionslösung sollte innerhalb von 4 Stunden verwendet werden und als einstündige Infusion bei Raumtemperatur (unter 25°C) unter normalen Lichtverhältnissen aseptisch verabreicht werden.

**4.2.5** Wie bei allen parenteral zu verabreichenden Produkten, sollten die Docetaxel Teva Pharma Basislösung und die Infusionslösung vor Gebrauch visuell überprüft werden. Lösungen, die einen Niederschlag enthalten, sollten verworfen werden.

## **5. ENTSORGUNG**

Alle für den Lösungsvorgang und für die Anwendung verwendeten Materialien sollten üblichen Standards entsprechend entsorgt werden. Arzneimittel dürfen nicht über das Abwasser entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie nicht mehr benötigte Arzneimittel zu entsorgen sind. Diese Maßnahmen tragen zum Schutz der Umwelt bei.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

### **Docetaxel Teva Pharma 80 mg Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung** Docetaxel

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Krankenhaus-Apotheker oder Ihr medizinisches Fachpersonal.
  - Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Krankenhaus-Apotheker oder Ihr Pflegepersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht:**

1. Was ist Docetaxel Teva Pharma und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Docetaxel Teva Pharma beachten?
3. Wie ist Docetaxel Teva Pharma anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Docetaxel Teva Pharma aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. WAS IST DOCETAXEL TEVA PHARMA UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?**

Der Name dieses Medikamentes lautet Docetaxel Teva Pharma. Docetaxel ist eine Substanz, die aus Eibennadeln gewonnen wird.

Docetaxel gehört zur Gruppe der als Taxane bezeichneten Medikamente, die gegen Krebs wirksam sind.

Docetaxel Teva Pharma wurde von Ihrem Arzt zur Behandlung von Brustkrebs, bestimmten Formen von Lungenkrebs (nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom) und Prostatakarzinom verschrieben:

- Für die Behandlung von fortgeschrittenem Brustkrebs kann Docetaxel Teva Pharma alleine.
- Für die Behandlung von Lungenkrebs kann Docetaxel Teva Pharma entweder alleine oder in Kombination mit Cisplatin verabreicht werden.
- Für die Behandlung des Prostatakarzinoms wird Docetaxel Teva Pharma in Kombination mit Prednison oder Prednisolon gegeben.

#### **2. WAS SOLLTEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON DOCETAXEL TEVA PHARMA BEACHTEN?**

##### **Docetaxel Teva Pharma darf Ihnen NICHT gegeben werden, wenn**

- Sie überempfindlich (allergisch) gegen Docetaxel oder einen der sonstigen Bestandteile von Docetaxel Teva Pharma sind.
- die Zahl Ihrer weißen Blutkörperchen zu gering ist.
- Sie eine schwere Lebererkrankung haben.

##### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Vor jeder Behandlung mit Docetaxel Teva Pharma müssen Sie sich einem Bluttest unterziehen, um feststellen zu lassen, ob Sie ausreichend Blutzellen und eine entsprechende Leberfunktion haben, um Docetaxel Teva Pharma erhalten zu können. Im Falle einer Beeinträchtigung der weißen Blutzellen können bei Ihnen Fieber oder Infektionen auftreten.

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal wenn Sie Sehprobleme haben. Im Fall von Sehproblemen, insbesondere bei Verschwommensehen, sollten Ihre Augen und Ihr Sehvermögen unverzüglich untersucht werden.

Wenn Sie akute Lungenprobleme haben oder sich diese verschlechtern (Fieber, Kurzatmigkeit oder Husten) informieren Sie bitte sofort Ihren Arzt, Ihren Krankenhaus-Apotheker oder Ihr medizinisches Fachpersonal. Ihr Arzt kann die Behandlung sofort unterbrechen.

Sie werden gebeten, einen Tag vor der Verabreichung von Docetaxel Teva Pharma eine Prämedikation einzunehmen, die aus einem oralen Kortikosteroid wie Dexamethason besteht und dies für einen oder 2 weitere Tage fortzusetzen, um bestimmte unerwünschte Wirkungen, insbesondere allergische Reaktionen und Flüssigkeitseinlagerungen (Anschwellen der Hände, Füße, Beine und Gewichtszunahme), die nach der Infusion von Docetaxel Teva Pharma auftreten können, möglichst gering zu halten.

