

Nebenwirkungsmanagement bei der Anwendung von Taxotere®

Ein Leitfaden für Ärzte

Stand März 2010

Abkürzungen

| | |
|-------------------|--|
| TAC: | Taxotere® 75 mg/m ² in Kombination mit Doxorubicin 50 mg/m ² und Cyclophosphamid 500 mg/m ² |
| T100: | Taxotere® - Monotherapie 100 mg/m ² |
| T75: | Taxotere® - Monotherapie 75 mg/m ² |
| AT: | Taxotere® 75 mg/m ² in Kombination mit Doxorubicin 50 mg/m ² |
| TH: | Taxotere® 100 mg/m ² in Kombination mit Trastuzumab 2 mg/kg Körpergewicht (KG) wöchentlich |
| TX: | Taxotere® 75 mg/m ² in Kombination mit Capecitabin 1250 mg/m ² 2x täglich, Tag 1 – 14 |
| TC: | Taxotere® 75 mg/m ² in Kombination mit Cisplatin 75 mg/m ² |
| TBev: | Taxotere® 100 mg/m ² in Kombination mit Bevacizumab 15 mg/kg Körpergewicht (KG), q3w |
| T75 HRPC: | Taxotere® 75 mg/m ² in Kombination mit Prednison oder Prednisolon 2x tägl. 5 ml oral |
| TCF GI: | Taxotere® 75 mg/m ² in Kombination mit Cisplatin 75 mg/m ² und 5-Fluorouracil 750 mg/m ² /dx5 |
| TCF SCCHN TAX323: | Taxotere® 75 mg/m ² in Kombination mit Cisplatin 75 mg/m ² und 5-Fluorouracil 750 mg/m ² /dx5 |
| TCF SCCHN TAX324: | Taxotere® 75 mg/m ² in Kombination mit Cisplatin 100 mg/m ² und 5-Fluorouracil 1000 mg/m ² /dx4 |

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|------|---|----|
| | Vorwort | 4 |
| 1. | Wirkungsweise von Taxotere® | 6 |
| 2. | Allgemeine Informationen zur Therapie mit Taxotere® | 7 |
| 2.1 | Anwendungsgebiete | 7 |
| 2.2 | Dosierung | 12 |
| 3. | Die häufigsten Nebenwirkungen von Taxotere® | 20 |
| 4. | Die Nebenwirkungen von Taxotere® im Einzelnen | 23 |
| 4.1 | Allgemeine Beschwerden | 23 |
| 4.2. | Atemwege | 27 |
| 4.3 | Augen | 28 |
| 4.4 | Blut- und Lymphsystem | 29 |
| 4.5 | Flüssigkeitsretention | 36 |
| 4.6 | Gastrointestinaltrakt | 40 |
| 4.7 | Haut, Haare und Nägel | 46 |
| 4.8 | Immunsystem | 51 |
| 4.9 | Herz-Kreislauf-System | 54 |
| 4.10 | Leber- und Gallenfunktion | 56 |
| 4.11 | Nervensystem | 57 |
| 4.12 | Skelettmuskulatur und Knochen | 60 |
| 5. | Überdosierung | 62 |
| 6. | Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten | 62 |
| 7. | Paravasatbehandlung | 63 |
| 8. | Literatur | 64 |

VORWORT

Sehr verehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege!

Der Einsatz von Taxotere® in der Therapie maligner Erkrankungen hat viele Vorteile für Ihre Patienten. Neben hoher Effektivität sind für sie vor allem ein schneller Wirkungseintritt und eine effektive Symptomlinderung von entscheidender Bedeutung.

Wie bei allen hochwirksamen Medikamenten kann es auch bei Taxotere® zu Nebenwirkungen kommen, die – nicht rechtzeitig erkannt und unbehandelt – Ihre Patienten potenziell gefährden.

Nebenwirkungen, von deren Vorkommen man weiß, die man einschätzen kann und für die Maßnahmen zur Prophylaxe und Therapie bekannt sind, werden beachtet, aber nicht mehr gefürchtet. Mit diesem Heft möchten wir Ihnen einen „Leitfaden“ an die Hand geben, der die häufigsten Nebenwirkungen von Taxotere® und deren Diagnose und Therapie aufführt und Ihnen helfen soll, das therapieimmanente Risiko der Zytostatikatherapie für Sie und Ihre Patienten so gering wie möglich zu halten.

Dieses Heft kann nur Anregungen geben. Die Therapieempfehlungen sind aktuellen Leitlinien von Fachgesellschaften entnommen, ersetzen jedoch nicht die Überprüfung der Angaben anhand der Fachinformationen der erwähnten Medikamente. Sie erheben auch keinerlei Anspruch auf Vollständigkeit.

Kein Manual kann das umfassende Wissen und die Erfahrung langjährig onkologisch tätiger Kollegen bieten. Wir sind für Kommentare, Anregungen und Empfehlungen Ihrerseits dankbar und nehmen sie gerne auf, um das Heft auf dem neuesten Stand zu halten und Erfahrungen weitergeben zu können.

Wir wünschen Ihnen und Ihren Patienten viel Erfolg bei der Behandlung!

*Ihr Medical-Team für Taxotere®
Geschäftseinheit Onkologie*

1. WIRKUNGSWEISE VON TAXOTERE®

Taxotere® mit dem Wirkstoff Docetaxel gehört zur Klasse der Taxane. Die Substanz wird in einem halbsynthetischen Verfahren aus Baccatin, einem Inhaltsstoff von Nadeln der europäischen Eibe hergestellt.

Die antineoplastische Wirkung von Taxotere® beruht auf der gesteigerten Polymerisation von Tubulin zu stabilen, funktionsuntüchtigen Mikrotubuli, wodurch der Mitosevorgang und somit die Zellverdopplung unterbrochen werden¹. Gleichzeitig wird die Depolymerisation gehemmt, was zu einer deutlichen Abnahme an freiem Tubulin führt. In-vitro-Untersuchungen zeigen, dass Docetaxel das mikrotubuläre Netzwerk der Zellen zerstört, das für lebenswichtige Zellfunktionen und die Mitose- und Interphasen essenziell ist².

2. ALLGEMEINE INFORMATIONEN ZUR THERAPIE MIT TAXOTERE®

2.1 Anwendungsgebiete²

2.1.1 Indikationen

Mammakarzinom

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

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

Die Taxotere®-Monotherapie ist zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie angezeigt. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthrazyklin oder Alkylanz enthalten haben.

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

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

Taxotere® ist in Kombination mit Bevacizumab für die Behandlung von Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs angezeigt, deren Tumore HER2 nicht überexprimieren und die vorher noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben.

Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC)

Taxotere® ist in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung von Patienten mit nicht-resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt.

Taxotere® ist zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) nach Versagen einer vorausgegangenen Chemotherapie angezeigt.

Prostatakarzinom

Taxotere® ist in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasierten Prostatakarzinom angezeigt.

Magenkarzinom

Taxotere® ist in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil zur Behandlung von Patienten mit metastasierten Adenokarzinomen des Magens, einschließlich Adenokarzinomen des gastrooesophagealen Übergangs, ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt.

Kopf-Hals-Karzinome (SCCHN)

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

2.1.2 Kontraindikationen²

Absolute Kontraindikationen

Taxotere® darf in folgenden Situationen nicht angewendet werden:

- bei Überempfindlichkeit gegenüber Docetaxel oder einem der Hilfsstoffe,
- bei einer Neutrophilenzahl <1500 Zellen/mm³,
- bei schwerer Leberfunktionsstörung (hierzu liegen keine entsprechenden Untersuchungsergebnisse vor).

Die für andere Arzneimittel geltenden Kontraindikationen gelten gleichermaßen für Kombinationen dieser Arzneimittel mit Taxotere®.

Relative Kontraindikationen

Kinder

Da keine ausreichenden Daten zur Sicherheit und/oder Wirksamkeit vorliegen, wird Taxotere® nicht zur Anwendung bei Kindern empfohlen.

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 ab 60 Jahren eine Reduzierung der Anfangsdosis von Capecitabin auf 75% empfohlen (siehe Fachinformation von Capecitabin).

Patienten mit verminderter Leberfunktion

- Unter Behandlung mit Taxotere® als Monotherapie in einer Dosierung von 100 mg/m² besteht bei Patienten mit Transaminasen (ALT und/oder AST) >1,5fachen der oberen Normwerte und alkalischer Phosphatase >2,5fachen der oberen Normwerte ein erhöhtes Risiko für schwere Nebenwirkungen. Daher wird für diese Patienten eine Dosis von 75 mg/m² Taxotere® empfohlen; zudem sind vor jedem Behandlungszyklus die Leberwerte zu überprüfen.
- Bei Patienten mit Serumbilirubin-Werten über dem oberen Normwert und/oder Transaminasen (ALT und AST) >3,5fachen der oberen Normwerte und alkalischer Phosphatase >6fachen der oberen Normwerte sollte Taxotere® 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 Adenokarzinomen des Magens bei Patienten, deren Transaminasenwerte (ALT und/oder AST) >1,5fachen der oberen Normwerte, alkalische Phosphatasewerte >2,5fachen der oberen Normwerte sowie Bilirubinwerte, die größer als die Normwerte sind, sollte Taxotere® nicht angewandt werden, es sei denn bei strengster Indikationsstellung. In dieser Situation kann keine Dosisempfehlung gegeben werden.
- Für die anderen Indikationen liegen keine Daten über eine Kombinationsbehandlung mit Taxotere® bei Patienten mit verminderter Leberfunktion vor.

Patienten mit verminderter Nierenfunktion

Die Ausscheidung von Taxotere® erfolgt überwiegend hepatisch, daher ist von einer Kumulation bei eingeschränkter Nierenfunktion nicht auszugehen.

Es liegen keine Daten von größeren Patientenkollektiven mit stark eingeschränkter Nierenfunktion, die mit Taxotere® behandelt wurden, vor. An einzelnen Patienten konnte jedoch

Taxotere® bei eingeschränkter Nierenfunktion (Serum-Kreatinin, Median: 2,6 mg/dl) sicher angewendet werden³.

Schwangerschaft und Stillzeit/Kontrazeption

Es gibt keine Informationen zum Einsatz von Taxotere® bei Schwangeren. Es konnte gezeigt werden, dass Taxotere® sowohl bei Kaninchen als auch bei Ratten embryo- und fetotoxisch wirkt und bei Ratten die Fruchtbarkeit vermindert. Wie andere zytotoxische Arzneimittel könnte auch Taxotere® bei Schwangeren zu Schäden am Fötus führen. Daher darf Taxotere® während der Schwangerschaft nicht angewandt werden, es sei denn, es ist eindeutig indiziert.

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption:

Frauen im gebärfähigen Alter, die Taxotere® 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 Taxotere® genotoxische Effekte hat und die männliche Fertilität verändern kann. Daher sind Männer, die mit Taxotere® behandelt werden, darauf hinzuweisen, während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung kein Kind zu zeugen und sich vor der Therapie hinsichtlich einer Spermakonservierung beraten zu lassen.

Stillzeit:

Taxotere® 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 Taxotere® unterbrochen werden.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Hierzu liegen keine Untersuchungsergebnisse vor.

2.2 Dosierung²

2.2.1 Allgemeine Dosierung und Prämedikation

Taxotere® wird alle 3 Wochen als 1-stündige i.v.-Infusion verabreicht.

Taxotere® sollte erst angewendet werden, wenn die Neutrophilenzahl mindestens 1.500 Zellen/mm³ beträgt. Bei Vorliegen einer schweren Anämie und/oder Thrombozytopenie sollte die Anwendung von Taxotere® soweit verzögert werden, bis eine ausreichende Erholung der Knochenmarksfunktion gewährleistet ist.

Während der Therapie und mindestens bis 3 Monate nach Beendigung müssen kontrazeptive Maßnahmen getroffen werden.

Zur Therapie mit Taxotere® wird eine Begleitmedikation bestehend aus einem oralen Kortikosteroid wie z.B. Dexamethason 16 mg pro Tag (z.B. 8 mg 2x täglich, s. Tab. 1) über 3 Tage, beginnend 1 Tag vor der Gabe von Taxotere®, empfohlen. Mit diesem Prozedere lassen sich sowohl Häufigkeit als auch Schweregrad einer Flüssigkeitsretention sowie der Schweregrad allergischer Reaktionen reduzieren. Taxotere® ist nur moderat emetogen (Hesketh-Skala 2), deshalb ist die Kombination Steroid plus Dopaminrezeptor-Antagonist (z.B. Metoclopramid) ausreichend. H1-Antagonisten (Antihistaminika) sowie 5-HT3-Antagonisten sind in der Regel nicht notwendig.

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

Tabelle 1: Prämedikation Taxotere® mit Dexamethason bei Patienten mit Brustkrebs, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC), Adenokarzinomen des Magens und des gastro-oesophagealen Übergangs sowie Kopf-Hals-Tumoren

| Therapietag | Vortag (d 0) | Therapietag 1 (d 1) | Therapietag 2 (d 2) |
|-------------------------|----------------------|------------------------|------------------------|
| morgens | 8 mg Dexamethason | | 8 mg Dexamethason |
| 30 Min vor Taxotere® | | 8 mg Dexamethason | |
| abends | 8 mg Dexamethason | 8 mg Dexamethason | 8 mg Dexamethason |

Bei der Behandlung des hormonrefraktären Prostatakarzinoms gilt das in Tab. 2 unter 2.2.2 dargestellte Prämedikations-Schema.

2.2.2 Indikationsspezifische Dosierung und Dosisanpassung während einer Kombinationstherapie

Mammakarzinom

Bei der adjuvanten Therapie von operablem nodal positivem Brustkrebs beträgt die empfohlene Dosierung von Taxotere® 75 mg/m² als 1-stündige Infusion nach Doxorubicin 50 mg/m² und Cyclophosphamid 500 mg/m² alle 3 Wochen über 6 Zyklen.

