

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

**Ribodocel® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung**

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

1 Durchstechflasche Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 20 mg, 80 mg oder 160 mg Docetaxel.

1 Durchstechflasche mit 2 ml enthält 20 mg Docetaxel (10 mg/ml).

1 Durchstechflasche mit 8 ml enthält 80 mg Docetaxel (10 mg/ml).

1 Durchstechflasche mit 16 ml enthält 160 mg Docetaxel (10 mg/ml).

Sonstiger Bestandteil:

Eine Durchstechflasche mit einer Einzeldosis Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 27% (G/G) Ethanol 96%.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Klare, farblose bis schwach gelbe Lösung; pH 3,0–4,5.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

#### Brustkrebs

**Ribodocel®** ist in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid für die adjuvante Therapie von Patientinnen mit operablem, nodal positivem Brustkrebs angezeigt.

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

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

**Ribodocel®** ist in Kombination mit Trastuzumab angezeigt zur Behandlung von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, deren Tumore HER2 überexprimieren und die vorher noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben.

**Ribodocel®** ist in Kombination mit Capecitabin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie angezeigt. Die frühere Behandlung sollte ein Anthracyclin enthalten haben.

#### Nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom

**Ribodocel®** ist zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht kleinzelligem Bronchial-

karzinom nach Versagen einer vorausgegangenen Chemotherapie angezeigt.

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

#### Prostatakarzinom

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

#### Adenokarzinom des Magens

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

#### Kopf-Hals-Karzinome

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

## 4.2 Dosierung,

### Art und Dauer der Anwendung

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

#### Empfohlene Dosierung

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

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

#### Brustkrebs

Bei der adjuvanten Therapie von operablem, nodal positivem Brustkrebs beträgt die empfohlene Dosierung von Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> als 1-stündige Infusion nach der Gabe von Doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> und Cyclophosphamid 500 mg/m<sup>2</sup> alle 3 Wochen über 6 Zyklen (siehe hierzu auch „Dosisanpassungen unter der Behandlung“).

Zur Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Brustkrebs beträgt die empfohlene Dosis für die Docetaxel-Monotherapie 100 mg/m<sup>2</sup>. Zur Therapie nicht vorbehandelter Patientinnen werden 75 mg/

m<sup>2</sup> Docetaxel in Kombination mit Doxorubicin (50 mg/m<sup>2</sup>) gegeben.

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

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

#### Nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom

Bei chemotherapeutisch nicht vorbehandelten Patienten mit nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom beträgt die empfohlene Dosierung 75 mg/m<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).

#### Adenokarzinom des Magens

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

#### Kopf-Hals-Karzinome

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

- Induktionschemotherapie, gefolgt von Strahlentherapie (TAX 323)

Bei der Induktionstherapie eines inoperablen lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms im Kopf-Hals-Bereich

(SCCHN) beträgt die empfohlene Dosierung von Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> als 1-stündige Infusion, gefolgt von Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> über 1 Stunde am Tag 1, gefolgt von 5-Fluorouracil 750 mg/m<sup>2</sup> pro Tag als kontinuierliche Infusion über 5 Tage. Dieses Regime wird alle 3 Wochen für 4 Zyklen verabreicht. Im Anschluss an eine Chemotherapie sollten die Patienten eine Strahlentherapie erhalten.

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

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

#### Dosisanpassung unter der Behandlung

##### Allgemeines

Docetaxel sollte erst angewendet werden, wenn die Neutrophilenzahl mindestens  $\geq 1500$  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 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.

##### Adjuvante Therapie von Brustkrebs

Patientinnen, die in der Zulassungsstudie eine adjuvante Therapie für Brustkrebs erhielten und bei denen eine komplizierte Neutropenie auftrat (einschließlich verlängerte Neutropenie, febrile Neutropenie oder Infektion), wurde empfohlen, G-CSF (z. B. von Tag 4–11) als Prophylaxe für alle kommenden Zyklen einzusetzen. Patientinnen, die trotzdem an komplizierten Neutropenien litten, sollten weiterhin G-CSF bekommen bei gleichzeitiger Reduktion der Docetaxel-Dosis auf 60 mg/m<sup>2</sup>.

In der klinischen Praxis könnte Neutropenie allerdings bereits im ersten Zyklus auftreten. Daher sollte sich der Einsatz von G-CSF nach dem neutropenischen Risiko der Patientinnen und aktuellen Empfehlungen richten.

Bei Patientinnen, bei denen eine Stomatitis Grad 3 oder 4 auftritt, sollte die Dosis auf 60 mg/m<sup>2</sup> reduziert werden.

Tabelle 1

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

##### 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.

##### In Kombination mit Capecitabin

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

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

##### In Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil

Treten trotz Gabe von G-CSF Episoden von febriler Neutropenie, verlängerter Neutropenie oder einer neutropenischen Infektion auf, sollte die Dosis von Docetaxel von 75 auf 60 mg/m<sup>2</sup> reduziert werden.

Treten anschließend Episoden komplizierter Neutropenie auf, sollte die Dosis von Docetaxel von 60 auf 45 mg/m<sup>2</sup> reduziert werden. Im Falle einer Grad-4-Thrombozytopenie sollte die Dosis von Docetaxel von 75 auf 60 mg/m<sup>2</sup> reduziert werden. Patienten sollten nicht erneut mit weiteren Zyklen von Docetaxel behandelt werden, bis der Wert für die Neutrophilenzahl wieder bei  $> 1.500$  Zellen/mm<sup>3</sup> liegt und die Blutplättchenzahl bei

$> 100.000$  Zellen/mm<sup>3</sup>. Brechen Sie die Therapie ab, wenn diese Toxizitäten andauern (siehe Abschnitt 4.4).

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

Siehe Tabelle 1

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

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

##### Besondere Patientengruppen:

##### Patienten mit verminderter Leberfunktion

Aufgrund von pharmakokinetischen Daten mit Docetaxel als Monotherapie in einer Dosierung von 100 mg/m<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 Abschnitte 4.4 und 5.2). Bei Patienten, deren Serum bilirubin größer als der obere Normalwert ist und/oder deren Transaminasenwerte (ALT und AST)  $> 3,5$ fache der oberen Normalwerte und deren alkalische Phosphatase das 6fache der oberen Normalwerte betragen, kann keine Dosisreduktion empfohlen werden; Docetaxel sollte nicht angewandt werden, es sei denn bei strenger Indikationsstellung.

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

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

##### Kinder und Jugendliche

Die Erfahrung bei Kindern ist begrenzt.

### Ältere Patienten

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

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

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 Abschnitte 4.2 und 4.4).

Die für andere Arzneimittel geltenden Gegenanzeigen gelten gleichermaßen für die Kombinationen dieser Arzneimittel mit Docetaxel.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Soweit nicht kontraindiziert, können bei Brustkrebs und nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom durch eine Prämedikation mit einem oralen Kortikosteroid sowohl Häufigkeit und Schweregrad von Flüssigkeitsretentionen als auch der Schweregrad von Überempfindlichkeitsreaktionen reduziert werden. Hierzu kann z. B. Dexamethason über 3 Tage, beginnend einen Tag vor der Gabe von Docetaxel, in einer Dosierung von 16 mg pro Tag (z. B. 8 mg zweimal täglich), verabreicht werden.

Bei der Therapie des Prostatakarzinoms besteht die Prämedikation aus Dexamethason oral 8 mg, jeweils 12 Stunden, 3 Stunden und 1 Stunde vor der Infusion von Docetaxel (siehe Abschnitt 4.2).

#### Blut

Neutropenie ist die häufigste Nebenwirkung von Docetaxel. Der Nadir der Neutrophilen wird im Median nach 7 Tagen erreicht. Dieser Zeitraum kann jedoch bei ausgiebig vorbehandelten Patienten verkürzt sein. Häufige Kontrollen des großen Blutbildes sollten bei allen Patienten, die Docetaxel erhalten, erfolgen. Patienten sollten erst dann einen erneuten Docetaxelzyklus erhalten, wenn sich die Neutrophilenzahl auf mindestens 1500 Zellen/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 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 abbrechen und eine geeignete Therapie einzuleiten. Patienten, die unter der Behandlung mit Docetaxel schwere Überempfindlichkeitsreaktionen zeigen, sollten nicht erneut mit Docetaxel behandelt werden.

#### Hautreaktionen

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

#### Flüssigkeitsretention

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

#### Patienten mit verminderter Leberfunktion

Unter der Behandlung mit Docetaxel als Monotherapie in einer Dosierung von 100 mg/m<sup>2</sup> besteht bei Patienten, deren Transaminasen (ALT und/oder AST) auf mehr als das 1,5fache der oberen Normalwerte und alkalische Phosphatase auf mehr als das 2,5fache des oberen Normalwertes erhöht sind, ein erhöhtes Risiko, schwere Nebenwirkungen wie Tod durch Toxizität einschließlich Sepsis und gastrointestinaler Blutungen mit möglichem letalen Ausgang, Neutropenie mit Fieber, Infektionen, Thrombozytopenie, Stomatitis und Asthenie zu entwickeln. Daher wird für Patienten mit erhöhten Leberfunktionswerten eine Dosis von 75 mg/m<sup>2</sup> 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 oberer Normalwerte und Bilirubinwerten größer als die oberen Normalwerte aus. Bei diesen Patienten kann keine Dosisreduktion empfohlen werden; Docetaxel sollte nicht angewandt werden, außer bei strenger Indikationsstellung. Für die anderen Indikationen liegen keine Daten über eine Kombinationsbehandlung mit Docetaxel bei Patienten mit verminderter Leberfunktion vor.

#### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

#### Nervensystem

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

#### Kardiotoxizität

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

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

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

#### Sonstiges

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

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

##### Komplizierte Neutropenie

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

##### Gastrointestinale Reaktionen

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

### Kongestive Herzinsuffizienz

Patientinnen sollten hinsichtlich des Auftretens von Symptomen einer kongestiven Herzinsuffizienz während der Therapie und während der Folgezeit (Follow-up-Periode) überwacht werden.

### 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

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis für TAC bei Patientinnen mit mehr als 4 positiven Lymphknoten konnte in der bislang vorliegenden Interimsanalyse nicht vollständig ausgewertet werden (siehe Abschnitt 5.1).

### Ältere Patienten

Für Patientinnen, die älter als 70 Jahre alt sind, liegen keine 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.

### Besondere Warnhinweise

Dieses Arzneimittel enthält 27 Vol. % Ethanol (Alkohol), d. h. in 160 mg (mittlere Dosis) sind 4,1 g Alkohol enthalten. Ribodocel® enthält weniger Alkohol als 100 ml Bier (angenommener Alkoholgehalt 60%) und weniger Alkohol als 0,33 ml Wein (angenommener Alkoholgehalt 120%).

Ein gesundheitliches Risiko besteht u. a. bei Leberkranken, Alkoholkranken, Epileptikern, Patienten mit organischen Erkrankungen des Gehirns, Schwangeren, Stillenden und Kindern.

### 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.

Docetaxel sollte bei Patienten, die gleichzeitig einen starken CYP3A4-Inhibitor erhalten (z. B. Proteaseinhibitoren wie Ritonavir, Azol-Antimykotika wie Ketoconazol oder Itraconazol), mit Vorsicht verabreicht werden. Eine Wechselwirkungsstudie, die an Patienten durchgeführt wurde, die Ketoconazol und Docetaxel erhielten, zeigte, dass die Docetaxel-Clearance durch Ketoconazol um die Hälfte reduziert wurde. Dies könnte daran liegen, dass Docetaxel hauptsächlich (einzig) über den CYP3A4-Stoffwechselweg metabolisiert wird. Eine reduzierte Toleranz von Docetaxel könnte auftreten, sogar bei geringeren Dosen.

Die Wirkung anderer Arzneimittel kann durch den Alkohol in diesem Arzneimittel verändert werden.

### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

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 Frucht-

barkeit 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/Kontrazeption: Frauen im gebärfähigen Alter, die Docetaxel erhalten, sollten dahin gehend belehrt werden, dass sie nicht schwanger werden dürfen und dass der behandelnde Arzt umgehend zu informieren ist, sollte dies dennoch eintreten.

Während der Therapie sollte eine zuverlässige Verhütungsmethode angewendet werden.

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

Daher sind Männer, die mit Docetaxel behandelt werden, darauf hinzuweisen, während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung kein Kind zu zeugen und sich vor der Therapie hinsichtlich einer Spermaconservierung beraten zu lassen.

### 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.

### 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.

Im Straßenverkehr und beim Bedienen von Maschinen kann das Reaktionsvermögen beeinträchtigt werden.

### 4.8 Nebenwirkungen

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

- 1312 Patienten die 100mg/m<sup>2</sup> Docetaxel als Monotherapie erhielten bzw. bei 121 Patienten, die 75 mg/m<sup>2</sup> als Monotherapie erhielten,
- 258 Patienten, die Docetaxel in Kombination mit Doxorubicin erhielten,
- 406 Patienten, die Docetaxel in Kombination mit Cisplatin erhielten,
- 92 Patienten, die Docetaxel in Kombination mit Trastuzumab erhielten,
- 255 Patienten, die Docetaxel in Kombination mit Capecitabin erhielten,
- 332 Patienten, die Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon erhielten (nur die klinisch relevanten Nebenwirkungen, die mit der Behandlung in Zusammenhang stehen, sind angegeben)
- 744 Patienten, 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 Fälle im Phase-III und 79 Fälle im Phase-II der Studie), 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-Karzinom, die Docetaxel in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil erhielten (klinisch wichtige Nebenwirkungen, die mit der Behandlung in Zusammenhang stehen werden genannt).

Zur Beschreibung dieser Nebenwirkungen wurden die NCI-Common-Toxicity-Kriterien (grade 3 = G3; grade 3–4 = G3/4; grade 4 = G4) und die COSTART-Terminologie verwendet.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

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 (die reversibel und nicht kumulativ war, wobei die Tiefstwerte der Neutrophilenzahlen im Median an Tag 7 erreicht wurden und die mediane Dauer einer schweren Neutropenie ( $< 500$  Zellen/mm<sup>3</sup>) 7 Tage beträgt), Anämie, Alopecie, 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, Enggefühl in der Brust, Rückenschmerzen,

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

#### Erkrankungen des Nervensystems

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

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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

#### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Reaktionen an der Einstichstelle waren in der Regel schwach ausgeprägt und 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).

#### DOCETAXEL 100 mg/m<sup>2</sup> als Monotherapie

Siehe Tabelle 2 auf Seite 6

#### 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 Alopecie am Ende der Studie.

73% der Hautreaktionen waren innerhalb von 21 Tagen reversibel.

#### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Bei Patienten, die mit TAXOTERE als Monotherapie in einer Dosierung von 100 mg/m<sup>2</sup> behandelt worden waren, betrug die mediane kumulative Dosis, die zum Abbruch der Behandlung führte, 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.

#### DOCETAXEL 75 mg/m<sup>2</sup> als Monotherapie

Siehe Tabelle 3 auf den Seiten 6 und 7

#### DOCETAXEL 75 mg/m<sup>2</sup> in Kombination mit Doxorubicin

Siehe Tabelle 4 auf Seite 7

#### DOCETAXEL 75 mg/m<sup>2</sup> in Kombination mit Cisplatin

Siehe Tabelle 5 auf den Seiten 7 und 8

#### DOCETAXEL 100 mg/m<sup>2</sup> in Kombination mit Trastuzumab

Siehe Tabelle 6 auf den Seiten 8 und 9

#### 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).

#### DOCETAXEL 75 mg/m<sup>2</sup> in Kombination mit Capecitabin

Siehe Tabelle 7 auf Seite 9

Tabelle 2

Organklassen nach MedDRA-System	Sehr häufige Nebenwirkungen (≥ 1/10)	Häufige Nebenwirkungen (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentliche Nebenwirkungen (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Untersuchungen		G3/4 Bilirubin im Blut erhöht (< 5 %) G3/4 Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (< 4 %) G3/4 AST erhöht (< 3 %) G3/4 ALT erhöht (< 2 %)	
Herzerkrankungen		Arrhythmie (G3/4: 0,7 %)	Herzinsuffizienz
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie (G4: 76,4 %) Anämie (G3/4: 8,9 %) Febrile Neutropenie	Thrombopenie (G4: 0,2 %)	
Erkrankungen des Nervensystems	Periphere, sensorische Neuropathie (G3: 4,1 %) Periphere, motorische Neuropathie (G3/4: 4 %) Dysgeusie (schwer: 0,07 %)		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe (schwer: 2,7 %)		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Stomatitis (G3/4: 5,3 %) Diarrhö (G3/4: 4 %) Übelkeit (G3/4: 4 %) Erbrechen (G3/4: 3 %)	Obstipation (schwer: 0,2 %) Bauchschmerzen (schwer: 1 %) Blutungen aus dem Magen-Darm-Trakt (schwer: 0,3 %)	Ösophagitis (schwer: 0,4 %)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie Hautreaktionen (G3/4: 5,9 %) Anomalien der Nägel (schwer: 2,6 %)		
Skelettmuskulatur- und Bindegewebs-erkrankungen	Myalgie (schwer: 1,4 %)	Arthralgie	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektionen (G3/4: 5,7 %; einschließlich Sepsis und Pneumonie, tödlich in 1,7 %)	Infektion in Verbindung mit Neutropenie G4 (G3/4: 4,6 %)	
Gefäßerkrankungen		Hypotonie Hypertonie Blutungen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Flüssigkeitsretention (schwer: 6,5 %) Asthenie (schwer: 11,2 %); Schmerzen	Reaktion am Verabreichungsort Schmerzen nicht kardialer Herkunft im Brustbereich (schwer: 0,4 %)	
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit (G3/4: 5,3 %)		

Tabelle 3

Organklassen nach MedDRA-System	Sehr häufige Nebenwirkungen (≥ 1/10)	Häufige Nebenwirkungen (≥ 1/100 bis < 1/10)
Untersuchungen		G3/4 Bilirubin im Blut erhöht (< 2 %)
Herzerkrankungen		Arrhythmie (nicht schwer)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie (G4: 54,2 %) Anämie (G3/4: 10,8 %) Thrombopenie (G4: 1,7 %)	Febrile Neutropenie
Erkrankungen des Nervensystems	Periphere sensorische Neuropathie (G3/4: 0,8 %)	Periphere motorische Neuropathie (G3/4: 2,5 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit (G3/4: 3,3 %) Stomatitis (G3/4: 1,7 %) Erbrechen (G3/4: 0,8 %) Diarrhö (G3/4: 1,7 %)	Obstipation
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie Hautreaktion (G3/4: 0,8 %)	Nagelveränderungen (schwer: 0,8 %)
Skelettmuskulatur- und Bindegewebs-erkrankungen		Myalgie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie	