Während der Behandlung können Ihnen andere Arzneimittel zur Aufrechterhaltung der Zahl Ihrer Blutzellen verabreicht werden.

### **Bei Anwendung von Docetaxel Teva Pharma mit anderen Arzneimitteln**

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Krankenhaus-Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt, da Docetaxel Teva Pharma oder andere Arzneimittel nicht so gut wie erwartet wirken und bei Ihnen mit größerer Wahrscheinlichkeit Nebenwirkungen auftreten könnten.

### **Schwangerschaft, Stillzeit und Fruchtbarkeit**

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt um Rat.

Docetaxel Teva Pharma darf **NICHT** verabreicht werden, wenn Sie schwanger sind, es sei denn, Ihr Arzt hält dies für eindeutig erforderlich.

Sie dürfen während der Behandlung mit diesem Arzneimittel nicht schwanger werden und müssen während der Therapie eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, da Docetaxel Teva Pharma dem ungeborenen Kind schaden kann. Wenn Sie während Ihrer Behandlung schwanger werden, müssen Sie umgehend Ihren Arzt verständigen.

Sie dürfen während Ihrer Behandlung mit Docetaxel Teva Pharma **NICHT** stillen.

Wenn Sie als Mann mit Docetaxel Teva Pharma behandelt werden, werden Sie darauf hingewiesen, während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung kein Kind zu zeugen und sich vor der Therapie hinsichtlich einer Spermakonservierung beraten zu lassen, da Docetaxel die männliche Fortpflanzungsfähigkeit verändern kann.

Docetaxel Teva Pharma

### **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Es wurden keine Studien zur Verkehrstüchtigkeit und zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Docetaxel Teva Pharma

## **3. WIE IST DOCETAXEL TEVA PHARMA ANZUWENDEN?**

Docetaxel Teva Pharma wird Ihnen von medizinischem Fachpersonal verabreicht.

### **Übliche Dosierung**

Die Dosis ist abhängig von Ihrem Körpergewicht und Ihrer generellen Konstitution. Ihr Arzt wird Ihre Körperoberfläche in Quadratmeter (m<sup>2</sup>) berechnen und die Dosierung, die Sie erhalten sollen, festlegen.

### **Art der Anwendung**

Docetaxel Teva Pharma wird als Infusion in eine Ihrer Venen (intravenöse Anwendung) gegeben. Die Infusion dauert etwa eine Stunde. Während dieser Zeit bleiben Sie im Krankenhaus.

### **Häufigkeit der Anwendung**

Normalerweise sollten Sie Ihre Infusion einmal alle 3 Wochen erhalten.

Ihr Arzt kann die Menge und Häufigkeit der Dosierungen abhängig von Ihrem Blutbild, Ihrem Allgemeinzustand und Ihrem Ansprechen auf Docetaxel Teva Pharma verändern. Informieren Sie bitte Ihren Arzt, insbesondere beim Auftreten von Durchfall, Entzündungen im Mundbereich, Taubheitsgefühl oder einem Gefühl von Kribbeln, Fieber und geben Sie ihm/ihr die Ergebnisse Ihrer Bluttests. Solche Informationen erlauben es ihm/ihr zu entscheiden, ob eine Dosisreduktion notwendig ist. Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Krankenhaus-Apotheker.

## **4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?**

Wie alle Arzneimittel kann Docetaxel Teva Pharma dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Ihr behandelnder Arzt wird dies mit Ihnen besprechen und die möglichen Risiken und Nutzen der Behandlung erläutern.

Die häufigsten Nebenwirkungen von Docetaxel Teva Pharma allein sind: eine Abnahme der roten oder weißen Blutzellen, Haarausfall, Übelkeit, Erbrechen, Entzündungen im Mundbereich, Durchfall und Müdigkeit.

Der Schweregrad der Nebenwirkungen kann bei Gabe von Docetaxel Teva Pharma in Kombination mit anderen Chemotherapeutika erhöht sein.