- Bei Patientinnen, bei denen eine komplizierte Neutropenie auftritt (einschließlich verlängerter Neutropenie, febriler Neutropenie oder Infektion), wird empfohlen, G-CSF einzusetzen, um einen prophylaktischen Schutz (z.B. von Tag 4 – 11) für alle kommenden Zyklen zu geben. Patientinnen, die weiterhin an dieser Reaktion leiden, sollen weiterhin G-CSF bei gleichzeitiger Reduktion der Taxotere®-Dosis auf 60 mg/m² erhalten.
- Bei Patientinnen mit Stomatitis Grad 3 oder 4 sollte die Taxotere®-Dosis auf 60 mg/m² reduziert werden.

Zur Taxotere®-Therapie nicht vorbehandelter Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit Doxorubicin werden 75 mg/m² Taxotere® mit Doxorubicin 50 mg/m² gegeben. Die empfohlene Dosis für die Taxotere®-Monotherapie beträgt 100 mg/m².

In der Kombination mit Trastuzumab zur first-line-Behandlung von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, deren Tumore HER2 überexprimieren, beträgt die empfohlene Dosierung von Taxotere® 100 mg/m² alle 3 Wochen, wobei Trastuzumab 2 mg/kg Körpergewicht (KG) wöchentlich gegeben wird (Loadingdose Trastuzumab 4 mg/kg KG). In der Zulassungsstudie wurde mit der Infusion von Taxotere® am Tag nach der ersten Gabe von Trastuzumab begonnen. Die folgenden Applikationen von Taxotere® wurden unmittelbar nach Abschluss der Infusion von Trastuzumab gegeben, sofern die vorausgehende Dosis von Trastuzumab gut vertragen wurde (zur Dosisanpassung von Trastuzumab siehe Fachinformation Trastuzumab).

In der Kombination mit Capecitabin, bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie, beträgt die empfohlene Dosis für Taxotere® 75 mg/m² alle 3 Wochen, kombiniert mit 2x täglich 1.250 mg/m² Capecitabin (innerhalb 30 Minuten nach einer Mahlzeit) über 2 Wochen, gefolgt von einer 1-wöchigen Therapiepause (zur Dosierung von Capecitabin siehe Fachinformation Capecitabin).

- Bei Patientinnen mit erstmaliger Toxizität ≥Grad 2, die zum Zeitpunkt der nächsten Taxotere®/Capecitabin-Behandlung persistiert, wird die Behandlung hinausgezögert, bis eine Rückbildung auf Grad 0 bis 1 erreicht wurde 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 bis 1 erreicht wurde und dann mit 55 mg/m² Taxotere® fortgesetzt werden.

- Beim Auftreten weiterer Nebenwirkungen oder einer Grad 4-Toxizität muss die Taxotere®-Behandlung abgesetzt werden.
- Zur Dosisanpassung von Capecitabin siehe Fachinformation Capecitabin.

In der Kombination mit Bevacizumab zur first-line-Behandlung von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, deren Tumore HER2 nicht überexprimieren, beträgt die empfohlene Dosierung von Taxotere® 100 mg/m² alle 3 Wochen, und von Bevacizumab 15 mg/kg Körpergewicht (KG) alle 3 Wochen. In der Zulassungsstudie wurde außerdem Taxotere® 100 mg/m² alle 3 Wochen in Kombination mit 7,5 mg/kg Körpergewicht Bevacizumab alle 3 Wochen getestet. Bevacizumab wird vor Taxotere® bei erstmaliger Gabe über 90 Minuten i.v. verabreicht, wobei die Infusion bei guter Verträglichkeit in nachfolgenden Zyklen zuerst auf 60 und dann auf 30 Minuten beschleunigt werden kann. Nach Entleerung der eigentlichen Infusion sollte eine Kurzinfusion mit 50 ml 0,9% NaCl über die selbe Infusionsleitung erfolgen, um sämtliches Bevacizumab sicher zu verabreichen (zur Dosisanpassung von Bevacizumab siehe Fachinformation Bevacizumab).

Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC)

Bei chemotherapeutisch nicht vorbehandelten Patienten beträgt die empfohlene Dosierung 75 mg/m² Taxotere®, gefolgt von 75 mg/m² Cisplatin über 30 bis 60 Minuten (zur Dosierung von Cisplatin siehe Fachinformation Cisplatin). Auf eine ausreichende Antiemese (5-HT₃-Antagonist) und Hydrierung ist im Zusammenhang mit der Cisplatintherapie zu achten.

- Patienten, die zunächst 75 mg/m² Taxotere® in Kombination mit Cisplatin erhalten und deren tiefste Thrombozytenzahlen im vorherigen Behandlungszyklus bei <25.000 Zellen/mm³ lagen sowie bei Patienten mit febriler Neutropenie und bei Patienten mit schwerwiegenden nicht-hämatologischen Nebenwirkungen sollte die Taxotere®-Dosierung in den nachfolgenden Zyklen auf 65 mg/m² verringert werden.

- Für die Cisplatin-Dosisanpassung siehe die Fachinformation von Cisplatin.

Für die Behandlung nach Versagen einer vorausgegangenen, platinhaltigen Chemotherapie wird die Gabe von 75 mg/m² Taxotere® als Monotherapie empfohlen.

Prostatakarzinom

Die empfohlene Dosierung von Taxotere® beträgt 75 mg/m². Es werden 2x täglich 5 mg Prednison oder Prednisolon oral kontinuierlich gegeben.

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, 3 und 1 Stunde vor der Infusion von Taxotere® (s. Tab. 2).

Tabelle 2: Prämedikation Taxotere® mit Dexamethason bei Patienten mit Prostatakarzinom (bei arzneimittelrechtlich zugelassener 3-wöchentlicher Anwendung von Taxotere®)

| Stunden vor Taxotere®-Infusion | 12 Stunden | 3 Stunden | 1 Stunde |
|-----------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | 8 mg Dexamethason | 8 mg Dexamethason | 8 mg Dexamethason |

Vor dem Hintergrund der Tatsache, dass Taxotere® 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. In diesem Fall beläuft sich die Prämedikation mit Dexamethason auf 8 mg i.v./p.o. 1 Stunde vor Taxotere®.

Magenkarzinom

Die empfohlene Dosierung von Taxotere® beträgt 75 mg/m² als 1-stündige Infusion, gefolgt von Cisplatin 75 mg/m², als 1- bis 3-stündige Infusion (beide an Tag 1), gefolgt von 5-Fluorouracil 750 mg/m² pro Tag als kontinuierliche 24-Stunden-Infusion über 5 Tage, beginnend am Ende der Cisplatin-Infusion. Die Behandlung wird alle 3 Wochen wiederholt. Für die Verabreichung von Cisplatin müssen die Patienten eine Prämedikation mit Antiemetika und Dexamethason sowie eine geeignete Hydratation erhalten. G-CSF sollte prophylaktisch gegeben werden, um das Risiko der hämatologischen Toxizität herabzusetzen (siehe hierzu Kap. 4.4). Für die Dosierung von Cisplatin und 5-Fluorouracil siehe auch die jeweiligen Fachinformationen.

Taxotere® in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil

- Die Dosis von Taxotere® sollte von 75 mg/m² auf 60 mg/m² reduziert werden, wenn trotz Gabe von G-CSF febrile Neutropenien, verlängerte Neutropenien oder neutropenische Infektionen auftreten. Treten anschließend Episoden komplizierter Neutropenie auf, sollte die Dosis von Docetaxel von 60 auf 45 mg/m² reduziert werden.
- Patienten, die zunächst 75 mg/m² Taxotere® in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil erhalten haben und eine Grad 4-Thrombozytopenie entwickeln, sollten in den folgenden Zyklen nur 60 mg/m² verabreicht werden. Patienten sollten nicht erneut mit weiteren Zyklen von Taxotere® behandelt werden, bis der Wert für die Neutrophilenzahl wieder bei >1.500 Zellen/mm³ und die Blutplättchenzahl bei >100.000 Zellen/mm³ liegen. Brechen Sie die Therapie ab, wenn diese Toxizitäten andauern.
- Bei Auftreten der folgenden gastrointestinalen Grad 3/4-Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Taxotere® in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil behandelt werden, wird eine Dosisanpassung empfohlen (Tab. 3):

Tabelle 3:

Dosisanpassung von Taxotere® unter Kombinationstherapie mit Cisplatin und 5-Fluorouracil bei Auftreten gastrointestinaler Grad 3/4-Nebenwirkungen.

| Diarrhö Grad 3 | Diarrhö Grad 4 | Stomatitis Grad 3 | Stomatitis Grad 4 |
|---|---|--|--|
| 1. Reduktion der 5-FU-Dosis um 20% | 1. Reduktion der Taxotere®- und der 5-FU-Dosis um 20% | 1. Reduktion der 5-FU-Dosis um 20% | 1. Keine weitere Gabe von 5-FU für alle folgenden Zyklen |
| ▼ <i>falls kein Ansprechen:</i> | ▼ <i>falls kein Ansprechen:</i> | ▼ <i>falls kein Ansprechen:</i> | ▼ <i>falls kein Ansprechen:</i> |
| ▼ | ▼ | ▼ | ▼ |
| 2. Reduktion der Taxotere®-Dosis um 20% | 2. Abbruch der Therapie | 2. Keine weitere Gabe von 5-FU für alle folgenden Zyklen | 2. Reduktion der Taxotere®-Dosis um 20% |
| | | ▼ <i>falls kein Ansprechen:</i> | |
| | | ▼ | |
| | | 3. Reduktion der Taxotere®-Dosis um 20% | |

- Für die Dosisanpassung von Cisplatin und 5-Fluorouracil siehe die jeweiligen Fachinformationen.

Kopf-Hals-Karzinome (SCCHN)

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.

Bei der Induktionstherapie eines inoperablen lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms im Kopf-Hals-Bereich beträgt die empfohlene Dosierung von Taxotere® 75 mg/m² als 1-stündige Infusion, gefolgt von Cisplatin 75 mg/m² über 1 Stunde am Tag 1, gefolgt von 5-Fluorouracil 750 mg/m² pro Tag als kontinuierliche Infusion über 5 Tage. Dieses Regime wird alle 3 Wo-

chen für 4 Zyklen verabreicht. Im Anschluss an eine Chemotherapie sollten die Patienten eine Radiotherapie erhalten.

Bei der Induktionstherapie von Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht-resezierbaren Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich oder mit einer geringen Wahrscheinlichkeit einer chirurgischen Heilung oder eines angestrebten Organerhalts beträgt die empfohlene Dosierung von Taxotere® 75 mg/m² als 1-stündige Infusion am Tag 1, gefolgt von 100 mg/m² Cisplatin, das als 30-minütige bis 3-stündige Infusion verabreicht wird, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von 1000 mg/m² 5-Fluorouracil pro Tag von Tag 1 bis Tag 4. Dieses Regime wird alle 3 Wochen für 3 Zyklen verabreicht. Im Anschluss an eine Chemotherapie sollten die Patienten eine Chemoradiotherapie erhalten.

Taxotere® in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil

- Die Dosis von Taxotere® sollte von 75 mg/m² auf 60 mg/m² reduziert werden, wenn trotz Gabe von G-CSF febrile Neutropenien, verlängerte Neutropenien oder neutropenische Infektionen auftreten. Treten anschließend Episoden komplizierter Neutropenie auf, sollte die Dosis von Taxotere® von 60 auf 45 mg/m² reduziert werden.
- Patienten, die zunächst 75 mg/m² Taxotere® in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil erhalten haben und eine Grad 4-Thrombozytopenie entwickeln, sollten in den folgenden Zyklen nur 60 mg/m² verabreicht werden. Patienten sollten nicht erneut mit weiteren Zyklen von Taxotere® behandelt werden, bis der Wert für die Neutrophilenzahl wieder bei >1.500 Zellen/mm³ und die Blutplättchenzahl bei >100.000 Zellen/mm³ liegen. Brechen Sie die Therapie ab, wenn diese Toxizitäten andauern.
- Bei Auftreten der folgenden gastrointestinalen Grad 3/4-Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Taxotere® in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil behandelt werden, wird eine Dosisanpassung empfohlen (s. Tab. 3).

- Patienten, bei denen in den Zulassungsstudien für SCCHN eine komplizierte Neutropenie auftrat (einschließlich verlängerter Neutropenie, febriler Neutropenie oder Infektion), wird empfohlen, G-CSF (z.B. von Tag 6 – 15) als Prophylaxe für alle nachfolgenden Zyklen einzusetzen.
- Die Behandlung von SCCHN sollte eine prophylaktische Antibiose enthalten (z.B. Ciprofloxacin, 2x täglich 500 mg über 10 Tage, ab Tag 5, TAX323-Studie), da die Tumoren in der Regel superinfiziert sind und so die Häufigkeit infektiöser Nebenwirkungen verringert wird. Vor der Behandlung ist ein Antibiotogramm zu erstellen.
- Für die Dosisanpassung von Cisplatin und 5-Fluorouracil siehe die jeweiligen Fachinformationen.

2.2.3 Besondere Patientengruppen

(s. Relative Kontraindikationen, 2.1.2)

3. DIE HÄUFIGSTEN NEBENWIRKUNGEN VON TAXOTERE®

3.1 Allgemein

Die Nebenwirkungen, die möglicherweise oder wahrscheinlich auf die Gabe von Taxotere® zurückzuführen sind, werden nachstehend detailliert aufgeführt und sind der Fachinformation² sowie Studien mit folgenden Therapieprotokollen und deren Auswertungen entnommen:

- Taxotere® in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid: 744 Patientinnen (genannt werden klinisch wichtige Nebenwirkungen, die mit der Behandlung in Zusammenhang stehen).
- Taxotere® in Kombination mit Doxorubicin: 258 Patientinnen.