Fortsetzung auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle 3

Organklassen nach MedDRA-System	Sehr häufige Nebenwirkungen (≥ 1/10)	Häufige Nebenwirkungen (≥ 1/100 bis < 1/10)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektionen (G3/4: 5 %)	
Gefäßerkrankungen		Hypotonie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie (schwer: 12,4 %) Flüssigkeitsretention (schwer: 0,8%) Schmerzen	
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit (nicht schwer)

Tabelle 4

Organklassen nach MedDRA-System	Sehr häufige Nebenwirkungen (≥ 1/10)	Häufige Nebenwirkungen (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentliche Nebenwirkungen (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Untersuchungen		G3/4 Bilirubin im Blut erhöht (< 2,5 %) G3/4 alkalische Phosphatase im Blut erhöht (< 2,5 %)	G3/4 AST erhöht (< 1 %) G3/4 ALT erhöht (< 1 %)
Herzerkrankungen		Herzinsuffizienz Arrhythmie (nicht schwer)	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie (G4: 91,7 %) Anämie (G3/4: 9,4 %) Febrile Neutropenie Thrombopenie (G4: 0,8 %)		
Erkrankungen des Nervensystems	Periphere, sensorische Neuropathie (G3: 0,4 %)	Periphere, motorische Neuropathie (G3/4: 0,4 %)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit (G3/4: 5 %) Stomatitis (G3/4: 7,8 %) Diarrhö (G3/4: 6,2 %) Erbrechen (G3/4: 5 %) Obstipation		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie Nagelveränderungen (schwer: 0,4 %) Hautreaktionen (nicht schwer)		
Skelettmuskulatur- und Bindegewebs-erkrankungen		Myalgie	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion (G3/4: 7,8%)		
Gefäßerkrankungen			Hypotonie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie (schwer: 8,1 %) Flüssigkeitsretention (schwer: 1,2 %) Schmerzen	Reaktionen am Verabreichungs-ort	
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit (G3/4: 1,2 %)	

Tabelle 5

Organklassen nach MedDRA-System	Sehr häufige Nebenwirkungen (≥ 1/10)	Häufige Nebenwirkungen (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentliche Nebenwirkungen (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Untersuchungen		G3/4 Bilirubin im Blut erhöht (2,1 %) G3/4 ALT erhöht (1,3 %)	G3/4 AST erhöht (0,5 %) G3/4 alkalische Phosphatase im Blut erhöht (0,3 %)
Herzerkrankungen		Arrhythmie (G3/4: 0,7 %)	Herzinsuffizienz
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie (G4: 51,5 %) Anämie (G3/4: 6,9 %) Thrombopenie (G4: 0,5 %)	Febrile Neutropenie	
Erkrankungen des Nervensystems	Periphere, sensorische Neuropathie (G3: 3,7 %) Periphere, motorische Neuropathie (G3/4: 2 %)		

Fortsetzung auf Seite 8

Fortsetzung Tabelle 5

Organklassen nach MedDRA-System	Sehr häufige Nebenwirkungen (≥ 1/10)	Häufige Nebenwirkungen (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentliche Nebenwirkungen (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit (G3/4: 9,6 %) Erbrechen (G3/4: 7,6 %) Diarrhö (G3/4: 6,4 %) Stomatitis (G3/4: 2 %)	Obstipation	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie Nagelveränderungen (schwer: 0,7 %) Hautreaktion (G3/4: 0,2 %)		
Skelettmuskulatur- und Bindegewebs-erkrankungen	Myalgie (schwer: 0,5 %)		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion (G3/4: 5,7 %)		
Gefäßerkrankungen		Hypotonie (G3/4: 0,7 %)	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie (schwer: 9,9 %) Flüssigkeitsretention (schwer: 0,7 %) Fieber (G3/4: 1,2 %)	Reaktion am Verabreichungsort Schmerzen	
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit (G3/4: 2,5 %)		

Tabelle 6

Organklassen nach MedDRA-System	Sehr häufige Nebenwirkungen (≥ 1/10)	Häufige Nebenwirkungen (≥ 1/100 bis < 1/10)
Untersuchungen	Gewichtszunahme	
Herzerkrankungen		Herzinsuffizienz
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie (G3/4: 32 %) Febrile Neutropenie (einschließlich Neutropenie in Verbindung mit Fieber und der Anwendung von Antibiotika) oder neutropenieinduzierte Sepsis	
Erkrankungen des Nervensystems	Parästhesie Kopfschmerzen Dysgeusie Hypästhesie	
Augenerkrankungen	Verstärkte Tränensekretion Konjunktivitis	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Epistaxis Schmerzen im Rachen- und Kehlkopfbereich Nasopharyngitis Dyspnoe Husten Rhinorrhoe	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit Diarrhö Erbrechen Obstipation Stomatitis Dyspepsie Bauchschmerzen	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie Erythem Hautausschlag Nagelveränderungen	
Skelettmuskulatur- und Bindegewebs-erkrankungen	Myalgie Arthralgie Schmerzen in den Extremitäten Knochenschmerzen Rückenschmerzen	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie	
Gefäßerkrankungen	Lymphödem	

Fortsetzung auf Seite 9



Fortsetzung Tabelle 6

Organklassen nach MedDRA-System	Sehr häufige Nebenwirkungen (≥ 1/10)	Häufige Nebenwirkungen (≥ 1/100 bis < 1/10)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie Peripheres Ödem Pyrexie Müdigkeit Schleimhautentzündung Schmerzen Grippeartige Erkrankung Schmerzen im Brustkorb Schüttelfrost	Lethargie
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	

Tabelle 7

Organklassen nach MedDRA-System	Sehr häufige Nebenwirkungen (≥ 1/10)	Häufige Nebenwirkungen (≥ 1/100 bis < 1/10)
Untersuchungen		Körpergewichtsabnahme G3/4 Bilirubin im Blut erhöht (9 %)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie (G3/4: 63 %) Anämie (G3/4: 10 %)	Thrombozytopenie (G3/4: 3 %)
Erkrankungen des Nervensystems	Geschmacksstörung (G3/4: < 1 %) Parästhesie (G3/4: < 1 %)	Schwindel Kopfschmerzen (G3/4: < 1 %) Periphere Neuropathie
Augenerkrankungen	Verstärkte Tränensekretion	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Schmerzen im Rachen- und Kehlkopfbereich (G3/4: 2 %)	Dyspnoe (G3/4: 1 %) Husten (G3/4: < 1 %) Epistaxis (G3/4: < 1 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Stomatitis (G3/4: 18 %) Diarrhö (G3/4: 14 %) Übelkeit (G3/4: 6 %) Erbrechen (G3/4: 4 %) Obstipation (G3/4: 1 %) Bauchschmerzen (G3/4: 2 %) Dyspepsie	Oberbauchbeschwerden Mundtrockenheit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hand-Fuß-Syndrom (G3/4: 24 %) Alopezie (G3/4: 6 %) Nagelveränderungen (G3/4: 2 %)	Dermatitis Erythematöser Ausschlag (G3/4: < 1 %) Verfärbung der Nägel Nagelablösung (G3/4: 1 %)
Skelettmuskulatur- und Bindegewebs-erkrankungen	Myalgie (G3/4: 2 %) Arthralgie (G3/4: 1 %)	Schmerzen in den Extremitäten (G3/4: < 1 %) Rückenschmerzen (G3/4: 1 %)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie (G3/4: 1 %) Verminderter Appetit	Dehydratation (G3/4: 2 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Candidose der Mundschleimhaut (G3/4: < 1 %)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie (G3/4: 3 %) Pyrexie (G3/4: 1 %) Müdigkeit/Schwäche (G3/4: 5 %) Peripheres Ödem (G3/4: 1 %)	Lethargie Schmerzen

DOCETAXEL 75 mg/m<sup>2</sup> in Kombination mit Prednison oder Prednisolon  
Siehe Tabelle 8 auf Seite 10

DOCETAXEL 75 mg/m<sup>2</sup> in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid  
Siehe Tabelle 9 auf den Seiten 10 und 11

#### Herzerkrankungen

Dekompensierte Herzinsuffizienz (2,3% bei 70 Monaten medianer Nachbeobachtung) wurde ebenfalls berichtet. In jedem Behandlungsarm starb eine Patientin aufgrund von Herzversagen.

#### Erkrankungen des Nervensystems

Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 55 Monaten dauerte eine periphere sen-

sorische Neuropathie bei 9 von 73 Patientinnen mit peripherer sensorischer Neuropathie am Ende der Chemotherapie an.

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 55 Monaten dauerte die Alopezie bei 22 von 687 Patientinnen mit Alopezie am Ende der Chemotherapie an.

#### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 55 Monaten dauerten periphere Ödeme bei 18 von 112 Patientinnen mit peripheren Ödemen am Ende der Chemotherapie an.

#### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 55 Monaten bestand eine Amenorrhö bei 133 von 233 Patientinnen, die schon am Ende der Chemotherapie eine Amenorrhö aufwiesen.