Während der Infusion im Krankenhaus können folgende allergische Reaktionen (möglicherweise bei mehr als 1 von 10 Personen) auftreten:

- Hitzewallung, Hautreaktionen, Juckreiz
- Gefühl der Brustenge, Atembeschwerden
- Fieber oder Schüttelfrost
- Rückenschmerzen
- niedriger Blutdruck.

Weitere schwere Reaktionen können auftreten.

Das Krankenhauspersonal wird Ihren Zustand während der Behandlung engmaschig überwachen. Informieren Sie das Krankenhauspersonal sofort, wenn Sie eines dieser Anzeichen bemerken.

In der Zeit zwischen den Infusionen von Docetaxel Teva Pharma kann Folgendes eintreten, und die Häufigkeit kann mit der Kombination der Medikamente, die eingenommen werden, variieren:

**Sehr häufig** (kann möglicherweise bei mehr als 1 von 10 Personen auftreten)

- Infektionen, Verminderung der Anzahl roter (Anämie) oder weißer Blutkörperchen (wichtig für die Infektionsabwehr) und Blutplättchen

- Fieber: Wenn Sie Fieber haben, müssen Sie unverzüglich Ihren Arzt informieren
- Allergische Reaktionen wie oben beschrieben
- Appetitverlust (Anorexie)
- Schlaflosigkeit
- Gefühllosigkeit, Gefühl von Nadelstichen oder Schmerzen in den Gelenken oder Muskeln
- Kopfschmerzen
- Geschmacksveränderungen
- Augenentzündungen oder vermehrtes Tränen der Augen
- Schwellung aufgrund gestörten Lymphabflusses
- Kurzatmigkeit
- Nasenausfluss; Entzündung des Rachens und der Nase; Husten
- Nasenbluten
- Entzündungen im Mund
- Magenstörungen, einschließlich Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, Verstopfung
- Bauchschmerzen
- Verdauungsstörungen
- Haarverlust (In den meisten Fällen sollte der normale Haarwuchs wiederkehren.)
- Rötung und Schwellung Ihrer Handflächen oder Fußsohlen, die eine Ablösung der Haut verursachen können (Dies kann ebenfalls an den Armen, im Gesicht oder am Körper auftreten.)
- Veränderungen in der Farbe der Nägel, die sich nachfolgend ablösen können.
- Muskelschmerzen und Schmerzen; Rückenschmerzen oder Knochenschmerzen
- Veränderung oder Ausbleiben der Regelblutung
- Schwellung der Hände, Füße, Beine
- Müdigkeit oder grippeähnliche Symptome
- Gewichtszunahme oder -verlust.

**Häufig** (kann möglicherweise bei bis zu 1 von 10 Personen auftreten):

- Mundcandidiasis (Pilzbefall im Mund)
- Austrocknung
- Schwindel
- beeinträchtigt Hörvermögen
- Abfall des Blutdrucks, unregelmäßige Herzschläge oder Herzrasen
- Herzversagen
- Ösophagitis (Entzündung der Speiseröhre)
- Mundtrockenheit
- Schwierigkeiten oder Schmerzen beim Schlucken
- Blutung
- Anstieg der Leberenzyme (daher die Notwendigkeit regelmäßiger Bluttests).

**Gelegentlich** (kann möglicherweise bei bis zu 1 von 100 Personen auftreten):

- Ohnmachtsanfälle
- Hautreaktionen, Phlebitis (Venenentzündung) und Schwellung an der Injektionsstelle
- Entzündung des Dickdarms, des Dünndarms; Darmdurchbruch
- Blutgerinnsel.

**Häufigkeit nicht bekannt:**

- Interstitielle Lungenerkrankung (Lungenentzündung verbunden mit Husten und Schwierigkeiten beim Atmen). Eine Lungenentzündung kann sich auch bei der gleichzeitigen Anwendung von Docetaxel und einer Radiotherapie entwickeln.
- Pneumonie (Infektion der Lunge)
- Lungenfibrose (Vernarbungen und Verdickungen in der Lunge mit Kurzatmigkeit)
- Verschwommensehen bedingt durch eine Schwellung der Retina im Auge (zystoides Maculaödem)
- Abfall der Natriumwerte in Ihrem Blut

## **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Krankenhaus-Apotheker oder Ihr Pflegepersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. WIE IST DOCETAXEL TEVA PHARMA AUFZUBEWAHREN?**

### **Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.**

Docetaxel Teva Pharma Dieses Arzneimittel darf nach Ablauf des auf dem Umkarton und den Durchstechflaschen angegebenen Verfalldatums nicht mehr verwendet werden.