- Taxotere® als Monotherapie: 1.312 Patientinnen unter Dosierung von 100 mg/m² Taxotere® und 121 Patientinnen unter Dosierung von 75 mg/m² Taxotere®.
- Taxotere® in Kombination mit Trastuzumab: 92 Patientinnen (angegeben werden unerwünschte Ereignisse aller Schweregrade, die bei mehr als 10% der Patientinnen auftraten). Unter dieser Kombination waren im Vergleich zur Monotherapie mit Taxotere® mehr unerwünschte Ereignisse insgesamt (40% vs. 31%) sowie Grad 4-Nebenwirkungen zu verzeichnen (34% vs. 23%).
- Taxotere® in Kombination mit Capecitabin: 255 Patientinnen. Angegeben werden die häufigsten (≥5%), mit der Behandlung im Zusammenhang stehenden Nebenwirkungen, die im Rahmen einer Phase III-Studie bei Brustkrebspatientinnen nach fehlgeschlagener Anthrazyklin-Therapie berichtet wurden (siehe Fachinformation Capecitabin).
- Taxotere® in Kombination mit Bevacizumab: 736 Patienten.
- Taxotere® in Kombination mit Cisplatin: 406 Patienten.
- Taxotere® in Kombination mit Prednison oder Prednisolon: 332 Patienten (genannt werden klinisch wichtige Nebenwirkungen, die mit der Behandlung im Zusammenhang standen).
- Taxotere® in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil für die Behandlung des Adenokarzinoms des Magens: 300 Patienten (221 Patienten in Phase III, 79 Patienten in Phase II), genannt werden klinisch wichtige Nebenwirkungen, die mit der Behandlung in Zusammenhang standen.
- Taxotere® in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil für die Behandlung von Kopf-Hals-Karzinomen: 174 und 251 Patienten (genannt werden klinisch wichtige Nebenwirkungen, die mit der Behandlung im Zusammenhang standen).

Zur Beschreibung der Nebenwirkungen wurden die NCI-Common-Toxicity-Kriterien (Grad 3 = G3; Grad 3-4 = G3/4; Grad 4 = G4) und die COSTART-Terminologie verwendet. Die Häufigkeitsangaben sind folgendermaßen definiert: sehr häufig (>1/10); häufig (>1/100, <1/10); gelegentlich (>1/1.000, <1/100); selten (>1/10.000, <1/1.000); sehr selten (1/10.000).

Die häufigste Nebenwirkung einer Therapie mit Taxotere® ist eine nicht kumulative und reversible Neutropenie (siehe Kapitel 4.4).

Insgesamt ist bei Gabe von Taxotere® mit Nebenwirkungen (aller Schweregrade) je nach Dosis und Kombination mit anderen Chemotherapeutika an den folgenden Organsystemen zu rechnen (in alphabetischer Reihenfolge):

- Allgemeine Beschwerden
- Atemwege
- Augen
- Blut- und Lymphsystem
- Flüssigkeitsretention
- Gastrointestinaltrakt
- Haut (Schleimhaut), Haare und Nägel
- Immunsystem
- Herz-Kreislauf-System
- Nervensystem
- Skelettmuskulatur und Knochen

Im Folgenden werden die unerwünschten Ereignisse und die entsprechenden therapeutischen bzw. präventiven Möglichkeiten im Detail besprochen.

Für die Kombination mit Trastuzumab werden unerwünschte Ereignisse (alle Schweregrade) dargestellt, die bei 10% der Patientinnen berichtet wurden.

Für die Kombination mit Trastuzumab im Vergleich zur Monotherapie mit Taxotere® war ein Anstieg bezüglich des Auftretens von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (40% gegenüber 31%) und Grad 4-Nebenwirkungen (34% gegenüber 23%) zu verzeichnen.

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

4. DIE NEBENWIRKUNGEN VON TAXOTERE® IM EINZELNEN

(in alphabetischer Reihenfolge)

4.1 Allgemeine Beschwerden

Viele Patienten berichten über Kraftlosigkeit und Müdigkeit im Sinne einer Asthenie nach Chemotherapie. Dies war auch nach Gabe von Taxotere® häufig zu beobachten. Die Asthenie ist jedoch nur zum Teil auf die Behandlung zurückzuführen und oft auch ein Ausdruck der onkologischen Grunderkrankung.

Lokale Reaktionen an der Einstichstelle waren in der Regel schwach ausgeprägt und äußerten sich in Hyperpigmentierungen, Entzündungen, Hautrötungen oder Hauttrockenheit, Phlebitis oder Extravasaten und Venenschwellungen. Über strahleninduzierte Reaktionen (sog. „Radiation Recall-Phänomen“) wurde selten berichtet.

4.1.1 Häufigkeit

Tabelle 4: Häufigkeit allgemeiner Beschwerden

| NW | TAC | AT | T 100 | T 75 | TH | TX |
|------------------------------------|--------------|-------------|------------------|--------------|-----|------------------|
| Amenorrhö | 58% | | | | | |
| Asthenie | 79% (11%) | 55% (8%) | 63% (11%) | 49% (12%) | 45% | 23% (3%) |
| Schmerz | | 17% | 17% | 11% | 12% | 6% |
| Reaktionen a. d. Einstichstelle | | 3% | 6% | | | |
| Brustschmerzen, nicht-kardial | | | 5% ($<1\%$) | | 11% | |
| Müdigkeit | | | | | 24% | |
| Lethargie | | | | | 7% | 6% |
| Fieber | 43% (1%) | | | | 29% | 21% (1%) |
| Schleimhaut- entzündung | | | | | 23% | |
| Influenzaähnliche Symptome | | | | | 12% | |
| Rigor | | | | | 11% | |
| Schlaflosigkeit | | | | | 11% | |
| Abgeschlagenheit | | | | | | 21% (5%) |
| Schwäche | | | | | | 13% (5%) |
| Gliederschmerzen | | | | | | 9% ($<1\%$) |
| Mundcandidiasis | | | | | | 6% ($<1\%$) |
| Tumorschmerz | | | | | | |
| Stimmungs- schwankungen | | | | | | |
| Schüttelfrost | | | | | X | |
| Proteinurie | | | | | | |
| Wundheilungs- störung | | | | | | |

| NW | TC | TBev | T75 HRPC | TCF GI | TCF SCCHN TAX323 | TCF SCCHN TAX324 |
|------------------------------------|--------------|-------|-------------|-----------|------------------------|------------------------|
| Amenorrhö | | | | | | |
| Asthenie | 52% (10%) | | | | | |
| Schmerz | 5% | | | | | |
| Reaktionen a. d. Einstichstelle | 6% | | | | | (1%) |
| Brustschmerzen, nicht-kardial | | | | | | |
| Müdigkeit | | (7%) | 43% (4%) | (19%) | (3%) | (4%) |
| Lethargie | | | | | | 61% (4%) |
| Fieber | 17% (1%) | | | (2%) | (<1%) | 29% (4%) |
| Schleimhaut- entzündung | | (5%) | | | | |
| Influenzaähnliche Symptome | | | | | | |
| Rigor | | | | | | |
| Schlaflosigkeit | | | | | | 18% (<1%) |
| Abgeschlagenheit | | | | | | |
| Schwäche | | | | | | |
| Gliederschmerzen | | | | | | |
| Mundcandidiasis | | | | | | |
| Tumorschmerz | | | | | (<1%) | 17% (1%) |
| Stimmungs- schwankungen | | | | | | 18% (1%) |
| Schüttelfrost | | | | | | |
| Proteinurie | | (<1%) | | | | |
| Wundheilungs- störung | | (<1%) | | | | |

leeres Feld = nicht berichtet, ohne Klammer = alle Grade,
mit Klammer = Grad 3/4-Nebenwirkungen, X = ohne Angabe von Häufigkeit

4.1.2 Therapie/Prävention

Asthenien können die Patienten in ihrem Wohlbefinden beeinträchtigen und sind mit individuellen Maßnahmen zu behandeln. Die Patienten sollten sich je nach Befinden mäßig belasten und so viel körperliche Aktivität entwickeln, wie sie sich selbst zutrauen.

4.2 Atemwege

Häufigkeit Nebenwirkungen an den Atemwegen sowie des Brustraums und Mediastinums

Tabelle 5: Häufigkeit Nebenwirkungen an den Atemwegen sowie des Brustraums und Mediastinums

| NW | TAC | T100 | TH | TX | TBev | T75 HRPC | TCF GI | TCF SCCHN TAX323 | TCF SCCHN TAX324 |
|--------------------------------------|-----|-------------|-----|-------------|------|-------------|-----------|------------------------|------------------------|
| Husten | 3% | | 13% | 6% (<1%) | | 1% | | | 14% (<1%) |
| Dyspnoe | | 16% (3%) | 14% | 7% (1%) | | 5% (<1%) | | | 12% (2%) |
| Pharyngo- laryngeale Schmerzen | | | 16% | 2% | | | | | |
| Rhinorrhö | | | 12% | | | | | | |
| Entzündeter Rachen | | | | 11% (2%) | | | | | |
| Epistaxis | | | X | (<1%) | | X | | | |
| Nasopharyngitis | | | X | | | | | | |

leeres Feld = nicht berichtet, ohne Klammer = alle Grade,
mit Klammer = Grad 3/4-Nebenwirkungen, X = ohne Angabe von Häufigkeit

Ein akutes Atemnotsyndrom, interstitielle Pneumonie und Lungenfibrose wurden selten beobachtet und **sollten umgehend in einer Spezialeinrichtung behandelt werden.**

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

4.3 Augen

Auch unter Taxotere® sind als bekannte Taxan-Nebenwirkung Beschwerden im Augenbereich beschrieben, die vor allem im Zusammenhang mit einer Mukositis gesehen werden müssen. Durch Irritation der Kornea kann es zum „Dry-Eye-Syndrom“, durch entzündliche Veränderungen des Tränenapparates und nachfolgender Schwellung der Tränenabflussgänge zur Epiphora, einem übermäßigen Tränenfluss, kommen.

In sehr seltenen Fällen wurde von vorübergehenden Sehstörungen (Lichtblitze, Skotome) berichtet, die typischerweise während der Infusion und in Verbindung mit Überempfindlichkeitsreaktionen auftraten. Sie waren nach Abbruch der Infusion reversibel.

4.3.1 Häufigkeit ophthalmologischer Nebenwirkungen

Tabelle 6: Häufigkeit ophthalmologischer Nebenwirkungen

| NW | TAC | TH | TX | TBev | T75 HRPC | TCF GI | TCF SCCHN TAX323 | TCF SCCHN TAX324 |
|--------------------------------|--------------|-----|-----|------|-------------|-----------|------------------------|------------------------|
| Gestörte Tränensekretion | 10% (<1%) | | X | | | | | |
| Erhöhte Tränensekretion | | 21% | 12% | | 9% (<1%) | | | |
| Tränensekretion Konjunktivitis | 5% (<1%) | | | | | | | |

leeres Feld = nicht berichtet, ohne Klammer = alle Grade,
mit Klammer = Grad 3/4-Nebenwirkungen, X = ohne Angabe von Häufigkeit

4.3.2 Therapie/Prävention

- Frühzeitige Vorstellung beim Augenarzt.
- Spülung des Tränenapparates mit Kochsalzlösung.
- Offenhalten der Tränengänge durch Einsatz eines temporären Silikontubulus, um die Funktion von Tränenpünktchen und Canaliculus lacrimalis wiederherzustellen.

- Augentropfen bzw. Tränenersatzflüssigkeit bei trockenen Augen (Sicca-Symptomatik).

4.4 Blut- und Lymphsystem

Die häufigste Nebenwirkung unter Therapie mit Taxotere® ist eine nicht kumulative und reversible Neutropenie. Die Tiefstwerte der Neutrophilenzahlen werden im Median am Tag 7 erreicht. Dieser Zeitraum kann jedoch bei extensiv vorbehandelten Patienten verkürzt sein. Die mittlere Dauer einer schweren Neutropenie (<500 Granulozyten/ μ l) liegt bei sieben Tagen.

4.4.1 Häufigkeit hämatologischer Nebenwirkungen

Tabelle 7: Häufigkeit hämatologischer Nebenwirkungen

| NW | TAC | AT | T100 | T75 | TH | TX |
|--------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-------|-------|
| Anämie | 92% (4%) | 96% (9%) | 90% (9%) | 93% (11%) | | (10%) |
| Neutropenie | 72% (66%) | 99% (92%) | 97% (76%) | 90% (54%) | (32%) | (63%) |
| Thrombozytopenie | 39% (2%) | 28% (<1%) | 8% (<1%) | 10% (2%) | | (3%) |
| Infektion | 27% (3%) | 35% (8%) | 20% (6%) | 11% (5%) | | |
| Febrile Neutropenie | 25% | 34% | 12% | 8% | 23% | |
| Neutropenische Infektion | 12% | | | | | |
| Neutropenische Sepsis | | | | | 23% | |
| Venöse Erkrankung | | | | | | |
| Venöse Thromboembolie | | | | | | |
| Blutungen | | | | | | |

| NW | TC | TBev | T75 HRPC | TCF GI | TCF SCCHN TAX323 | TCF SCCHN TAX324 |
|-----------------------------|--------------|-------|--------------|-----------|------------------------|------------------------|
| Anämie | 89% (7%) | (1%) | 67% (5%) | (21%) | (9%) | (12%) |
| Neutropenie | 91% (52%) | (20%) | 41% (32%) | (83%) | (76%) | (84%) |
| Thrombo- zytopenie | 15% (<1%) | | 3% (<1%) | (9%) | (5%) | (4%) |
| Infektion | 14% (6%) | (<1%) | 12% (3%) | | (6%) | 23% |
| Febrile Neutropenie | 5% | (17%) | 3% | | | (4%) |
| Neutropenische Infektion | | | | (12%) | | |
| Neutropenische Sepsis | | | | | | |
| Venöse Erkrankung | | | | | (<1%) | |
| Venöse Thromboembolie | | (1%) | | | | |
| Blutungen | | (1%) | | | | |

leeres Feld = nicht berichtet, ohne Klammer = alle Grade,
mit Klammer = Grad 3/4-Nebenwirkungen, X = ohne Angabe von Häufigkeit

4.4.2 Symptome und Risiken³

Die Neutropenie ist an sich keine schwerwiegende Nebenwirkung. Sie ist spontan reversibel und bedarf keiner therapeutischen Maßnahmen, solange es nicht zu Fieber und/oder Infektionen kommt. Auch die febrile Neutropenie ist durch diagnostische Routinemaßnahmen und einem rechtzeitigen Therapiebeginn in den Griff zu bekommen. Sie kann sich aber – unerkannt und unbehandelt – zu einer potentiell lebensbedrohlichen Situation entwickeln. Um das zu vermeiden, sind die Aufklärung des Patienten und die gute Zusammenarbeit zwischen dem mit-betreuenden Hausarzt und der Klinik essenziell.