DOCETAXEL 75 mg/m<sup>2</sup> in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil bei der Behandlung des Adenokarzinoms des Magens

Siehe Tabelle 10 auf Seite 11

#### 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

Tabelle 8

Organklassen nach MedDRA-System	Sehr häufige Nebenwirkungen (≥ 1/10)	Häufige Nebenwirkungen (≥ 1/100 bis < 1/10)
Herzerkrankungen		Verminderte Leistung der linken Herzkammer (G3/4: 0,3 %)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie (G3/4: 32 %) Anämie (G3/4: 4,9 %)	Thrombopenie (G3/4: 0,6 %) Febrile Neutropenie
Erkrankungen des Nervensystems	Periphere sensorische Neuropathie (G3/4: 1,2 %) Dysgeusie (G3/4: 0 %)	Periphere motorische Neuropathie (G3/4: 0 %)
Augenerkrankungen		Verstärkte Tränensekretion (G3/4: 0,6 %)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Epistaxis (G3/4: 0 %) Dyspnoe (G3/4: 0,6 %) Husten (G3/4: 0 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit (G3/4: 2,4 %) Diarrhö (G3/4: 1,2 %) Stomatitis/Pharyngitis (G3/4: 0,9 %) Erbrechen (G3/4: 1,2 %)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie Nagelveränderungen (nicht schwer)	Exfoliativer Ausschlag (G3/4: 0,3 %)
Skelettmuskulatur- und Bindegewebs-erkrankungen		Arthralgie (G3/4: 0,3 %) Myalgie (G3/4: 0,3 %)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie (G3/4: 0,6 %)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion (G3/4: 3,3 %)	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit (G3/4: 3,9 %) Flüssigkeitsretention (schwer: 0,6 %)	
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit (G3/4: 0,6 %)

Tabelle 9

Organklassen nach MedDRA-System	Sehr häufige Nebenwirkungen (≥ 1/10)	Häufige Nebenwirkungen (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentliche Nebenwirkungen (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Untersuchungen	Zunahme oder Abnahme des Körpergewichts (G3/4: 0,3 %)		
Herzerkrankungen		Arrhythmie (G3/4: 0,1 %) Dekompensierte Herzinsuffizienz	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie (G3/4: 4,3 %) Neutropenie (G3/4: 65,5 %) Thrombopenie (G3/4: 2,0 %) Febrile Neutropenie		
Erkrankungen des Nervensystems	Dysgeusie (G3/4: 0,7 %) Periphere, sensorische Neuropathie (G3/4: 0 %)	Periphere, motorische Neuropathie (G3/4: 0 %) Neurokortikal (G3/4: 0,3 %) Neurozerebellar (G3/4: 0,1 %)	Synkope (G3/4: 0 %)
Augenerkrankungen		Störungen des Tränenflusses (G3/4: 0,1 %) Konjunktivitis (G3/4: 0,3 %)	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten (G3/4: 0 %)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit (G3/4: 5,1 %) Stomatitis (G3/4: 7,1 %) Erbrechen (G3/4: 4,3 %) Diarrhö (G3/4: 3,2 %) Obstipation (G3/4: 0,4 %)	Bauchschmerzen (G3/4: 0,5 %)	Kolitis/Enteritis/Dickdarmperforation
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie Hauttoxizität (G3/4: 0,7 %) Nagelveränderungen (G3/4: 0,4 %)		
Skelettmuskulatur- und Bindegewebs-erkrankungen	Myalgie (G3/4: 0,8 %) Arthralgie (G3/4: 0,4 %)		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie (G3/4: 2,2 %)		

Fortsetzung auf Seite 11

Fortsetzung Tabelle 9

Organklassen nach MedDRA-System	Sehr häufige Nebenwirkungen (≥ 1/10)	Häufige Nebenwirkungen (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentliche Nebenwirkungen (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion (G3/4: 3,2 %) Neutropenieinduzierte Infektion Kein Exitus durch Sepsis		
Gefäßerkrankungen	Vasodilatation (G3/4: 0,9 %)	Hypotonie (G3/4: 0 %)	Phlebitis (G3/4: 0 %) Lymphödem (G3/4: 0%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie (G3/4: 11 %) Fieber (G3/4: 1,2 %) Peripheres Ödem (G3/4: 0,4 %)		
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit (G3/4: 1,1 %)		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Amenorrhö		

Tabelle 10

Organklassen nach MedDRA-System	Sehr häufige Nebenwirkungen (≥ 1/10)	Häufige Nebenwirkungen (≥ 1/100 bis < 1/10)
Herzkrankungen		Arrhythmie (G3/4: 1,0 %)
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 Nervensystems	Periphere sensorische Neuropathie (G3/4: 8,7%)	Schwindel (G3/4: 2,3 %) Periphere motorische Neuropathie (G3/4: 1,3 %)
Augenerkrankungen		Verstärkte Tränensekretion (G3/4: 0 %)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Beeinträchtigtes Hörvermögen (G3/4: 0 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö (G3/4: 19,7 %) Übelkeit (G3/4: 16 %) Stomatitis (G3/4: 23,7 %) Erbrechen (G3/4: 14,3 %)	Obstipation (G3/4: 1,0 %) Magen-Darm-Schmerzen (G3/4: 1,0 %) Ösophagitis/Dysphagie/Schluckbeschwerden (G3/4: 0,7 %)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie (G3/4: 4,0 %)	Mit Juckreiz verbundener Ausschlag (G3/4: 0,7 %) Nagelveränderungen (G3/4: 0,7 %) Abschälung der Haut (G3/4: 0 %)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie (G3/4: 11,7 %)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Neutropenieinduzierte Infektion Infektion (G3/4: 11,7 %)	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Lethargie (G3/4: 19,0 %) Fieber (G3/4: 2,3 %) Flüssigkeitsretention (schwer/lebensbedrohlich: 1 %)	
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit (G3/4: 1,7 %)	

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).

#### DOCETAXEL 75 mg/m<sup>2</sup> in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil bei der Behandlung des Kopf-Hals-Karzinoms

Siehe Tabelle 11 auf Seite 12 und Tabelle 12 auf den Seiten 12 und 13

#### Post-Marketing Experience

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

In Zusammenhang mit Docetaxel wurden sehr seltene 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 Reak-

tionen treten manchmal während der Infusion des Arzneimittels auf.

#### *Augenerkrankungen*

In sehr seltenen Fällen wurde von vorübergehenden Sehstörungen (Lichtblitze, Skotome) berichtet, die typischerweise während der Infusion des Arzneimittels und in Verbindung mit Überempfindlichkeitsreaktionen auftraten. Sie waren nach Abbruch der Infusion reversibel. Selten wurde über Tränenfluss mit oder ohne Konjunktivitis und über Tränenkanalverschluss mit übermäßigem Augentränen berichtet.

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

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

Tabelle 11

Induktionstherapie mit anschließender Strahlenbehandlung (TAX 323)

Organklassen nach MedDRA-System	Sehr häufige Nebenwirkungen (≥ 1/10)	Häufige Nebenwirkungen ≥ 1 bis < 10 % der Patienten (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentliche Nebenwirkungen (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Untersuchungen		Gewichtszunahme	
Herzerkrankungen		Myocardiale Ischämie (G3/4: 1,7 %)	Arrhythmie (G3/4: 0,6 %)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie (G3/4: 76,3 %) Anämie (G3/4: 9,2 %) Thrombopenie (G3/4: 5,2 %)	Febrile Neutropenie	
Erkrankungen des Nervensystems	Dysgeusie/Parosmie Periphere, sensorische Neuropathie (G3/4: 0,6 %)	Schwindel	
Augenerkrankungen		Verstärkte Tränensekretion Konjunktivitis	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Beeinträchtigt Hörvermögen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit (G3/4: 0,6 %) Stomatitis (G3/4: 4,0 %) Diarrhö (G3/4: 2,9 %) Erbrechen (G3/4: 0,6 %)	Obstipation Ösophagitis/Dysphagie/ Schluckbeschwerden (G3/4: 0,6 %) Bauchschmerzen Dyspepsie Blutungen aus dem Magen-Darm-Trakt (G3/4: 0,6 %)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie (G3/4: 10,9 %)	Mit Juckreiz verbundener Ausschlag Hauttrockenheit Hautabschälung (G3/4: 0,6 %)	
Skelettmuskulatur- und Bindegewebs-erkrankungen		Myalgie (G3/4: 0,6 %)	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie (G3/4: 0,6 %)		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion (G3/4: 6,3 %) Neutropenieinduzierte Infektion		
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)		Karzinomschmerzen (G3/4: 0,6 %)	
Gefäßerkrankungen		Venenbeschwerden (G3/4: 0,6 %)	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Lethargie (G3/4: 3,4 %) Fieber (G3/4: 0,6 %) Flüssigkeitsretention Ödem		
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit (nicht schwer)	

Tabelle 12

Induktionstherapie mit anschließender Strahlentherapie (TAX 324)

Organklassen nach MedDRA-System	Sehr häufige Nebenwirkungen (≥ 1/10)	Häufige Nebenwirkungen (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentliche Nebenwirkungen (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Untersuchungen	Gewichtsabnahme		Gewichtszunahme
Herzerkrankungen		Arrhythmie (G3/4: 2,0 %)	Myokardiale Ischämie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie (G3/4: 83,5 %) Anämie (G3/4: 12,4 %) Thrombozytopenie (G3/4: 4,0 %) Febrile Neutropenie	Febrile Neutropenie	
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		Verstärkte Tränensekretion	Konjunktivitis

Fortsetzung auf Seite 13

Fortsetzung Tabelle 12

Organklassen nach MedDRA-System	Sehr häufige Nebenwirkungen (≥ 1/10)	Häufige Nebenwirkungen (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentliche Nebenwirkungen (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Beeinträchtigt Hörvermögen (G3/4: 1,2 %)		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit (G3/4: 13,9 %) Stomatitis (G3/4: 20,7 %) Erbrechen (G3/4: 8,4 %) Diarrhö (G3/4: 6,8 %) Oesophagitis/Dysphagie/Odynophagie (G3/4: 12,0 %) Obstipation (G3/4: 0,4 %)	Dyspepsie (G3/4: 0,8 %) Magen-Darm-Schmerzen (G3/4: 1,2 %) Magen-Darm-Blutungen (G3/4: 0,4 %)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie (G3/4: 4,0 %) Mit Juckreiz verbundener Hautausschlag	Hauttrockenheit Schuppung der Haut	
Skelettmuskulatur- und Bindegewebs-erkrankungen		Myalgie (G3/4: 0,4 %)	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie (G3/4: 12,0 %)		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion (G3/4: 3,6 %)	Neutropenieinduzierte Infektion	
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)		Karzinomschmerz (G3/4: 1,2 %)	
Gefäßerkrankungen			Venenbeschwerden
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 %)		
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit

**Herzerkrankungen**

In seltenen Fällen wurde über Myokardinfarkt berichtet.