Nicht über 25°C lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die Basislösung sollte sofort für die Zubereitung der Infusionslösung eingesetzt werden, obwohl die chemische und physikalische Stabilität der Basislösung über einen Zeitraum von 8 Stunden bei Aufbewahrung zwischen 2°C und 8°C oder bei Raumtemperatur (unter 25°C) erwiesen ist.

Die Infusionslösung sollte innerhalb von 4 Stunden bei Raumtemperatur (unter 25°C) eingesetzt werden.

Arzneimittel dürfen nicht über das Abwasser entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie nicht mehr benötigte Arzneimittel zu entsorgen sind. Diese Maßnahmen tragen zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. INHALT DER PACKUNG UND WEITERE INFORMATIONEN**

### **Was die Durchstechflasche mit Docetaxel Teva Pharma Konzentrat enthält:**

- Der Wirkstoff ist Docetaxel. 1 Durchstechflasche mit Docetaxel Teva Pharma Konzentrat enthält 80 mg Docetaxel. 1 ml Konzentrat enthält 27,73 mg Docetaxel.
- Die sonstigen Bestandteile sind Polysorbat 80 und 25,1 Gew.-% wasserfreies Ethanol.

### **Was die Durchstechflasche mit Lösungsmittel enthält:**

Wasser für Injektionszwecke.

### **Wie Docetaxel Teva Pharma aussieht und Inhalt der Packung:**

Docetaxel Teva Pharma Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist eine klare, viskose, gelbe bis braun-gelbe Lösung.

Jeder Umkarton enthält:

- eine 15 ml Klarglas-Durchstechflasche mit flip-off-Verschluss enthält 2,88 ml Konzentrat und
- eine 15 ml Klarglas-Durchstechflasche mit flip-off-Verschluss enthält 5,12 ml Lösungsmittel.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Teva Pharma B.V.

Computerweg 10

3542 DR Utrecht, Niederlande

**Hersteller:**

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
PO Box 552  
2003RN Haarlem, Niederlande

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Táncsics Mihály út 82  
H-2100 Gödöllő  
Ungarn

Teva Operations Poland Sp. z.o.o.  
Sienkiewicza 25  
99-300 Kutno  
Polen

Teva Czech Industries s.r.o  
Ostravská 29  
Č.p. 305  
747 70 Opava-Komárov  
Tschechische Republik

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

**Lietuva**

UAB "Sicor Biotech"  
Tel: +370 5 266 02 03

**България**

Тева Фармасютикълс България ЕООД  
Тел: +359 2 489 95 82

**Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tél: +32 3 820 73 73

**Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251 007 111

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel.: +36 1 288 64 00

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44 98 55 11

**Malta**

Drugsales Ltd  
Tel: +356 21 419 070/1/2

**Deutschland**

Teva GmbH  
Tel: +49 731 402 08

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 00 0228400

**Eesti**

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech  
Eesti filiaal  
Tel: +372 661 0801

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66 77 55 90

**Ελλάδα**

Teva Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1 97007 0

**España****Polska**

Teva Pharma, S.L.U.  
Tél: +34 91 387 32 80

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 1 55 91 7800

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o  
Tel: + 385 1 37 20 000

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 51 321 740

**Ísland**

ratiopharm Oy  
Sími: +358 20 180 5900

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 028917981

**Κύπρος**

Teva Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**Latvija**

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā  
Tel: +371 67 323 666

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 345 93 00

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda  
Tel: +351 21 476 75 50

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L  
Tel: +40 21 230 65 24

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 1 58 90 390

**Slovenská republika**

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5726 7911

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42 12 11 00

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 1977 628 500

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM/YYYY}**

**Weitere Informationsquellen**

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

Die folgenden Informationen sind nur für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