- Neutropenien sind asymptomatisch bis zum Auftreten von Fieber bzw. Infektionen.
- Das Risiko infektionsbedingter Morbidität und Mortalität ist umso größer, je länger die Neutropenie andauert. Dementsprechend werden drei Risikogruppen definiert:
Erwartete Neutropeniedauer (<500 Granulozyten/ μ l)
 - ≤ 5 Tage: Patient mit niedrigem Risiko
 - 6 bis 9 Tage: Patient mit Standardrisiko
 - ≥ 10 Tage: Patient mit hohem Risiko

Im Einzelfall können auch andere prognostisch bedeutsame Faktoren vorliegen.

4.4.3 Allgemeine Maßnahmen/Prävention

- Taxotere® sollte erst angewendet werden, wenn die Neutrophilenzahl mindestens 1.500 Zellen/ mm^3 beträgt.
- Regelmäßige Kontrollen des großen Blutbildes und Differenzialblutbildes sollten bei allen Patienten erfolgen, die Taxotere® erhalten.
- Bei Patienten, die während einer Taxotere®-Therapie an einer Neutropenie mit Fieber litten und/oder Neutrophilenzahlen von <500 Zellen/ μ l länger als 1 Woche aufwiesen, sollte die Dosierung von Taxotere® von 100 mg/m^2 auf 75 mg/m^2 und/oder von 75 mg/m^2 auf 60 mg/m^2 in anschließenden Therapiezyklen verringert werden. Zeigt der Patient bei 60 mg/m^2 weiterhin die beschriebenen Symptome, muss die Behandlung abgebrochen werden.
- Alternativ kann prophylaktisch G-CSF bei Patienten verabreicht werden, die im vorausgegangenen Behandlungszyklus an einer Neutropenie mit Fieber oder einer schweren Infektion litten, um die klinisch notwendige Dosisstärke beibehalten zu können⁴.

Wichtig für Patienten

- Aufklärung.
- Wöchentliche Blutbildkontrollen durchführen lassen.
- Expositionsprophylaxe: Menschenansammlungen vor allem während des Nadirs meiden, kein Kontakt zu Personen mit bekannten Infektionen, häusliche Hygiene, abgekochte Nahrungsmittel.
- Sofortiges Aufsuchen des Hausarztes bzw. der Klinik bei Fieber $>38^{\circ}\text{C}$.

4.4.4 Initiale Diagnostik bei Fieber und/oder anderen Infektionszeichen⁵

Nach den Richtlinien der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (Stand 2004) sollen bei Fieber unklarer Genese (FUO) und/oder anderen Infektionszeichen folgende Maßnahmen durchgeführt werden:

Umfassende klinische Untersuchung

Labordiagnostik

- a. Mikrobiologische Diagnostik
 - i. Obligat: Blutkulturen
 - ii. Bei entsprechender Infektionssymptomatik: Urinkultur, Stuhlkultur, Abstriche, Kultur aus bronchoalveolärer Lavage
- b. Klinisch-chemische Diagnostik
- c. Bildgebende Verfahren
 - i. Röntgen-Thorax
 - ii. Bei anhaltendem Fieber nach 72 – 86 Stunden antimikrobieller Therapie: hochauflösendes CT der Lunge
 - iii. Bei entsprechendem Verdacht: Sonographie des Abdomens
- d. Bronchoskopie und bronchoalveoläre Lavage (BAL)

4.4.5 Antimikrobielle Therapie³

Indikation

Neutrophile Granulozyten $<500/\mu\text{l}$ oder $<1.000/\mu\text{l}$ mit erwartetem Abfall auf $<500/\mu\text{l}$

UND

orale Temperatur einmalig $\geq 38,3\text{ }^{\circ}\text{C}$ oder $\geq 38,0\text{ }^{\circ}\text{C}$ über >1 Stunde anhaltend

UND

kein sicherer Anhalt für eine nicht-infektiöse Genese des Fiebers (Blutprodukte, Zytokine, andere Medikamente).

Die **antimikrobielle Therapie** muss **unverzüglich** nach dem Fiebereintritt initiiert werden. Durch **Verzögerung** besteht das Risiko für **lebensbedrohliche Verläufe**.

Therapie bei Fieber unklarer Genese (FUO):

Initialtherapie bei Hoch- und Standardrisikopatienten

(Neutropenie <500 Granulozyten/ μl für >5 Tage)

- **Entweder:** Monotherapie mit Cefepim, Ceftazidim, Imipenem/Cilastatin, Meropenem oder Piperacillin/Tazobactam
- **Oder:** Kombinationstherapie Cephalosporin 3./4.Generation, Imipenem/Cilastatin, Meropenem oder Piperacillin/Tazobactam plus Aminoglykosid (Gentamicin, Netilmicin, Tobramycin, Amikacin). Die Auswahl des Aminoglykosids ist abhängig von der lokalen Resistenzlage, insbesondere von *Pseudomonas aeruginosa* und *Staphylococcus aureus*. Bei der Kombination von Piperacillin/Tazobactam mit Tobramycin ist auf Interaktionen zu achten (siehe Fachinformation).

Initialtherapie bei Niedrigrisikopatienten

(Neutropenie <500 Granulozyten/ μ l für ≤ 5 Tage)

- In prospektiv randomisierten Studien hat sich die orale Gabe von Ciprofloxacin (3 x 500 mg bzw. 2 x 750 mg) in Kombination mit Amoxicillin/Clavulansäure (3 x 625 mg) als ebenso effektiv erwiesen wie eine intravenöse Standardtherapie mit Ceftriaxon und einem Aminoglykosid oder eine Ceftazidim-Monotherapie. Bei Patienten mit Amoxicillin-Allergie kann statt Amoxicillin/Clavulansäure orales Clindamycin gegeben werden.

4.4.6 Weiteres Vorgehen nach Ansprechverhalten³

Das weitere Prozedere nach Beginn einer antimikrobiellen Therapie richtet sich nach dem Ansprechen auf die Behandlung.

- Evaluation des Ansprechens auf die Initialtherapie nach 72 – 96 Stunden (bei ausbleibender Entfieberung Wiederholung der Diagnostik einschließlich CT der Lungen).
- Patient klinisch stabil (bei kurzdauernder Neutropenie bzw. kurzfristig zu erwartendem Wiederanstieg der Neutrophilen ohne dokumentierte Infektion: Beibehaltung der empirischen Initialtherapie, auch wenn Patient nicht entfiebert).
- Weiterhin unklares Fieber (FUO) und klinische Notwendigkeit, die antimikrobielle Therapie bei Hochrisikopatienten zu modifizieren:
Einleitung einer empirischen antimykotischen Therapie mit geeigneten Substanzen (Amphotericin B, intravenöses Itraconazol, Fluconazol, liposomales Amphotericin B, Voriconazol, Caspofungin).

4.4.7 Dauer der antimikrobiellen Therapie³

Nachdem die Kriterien für ein komplettes Ansprechen auf die antimikrobielle Therapie erfüllt wurden, wird diese mindestens noch fortgesetzt für weitere 2 Tage, wenn die Granulozyten wieder auf $>1.000/\mu\text{l}$ angestiegen sind

ODER

für weitere 7 Tage, wenn die Granulozyten weiter $<1.000/\mu\text{l}$ bleiben.

Bei Patienten mit

- Lungeninfiltraten, die nur auf Antimykotika angesprochen haben
- einer gesicherten Pilzinfektion
- Nachweis von *Staphylococcus aureus* in der Blutkultur

ODER

- gesicherter *Pneumocystis jiroveci* (*carinii*)-Pneumonie ist eine länger andauernde, gegebenenfalls ambulant fortgeführte, gezielte antimikrobielle Therapie erforderlich.

4.5 Flüssigkeitsretention

Auch wenn Ödembildungen oftmals durch die onkologische Grunderkrankung selbst ausgelöst werden, zählt die Flüssigkeitsretention zu den häufigsten Nebenwirkungen einer Therapie mit Taxotere®. Es handelt sich jedoch um ein reversibles und in der Regel nicht lebensbedrohliches Geschehen, das sich durch Prävention (die obligate Dexamethason-Gabe) vermeiden, bzw. zusätzliche diuretische Maßnahmen gut behandeln lässt.

Am häufigsten wurde über periphere Ödeme berichtet, seltener traten Pleuraergüsse, Perikardergüsse, Aszites, Dehydratation, Lungenödeme und Gewichtszunahme auf. Die peripheren Ödeme zeigen sich normalerweise zuerst in den unteren Extremitäten und können sich dann weiter ausbreiten. Es fanden sich keine akuten Oligurien oder Hypotonien.

Die Flüssigkeitsretention ist bezüglich Häufigkeit und Schwere von der kumulativ verabreichten Taxotere®-Dosis abhängig: Sie beginnt z.B. bei der 3-wöchentlichen Monotherapie mit 100 mg/m² bei etwa 500 mg/m² kumulativ im Median. Zu Therapieabbrüchen kam es bei kumulativ 1.000 mg/m² Taxotere® im Median.

4.5.1 Häufigkeit Flüssigkeitsretention

Tabelle 8: Häufigkeit von peripheren und Lymphödemen sowie Flüssigkeitsretention

| NW | TAC | AT | T100 | T75 | TH | TX |
|-----------------------|--------------|-------------|-------------|--------------|-----|------|
| Periphere Ödeme | 27% (<1%) | | | | 40% | (1%) |
| Lymphödeme | <1% | | | | 11% | |
| Flüssigkeitsretention | | 36% (1%) | 64% (7%) | 25% (<1%) | | |

| NW | TC | TBev | T75 HRPC | TCF GI | TCF SCCHN TAX323 | TCF SCCHN TAX324 |
|----------------------------|--------------|------|--------------|-----------|------------------------|------------------------|
| Periphere Ödeme | | | | | | 17% (2%) |
| Lymphödeme | | | | | | |
| Flüssigkeits- retention | 26% (<1%) | | 25% (<1%) | (1%) | | (1%) |

leeres Feld = nicht berichtet, ohne Klammer = alle Grade,
mit Klammer = Grad 3/4-Nebenwirkungen, X = ohne Angabe von Häufigkeit

4.5.2 Diagnostik

Differenzialdiagnostik

Ausschluss von Flüssigkeitsretention anderer, nicht therapiebedingter Ursachen

- renal
- kardial
- hepatisch
- tumorbedingt
- Elektrolytverschiebungen

Tabelle 9: Einteilung der Schweregrade einer Flüssigkeitsretention

| Beurteilung des Schweregrads der Flüssigkeitsretention | | |
|--|--|--|
| Beurteilung | Ödeme | Ergüsse |
| MILD Grad I | <ul style="list-style-type: none"> • asymptomatisch <i>und/oder</i> • sehr gut toleriert <i>und/oder</i> • nur am Abend auftretend | <ul style="list-style-type: none"> • asymptomatisch |
| MODERAT Grad II | <ul style="list-style-type: none"> • moderate funktionelle Einschränkung <i>und/oder</i> • symptomatisch, aber gut toleriert <i>und/oder</i> • 24 Stunden vorhanden | <ul style="list-style-type: none"> • symptomatisch: <ul style="list-style-type: none"> – Belastungsdyspnoe <i>und/oder</i> – Thoraxschmerzen <i>und/oder</i> • EKG-Veränderungen <i>und/oder</i> • abdominale Umfangszunahme |
| SCHWER Grad III | <ul style="list-style-type: none"> • signifikante funktionelle Einschränkung <i>und/oder</i> • symptomatisch, aber schlecht toleriert <i>und/oder</i> • generalisierte Ödeme (Anasarca) | <ul style="list-style-type: none"> • symptomatisch: <ul style="list-style-type: none"> – Ruhedyspnoe <i>und/oder</i> – Tamponade <i>und/oder</i> • EKG-Veränderungen <i>und/oder</i> • starke abdominale Umfangszunahme |

4.5.3 Prävention

Einer Flüssigkeitsretention unter Taxotere® kann durch eine Prämedikation mit Dexamethason (s. Tab. 10) wirksam vorgebeugt werden. Damit erhöht sich die kumulative Taxotere®-Dosis bis zum möglichen Einsetzen der Retention auf median 820 mg/m² und die Flüssigkeitsretention tritt verzögert auf. Therapieabbrüche wegen schwerer Flüssigkeitsretention sind mit der Prämedikation sehr selten geworden.

Tabelle 10: Prämedikation Taxotere® mit Dexamethason (bei arzneimittelrechtlich zugelassener 3-wöchentlicher Anwendung von Taxotere®)

| Therapietag | Vortag (d 0) | Therapietag 1 (d 1) | Therapietag 2 (d 2) |
|-------------------------|----------------------|------------------------|------------------------|
| morgens | 8 mg Dexamethason | | 8 mg Dexamethason |
| 30 Min vor Taxotere® | | 8 mg Dexamethason | |
| abends | 8 mg Dexamethason | 8 mg Dexamethason | 8 mg Dexamethason |

Für die Prämedikation mit Dexamethason im Falle eines Prostatakarzinoms: s. Kap. 2.1.2.