**Gefäßerkrankungen**

Über das Auftreten venöser Thromboembolien wurde selten berichtet.

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

Ein akutes Atemnotsyndrom, interstitielle Pneumonie und Lungenfibrose wurden selten beobachtet. Seltene Fälle von Strahlenpneumonitis wurden berichtet bei Patienten, die gleichzeitig eine Radiotherapie erhielten.

**Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes**

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

**Leber- und Gallenerkrankungen**

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

**Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

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

Veränderungen bei normalerweise zuvor aufgetretenen peripheren Lymphödem berichtet.

**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**

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

**4.9 Überdosierung**

Es wurde über wenige Fälle einer Überdosierung berichtet. Es steht kein spezifisches Antidot für Docetaxel zur Verfügung. Im Falle einer Überdosierung ist die Einweisung des Patienten in eine entsprechende Einrichtung sowie die engmaschige Kontrolle der vitalen Funktionen angezeigt. Bei Überdosierung kann eine Verschlimmerung der Nebenwirkungen erwartet werden. Die primär zu erwartenden Komplikationen einer Überdosierung sind 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 – Docetaxel  
ATC-Code: L01 CD 02

**Präklinische Daten**

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.

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

**Klinische Daten****Brustkrebs****Ribodocel® in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid: adjuvante Therapie**

Die Daten einer multizentrischen offenen randomisierten Studie stützen die Anwen-

dung von Docetaxel für die adjuvante Behandlung von Patientinnen mit operablem, nodal positivem Brustkrebs und KPS  $\geq 80\%$  zwischen 18 und 70 Jahren.

Nach Stratifikation nach der Zahl der befallenen Lymphknoten (1–3, 4+) wurden 1491 Patientinnen randomisiert und erhielten entweder 1 Stunde nach Gabe von Doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> und Cyclophosphamid 500 mg/m<sup>2</sup> Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> (TAC-Arm) oder Doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup>, gefolgt von Fluorouracil 500 mg/m<sup>2</sup> und Cyclophosphamid 500 mg/m<sup>2</sup> (FAC-Arm). Beide Therapie-regime wurden alle 3 Wochen einmal über 6 Zyklen gegeben.

Docetaxel wurde als 1-stündige Infusion gegeben, alle anderen Arzneimittel wurden als intravenöser Bolus am ersten Tag gegeben. G-CSF wurde als Sekundärprophylaxe Patientinnen verabreicht, bei denen eine komplizierte Neutropenie auftrat (febrile Neutropenie, verlängerte Neutropenie oder Infektion).

Patientinnen im TAC-Arm erhielten eine antibiotische Prophylaxe mit Ciprofloxacin 500 mg oral zweimal täglich über 10 Tage, beginnend am Tag 5 jedes Zyklus, oder eine vergleichbare Therapie. In beiden Armen erhielten Patientinnen mit positivem Estrogen- und/oder Progesteron-Rezeptor-Status nach dem letzten Zyklus der Chemotherapie täglich 20 mg Tamoxifen über 5 Jahre. Ergänzend wurde in den teilnehmenden Einrichtungen eine Bestrahlungstherapie gemäß aktuell gültigen Richtlinien geplant und bei 69% der Patientinnen angewendet, die TAC erhielten, und bei 72% der Patientinnen, die FAC erhielten.

Es wurde eine Interimsanalyse durchgeführt mit einer medianen Nachbehandlungsdauer von 55 Monaten. Für den TAC-Arm wurde im Vergleich zu dem FAC-Arm ein signifikant längeres krankheitsfreies Überleben gezeigt. Die Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls innerhalb von 5 Jahren war bei mit TAC behandelten Patientinnen geringer als bei den mit FAC behandelten Patientinnen (25% gegenüber 32%), was eine absolute Risikoreduzierung von 7% ( $p = 0,001$ ) bedeutete. Auch die Gesamtüberlebenszeit nach 5 Jahren war im TAC-Arm signifikant länger als im FAC-Arm (87% gegenüber 81%), was eine absolute Reduzierung des Todesfallrisikos von 6% ( $p = 0,008$ ) bedeutete. Die mit TAC behandelte Patientinnengruppe wurde gemäß prospektiv definierten Hauptprognosefaktoren analysiert:

Siehe Tabelle 13

Die vorteilhafte Wirkung von TAC konnte bei Patientinnen mit 4 und mehr positiven Knoten (37% der Population) zum Zeitpunkt der Interimsanalyse nicht gezeigt werden.

Die Wirkung scheint weniger ausgeprägt zu sein als bei Patientinnen mit 1–3 positiven Knoten.

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis konnte zu diesem Zeitpunkt bei Patientinnen mit 4 und mehr positiven Knoten nicht vollständig ausgewertet werden.

#### **Ribodocel® als Monotherapie**

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 umfasst

Tabelle 13

Patienten- gruppe	Zahl der Patienten	Krankheitsfreies Überleben			Gesamte Überlebenszeit		
		Hazard Ratio*	(95 %%) CI	p =	Hazard Ratio*	(95 %%) CI	p =
Zahl der positiven Knoten							
Gesamt	745	0,72	0,59–0,88	0,001	0,70	0,53–0,91	0,008
1–3	467	0,61	0,46–0,82	0,0009	0,45	0,29–0,70	0,0002
4+	278	0,83	0,63–1,08	0,17	0,94	0,66–1,33	0,72

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

ten 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 ein-stündige Infusion erhielten oder Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> als 3-stündige Infusion. Beide Regime wurden alle 3 Wochen wiederholt.

Docetaxel verlängerte die mediane Zeit bis zur Progression (24,6 Wochen gegenüber 15,6 Wochen;  $p < 0,01$ ) und die mediane Überlebenszeit (15,3 Monate gegenüber 12,7 Monaten;  $p = 0,03$ ), ohne den primären Endpunkt, die Gesamtansprechrate (32% gegenüber 25%,  $p = 0,10$ ), zu beeinflussen. Mit Docetaxel in der Monotherapie wurden mehr Grad-3/4-Nebenwirkungen beobachtet (55,4%) als bei Paclitaxel (23,0%).

#### **Ribodocel® in Kombination mit Doxorubicin**

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

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

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

In beiden Behandlungsarmen war die Lebensqualität, kontrolliert anhand des EORTC-Fragebogens, vergleichbar und veränderte sich während der Behandlung und der Nachbeobachtung nicht.

#### **Ribodocel® in Kombination mit Trastuzumab**

Docetaxel in Kombination mit Trastuzumab wurde zur Behandlung von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom eingesetzt, deren Tumore HER2 überexprimierten und die vorher noch keine Chemotherapie für ihre metastasierte Erkrankung erhalten hatten.

186 Patientinnen wurden randomisiert und erhielten entweder Docetaxel (100 mg/m<sup>2</sup>) in Kombination mit Trastuzumab oder als Monotherapie; 60% der Patientinnen hatten zuvor bereits eine Anthracyclinbasierte adjuvante Chemotherapie erhalten. Docetaxel plus Trastuzumab war wirksam bei Patientinnen unabhängig davon, ob sie vorher Anthracycline adjuvant erhalten hatten.

Die Immunohistochemie war die häufigste Testmethode zur Ermittlung einer HER2-Überexpression (IHC) in dieser pivotalen Studie. Eine kleine Anzahl der Patientinnen wurde mittels Fluoreszenz-insitu-Hybridisierung (FISH) getestet. In dieser Studie hatten 87% der teilnehmenden Patientinnen eine Erkrankung, die IHC 3+ war, und 95% der teilnehmenden Patientinnen hatten eine Erkrankung mit IHC 3+ und/oder FISH-positiv. Die Daten zur Wirksamkeit sind in der Tabelle 14 zusammengefasst.

#### **Ribodocel® in Kombination mit Capecitabin**

Die Daten einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie stützen den Einsatz von Docetaxel in Kombination mit Capecitabin bei der Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom nach Versagen einer zytotoxischen Chemotherapie, die ein Anthracyclin beinhaltet. In dieser Studie wurden 255 Patientinnen randomisiert einer Behandlung mit Docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> als einstündige intravenöse Infusion alle 3 Wochen) plus Capecitabin (1250 mg/m<sup>2</sup> zweimal täglich über 2 Wochen, gefolgt von einer einwöchigen Therapiepause) zugeteilt. 256 Patientinnen wurden randomisiert einer Behandlung mit Docetaxel allein (100 mg/m<sup>2</sup> als einstündige intravenöse Infusion alle 3 Wochen) zugeteilt. Die Überlebensrate war im Studienarm mit der Docetaxel-Capecitabin-Kombination höher (p = 0,0126).