## **ANWEISUNG ZUR ZUBEREITUNG DES DOCETAXEL TEVA PHARMA 80 mg KONZENTRATES UND DES LÖSUNGSMITTELS ZUR HERSTELLUNG EINER INFUSIONSLÖSUNG**

---

*Es ist wichtig, dass Sie den gesamten Inhalt dieser Anleitung vor der Zubereitung der Docetaxel Teva Pharma-Basislösung und der Docetaxel Teva Pharma-Infusionslösung lesen.*

### **1. ZUSAMMENSETZUNG**

Docetaxel Teva Pharma 80 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist eine klare viskose, gelbe bis braun-gelbe Lösung, die 27,73 mg/ml Docetaxel (wasserfrei) in Polysorbat 80 enthält. Das Lösungsmittel für Docetaxel Teva Pharma ist Wasser für Injektionszwecke.

### **2. DARREICHUNG**

Docetaxel Teva Pharma wird als Durchstechflasche zur Einmalentnahme geliefert.

Jede Schachtel enthält eine Docetaxel Teva Pharma-Durchstechflasche (80 mg) und eine dazugehörige Docetaxel Teva Pharma Lösungsmittel-Durchstechflasche in einem Umkarton.

Docetaxel Teva Pharma Durchstechflaschen sollten nicht über 25°C und unter Schutz vor Licht aufbewahrt werden.

Docetaxel Teva Pharma darf nach Ablauf des auf dem Umkarton und den Durchstechflaschen angegebenen Verfalldatums nicht mehr verwendet werden.

#### **2.1 Docetaxel 80 mg Durchstechflasche:**

- Die Docetaxel 80 mg Durchstechflasche ist eine durchsichtige Glasflasche zu 15 ml mit einem Bromobutyl-Gummistopfen und einem flip-off Verschluss.
- Die Docetaxel 80 mg Durchstechflasche enthält eine Lösung von Docetaxel in Polysorbat 80 in einer Konzentration von 27,73 mg/ml.
- Jede Durchstechflasche enthält 80 mg/2,88 ml einer 27,73 mg/ml Lösung von Docetaxel in Polysorbat 80 (Füllvolumen: 94,4 mg/3,40 ml). Dieses Volumen wurde während der Entwicklung von Docetaxel Teva Pharma festgelegt, um einen Flüssigkeitsverlust bei der Herstellung der Basislösung durch Schaumbildung, Haften an der Glasbehälterwand oder sog. „totes Volumen“ ausgleichen zu können. Diese Mehrfüllung gewährleistet, dass nach der Verdünnung mit dem gesamten Inhalt des beigefügten Lösungsmittels der Docetaxel-Durchstechflaschen ein Minimum an entnehmbarem Volumen der Basislösung von 8 ml vorhanden ist, das 10 mg/ml Docetaxel enthält und somit dem ausgewiesenen Gehalt von 80 mg je Durchstechflasche entspricht.

#### **2.2 Lösungsmittel für Docetaxel 80 mg-Durchstechflasche:**

- Die Lösungsmittel-Durchstechflasche für Docetaxel 80 mg ist eine durchsichtige Glas-Durchstechflasche zu 15 ml mit einem Bromobutyl-Gummistopfen und einem flip-off Verschluss.
- Das Lösungsmittel für Docetaxel dieser Zusammensetzung ist Wasser für Injektionszwecke.
- Jede Lösungsmittel-Durchstechflasche enthält 5,12 ml Wasser für Injektionszwecke (Füllvolumen: 6,29 ml). Das Hinzufügen des gesamten Inhalts der Lösungsmittel-

Durchstechflasche zu dem Inhalt der Durchstechflasche des Docetaxel 80 mg Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung gewährleistet eine Konzentration von 10 mg/ml Docetaxel in der Basislösung.

### **3. EMPFEHLUNGEN ZUR SICHERHEIT BEI DER ANWENDUNG**

Docetaxel Teva Pharma ist eine antineoplastische Substanz und, wie bei anderen Zytostatika, sollten beim Umgang und der Zubereitung der Docetaxel Teva Pharma-Lösungen die erforderlichen Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden. Das Tragen von Schutzhandschuhen wird empfohlen.