4.5.4 Therapie bei wahrscheinlichem Zusammenhang mit der Taxotere®-Behandlung

Tabelle 11: Dosisanpassung Taxotere® während einer Flüssigkeitsretention

| Flüssigkeitsretention | Dosisanpassung Taxotere® |
|-----------------------|---|
| Grad II | Symptomatische Therapie mit Diuretika oder entlastenden Punktionen, keine Dosisreduktion – Weiterführung der Behandlung |
| Grad III | Symptomatische Therapie mit Diuretika oder entlastenden Punktionen, Dosisreduktion um 25% – bei fortbestehenden, schwerwiegenden Beschwerden Abbruch der Behandlung |

4.6 Gastrointestinaltrakt

4.6.1 Häufigkeit gastrointestinaler Nebenwirkungen

Tabelle 12: Häufigkeit gastrointestinaler Nebenwirkungen

| NW | TAC | AT | T100 | T75 | TH | TX |
|---------------------------------------|-------------------|-------------|-------------------|-------------------|-----|-------------------|
| Übelkeit | 80% (5%) | 64% (5%) | 41% (4%) | 29% (3%) | 43% | 43% (6%) |
| Stomatitis | 69% (7%) | 58% (8%) | 42% (5%) | 25% (2%) | 20% | 67% (18%) |
| Erbrechen | 43% (4%) | 45% | 25% (3%) | 17% ($<1\%$) | 29% | 33% (4%) |
| Diarrhö | 31% (3%) | 46% (6%) | 41% (4%) | 12% (2%) | 43% | 64% (14%) |
| Geschmacks- veränderungen | 27% ($<1\%$) | | 10% | | | 15% ($<1\%$) |
| Obstipation | 23% ($<1\%$) | 14% | 10% ($<1\%$) | 7% | 27% | 14% (1%) |
| Anorexie | 20% (2%) | 9% | 17% | 19% | 22% | 12% (1%) |
| Gewichtszunahme oder -verlust | 15% ($<1\%$) | | | | 15% | X |
| Abdominal- Schmerzen | 7% ($<1\%$) | | (1%) | | 12% | (2%) |
| Dyspepsie | | | | | 14% | |
| Appetitverlust | | | | | | 12% |
| Mundtrockenheit | | | | | | 10% |
| Gastrointestinale Hämorrhagie | | | ($<1\%$) | | | 5% |
| Ösophagitis/ Dysphagie/Odynophagie | | | ($<1\%$) | | | |
| Dehydrierung | | | | | | (2%) |
| Sodbrennen | | | | | | |
| Kolitis/Enteritis | X | | | | | |
| Oberbauchbeschwerden | | | | | | X |
| Gastrointestinale Perforation | | | | | | |

| NW | TC | TBev | T75 HRPC | TCF GI | TCF SCCHN TAX323 | TCF SCCHN TAX324 |
|---------------------------------------|--------------|------|--------------|-----------|------------------------|------------------------|
| Übelkeit | 69% (10%) | | 36% (2%) | (16%) | (<1%) | 76% (14%) |
| Stomatitis | 23% (2%) | (3%) | 18% (1%) | (24%) | (4%) | 66% (21%) |
| Erbrechen | 53% (8%) | | 13% (1%) | (14%) | (<1%) | 56% (8%) |
| Diarrhö | 41% (6%) | (7%) | 24% (1%) | (20%) | (3%) | 48% (7%) |
| Geschmacks- veränderungen | | | 18% | | | 20% (<1%) |
| Obstipation | 9% | | | | | 27% (<1%) |
| Anorexie | 29% | | 13% (<1%) | (12%) | (<1%) | 40% (12%) |
| Gewichtszunahme oder -verlust | | | | | | 14% (2%) |
| Abdominal- Schmerzen | | | | (1%) | | 15% (5%) |
| Dyspepsie | | | | | | (<1%) |
| Appetitverlust | | | | | | |
| Mundtrockenheit | | | | | | |
| Gastrointestinale Hämorrhagie | | | | | (<1%) | (<1%) |
| Ösophagitis/ Dysphagie/Odynophagie | | | | (<1%) | (<1%) | 25% (12%) |
| Dehydrierung | | | | | | |
| Sodbrennen | | | | | | 13% (2%) |
| Kolitis/Enteritis | | | | | | |
| Oberbauchbeschwerden | | | | | | |
| Gastrointestinale Perforation | | | | | | (<1%) |

leeres Feld = nicht berichtet, ohne Klammer = alle Grade,
mit Klammer = Grad 3/4-Nebenwirkungen, X = ohne Angabe von Häufigkeit

In seltenen Fällen wurde über Dehydration als Folge gastrointestinaler Störungen, gastrointestinaler Perforationen und Blutungen, Ösophagitis, ischämischer Kolitis, Kolitis und Neutropenie induzierter Enterokolitis berichtet. Sehr selten kam es zum Ileus.

4.6.2 Allgemeines Vorgehen

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

4.6.3 Übelkeit/Erbrechen

Taxotere® in der Monotherapie hat ein nur geringes emetogenes Potential, so dass bei Verwendung der Prämedikation mit Dexamethason keine besonderen Maßnahmen zur Vermeidung von Übelkeit und Erbrechen vorgenommen werden müssen (ggf. Gabe von Metoclopramid).

4.6.4 Stomatitis

Allgemein

Die Stomatitis gehört zu den häufigeren Nebenwirkungen einer Therapie mit Taxotere®, die dosisabhängig und je nach gewählter Kombination auftritt (Grad 3/4: 2 – 18%). Die Mukositis/Stomatitis kann je nach Ausmaß Ursache schmerzhafter Ulzerationen sein, die nicht nur das Befinden des Patienten empfindlich stören, sondern auch zu einer schmerzbedingten Einschränkung der Nahrungszufuhr und schließlich zur Anorexie und Kachexie führen können. Auch Superinfektionen, z.B. mit *Candida*, können die Beschwerden verstärken. Eine wirksame Prophylaxe bzw. frühzeitige Behandlung sind deshalb wichtig:

- Diagnostik, Anamnese und sorgfältige Inspektion der Mundhöhle schon vor Beginn der Behandlung, um Veränderungen erkennen und beurteilen zu können.
- Regelmäßige Kontrollen vor jeder Applikation: Rötung, Ödem, Ulzerationen, atrophische Veränderungen, Blutungen, Beläge (Superinfektion), Geschmacksstörungen, Inappetenz, Dysphagie, Schmerzen.
- Ggf. Abstrich zur mikrobiologischen Untersuchung.

CAVE:

- Vorbestehende Infektionen (Soor, Herpes, Parodontose) können bei Neutropenie zu Sepsisquellen werden, daher ist eine vorherige Sanierung dringend angeraten.
- Diese Erscheinungen können auch Folge einer Neutropenie sein bzw. durch diese verstärkt werden (BB-Kontrolle).

Prävention

- Zahnsanierung, häufige Spülungen des Mundes mit NaCl, Salbeitee, Kamillelösung oder lokalen Antiseptika. Entfernen von schlecht sitzenden Prothesen.
- In Analogie zur Anwendung beim 5'FU-Bolus kann bei der verkürzten Infusionszeit der wöchentlichen Taxotere®-Gabe folgende prophylaktische Maßnahme hilfreich sein: Flüssigkeit (z.B. Ananassaft) in einem „Kugelbeutel“ aus Plastik einfrieren und diese Kugeln 10 Minuten vor, während und nach der Infusion lutschen lassen.

Therapie

- Lokale Maßnahmen: Mundspülungen (s. o.) alle 3 – 4 Stunden, topisch Lidocain, „schleimhautschützende Substanzen“ wie Sucralfat, Magnesiumhydroxyd bei Ösophagitis, Gastritis.
- Diätetische Maßnahmen: weiche Speisen, kein Nikotin, kein Alkohol, keine sauren, salzigen oder scharfen Speisen. Trinkhalm verwenden. Ausreichend kalorische Ernährung.
- In schweren Fällen sind die parenterale Ernährung und eine systemische Morphin-Analgesie (nach festgelegtem Schema, nicht „nach Bedarf“!) meist unumgänglich.
- Therapie von Superinfektionen: Aciclovir bei *Herpes simplex*, Amphotericin B oder Nystatin bei Soor, ggf. Breitbandantibiotikum.

4.6.5 Diarrhö

Neben der Beeinträchtigung des Wohlbefindens des Patienten können bei schweren Diarrhöen Dehydratation und Elektrolytverschiebungen zu lebensbedrohlichen Zuständen führen.

Zudem müssen möglicherweise die Weiterführung der Therapie verzögert sowie eine Dosisreduktion oder sogar der Abbruch der Behandlung erwogen werden, womit der Therapieerfolg in Frage gestellt werden kann. Eine rechtzeitige Diagnose und frühzeitige Behandlung sind daher essenziell.

Diagnostik

- Anamnese: Beginn und Dauer der Diarrhö, Häufigkeit, Konsistenz, Volumen, Blut- oder Schleimbeimengungen, abdominelle Krämpfe, Inkontinenz.
- Körperliche Untersuchung: Exsikkose-Zeichen wie reduzierter Hautturgor, trockene Zunge, Tachykardie, arterielle Hypotonie, Stuhlinsektion.
- Labor: Differenzial-Blutbild, Kreatinin, Elektrolyte, Gesamteiweiß, Stuhlprobe.

Therapie

- Je nach Schweregrad des Durchfalls müssen diätetische mit medikamentösen Maßnahmen kombiniert werden. Wichtig ist ein frühzeitiger Therapiebeginn.
- Diätetische Maßnahmen zur Verhinderung des Durchfalls: Meiden von Milch und Milchprodukten, stark gewürzten Speisen, Alkohol, abführenden Speisen, Säften und Obst, fetten Speisen. Absetzen von Laxantien, Stuhlweichmachern, Peristaltika.
- Diätetische Maßnahmen zur Substitution: orale Zufuhr von mindestens 2 – 3 Litern Flüssigkeit pro Tag (glukose- oder saccharosehaltig, z.B. Elotrans®), eventuell i.v.-Substitution mit üblichen Vollelektrolytlösungen.
- Medikamentöse Maßnahmen zur Senkung der Darmsekretion, Förderung der Resorption, Normalisierung der Motilität, Wiederherstellung der normalen Darmflora. Bei schweren Durchfällen Substitution von Flüssigkeit, Elektrolyten und Eiweiß.

Tabelle 13: Therapieversuch (modifiziert nach Nowrouzian MR in: M.R. Nowrouzian (Hrsg.): Supportive Therapie in der Onkologie. 2000, W.-Zuckschwerdt Verlag, München, S. 207)

Initial Loperamid 4 mg p.o., dann 2 mg alle 4 h

Kontrolle nach 12 - 24 h

Kein Durchfall mehr:

- Diät weiter
- Schrittweiser Kostaufbau
- Absetzen von Loperamid bei Beschwerdefreiheit

Persistenz schwerer Diarrhö:

- Stationäre Aufnahme
- Octreotid 100-150 µg s.c. 3x pro Tag
- i.v. Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution
- Stuhluntersuchung, BB, E'lyt-Kontrolle

Persistenz, < 4 Stühle/die:

- Loperamid 2 mg alle 2 h
- Beobachtung des Patienten

Kontrolle nach 12 - 24 h

Besserung der Diarrhö:

- Diät weiter
- Schrittweiser Kostaufbau
- Absetzen von Loperamid bei Beschwerdefreiheit

Persistenz schwerer Diarrhö:

- Stationäre Aufnahme
- Octreotid 100-150 µg s.c. 3x pro Tag
- i.v. Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution
- Stuhluntersuchung, BB, Elektrolyt-Kontrolle

Persistenz, < 4 Stühle/die:

- Ambulante Abklärung
- Blut- und Stuhluntersuchung
- Flüssigkeit- und Elektrolytuntersuchung
- Pathogene Keime?
- Octreotid 100-150 µg s.c. 3x pro Tag

4.7 Haut, Haare und Nägel

4.7.1 Allgemein

Hautreaktionen

Unter Therapie mit Taxotere® berichteten die Patienten über Hautreaktionen, die innerhalb von einer Woche nach der Infusion auftraten sowie reversibel und allgemein leichten bis mäßigen Schweregrads waren. Meist handelt es sich um lokalisierte, häufig juckende Erytheme, Ödeme und Abschuppungen hauptsächlich an den Extremitäten, vereinzelt auch an den Armen, im Gesicht oder am Brustkorb. Seltener wurden schwere Symptome wie Hautausschläge gefolgt von Abschälungen beobachtet, die in sehr wenigen Fällen zur Unterbrechung oder zum Abbruch der Behandlung mit Taxotere® führten. Es wurde über sehr seltene Fälle von bullösen Hautausschlägen wie Erythema multiforme oder Stevens-Johnson-Syndrom unter Taxotere® berichtet, wobei auch andere, gleichzeitig vorhandene Faktoren zu der Entwicklung dieser Effekte beigetragen haben könnten.

Nagelveränderungen

Begleitend zu Hautreaktionen werden unter Therapie mit Taxotere® oft auch Nagelveränderungen beobachtet, die meist leicht bis mäßig schwer ausgeprägt und reversibel sind. Der Beginn einer Nageltoxizität macht sich durch weißliche oder bräunliche Verfärbungen am Nagelbett bemerkbar. Später kann es zum schuppigen Abschälen der Nägel vom Nagelbett aus kommen. Setzt man die Behandlung bei Eintritt der ersten Veränderungen ab, verschlimmert sich der Zustand der Nägel in der Regel nicht. Im 3-wöchentlichen Applikationsmodus von Taxotere® sind ältere Patienten (>65 Jahre) häufiger von Nagelveränderungen betroffen als jüngere. Schwere Nagelveränderungen gehen mit Hypo- oder Hyperpigmentierung und vereinzelt mit Schmerzen und Nagelablösungen einher. Jedoch sind auch diese ausgeprägten Veränderungen reversibel und heilen nach einem entsprechenden Zeitraum mit einem Nachwachsen der Nägel aus.