Die mediane Überlebensdauer betrug 442 Tage (Docetaxel + Capecitabin) gegenüber 352 Tagen (Docetaxel allein). Die objektive Gesamtansprechrate in der gesamten randomisierten Population (Bewertung des Untersuchungsleiters) betrug 41,6 % (Docetaxel + Capecitabin) gegenüber 29,7% (Docetaxel allein); p = 0,0058. Die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung war im Studienarm mit der Docetaxel-Capecitabin-Kombination länger (p < 0,0001). Der mediane Zeitraum bis zum Fortschreiten der Erkrankung betrug 186 Tage (Docetaxel + Capecitabin) gegenüber 128 Tagen (Docetaxel allein).

Tabelle 14

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

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

1 Gesamtpopulation (intent-to-treat).

2 Geschätzte mediane Überlebenszeit.

Tabelle 15

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

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

#### **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-Jahres-Überlebensrate war für Docetaxel (40%) im Vergleich zur supportiven Behandlung (16%) verlängert. Der Bedarf an morphinhaltigen Schmerzmitteln (p < 0,01), nicht morphinhaltigen Schmerzmitteln (p < 0,01), anderen krankheitsbedingten Arzneimitteln (p = 0,06) und Strahlentherapie (p < 0,01) war bei Patienten mit Docetaxel-Therapie in einer Dosierung von 75 mg/m<sup>2</sup> im Vergleich zur supportiven Behandlung geringer.

In der Gruppe der auswertbaren Patienten betrug die Responserate 6,8%, und der mediane Zeitraum bis zum Fortschreiten der Erkrankung war 26,1 Wochen.

#### **Ribodocel® 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 Wo-

chen 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 Tabelle 15 sind die Überlebensrate, der mediane Zeitraum bis zum Fortschreiten der Erkrankung und die Responserate für zwei Studienarme aufgezeigt.

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

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

#### **Prostatakarzinom**

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Docetaxel in Kombination mit Prednison/Prednisolon wurde in einer randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie bei Patienten mit hormonrefraktärem metastasierendem Prostatakarzinom ermittelt. Insgesamt wur-

den 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 Dosierungsregimen wurden kontinuierlich 5 mg Prednison oder Prednisolon zweimal täglich als Begleitmedikation verabreicht.

Patienten, die Docetaxel alle drei Wochen erhielten, zeigten eine signifikant längere Gesamtüberlebenszeit gegenüber den Patienten, die mit Mitoxantron behandelt wurden. Der Anstieg der Überlebenszeit, der im Docetaxel-Arm bei wöchentlicher Gabe gesehen wurde, war nicht statistisch signifikant im Vergleich zu dem Anstieg im Mitoxantron-Kontrollarm. Endpunkte für die klinische Wirksamkeit im Docetaxel-Arm im Vergleich zu dem Kontrollarm sind in der Tabelle 16 zusammengefasst.

Vor dem Hintergrund der Tatsache, dass Docetaxel bei wöchentlicher Gabe ein etwas besseres Sicherheitsprofil zeigte als bei Gabe alle 3 Wochen, ist es möglich, dass bestimmte Patienten von der wöchentlichen Gabe einen Nutzen haben.

Bezüglich der Lebensqualität wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet.

#### Adenokarzinom des Magens

Es wurde eine multizentrische, offene, randomisierte Studie durchgeführt, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Docetaxel bei der Behandlung von Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Magens einschließlich Adenokarzinom der gastroösophagealen Übergangszone festzustellen, die keine vorhergehende Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten hatten.

Insgesamt wurden 445 Patienten mit KPS  $> 70$  entweder mit Docetaxel (T) (75 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1) in Kombination mit Cisplatin (C) (75 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1) und 5-Fluorouracil (F) (750 mg/m<sup>2</sup> pro Tag über 5 Tage) oder mit Cisplatin (100 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1) und 5-Fluorouracil (1000 mg/m<sup>2</sup> pro Tag über 5 Tage) behandelt. Die Dauer eines Behandlungszyklus betrug 3 Wochen für den TCF-Arm und 4 Wochen für den CF-Arm. Die mittlere Anzahl an Zyklen, die pro Patient verabreicht wurde, lag bei 6 (mit einer Streubreite von 1–16) für den TCF-Arm im Vergleich zu 4 (mit einer Streubreite von 1–12) für den CF-Arm. Primärer Endpunkt war die Zeit bis zur Progression (time to progression (TTP)). Die Risikoreduktion für die Progression betrug 32,1% und war verbunden mit einer signifikant längeren TTP ( $p = 0,0004$ ) zugunsten des TCF-Arms. Auch das Gesamtüberleben war im TCF-Arm signifikant länger ( $p = 0,0201$ ), verbunden mit einer Risikoreduktion für die Mortalität um 22,7%.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit werden in der Tabelle 17 zusammengefasst.

Subgruppenanalysen über Alter, Geschlecht und Rasse zeigten übereinstimmend güns-

Tabelle 16

Endpunkt	Docetaxel alle 3 Wochen	Docetaxel wöchentlich	Mitoxantron alle 3 Wochen
Zahl der Patienten	335	334	337
Mediane Überlebensdauer (Monate)	18,9	17,4	16,5
95 % CI	(17,0–21,2)	(15,7–19,0)	(14,4–18,6)
Hazard Ratio	0,761	0,912	–
95 % CI	(0,619–0,936)	(0,747–1,113)	–
p-Wert*	0,0094	0,3624	–
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, long rank test

\* Schwelle für statistische Signifikanz = 0,0175

\*\* PSA: Prostataspezifisches Antigen

Tabelle 17

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

Endpunkt	TCF n = 221	CF n = 224
Mediane TTP (Monate) (95 % CI)	5,6 (4,86–5,91)	3,7 (3,45–4,47)
Hazard Ratio (95 % CI) p-Wert*	1,473 (1,189–1,825) 0,0004	
Mediane Überlebensdauer (Monate) (95 % CI) 2-Jahres-Abschätzung (%)	9,2 (8,38–10,58) 18,4	8,6 (7,16–9,46) 8,8
Hazard Ratio (95 % CI) p-Wert*	1,293 (1,041–1,606) 0,0201	
Gesamteansprechrate (CR + PR) (%)	36,7	25,4
p-Wert	0,0106	
Fortschreiten der Erkrankung als beste Gesamteansprechrate (%)	16,7	25,9

\* Unstratifizierter long rank test

tigere Ergebnisse für den TCF-Arm im Vergleich zu dem CF-Arm.

Eine aktualisierte Analyse der Überlebensdauer nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 41,6 Monaten zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied mehr, favorisiert aber das TCFRegime und zeigte, dass der Vorteil von TCF gegenüber CF am ausgeprägtesten im Zeitraum zwischen 18 und 30 Monaten der Nachbeobachtungszeit beobachtet wird.

Insgesamt zeigten die Lebensqualität (QoL) und der klinische Nutzen übereinstimmend eine Verbesserung zugunsten des TCF-Arms. Patienten, die mit TCF behandelt wurden, weisen eine längere Zeit bis zu einer 5-prozentigen definitiven Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes nach dem QLQ-C30 Questionnaire ( $p =$

0,0121) auf sowie eine längere Zeit bis zu einer definitiven Verschlechterung des „Karnofsky Performance Status“ ( $p = 0,0088$ ) im Vergleich zu den Patienten, die mit CF behandelt wurden.

#### Kopf-Hals-Karzinome

- Induktionstherapie, gefolgt von Strahlentherapie (TAX 323)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Docetaxel bei der Induktionstherapie von Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich (SCCHN) wurde in einer multizentrischen, offenen, randomisierten Phase-III-Studie (TAX323) ermittelt. In dieser Studie wurden 358 Patienten mit inoperablem lokal fortgeschrittenem SCCHN und einem „WHO Performance Status“ von 0 oder 1 randomisiert einem von zwei Behandlungsarmen zugeteilt. Patienten im Docetaxel-Arm erhielten 75 mg/m<sup>2</sup> Docetaxel (T), gefolgt von



75 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin (P), gefolgt von 750 mg/m<sup>2</sup> 5-Fluorouracil (F) pro Tag als kontinuierliche Infusion über 5 Tage. Dieses Behandlungsregime wurde alle 3 Wochen über 4 Zyklen gegeben, sofern mindestens ein geringfügiges Ansprechen ( $\geq 25\%$  Reduktion der zweidimensional gemessenen Tumorgroße) nach 2 Zyklen beobachtet wurde. Am Ende der Chemotherapie erhielten die Patienten, bei denen die Erkrankung nicht fortgeschritten war, frühestens nach 4 Wochen und spätestens nach 7 Wochen über 7 Wochen eine Strahlentherapie (RT) gemäß gültigen Richtlinien (TPF/RT). Patienten im Vergleichsarm erhielten 100 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin (P), gefolgt von 1000 mg/m<sup>2</sup> 5-Fluorouracil (F) pro Tag über 5 Tage. Dieses Behandlungsregime wurde alle 3 Wochen über 4 Zyklen gegeben, sofern mindestens ein geringfügiges Ansprechen ( $\geq 25\%$  Reduktion der zweidimensional gemessenen Tumorgroße) nach 2 Zyklen beobachtet wurde. Am Ende der Chemotherapie erhielten die Patienten, bei denen die Erkrankung nicht fortgeschritten war, frühestens nach 4 Wochen und spätestens nach 7 Wochen über 7 Wochen eine Strahlentherapie gemäß gültigen Richtlinien (PF/RT). Die lokoregionale Strahlentherapie wurde entweder konventionell fraktioniert (1,8 Gy – 2,0 Gy einmal am Tag, 5 Tage die Woche bei einer Gesamtdosis von 66 bis 70 Gy) oder mit akzelerierten/hyperfraktionierten Regimen (zweimal am Tag, mit einem Mindestabstand von 6 Stunden zwischen den Teildosen, 5 Tage die Woche) durchgeführt. Insgesamt wurden für akzelerierte Regime 70 Gy und für hyperfraktionierte Schemata 74 Gy empfohlen. Die operative Entfernung war im Anschluss an die Chemotherapie, vor oder nach der Strahlentherapie, möglich.