Bei Kontaminationen der Haut mit dem Docetaxel Teva Pharma-Infusionslösungskonzentrat, der Basislösung oder der fertigen Infusionslösung muss umgehend mit Wasser und Seife gründlich gereinigt werden. Nach Schleimhautkontakten sofort mit viel Wasser nachspülen.

### **4. ZUBEREITUNG DER INTRAVENÖSEN VERABREICHUNG**

#### **4.1 Zubereitung der Docetaxel Teva Pharma Basislösung (10 mg Docetaxel/ml)**

**4.1.1** Falls die Durchstechflaschen im Kühlschrank aufbewahrt wurden, so lassen Sie die erforderliche Anzahl der Docetaxel Teva Pharma-Packungen für 5 Minuten bei Raumtemperatur (unter 25°C) stehen.

**4.1.2** Entnehmen Sie aseptisch den gesamten Inhalt des Lösungsmittels für Docetaxel Teva Pharma-Durchstechflaschen mit einer Spritze und Nadel, indem Sie die Flasche schräg halten.

**4.1.3** Injizieren Sie den gesamten Inhalt der Spritze in die zugehörige Docetaxel Teva Pharma Durchstechflasche.

**4.1.4** Entfernen Sie Spritze und Nadel und mischen Sie mindestens 45 Sekunden lang durch vorsichtiges Hin-und-her-Kippen mit der Hand. Schütteln Sie die Lösung nicht.

**4.1.5** Lassen Sie die Durchstechflasche mit der Basislösung 5 Minuten bei Raumtemperatur (unter 25°C) stehen und prüfen Sie dann, ob die Lösung homogen und klar ist (Schaumbildung ist auch nach 5 Minuten normal und auf das Polysorbat 80 in der Zusammensetzung zurückzuführen).

Die Basislösung enthält 10 mg/ml Docetaxel und muss sofort für die Zubereitung der Infusionslösung eingesetzt werden, obwohl die chemisch-physikalische Prüfung eine Stabilität der Basislösung über einen Zeitraum von 8 Stunden bei Aufbewahrung zwischen 2°C und 8°C oder bei Raumtemperatur (unter 25°C) erwiesen hat.

#### **4.2 Zubereitung der Infusionslösung**

**4.2.1** Um die erforderliche Dosis für den Patienten zu erhalten, können mehrere Durchstechflaschen mit Basislösung nötig sein. Basierend auf der erforderlichen Dosis für den Patienten (ausgedrückt in mg), entnehmen Sie aseptisch mit einer graduierten Spritze mit Nadel das benötigte Volumen an Basislösung (diese enthält 10 mg/ml Docetaxel) aus der entsprechenden Anzahl von Basislösung-Durchstechflaschen. Bei einer Dosis von 140 mg Docetaxel benötigen Sie beispielsweise 14 ml Docetaxel-Basislösung.

**4.2.2** Injizieren Sie das erforderliche Volumen an Basislösung in einen 250 ml Nicht-PVC-Infusionsbeutel, der entweder 5%ige Glukoselösung oder isotonische Natriumchlorid-Infusionslösung enthält. Falls eine größere Dosis als 200 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.

**4.2.3** Mischen Sie den Inhalt des Infusionsbeutels bzw. der Infusionsflasche per Hand durch Hin-und-her-Kippen.

**4.2.4** Die Docetaxel Teva Pharma Infusionslösung sollte innerhalb von 4 Stunden verwendet werden und als einstündige Infusion bei Raumtemperatur (unter 25°C) unter normalen Lichtverhältnissen aseptisch verabreicht werden.

**4.2.5** Wie bei allen parenteral zu verabreichenden Produkten, sollten die Docetaxel Teva Pharma Basislösung und die Infusionslösung vor Gebrauch visuell überprüft werden. Lösungen, die einen Niederschlag enthalten, sollten verworfen werden.

## **5. ENTSORGUNG**

Alle für den Lösungsvorgang und für die Anwendung verwendeten Materialien sollten üblichen Standards entsprechend entsorgt werden. Arzneimittel dürfen nicht über das Abwasser entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie nicht mehr benötigte Arzneimittel zu entsorgen sind. Diese Maßnahmen tragen zum Schutz der Umwelt bei.

Arzneimittel nicht länger zugelassen