Alopezie

Wie bei den meisten Zytostatika gehörte die Alopezie auch unter Therapie mit Taxotere® zu den häufigsten Nebenwirkungen. Der Haarausfall setzt meist etwa 2 Wochen nach Behandlungsbeginn ein und ist reversibel. Das Ausmaß ist individuell verschieden, es kann zum völligen Haarverlust kommen. Die Regeneration beginnt etwa 2 Monate nach Ende der Behandlung, die Dauer bis zur vollständigen Wiederherstellung ist jedoch unterschiedlich.

Hand-Fuß-Syndrom

Das Hand-Fuß-Syndrom (palmoplantare Erythrodysästhesie) ist eine bekannte Nebenwirkung von Capecitabin (siehe Fachinformation Capecitabin) und tritt dementsprechend auch unter Kombination mit Taxotere® auf. Das Hand-Fuß-Syndrom wird nach seiner Ausprägung und Symptomatik in drei Schweregrade eingeteilt:

- Grad 1:
Taubheitsgefühl, Dysästhesie/Parästhesie, Kribbeln, schmerzlose Schwellungen oder Erythem der Hände und/oder Füße oder Beschwerden, die den Alltag des Patienten nicht beeinträchtigen.
- Grad 2:
schmerzhafte Schwellungen der Hände und/oder Füße und/oder Beschwerden, die den Alltag des Patienten beeinträchtigen.
- Grad 3:
feuchte Abschuppungen, Geschwür- und Blasenbildung sowie starke Schmerzen an den Händen und/oder Füßen, die es für den Patienten unmöglich machen zu arbeiten oder Alltagsaktivitäten zu verrichten.

4.7.2 Häufigkeit von Funktionsstörungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Tabelle 14: Häufigkeit von Funktionsstörungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

| NW | TAC | AT | T 100 | T 75 | TH | TX |
|----------------------------------|--------------|--------------|-------------|--------------|-----|--------------|
| Alopezie | 98% | 95% | 79% | 38% | 67% | 41% (6%) |
| Nagel- veränderungen | 18% (<1%) | 20% (<1%) | 28% (3%) | 10% (<1%) | 17% | 14% (2%) |
| Hautreaktionen/ Hauttoxizität | 18% (<1%) | 14% | 57% (6%) | 16% (<1%) | | |
| Erythem | | | | | 23% | |
| Rash/ Hautschuppung | | | | | 24% | |
| Hand-Fuß- Syndrom | | | | | | 63% (24%) |
| Dermatitis | | | | | | 8% |
| Erythematöse Rötung | | | | | | 8% (<1%) |
| Nagelverfärbung | | | | | | 6% |
| Onycholysis | | | | | | 5% (1%) |

| NW | TC | TBev | T75 HRPC | TCF GI | TCF SCCHN TAX323 | TCF SCCHN TAX324 |
|----------------------------------|--------------|------|-------------|-----------|------------------------|------------------------|
| Alopezie | 74% | | 65% | (4%) | (11%) | 68% (4%) |
| Nagel- veränderungen | 13% (<1%) | | 28% | (<1%) | | |
| Hautreaktionen/ Hauttoxizität | 11% (<1%) | | | | | |
| Erythem | | | | | | |
| Rash/ Hautschuppung | | (1%) | 3% (<1%) | (<1%) | (<1%) | 20% |
| Hand-Fuß- Syndrom | | (6%) | | | | |
| Dermatitis | | | | | | |
| Erythematöse Rötung | | | | | | |
| Nagelverfärbung | | | | | | |
| Onycholysis | | | | | | |

leeres Feld = nicht berichtet, ohne Klammer = alle Grade,
mit Klammer = Grad 3/4-Nebenwirkungen, X = ohne Angabe von Häufigkeit

4.7.3 Therapie/Prävention

Die Alopezie ist eine der häufigsten Chemotherapie-Nebenwirkungen überhaupt. Es erscheint daher die rechtzeitige Verschreibung eines Haarersatzes sinnvoll, der in der Regel von den Krankenkassen erstattet wird.

Bei lokalisierten Erythemen kann eine Therapie mit kortisonhaltigen Salben hilfreich sein, es liegen allerdings keine gesicherten Erkenntnisse über den Nutzen einer solchen Behandlung vor. Bei Patienten mit schweren oder kumulativen Hautveränderungen sollte die Dosierung von Taxotere® von 100 mg/m² auf 75 mg/m² und/oder von 75 mg/m² auf 60 mg/m² verringert werden. Zeigt der Patient bei 60 mg/m² weiterhin die beschriebenen Symptome, muss die Behandlung abgebrochen werden. Eine Vorstellung beim Dermatologen wird empfohlen.

Bei Nagelveränderungen gibt es die Möglichkeit der Prävention durch Kühlhandschuhe⁷. Wichtig ist eine sorgfältige Inspektion der Hände vor jeder Taxotere®-Applikation. Treten Veränderungen auf, ist unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Analyse das weitere Vorgehen mit dem Patienten zu diskutieren. Eine zumindest kosmetische Besserung kann durch einen gut deckenden Nagellack erzielt werden, der die Nägel zusätzlich etwas stabilisiert. Die Nägel sollten kurz geschnitten und/oder gefeilt werden, um ein Abhebeln des Nagels durch Hängenbleiben zu vermeiden.

Beim Auftreten eines Hand-Fuß-Syndroms Grad 2 oder 3 soll die Capecitabin-Therapie unterbrochen werden, bis eine Rückbildung der Beschwerden auf Grad 0 oder 1 erreicht wurde. Bei einem Grad 3-Hand-Fuß-Syndrom wird eine Reduktion der Capecitabin-Dosis empfohlen (siehe Fachinformation Capecitabin). Für weitere Dosisreduktionen in der Kombinationstherapie mit Capecitabin beim Auftreten von Nebenwirkungen siehe Fachinformation Capecitabin.

4.8 Immunsystem

4.8.1 Allgemein

Überempfindlichkeitsreaktionen werden in der Regel nicht durch den Wirkstoff Taxotere®, sondern durch das verwendete Lösungsmittel Polysorbat 80 hervorgerufen. Es handelt sich dabei um allergische Reaktionen vom Sofort-Typ, die allgemein innerhalb weniger Minuten nach Beginn der Taxotere®-Infusion auftreten und in der Regel mild bis mäßig schwer ausgeprägt sind. Die am häufigsten berichteten Symptome waren Flush, Ausschlag mit oder ohne Juckreiz, Engegefühl in der Brust, Rückenschmerzen, Atemnot und Arzneimittelfieber oder Schüttelfrost. Schwere Reaktionen, die durch Hypotonie und/oder Bronchospasmen oder generalisierten Hautausschlag/Erythem gekennzeichnet sind, bildeten sich nach Absetzen der Infusion und einer geeigneten antiallergischen Therapie zurück. Die Patienten sollten vor allem während der ersten und zweiten Infusion mit Taxotere® streng überwacht werden.

4.8.2 Häufigkeit von Überempfindlichkeitsreaktionen

Tabelle 15: Häufigkeit von Überempfindlichkeitsreaktionen

| NW | TAC | AT | T100 | T75 | TC |
|--------------------------------|-------------|------------|-------------|-----|-------------|
| Überempfindlichkeitsreaktionen | 11% (1%) | 5% (1%) | 26% (5%) | 3% | 11% (3%) |

| NW | TBev | T75 HRPC | TCF GI | TCF SCCHN TAX323 | TCF SCCHN TAX324 |
|--------------------------------|------|-------------|-----------|------------------------|------------------------|
| Überempfindlichkeitsreaktionen | | 7% (<1%) | (2%) | | |

leeres Feld = nicht berichtet, ohne Klammer = alle Grade,
mit Klammer = Grad 3/4-Nebenwirkungen, X = ohne Angabe von Häufigkeit

4.8.3 Prävention/Therapie

Prävention

Zur Prophylaxe einer allergischen Reaktion unter Therapie mit Taxotere® ist die Gabe von Dexamethason obligat (s. Tab. 16). Unter dieser Behandlung wurden an fast 1.000 Patienten der Phase II-Studien keine Überempfindlichkeitsreaktionen Grad 3 oder 4 beobachtet.

Tabelle 16: Prämedikation Taxotere® mit Dexamethason (bei arzneimittelrechtlich zugelassener 3-wöchentlicher Anwendung von Taxotere®)

| Therapietag | Vortag (d 0) | Therapietag 1 (d 1) | Therapietag 2 (d 2) |
|-------------------------|----------------------|------------------------|------------------------|
| morgens | 8 mg Dexamethason | | 8 mg Dexamethason |
| 30 Min vor Taxotere® | | 8 mg Dexamethason | |
| abends | 8 mg Dexamethason | 8 mg Dexamethason | 8 mg Dexamethason |

Tabelle 17: Prämedikation Taxotere® mit Dexamethason bei Patienten mit Prostatakarzinom (bei arzneimittelrechtlich zugelassener 3-wöchentlicher Anwendung von Taxotere®)

| Stunden vor Taxotere®-Infusion | 12 Stunden | 3 Stunden | 1 Stunde |
|-----------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | 8 mg Dexamethason | 8 mg Dexamethason | 8 mg Dexamethason |

Vor dem Hintergrund der Tatsache, dass Taxotere® 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. In diesem Fall beläuft sich die Prämedikation mit Dexamethason auf 8 mg i.v./p.o. 1 Stunde vor Taxotere®.

Therapie

Schwache Symptome wie Rötungen oder vereinzelte Hautreaktionen erfordern keine Unterbrechung der Behandlung, eine Reduktion der Infusionsgeschwindigkeit kann die Symptomatik verbessern. Treten schwere Reaktionen wie starker Blutdruckabfall, Bronchospasmen oder generalisierte Hautausschläge/Erytheme auf, so ist die Behandlung mit Taxotere® sofort abbrechen und eine geeignete Therapie einzuleiten. Patienten, die unter der Behandlung mit Taxotere® schwere Überempfindlichkeitsreaktionen zeigten, sollten nicht erneut mit Taxotere® behandelt werden.

Da die Notfallmaßnahmen von Klinik zu Klinik differieren können, hier nur ein allgemeiner Therapievorschlagn, wie er in Studienprotokollen mit Taxotere® empfohlen wird:

1. Sofortiges Abstellen der Infusion.
2. Gabe eines Antihistaminikums i.v. (z.B. Dimetinden, Clemastin) in Kombination mit Dexamethason 8 mg i.v.

Bei anhaltenden Beschwerden:

3. Gabe von Adrenalin (oder -äquivalent) alle 15 – 20 Minuten bis zum Abklingen der Reaktion.
4. I.v. Flüssigkeitsgabe, falls die Hypotonie nicht auf Adrenalin anspricht.
5. β_2 -Mimetikum als Aerosol („Asthma-Spray“) bei Stenoseatmung, die nicht auf Adrenalin anspricht (z.B. Fenoterol).
6. Eventuell Gabe von 20 mg Dexamethason i.v. zur Verhinderung protrahierter allergischer Reaktionen.

Ist eine Re-Exposition bei mittelschwerer oder schwerer allergischer Reaktion gewünscht, kann durch Verlängerung der Infusionsdauer und unter hochdosierter Steroid-Prämedikation, Gabe von Antihistaminika und Bereitstellung von Notfallmedikamenten unter Abwägung von Nutzen und Risiko eine erneute Therapie mit Taxotere® versucht werden.

4.9 Herz-Kreislauf-System

4.9.1 Allgemein

Unter Behandlung mit Taxotere® kam es gelegentlich zu Herzrhythmusstörungen, Hypotonien und Herzversagen. Während der Kombinationstherapie von Taxotere® mit Trastuzumab wurde insbesondere bei den Patienten eine Herzinsuffizienz beobachtet, die zuvor mit einer Anthrazyklin-haltigen Chemotherapie (Doxorubicin oder Epirubicin) behandelt wurden. In seltenen Fällen kam es unter Therapie mit Taxotere® zu Myokardinfarkten.

4.9.2 Häufigkeit Funktionsstörungen des Herzens

Tabelle 18: Häufigkeit von Funktionsstörungen des Herzkreislaufsystems

| NW | TAC | AT | T100 | T75 | TH | TX |
|---------------------------------------|--------------|-----|-------------|-----|----|----|
| Vasodilatation | 20% (<1%) | | | | | |
| Hypotonie | 2% | <1% | 4% | 2% | | |
| Herz- Rhythmus- Störungen | 4% (<1%) | 1% | 4% (<1%) | 3% | | |
| Hypertonie | | | 2% | | | |
| Herzversagen | | 2% | <1% | | | |
| Symptomatische Herzinsuffizienz | 2% | | | | 2% | |
| Linksventrikuläre Funktionsstörung | | | | | | |
| Phlebitis | X | | | | | |
| Hämorrhagie | | | X | | | |

| NW | TC | TBev | T75 HRPC | TCF GI | TCF SCCHN TAX323 | TCF SCCHN TAX324 |
|---------------------------------------|-------------|------|-------------|-----------|------------------------|------------------------|
| Vasodilatation | | | | | | |
| Hypotonie | 4% (<1%) | | | | | |
| Herz- Rhythmus- Störungen | 3% (<1%) | | | (1%) | (<1%) | (2%) |
| Hypertonie | | (3%) | | | | |
| Herzversagen | X | | | | | |
| Symptomatische Herzinsuffizienz | | | | | | |
| Linksventrikuläre Funktionsstörung | <1% | | 4% (<1%) | | | |
| Phlebitis | | | | | | |
| Hämorrhagie | | | | | | |

leeres Feld = nicht berichtet, ohne Klammer = alle Grade,
mit Klammer = Grad 3/4-Nebenwirkungen, X = ohne Angabe von Häufigkeit

4.9.3 Prävention/Therapie

Vor Beginn einer Kombinationstherapie mit Taxotere® und Trastuzumab muss die kardiale Funktion der Patientin untersucht und während der Therapie weiter überwacht werden (z.B. in Abständen von 3 Monaten). Mit diesem Prozedere können Patienten frühzeitig identifiziert werden, die eine kardiale Dysfunktion entwickeln (weitere Angaben siehe Fachinformation Trastuzumab).