Patienten im TPF-Arm erhielten eine antibiotische Prophylaxe mit Ciprofloxacin 500 mg oral zweimal täglich über 10 Tage, beginnend am Tag 5 jedes Zyklus, oder eine vergleichbare Therapie. Der primäre Endpunkt in dieser Studie, das progressionsfreie Überleben (PFS), war im TPF-Arm im Vergleich zum PF-Arm signifikant länger,  $p = 0,0042$  (medianes progressionsfreies Überleben: 11,4 gegenüber 8,3 Monaten), bei einer insgesamt medianen Nachbeobachtungszeit von 33,7 Monaten. Auch die mediane Gesamtüberlebenszeit war signifikant länger im TPF-Arm im Vergleich zum PF-Arm (medianes Gesamtüberleben: 18,6 gegenüber 14,5 Monaten), verbunden mit einer Risikoreduktion von 28% für die Mortalität,  $p = 0,0128$ . Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in der Tabelle 18 aufgeführt.

#### Parameter zur Lebensqualität

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

#### Parameter zum klinischen Nutzen

Die für Kopf-Hals-Karzinome entwickelte Skala „Performance Status Scale-Head and Neck“ (PSS-HN) zur Bestimmung der Sprachverständlichkeit, der Fähigkeit, in der Öffentlichkeit zu essen, und der Normalität

Tabelle 18

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

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

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

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

\*\* log rank test

\*\*\* Chi-Quadrat-Test

der Essgewohnheiten/Ernährungsweise zeigte signifikant günstigere Ergebnisse zugunsten TPF im Vergleich zu PF.

Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung des „WHO Performance Status“ war im TPF-Arm signifikant länger im Vergleich zum PF-Arm. Der Schmerzintensitäts-Score verbesserte sich während der Behandlung in beiden Gruppen, was ein angemessenes Schmerzmanagement anzeigt.

- Induktionschemotherapie, gefolgt von Chemoradiotherapie (TAX 324)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Docetaxel bei der Induktionstherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich (SCCHN) wurde in einer randomisierten, multizentrischen, offenen Phase-III-Studie (TAX 324) ermittelt. In dieser Studie wurden 501 Patienten mit lokal fortgeschrittenem SCCHN und einem „WHO Performance Status“ von 0 oder 1 randomisiert einem von zwei Behandlungsarmen zugeteilt. Die Studienpopulation umfasste Patienten mit nicht resezierbarer Erkrankung, Patienten mit geringer Wahrscheinlichkeit einer chirurgischen Heilung und Patienten, die einen Organerhalt anstrebten. Die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit betraf ausschließlich die Endpunkte für das Überleben, der Erfolg des Organerhaltes wurde nicht explizit erfasst.

Patienten im Docetaxel-Arm erhielten 75 mg/m<sup>2</sup> Docetaxel (T) als intravenöse Infusion am Tag 1, gefolgt von 100 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin (P), das als 30-minütige bis 3-stündige intravenöse Infusion verabreicht wurde, gefolgt von einer kontinuierlichen intravenösen Infusion von 1000 mg/m<sup>2</sup> 5-Fluorouracil (F) von Tag 1 bis Tag 4. Die Behandlungszyklen wurden alle 3 Wochen über 3 Zyklen wiederholt. Alle Patienten, die kein Fortschreiten der Erkrankung aufwiesen, sollten eine Chemoradiotherapie (CRT) gemäß Protokoll (TPF/CRT) erhalten. Patienten im Vergleichsarm erhielten 100 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin (P) als 30-minütige bis 3-stündige intravenöse Infusion am Tag 1, gefolgt von einer kontinuierlichen intravenösen Infusion von 1000 mg/m<sup>2</sup> 5-Fluorouracil (F) pro Tag von Tag 1 bis Tag 5. Die Behandlungszyklen wurden alle 3 Wochen über 3 Zyklen wiederholt. Alle Patienten, die kein Fortschreiten der Erkrankung aufwiesen, sollten eine CRT gemäß Protokoll (PF/CRT) erhalten.

Patienten in beiden Behandlungsarmen sollten nach der Induktionschemotherapie, frühestens nach 3 Wochen und nicht später als 8 Wochen nach dem Start des letzten Zyklus (Tag 22 bis Tag 56 des letzten Zyklus), eine CRT für 7 Wochen erhalten. Während der Strahlentherapie wurde wöchentlich Carboplatin (AUC 1,5) als einstündige intravenöse Infusion bei maximal 7 Dosen gegeben. Die

Bestrahlung wurde mittels einer Megavoltanlage mit einer einmal täglichen Fraktionierung (2 Gy pro Tag, 5 Tage pro Woche über 7 Wochen, bei einer Gesamtdosis von 70–72 Gy) durchgeführt.

Operationen am Primärtumor und/oder am Hals konnten jederzeit im Anschluss an die CRT in Betracht gezogen werden. Alle Patienten im Docetaxel-haltigen Studienarm erhielten prophylaktisch Antibiotika. Der primäre Endpunkt für die klinische Wirksamkeit in dieser Studie, das Gesamtüberleben (OS), war für das Docetaxel-haltige Regime signifikant länger (log rank test,  $p = 0,0058$ ) als für PF (medianes OS: 70,6 gegenüber 30,1 Monaten), verbunden mit einer Risikoreduktion für die Mortalität um 30% verglichen zu PF (Hazard Ratio (HR) = 0,70, 95% Konfidenzintervall (CI) = 0,54–0,90) mit einer insgesamt medianen Nachbeobachtungszeit von 41,9 Monaten. Der sekundäre Endpunkt, PFS, zeigte eine Risikoreduktion für die Progression oder den Todesfall um 29% und ein um 22 Monate verlängertes medianes PFS (35,5 Monate für TPF und 13,1 für PF). Dieses Ergebnis war ebenfalls statistisch signifikant mit einem HR von 0,71; 95% CI 0,56–0,90; log rank test  $p = 0,004$ . Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in der Tabelle 19 aufgeführt.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Docetaxel wurde in Phase-I-Studien nach Verabreichung von 20–115 mg/m<sup>2</sup> an Krebspatienten untersucht.

Eine mit Docetaxel durchgeführte pharmakokinetische Analyse einer Population umfasste 577 Patienten. Die in diesem Modell erzielten Schätzwerte kommen den Ergebnissen der Phase-I-Studien sehr nahe. Die Pharmakokinetik der Substanz wird durch das Alter oder Geschlecht der Patienten nicht beeinflusst.

### Resorption

Nach Verabreichung von 100 mg/m<sup>2</sup> als einstündige Infusion betrug die mittlere maximale Konzentration im Plasma 3,7 µg/ml und die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) 4,6 h·µg/ml.

### Verteilung

Das kinetische Profil der Substanz ist dosisunabhängig und entspricht einem pharmakokinetischen Drei-Kompartiment-Modell, wobei die  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Phasen Halbwertszeiten von 4 min, 36 min bzw. 11,1 h aufweisen. Die späte Phase ist teilweise darauf zurückzuführen, dass Docetaxel das periphere Kompartiment relativ langsam verlässt. Docetaxel wird zu über 96 % an die Plasmaproteine gebunden.

### Ausscheidung

Als Mittelwerte für die Gesamtkörperclearance und das Steady-State-Verteilungsvolumen wurden 21 l/h/m<sup>2</sup> bzw. 113 l bestimmt. Die interindividuellen Schwankungen der Gesamtkörperclearance beliefen sich auf ca. 50 %.