4.10 Leber- und Gallenfunktion

4.10.1 Allgemein

Unter der Behandlung mit Taxotere® kann es zu Anstiegen bestimmter Enzymwerte im Blut kommen (Bilirubin, Transaminasen, alkalische Phosphatase), die auf eine Störung der Leber- und Gallenfunktion hinweisen. In sehr seltenen Fällen kann es zu einer (gelegentlich lebensbedrohlichen) Hepatitis kommen, insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung.

Bei vorbestehender Lebererkrankung gelten besondere Therapieanpassungen (s. 2.2.3).

4.10.2 Häufigkeit Störungen Leber- und Gallenfunktion

Tabelle 19: Häufigkeit von Störungen der Leber- und Gallenfunktion

| NW | TAC | AT | T100 | T75 | TC | TH |
|--------------------------------|-----|--------|-------|-------|-------|----|
| Erhöhtes Bilirubin | | (<3 %) | (<5%) | (<2%) | (2%) | |
| Erhöhte ALT | | (<1%) | (<2%) | | (1%) | |
| Erhöhte AST | | (<1%) | (<3%) | | (<1%) | |
| Erhöhte alkalische Phosphatase | | (<3%) | (<4%) | | (<1%) | |

| NW | TX | TBev | T75 HRPC | TCF GI | TCF SCCHN TAX323 | TCF SCCHN TAX324 |
|--------------------------------|------|------|-------------|-----------|------------------------|------------------------|
| Erhöhtes Bilirubin | (9%) | | | | | |
| Erhöhte ALT | | | | | | |
| Erhöhte AST | | | | | | |
| Erhöhte alkalische Phosphatase | | | | | | |

leeres Feld = nicht berichtet, ohne Klammer = alle Grade,
mit Klammer = Grad 3/4-Nebenwirkungen, X = ohne Angabe von Häufigkeit

4.11 Nervensystem

4.11.1 Allgemein

Neurologische Nebenwirkungen treten unter Taxotere® im Vergleich zu anderen Taxanen seltener auf: Die Rate schwerer neurologischer Störungen liegt bei Taxotere® unter 5%. Während sich milde bis moderate neurosensorische Störungen vor allem durch Parästhesien, Sensibilitätsausfälle oder (auch brennende) Schmerzen bemerkbar machen, handelt es sich bei den neuromotorischen Symptomen hauptsächlich um Schwäche der betroffenen Extremitäten. Diese Nebenwirkungen sind innerhalb von 3 Monaten spontan reversibel.

4.11.2 Häufigkeit neurologischer Symptome

Tabelle 20: Häufigkeit neurologischer Symptome

| NW | TAC | AT | T100 | T75 | TC | TH |
|---|-------|-------|-------|-------|------|-----|
| Parästhesie | | | | | | 32% |
| Kopfschmerzen | | | | | | 21% |
| Störung des Geschmacksempfindens (<1%) | | | (<1%) | | | 14% |
| Hypoästhesie | | | | | | 11% |
| Schwindel | | | | | | |
| Periphere, sensorische Neuropathie | | (<1%) | (4%) | (<1%) | (4%) | |
| Periphere, motorische Neuropathie | | (<1%) | (4%) | (3%) | (2%) | |
| Neurocorticale Störungen | (<1%) | | | | | |
| Neurozerebellare Störungen | (<1%) | | | | | |
| Beeinträchtigt Hörvermögen | | | | | | |
| Wahrnehmungs- störungen | | | | | | |
| Neurosensor. Störungen | 24% | 30% | 50% | 24% | 41% | |
| | | (<1%) | (4%) | (<1%) | (4%) | |
| Neuromotor. Störungen | 3% | 2% | 14% | 10% | 10% | |
| | | (<1%) | (4%) | (3%) | (2%) | |

| NW | TX | TBev | T75 HRPC | TCF GI | TCF SCCHN TAX323 | TCF SCCHN TAX324 |
|---------------------------------------|--------------|------|--------------|-----------|------------------------|------------------------|
| Parästhesie | 11% (<1%) | | | | | |
| Kopfschmerzen | 7% (<1%) | | | | | 18% (2%) |
| Störung des Geschmacksempfindens | (<1%) | | | | | (<1%) |
| Hypoästhesie | | | | | | |
| Schwindel | 9% | | | (2%) | | (2%) |
| Periphere, sensorische Neuropathie | 5% | (5%) | (<1%) | (9%) | (<1%) | (1%) |
| Periphere, motorische Neuropathie | | | | (1%) | | (<1%) |
| Neurocorticale Störungen | | | | | | |
| Neurozerebellare Störungen | | | | | | |
| Beeinträchtigtes Hörvermögen | | | | | | 13% (1%) |
| Wahrnehmungs- störungen | | | | | | 16% (4%) |
| Neurosensor. Störungen | | | 27% (<1%) | | | |
| Neuromotor. Störungen | | | 4% | | | |

leeres Feld = nicht berichtet, ohne Klammer = alle Grade,
mit Klammer = Grad 3/4-Nebenwirkungen, X = ohne Angabe von Häufigkeit

Neurokortikale und neurozerebelläre Störungen, wie ein plötzlicher Kräfteverlust wurden unter TAC in sehr seltenen Fällen beobachtet (Grad 3/4 <1%).

4.11.3 Prävention/Therapie

Bei Patienten mit schweren peripheren Neuropathien sollte die Dosierung von Taxotere® von 100 mg/m² auf 75 mg/m² und/oder von 75 mg/m² auf 60 mg/m² verringert werden. Zeigt der Patient bei 60 mg/m² weiterhin die beschriebenen Symptome, muss die Behandlung abgebrochen werden. Die prophylaktische und therapeutische Wirkung von B-Vitaminen ist umstritten. Eine symptomatische Therapie mit Analgetika oder Neuroleptika kann im Einzelfall sinnvoll sein.

4.12 Skelettmuskulatur und Knochen

4.12.1 Allgemein

Unter Therapie mit Taxotere® können Myalgien und Arthralgien auftreten, deren Häufigkeit dosisabhängig ist.

4.12.2 Häufigkeit von Nebenwirkungen der Skelettmuskulatur sowie des Bindegewebes und der Knochen

Tabelle 21: Häufigkeit von Nebenwirkungen der Skelettmuskulatur sowie des Bindegewebes und der Knochen

| NW | TAC | AT | T100 | T75 | TC | TH |
|---------------------------------|--------------|----|-------------|-----|--------------|-----|
| Myalgie | 23% (<1%) | 9% | 20% (1%) | 6% | 14% (<1%) | 27% |
| Arthralgie (Gelenkschmerzen) | 15% (<1%) | | 9% | | | 27% |
| Schmerzen in Extremitäten | | | | | | 16% |
| Rücken- schmerzen | | | | | | 10% |
| Knochenschmerzen | | | | | | 14% |

| NW | TX | TBev | T75 HRPC | TCF GI | TCF SCCHN TAX323 | TCF SCCHN TAX324 |
|---------------------------------|-------------|------|-------------|-----------|------------------------|------------------------|
| Myalgie | 14% (2%) | (4%) | 7% (<1%) | | (<1%) | (<1%) |
| Arthralgie (Gelenkschmerzen) | 11% (1%) | | 3% (<1%) | | | |
| Schmerzen in Extremitäten | (<1%) | | | | | |
| Rücken- schmerzen | 7% (1%) | | | | | |
| Knochenschmerzen | | | | | | |

leeres Feld = nicht berichtet, ohne Klammer = alle Grade,
mit Klammer = Grad 3/4-Nebenwirkungen, X = ohne Angabe von Häufigkeit

4.12.3 Prävention/Therapie

Im Falle starker Beschwerden kann eine symptomatische Therapie mit nicht-steroidalen Analgetika hilfreich sein.

5. ÜBERDOSIERUNG

Es wurde über wenige Fälle einer Überdosierung berichtet. Es steht kein spezifisches Antidot für Taxotere® zur Verfügung. Im Falle einer akzidentellen Überdosierung muss der Patient in einer geeigneten medizinischen Einrichtung intensiv überwacht werden. In erster Linie ist mit Knochenmarksuppression, peripherer Neuropathie und Mukositis zu rechnen. So schnell wie möglich ist eine Behandlung mit G-CSF in therapeutischer Dosierung einzuleiten. Gegebenenfalls sind weitere allgemeine und befundorientierte Therapiemaßnahmen angezeigt.

6. WECHSELWIRKUNGEN MIT ANDEREN MEDIKAMENTEN

Es sind keine formellen klinischen Studien zur Untersuchung der Wechselwirkungen von Taxotere® mit anderen Arzneimitteln durchgeführt worden.

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass die Metabolisierung von Taxotere® 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, Ketokonazol, 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.

Taxotere® besitzt eine hohe Plasmaeiweißbindungsrate (>95%). Obwohl mögliche in-vivo-Wechselwirkungen von Taxotere® 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 Taxotere®. Dies gilt auch für Dexamethason. Taxotere® beeinflusst nicht die Bindung von Digitoxin.

Die Pharmakokinetik von Taxotere®, Doxorubicin und Cyclophosphamid wurde durch deren gleichzeitige Gabe nicht beeinflusst. Begrenzte Daten aus einer einzelnen nicht kontrollierten Studie wiesen auf eine Wechselwirkung zwischen Taxotere® und Carboplatin hin. In Kombination mit Taxotere® war die Carboplatin-Clearance etwa 50% höher als in früheren Berichten für die Carboplatin-Monotherapie. Die Pharmakokinetik von Taxotere® in Gegenwart von Prednison wurde bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom geprüft.

Taxotere® wird durch CYP3A4 metabolisiert und von Prednison ist bekannt, dass es CYP3A4 induziert. Für Prednison wurde kein statistisch signifikanter Effekt auf die Pharmakokinetik von Taxotere® beobachtet.

7. PARAVASATBEHANDLUNG

Taxotere® kann in seltenen Fällen bei paravasaler Applikation zur Nekrosebildung führen. In der Regel sind folgende Maßnahmen ausreichend:

- Entfernung der Kanüle unter Aspiration.
- Lokale Applikation von entzündungshemmenden/kortikoidhaltigen Salben.
- Einmalige Kälteapplikation über 3 Stunden.

In Einzelfallbeschreibungen kam es ca. 1 Woche nach dem Extravasat zur Rötung und manchmal schmerzhaften Schwellung des betroffenen Gebietes, später zu Blasenbildung und schließlich zur Desquamation⁶. Die Rückbildung erfolgte innerhalb von 3 Wochen und es gab keine Langzeitschäden. In solchen Fällen wird eine dermatologische Betreuung empfohlen.

8. LITERATUR

- 1 Seeber S; Kaufmann M; Dreps A (Hrsg.): Taxotere®. Die Therapieoption bei soliden Tumoren. W.- Zuckschwerdt Verlag München-Bern-Wien-New York; 1998
- 2 Fachinformation Taxotere® 20 mg, Fachinformation Taxotere® 80 mg, Aventis Pharma Deutschland GmbH, Stand Dezember 2008
- 3 Dimopoulos MA; Deliveliotis C; Moulopoulos LA; Papadimitriou C; Mitropoulos D; Anagnostopoulos A; Athanassiades P; Dimopoulos C: Treatment of patients with metastatic urothelial carcinoma and impaired renal function with single-agent docetaxel. *Urology* 1998; 52: 56 – 60
- 4 Ozer H; Armitage JO; Bennett CL; Crawford J et al.: Update of Recommendations for the Use of Hematopoietic Colony-Stimulating Factors *J Clin Oncol* 2000; 18(20): 3558 – 85
- 5 Leitlinien der Sektion Infektionen in der Hämatologie/Onkologie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft e.V.: Diagnostik und Therapie von Infektionen bei Patienten in der Hämatologie und Onkologie. *Chemother J* 2004; 13: 134 – 141
- 6 Aschermann JA; Knowles SL; Attkiss K: Docetaxel (Taxotere®) Extravasation: A report of five cases with treatment recommendations. *Ann Plast Surg* 2000; 45: 438 – 441
- 7 Scotte F; Tourani JM; Banu E; Peyromaure M; Levy E; Marsan, S; Magherini E; Fabre-Guillevin E; Andrieu JM; Oudard S: Multicenter study of a frozen glove to prevent docetaxel-induced onycholysis and cutaneous toxicity of the hand. *J Clin Oncol* 2005; 23(19): 4424 – 4429

Zulassungsstudien

- TAC Martin M; Pienkowski T; Mackey J; Pawlicki M; Guastalla J; Weaver C; Tomiak E; Al-Tweigeri T; Chap L; Juhos E; Guevin R; Howell A; Fornander T; Hainsworth J; Coleman R; Vinholes J; Modiano M; Pinter T; Tang SC; Colwell B; Prady C; Provencher L; Walde D; Rodriguez-Lescure A; Hugh J; Loret C; Rupin M; Blitz S; Jacobs P; Murawsky M; Riva A; Vogel C: Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 352(22): 2302 – 2313

- AT Nabholz JM; Falkson C; Campos D; Szanto J; Martin M; Chan S; Pienkowski T; Zaluski J; Pinter T; Krzakowski M; Vorobiof D; Leonard R et al.: Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as firstline chemotherapy for metastatic breast cancer. Results of a randomized, multicenter, phase III trial. *J Clin Oncol* 2003 Mar 15; 21(6): 968 – 975
- T100 Nabholz JM; Senn HJ; Bezwoda WR; Melnychuk D; Deschenes L; Douma J; Vandenberg TA; Rapoport B; Rosso R; Trillet Lenoir V; Drbal J; Molino A et al.: Prospective randomized trial of docetaxel versus mitomycin plus vinblastine in patients with metastatic breast cancer progressing despite previous anthracycline-containing chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999 May; 17(5): 1413 – 1424
- T100 Chan S; Friedrichs K; Noel D; Pinter T; Van Belle S; Vorobiof D; Duarte R; Gil Gil M; Bodrogi I; Murray E; Yelle L; Von Minckwitz G: Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999 Aug; 17(8): 2341 – 2354
- T75 Shepherd FA; Dancey J; Ramlau R; Mattson K; Gralla R; O'Rourke M; Levitan N; Gressot L; Vincent M; Burkes R; Coughlin S; Kim Y; Berille J: Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000 Oct; 18(10): 2095 – 2103
- T75 Fossella FV; DeVore R; Kerr RN; Crawford J; Natale RR; Dunphy F; Kalman L; Miller V; Lee JS; Moore M; Gandara D; Karp DK: Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. *J Clin Oncol* 2000 Jun; 18(12): 2354 – 2362
- TH Marty M; Cognetti F; Maraninchi D; Snyder R; Mauriac L; Tubiana-Hulin M; Chan S; Grimes D; Antón A; Lluch A; Kennedy J; O'Byrne K; Conte P; Green M; Ward C; Mayne K; Extra JM: Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005; 23(19): 4265 – 4250

- TX O'Shaughnessy J; Miles D; Vukelja S; Moiseyenko V; Ayoub JP; Cervantes G; Fumoleau P; Jones S; Lui WY; Mauriac L; Twelves C; Van Hazel G et al.: Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer. Phase III trial results. *J Clin Oncol* 2002; 20(12): 2812 – 2823
- TC Fossella F; Pereira JR; Von Pawel J; Pluzanska A; Gorbounova V; Kaukel E; Mattson KV; Ramlau R; Szczesna A; Fidias P; Millward M; Belani CP: Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer. The TAX 326 study group. *J Clin Oncol* 2003; Aug 15; 21(16): 3016 – 24
- TBev Miles D; Chan A; Romieu D; Dirix LY; Cortes J; Pivot X; Tomczak P; Taran T; Harbeck N; Steger GG: Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of bevacizumab with docetaxel or docetaxel with placebo as first-line therapy for patients with locally recurrent or metastatic breast cancer (mBC): AVADO. *J Clin Oncol* 2008; 26 (May 20 Suppl, ASCO Annual Meeting): Abstract LBA1011
Pivot X; Verma S; Thomssen C; Passos-Coelho JL; Latini L; Ciruelos M; Silva M; von Moos R; Chang H; Miles DW: Clinical benefit of bevacizumab (BV) plus first-line docetaxel (D) in elderly patients with locally recurrent or metastatic breast cancer: AVADO study. *J Clin Oncol* 2009; 27 (Suppl, ASCO Annual Meeting): Poster #1094
- T75 Tannock IF; de Wit R; Berry WR; Horti J; Pluzanska A; Chi KN; Oudard S; Theodore C; James ND; Turesson I; Rosenthal MA; Eisenberger MA: TAX 327 Investigators Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; Oct 7; 351(15): 1502 – 1512
- TCF GI van Cutsem E; Moiseyenko VM; Tjulandin S; Majlis A; Constenla M; Boni C; Rodrigues A; Fodor M; Chao Y; Voznyi E; Risse ML; Ajani JA: Phase III Study of Docetaxel and Cisplatin Plus Fluorouracil Compared With Cisplatin and Fluorouracil As First-Line Therapy for Advanced Gastric Cancer: A Report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006; Nov 1, 24(31): 4991 – 4997
- TCF SCCHN TAX323 Vermorken JB; Remenar E; van Herpen C; Gorlia T; Mesia R; Degardin M; Stewart JS; Jelic S; Betka J; Preiss JH; van den Weyngaert D; Awada A; Cupissol D; Kienzer HR; Rey A; Desautois I; Bernier J; Lefebvre JL: Cisplatin, Fluorouracil, and Docetaxel in Unresectable Head and Neck Cancer. The TAX 323 Study Group *N Engl J Med* 2007 Oct 25; 357(17): 1695 – 1704

TCF SCCHN TAX324

Posner MR; Hershock DM; Blafman CR; Mickiewicz E; Winquist E; Gorbounova V; Thulandin S; Shin DM; Cullen K; Ervin TJ; Murphy BA; Racz LE; Cohen RB; Spaulding M; Tishler RB; Roth B; del Carmen Viroglia R; Venkatesan V; Romanov I; Agarwala S; Harter KW; Dugan M; Cmelak A; Markoe AM; Read PW; Steinbrenner L; Colevas AD; Norris CM; Haddad RI: Cisplatin and Fluorouracil Alone or with Docetaxel in Head and Neck Cancer. The TAX 324 Study Group N Engl J Med 2007, Oct 25, 357(17): 1705 – 1715

TAXOTERE® 20 mg/ 1ml / TAXOTERE® 80 mg/4 ml. **Wirkstoff:** Docetaxel – verschreibungspflichtig. **Zusammensetzung:** 1 Durchstechflasche Taxotere 20 mg/1 ml / Taxotere 80 mg/4 ml zur Einmalentnahme enthält Docetaxel als Trihydrat entsprechend 20 mg/80 mg Docetaxel (wasserfrei). Die Lösung enthält 20 mg/1 ml bzw. 80 mg/4 ml Docetaxel (wasserfrei). **Sonstige Bestandteile:** Polysorbat 80, Ethanol, Citronensäure-Monohydrat. **Anwendungsgebiete:** In Komb. mit Doxorubicin od. Trastuzumab b. Patientinnen mit lokal fortgeschr. od. metastasiertem Brustkrebs oh. vorherige Chemotherapie. Monotherapie od. Komb. mit Capecitabin b. lokal fortgeschr. od. metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer vorherigen Chemotherapie, die ein Anthrazyklin od. Alkylantien (bei Monotherapie) enthielt. In Komb. mit Doxorubicin u. Cyclophosphamid für die adjuvante Therapie bei operablem, nodal positivem Brustkrebs. In Komb. mit Cisplatin bei nicht resezierbarem, lokal fortgeschr. od. metastasiertem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom. Monotherapie bei lokal fortgeschr. od. metastasiertem, nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom nach Versagen einer vorherigen Chemotherapie. In Komb. mit Prednison od. Prednisolon zur Therapie des hormonrefraktären metastasierten Prostatakarzinoms. In Komb. mit Cisplatin u. 5-Fluorouracil zur Therapie des metastasierten Adenokarzinoms des Magens, einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs oh. vorherige Chemotherapie. In Komb. mit Cisplatin u. 5-Fluorouracil für die Induktionstherapie bei lokal fortgeschr. Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegenüber Docetaxel od. sonstigen Bestandteilen der Zubereitung. Neutrophilenzahl <1.500 Zellen/mm³. Schwere Leberfunktionsstörung (hier Anwendung nur nach streng(st)er Indikationsstellung). Die für andere Arzneimittel geltenden Gegenanzeigen gelten gleichermaßen für die Kombinationen dieser Arzneimittel mit Docetaxel. Hinweise: Anwendung nur unter Aufsicht eines qualifizierten Onkologen. Sowohl Männer als auch Frauen müssen währ. d. Behandlung kontrazeptive Maßnahmen treffen, Männer bis mind. 6 Monate nach Beend. d. Therapie. Obligate Komedikation mit Kortikosteroiden zur Reduktion v. Häufigkeit u. Schweregrad v. Flüssigkeitsretentionen u. Überempfindlichkeitsreaktionen. Strenge Überwachung v. a. während der 1. u. 2. Infusion mit Taxotere: möglich sind allergische Reaktionen wie starker RR-Abfall, Bronchospasmus od. generalisierte Hautausschläge/Erytheme. Regelmäßige Kontrollen des großen Blutbildes vor der Applikation v. Taxotere. Dosiert. bei eingeschränkter Leberfunktion u. beim Auftreten v. schweren peripheren Neuropathien. Cave bei schweren Flüssigkeitsanlagerungen. Kontrazeption unter Therapie u. mindestens 3 Monate danach. Sicherheit u. Wirksamkeit bei Kindern nicht erwiesen, eine Anwendung von Docetaxel wird nicht empfohlen. Das Arzneimittel enthält 50 Vol.-% Ethanol. Ein gesundheitliches Risiko besteht bei Alkoholkranken und besonderen Patientengruppen. Die Wirkung anderer Arzneimittel und das Reaktionsvermögen kann durch den Alkoholgehalt in diesem Arzneimittel verändert werden. **Wechselwirkungen:** Docetaxel sollte bei Patienten, die gleichzeitig einen starken CYP3A4-Inhibitor erhalten (z. B. Ritonavir, Ketoconazol, Itraconazol), mit Vorsicht verabreicht werden. Eine Wechselwirkungsstudie zeigte, dass die Docetaxel- Clearance durch Ketoconazol um die Hälfte reduziert wurde. Eine reduzierte Toleranz von Docetaxel könnte auftreten, sogar bei geringeren Dosen. **Nebenwirkungen:** unterschiedliche Schweregrade, bis schwer ausgeprägt. Häufigkeiten auch abhängig von Kombinationspartnern. Gut- u. bösartige Neubildungen: sehr selten: akute myeloische Leukämie u. myelodysplastisches Syndrom in Komb. mit anderen Chemotherapeutika u./od. Radiotherapie. Sehr häufig: nicht kumulative u. reversible Neutropenie; Fieber; Infektionen (wie Pneumonie, Sepsis); Anämie; Thrombozytopenie; Alopezie; Asthenie; Lethargie; Schlaflosigkeit; Myalgie; Arthralgien; Knochenschmerzen; Amenorrhoe; Dyspnoe; Epistaxis; Pharyngitis, Husten, Rhinorrhoe; in Komb. mit Trastuzumab sehr häufig: Nasopharyngitis. Häufig: Blutungen. Überempfindlichkeitsreaktionen, gewöhnlich mild bis mäßig. Häufigste Symptome: Flush, Ausschlag mit u. ohne Juckreiz, Engegefühl i. d. Brust, Rückenschmerzen, Atemnot, Arzneimittelfieber, Schüttelfrost. Berichte über anaphylaktischen Schock. Reversible Hautreaktionen, i. A. mild bis mäßig. Weniger häufig schwere Symptome wie Hautausschläge mit Abschälungen, Nagelveränderungen, bei schweren Veränderungen mit Hypo-/Hyperpigmentierung, Schmerzen u. Nagelablösungen. Sehr selten: kutaner Lupus erythematoses, bullöse Ausschläge (Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom), schwerwiegendes Hand-Fuß-Syndrom, sklerodermieähnliche Veränderungen bei normalerweise zuvor aufgetretenen peripherem Lymphödem. Abhängig von der kumulativen Dosis Flüssigkeitsretention, periphere Ödeme u. weniger häufig Pleuraergüsse, Perikardergüsse, Aszites u. Gewichtszunahme. Sehr selten: Dehydratation u. Lungenödem. Gastrointestinale Nebenwirkungen: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Anorexie, Obstipation, Stomatitis, Geschmacksveränderungen, gastrointestinale Blutungen, Bauchschmerzen. Gelegentlich Ösophagitis. Sehr selten Dehydratation als Folge gastrointestinaler Störungen (einschl. Perforationen) sowie Neutropenie induz. Enterokolitis. Sehr selten Ileus. Milde bis moderate neurom. Anzeichen: Parästhesien, Sensibilitätsstörungen od. Schmerzen (auch brennend). Neuromotor. Störungen prim. charakterisiert durch Schwäche, in seltenen Fällen Rigor (sehr häufig in Komb. mit Trastuzumab). Sehr selten Krämpfe u. vorübergehende Bewusstlosigkeit. Herz: Häufig: Hypo- od. Hypertonie, Rhythmusstörungen od. Herzversagen. Sehr selten: venöse Thromboembolien, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz. Häufig: Anstieg von Serum-Transaminasen, Bilirubin u. alk. Phosphatase, sehr selten: Hepatitis. Reaktionen an der Einstichstelle i.d.R. schwach (Hyperpigmentierung, Entzündungen, Hautrötungen, Hauttrockenheit, Phlebitis, Extravasate, Venenschwellungen). Seltene Fälle von Hörstörungen u./od. Verlust des Gehörs. Sehr selten: akutes Atemnotsyndrom, interstitielle Pneumonie u. Lungenfibrose, strahleninduz. Reaktionen (Radiation-Recall-Phänomen). Seltene Fälle von Strahlenpneumonitis bei gleichzeitig. Radiotherapie. Sehr selten Tränenfluß mit/oh. Konjunktivitis, Tränenkanalverschluss, sehr selten vorübergehende Sehstörungen während der Infusion. In Einzelfällen: Berichte von sek. Leukämien nach einer Komb. mit Cyclophosphamid u. Doxorubicin; disseminierter intravasaler Koagulation (DIC) in Verbindung mit Sepsis od. multiplem Organversagen. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Aventis Pharma S.A., 20 Avenue Raymond Aron, F-92165 Antony Cedex, Frankreich. Postanschrift: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Potsdamer Straße 8, 10785 Berlin. **Stand: März 2010 (017095).**

Besuchen Sie Onkolleg.de:

Das neue Service-Portal für Ärzte

Auf dem neuen Fachkreisportal www.onkolleg.de finden Sie praktische Service- und Informationsmaterialien wie Broschüren, Sonderdrucke und Präsentationsunterlagen.

sanofi aventis

ONKOLLEG

**MEHR SERVICE.
MEHR WISSEN.**