An 3 Krebspatienten wurde eine Untersuchung mit <sup>14</sup>C-Docetaxel vorgenommen. Nach der durch das Zytochrom P450 vermittelten oxidativen Metabolisierung der tertiären Butylestergruppe wurde die Substanz

Tabelle 19

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

Endpunkt	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Medianes Gesamtüberleben (Monate) (95% CI)	70,6 (49,0 – NA)	30,1 (20,9 – 51,5)
Hazard Ratio: (95% CI) *p-Wert	0,70 (0,54 – 0,90) 0,0058	
Mediane PFS (Monate) (95% CI)	35,5 (19,3 – NA)	13,1 (10,6 – 20,2)
Hazard Ratio: (95% CI) **p-Wert	0,71 (0,56 – 0,90) 0,004	
Beste Gesamtansprechrate (CR + PR) auf die Chemotherapie (%) (95% CI)	71,8 (65,8 – 77,2)	64,2 (57,9 – 70,2)
***p-Wert	0,070	
Bestes Gesamtansprechen (CR + PR) auf Studienbehandlung [Chemotherapie ± Chemoradiotherapie] (%) (95% CI)	76,5 (70,8 – 81,5)	71,5 (65,5 – 77,1)
***p-Wert	0,209	

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

\* Nicht adjustierter long rank test

\*\* Nicht adjustierter long rank test, nicht adjustiert für multiple Vergleiche

\*\*\* Chi-Quadrat-Test (für Mehrfachvergleich nicht angepasst)

NA = nicht zutreffend

innerhalb von 7 Tagen sowohl im Urin als auch im Stuhl ausgeschieden. Ca. 6 % bzw. 75 % der verabreichten Radioaktivität wurden im Urin und im Stuhl eliminiert. Etwa 80 % der im Stuhl nachgewiesenen Radioaktivität wird in den ersten 48 Stunden in Form eines größeren inaktiven Metaboliten und dreier kleinerer, ebenfalls inaktiver Metaboliten und in sehr geringen Mengen als unveränderte Substanz ausgeschieden. Bei einer geringen Zahl von Patienten (n = 23), bei denen die Daten zur klinischen Chemie bereits auf eine leichte bis mäßige Einschränkung der Leberfunktion schließen ließen (ALT, AST mindestens um das 1,5fache und alkalische Phosphatasen mindestens um das 2,5fache über der Obergrenze des Normbereichs), war die Gesamtkörperclearance im Mittel um 27 % verringert (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit einer leichten bis mäßigen Flüssigkeitsretention war keine Veränderung der Docetaxel-Clearance zu erkennen. Über Patienten mit stark ausgeprägter Flüssigkeitsretention liegen keine Angaben vor.

### Pharmakokinetische Wechselwirkungen mit anderen Substanzen

Bei einer Kombinationsbehandlung mit Doxorubicin verändert Docetaxel weder die Clearance dieser Substanz noch die Plasmaspiegel von Doxorubicin (eines Doxorubicinmetaboliten). Die Pharmakokinetik von Docetaxel, Doxorubicin und Cyclophosphamid wird durch die gleichzeitige Verabreichung dieser Substanzen nicht verändert. Eine Phase-I-Studie zur Untersuchung der Wirkung von Capecitabin auf die Pharmakokinetik von Docetaxel (und umgekehrt) brachte keinen Hinweis darauf, dass Cape-

citabin die Pharmakokinetik von Docetaxel (C<sub>max</sub> und AUC) verändert oder dass Docetaxel die Pharmakokinetik eines wichtigen Capecitabinmetaboliten (5'-DFUR) beeinflusst.

Die Clearance von Docetaxel in Kombination mit Cisplatin war mit der Clearance bei einer Docetaxel-Monotherapie vergleichbar. Das pharmakokinetische Profil von Cisplatin bei Verabreichung kurz nach einer Docetaxel-Infusion war ähnlich wie die Pharmakokinetik von Cisplatin bei einer Monotherapie mit dieser Substanz.

Bei 12 Patienten mit soliden Tumoren hatte eine Kombinationsbehandlung mit Docetaxel, Cisplatin und 5-Fluorouracil keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik der einzelnen Substanzen.

Die Wirkung von Prednison auf die Pharmakokinetik von Docetaxel in Verbindung mit der üblichen Prämedikation mit Dexamethason wurde an 42 Patienten untersucht. Eine Wirkung von Prednison auf die Pharmakokinetik von Docetaxel war nicht zu beobachten.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das karzinogene Potenzial von Docetaxel wurde nicht untersucht.

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

Bei Untersuchungen mit Nagetieren wurden unerwünschte Effekte auf die Hoden beobachtet, die einen negativen Einfluss von

Docetaxel auf die männliche Fertilität vermuten lassen.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Citronensäure  
Macrogol 300  
Polysorbat 80  
Ethanol 96% (siehe 4.4)

### 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

In der Originalpackung:  
Nicht angebrochene Durchstechflasche: 24 Monate

Nach der Verdünnung:  
In Glucose 5 % oder Natriumchlorid 0,9 % (0,30 bzw. 0,74 mg/ml) wurde die chemische und physikalische Haltbarkeit bei 2–8 °C (vor Licht geschützt) und bei Temperaturen unter 25 °C (ohne Lichtschutz) für 4 Stunden nachgewiesen.  
Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Andernfalls ist der Anwender für die Aufbewahrungszeit und Aufbewahrungsbedingungen vor der Anwendung verantwortlich.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalpackung:  
Nicht über 25 °C lagern.  
Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.  
Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.  
Lagerungsbedingungen für das verdünnte Arzneimittel: Siehe Abschnitt 6.3.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus Klarglas vom Typ I mit Gummistopfen und Kronkorken aus Aluminium

Packungsgrößen:  
1 Durchstechflasche, 5 Durchstechflaschen oder 10 Durchstechflaschen mit je 2 ml enthalten 20 mg Docetaxel (10 mg/ml).  
1 Durchstechflasche, 5 Durchstechflaschen oder 10 Durchstechflaschen mit je 8 ml enthalten 80 mg Docetaxel (10 mg/ml).  
1 Durchstechflasche, 5 Durchstechflaschen oder 10 Durchstechflaschen mit je 16 ml enthalten 160 mg Docetaxel (10 mg/ml).

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

Inspektion vor der Anwendung  
Wie alle parenteralen Arzneimittel ist auch **Ribodocel®**-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung vor Gebrauch visuell auf Schwebeteilchen und Verfärbung zu prüfen, sofern Lösung und Behälter dies zulassen. Lösungen mit einem Präzipitat sind zu entsorgen.

Zubereitung der Infusionslösung  
Vor Gebrauch verdünnen!

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

Das erforderliche Volumen kann direkt aus der Durchstechflasche entnommen werden. Zur Herstellung der für einen Patienten erforderlichen Dosis können mehr als eine Durchstechflasche benötigt werden. Entsprechend der für den Patienten erforderlichen Dosis (in mg) wird das benötigte Volumen (10 mg/ml) mit graduieren, mit einer Nadel versehenen Spritzen aus der jeweiligen Anzahl von Durchstechflaschen aufgezogen. Für 140 mg Docetaxel benötigt man zum Beispiel 14 ml Docetaxel Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Das benötigte Volumen wird in einen 250-ml-Infusionsbeutel oder in eine 250-ml-Infusionsflasche gespritzt, die Glucose 5 % oder Natriumchlorid 0,9 % enthält. Bei Dosen >200 mg Docetaxel verwendet man eine größere Menge Infusionsmedium, damit die Konzentration 0,74 mg/ml Docetaxel nicht überschreitet.  
Zum Mischen wird der Infusionsbeutel oder die Infusionsflasche hin- und hergekippt. Docetaxel-Infusionslösung ist innerhalb von 4 Stunden unter aseptischen Kautelen als einstündige Infusion bei Raumtemperatur (unter 25 °C) und unter normalen Lichtbedingungen zu verabreichen.  
Aus mikrobiologischer Sicht ist die gebrauchsfertige Zubereitung sofort zu verwenden.

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

pH und Osmolalität der rekonstituierten Lösung:  
0,3 mg/ml in Glucose 5 %: pH ≈ 3,6; 517 mOsm/kg  
0,74 mg/ml in NaCl 0,9 %: pH ≈ 3,3–3,6; 849 mOsm/kg

### Richtlinien für die sichere Handhabung antineoplastischer Substanzen:

Die Handhabung zytotoxischer Präparate durch schwangere Mitarbeiterinnen ist nicht zulässig. Die Verdünnung sollte durch geschultes Personal in einem dafür vorgesehenen Arbeitsbereich vorgenommen werden. Die Arbeitsfläche ist mit Einmal-Saugpapier mit Kunststoffrücken abzudecken. Die Mitarbeiter müssen Schutzhandschuhe, Gesichtsmasken und Schutzkleidung tragen. Zur Vermeidung von Augenkontakt sind entsprechende Vorsichtsmaßnahmen zu treffen. Im Falle eines Augenkontakts sind die Augen sofort gründlich mit reichlich Wasser zu spülen.

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

Aerosolbildung lässt sich auch durch Verwendung belüfteter Nadeln reduzieren. Nicht aufgebrauchtes Präparat ist zu entsorgen. Bei der Entsorgung der zur Verdünnung von **Ribodocel®** verwendeten Gegenstände sind Sorgfalt und Vorsicht geboten. Nicht aufgebrauchtes Produkt oder kontaminierte Materialien sind in speziellen Abfallsäcken für Hochrisikoprodukte zu entsorgen. Scharfe Gegenstände (Nadeln, Spritzen, Durchstechflaschen usw.) gibt man in einen geeigneten festen Behälter. Die mit dem Aufsammeln und der Beseitigung solcher Abfälle beauftragten Mitarbeiter sind über die damit verbundenen Gefahren zu informieren. Nicht aufgebrauchte Produkte oder Abfallmaterialien sind entsprechend den üblichen Verfahren für zytotoxische Substanzen zu entsorgen. Überschüssige Arzneimittellösungen sind mit reichlich Wasser direkt in einen Abfluss zu spülen.

Dieses Arzneimittel ist nur zur einmaligen Verwendung bestimmt.

### Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### Verabreichung

**Ribodocel®** darf nur intravenös verabreicht werden.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG  
Mondseestrasse 11  
4866 Unterach  
Österreich

Mitvertreiber:  
ribosepharm division  
Hikma Pharma GmbH  
Lochamer Schlag 17  
82166 Gräfelfing

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

81788.00.00

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

28.10.2010

## 10. STAND DER INFORMATION

März 2011

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin