

Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Paclitaxel Bendalis 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Paclitaxel: 6 mg je 1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
Eine Durchstechflasche mit 5 ml enthält 30 mg Paclitaxel.
Eine Durchstechflasche mit 16,7 ml enthält 100 mg Paclitaxel.
Eine Durchstechflasche mit 25 ml enthält 150 mg Paclitaxel.
Eine Durchstechflasche mit 50 ml enthält 300 mg Paclitaxel.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

Zu Polyethoxyliertes Rizinusöl (Macrogolglycerolricinoleat (Ph.Eur.) (35 EO-Einheiten)) (522,4 mg/ml),
Ethanol (mind. 99,5%) (401,7 mg/ml) (siehe 4.4)

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Paclitaxel Bendalis ist eine klare, schwach gelbliche Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ovarialkarzinom: Zur First-line Chemotherapie von Eierstockkrebs ist Paclitaxel zur Behandlung von bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Eierstockkrebs oder einem Resttumor (> 1 cm) nach vorausgegangener Laparotomie in Kombination mit Cisplatin indiziert.

Zur Second-line Chemotherapie von Eierstockkrebs ist Paclitaxel indiziert für die Behandlung von metastasierendem Ovarialkarzinom nach Versagen einer Standardtherapie mit Platinhaltigen Arzneimitteln.

Mammakarzinom: Paclitaxel ist indiziert zur adjuvanten Therapie von Patientinnen mit nodal-positivem Mammakarzinom im Anschluss an eine Anthracyclin-/Cyclophosphamid-Therapie (AC). Die adjuvante Therapie mit Paclitaxel sollte als Alternative zu einer verlängerten AC-Therapie angesehen werden.

Paclitaxel ist zur initialen Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Mammakarzinom indiziert, entweder in Kombination mit einem Anthracyclin bei Patientinnen, für die eine Anthracyclin-Therapie angezeigt ist, oder in Kombination mit Trastuzumab, bei Patientinnen, die HER-2 – ermittelt durch immunhistochemische Methoden – mit Grad 3+ überexprimieren und für die eine anthracyclinhaltige Therapie nicht angezeigt ist (siehe 4.4 und 5.1).

Als Monotherapie ist Paclitaxel für die Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms indiziert bei Patientinnen, bei denen eine Standardtherapie

mit Anthracyclinen erfolglos war oder für die eine Standardtherapie mit einem Anthracyclin nicht angezeigt ist.

Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom: Paclitaxel in Kombination mit Cisplatin ist für die Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NKZBK) indiziert bei Patienten, für die potenziell kurative chirurgische Maßnahmen und/oder Strahlentherapie nicht angezeigt sind.

AIDS assoziiertes Kaposi Sarkom: Paclitaxel ist indiziert zur Behandlung von Patienten, die an mit AIDS assoziiertem fortgeschrittenem Kaposi Sarkom (KS) leiden und bei denen die vorausgegangene liposomale Anthracyclin-Therapie erfolglos blieb.

Die Daten zur Wirksamkeit in dieser Indikation sind begrenzt, eine Zusammenfassung der relevanten Studien ist in Abschnitt 5.1 enthalten.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Bei allen Patienten hat vor der Behandlung mit Paclitaxel Bendalis eine Prämedikation mit Corticosteroiden, Antihistaminika und H₂-Antagonisten zu erfolgen, z. B.

Arzneimittel	Dosis	Verabreichung vor Paclitaxel
Dexamethason	20 mg oral* oder i.v.	Bei oraler Verabreichung: ca. 12 und 6 Stunden oder bei i.v.-Verabreichung: 30 bis 60 Minuten
Diphenhydramin**	50 mg i.v.	30 bis 60 Minuten
Cimetidin Oder Ranitidin	300 mg i.v. oder 50 mg i.v.	30 bis 60 Minuten

* 8-20 mg bei KS-Patienten

** oder ein vergleichbares Antihistamin, z. B. Chlorpheniramin

Paclitaxel“EBEWE“ sollte über einen Mikroporen-Filter, Porendurchmesser $\leq 0,22 \mu\text{m}$ (In-Line-Filter) verabreicht werden (siehe 6.6).

First-line Chemotherapie des Ovarialkarzinoms: Obwohl auch verschiedene Dosierungsschemata in Untersuchung sind, wird eine Kombinationsbehandlung mit Paclitaxel und Cisplatin empfohlen.

Abhängig von der Infusionsdauer werden zwei Dosierungen von Paclitaxel empfohlen: Paclitaxel 175 mg/m², intravenös verabreicht über 3 Stunden, gefolgt von Cisplatin in einer Dosierung von 75 mg/m², alle 3 Wochen, oder Paclitaxel 135 mg/m² als Infusion über 24 Stunden, gefolgt von Cisplatin 75 mg/m², mit 3 Wochen Pause zwischen den Therapiekursen (siehe 5.1).

Second-line Chemotherapie des Ovarialkarzinoms: Die empfohlene Dosierung von Paclitaxel beträgt 175 mg/m², verabreicht über 3 Stunden, mit 3 Wochen Pause zwischen den Therapiekursen.

Adjuvante Chemotherapie des Mammakarzinoms: Die empfohlene Dosierung von Paclitaxel beträgt 175 mg/m², verabreicht über 3 Stunden alle 3 Wochen für vier Therapiekurse im Anschluss an eine AC Therapie.

First-line Chemotherapie des Mammakarzinoms: Bei Kombination mit

Doxorubicin (50 mg/m²) sollte Paclitaxel 24 Stunden nach Doxorubicin verabreicht werden. Die empfohlene Dosis für Paclitaxel beträgt 220 mg/m², intravenös gegeben über 3 Stunden mit 3 Wochen Pause zwischen den Therapiekursen (siehe 4.5 und 5.1).

Bei Kombination mit Trastuzumab beträgt die empfohlene Dosierung von Paclitaxel 175 mg/m², intravenös verabreicht über 3 Stunden, mit 3 Wochen Pause zwischen den Therapiekursen (siehe 5.1). Die Paclitaxel-Infusion kann am Tag nach der ersten Trastuzumab-Dosis begonnen werden, oder unmittelbar nach einer Folgedosis von Trastuzumab, wenn die vorhergehende Trastuzumab-Dosis gut vertragen wurde (zu Einzelheiten der Anwendung von Trastuzumab siehe die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Herceptin®)

Second-Line Chemotherapie des Mammakarzinoms: Die empfohlene Dosierung von Paclitaxel beträgt 175 mg/m², verabreicht über einen Zeitraum von 3 Stunden, mit 3 Wochen Pause zwischen den Therapiekursen.

Behandlung von fortgeschrittenem NKZBK: Die empfohlene Dosierung von Paclitaxel beträgt 175 mg/m², verabreicht über 3 Stunden, gefolgt von Cisplatin 80 mg/m², mit 3 Wochen Pause zwischen den Therapiekursen.

Behandlung von AIDS-assoziiertem KS: Die empfohlene Paclitaxel-Dosis beträgt 100 mg/m², verabreicht als eine dreistündige intravenöse Infusion alle zwei Wochen.

Die Folgedosierungen von Paclitaxel, sollten auf die individuelle Verträglichkeit des Patienten abgestimmt werden.

Paclitaxel sollte erst wieder verabreicht werden, wenn die Neutrophilenzahl $\geq 1.500/\text{mm}^3$ ($\geq 1.000/\text{mm}^3$ bei KS-Patienten) und die Blutplättchenzahl $\geq 100.000/\text{mm}^3$ ($\geq 75.000/\text{mm}^3$ bei KS-Patienten) beträgt. Bei Patienten, bei denen eine schwere Neutropenie (Zahl der Neutrophilen $< 500/\text{mm}^3$ für eine Dauer von ≥ 7 Tagen) oder eine schwere periphere Neuropathie auftritt, sollte bei nachfolgenden Behandlungskursen eine Dosisreduktion um 20 % erfolgen (25 % bei KS-Patienten) (siehe 4.4).

Patienten mit Leberfunktionsstörung: Die unzureichende Datenlage erlaubt keine Empfehlung für eine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung (siehe 4.4 und 5.2). Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sollten nicht mit Paclitaxel behandelt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Paclitaxel ist kontraindiziert bei Patienten mit aus der Vorgeschichte bekannten schweren Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Paclitaxel oder einen der sonstigen Bestandteile, insbesondere gegenüber Polyethoxyliertes Rizinusöl/Macroglycerolricinoleat (siehe 4.4).

Paclitaxel darf nicht angewendet werden während Schwangerschaft und Stillzeit.

Paclitaxel darf nicht angewendet werden bei Patienten mit einer Ausgangsneutrophilenzahl $< 1.500/\text{mm}^3$ ($< 1.000/\text{mm}^3$ bei KS-Patienten).

Paclitaxel ist zudem bei KS-Patienten mit gleichzeitig auftretenden schwerwiegenden, unkontrollierten Infektionen kontraindiziert.

4.4 **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Paclitaxel sollte nur unter der Aufsicht eines in der Anwendung von Chemotherapeutika zur Krebsbehandlung erfahrenen Arztes angewendet werden. Da es zu schweren Überempfindlichkeitsreaktionen kommen kann, soll eine Ausrüstung für die Notfallbehandlung vorhanden sein.

Patienten müssen mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H₂-Antagonisten vorbehandelt sein (siehe 4.2).

Paclitaxel soll, wenn in Kombination eingesetzt, vor Cisplatin verabreicht werden (siehe 4.5)

Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, charakterisiert durch behandlungsbedürftige Dyspnoe und Hypotonie, Angioödem und generalisierte Urtikaria, sind unter Paclitaxel bei $< 1\%$ der Patienten nach geeigneter Prämedikation aufgetreten. Diese Reaktionen sind möglicherweise Histamin-vermittelt. Im Falle von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen sollte die Paclitaxel-Infusion sofort abgesetzt werden, eine symptomatische Behandlung sollte eingeleitet werden und der Patient sollte nicht wieder mit dem Arzneimittel behandelt werden.

Knochenmarksuppression (vorwiegend Neutropenie) ist die dosislimitierende Toxizität. Häufige Blutbildkontrollen sollten durchgeführt werden. Die Patienten sollten erst wieder behandelt werden, wenn die Zahl der Neutrophilen $\geq 1.500/\text{mm}^3$ ($\geq 1.000/\text{mm}^3$ bei KS-Patienten) und die Zahl der Blutplättchen wieder $\geq 100.000/\text{mm}^3$ ($\geq 75.000/\text{mm}^3$ bei KS-Patienten) erreicht haben. In der klinischen Studie zu KS wurde den meisten Patienten Granulozyten-koloniestimulierender Faktor (G-CSF) verabreicht.

Schwere Herzüberleitungsstörungen wurden unter Paclitaxel als Monotherapie selten berichtet. Wenn Patienten während der Paclitaxel-Verabreichung deutliche Überleitungsstörungen entwickeln (z.B. Atrioventriculärer Überleitungsblock, Ventriculäre Tachycardie) sollte eine geeignete Therapie eingeleitet werden und die weitere Paclitaxel-Behandlung unter ständigem Monitoring der Herzfunktion durchgeführt werden. Hypotonie, Hypertonie und Bradykardie wurden während einer Paclitaxel-Verabreichung beobachtet, die Patienten zeigten üblicherweise keine Symptome und benötigen im Allgemeinen keine Behandlung. Insbesondere während der ersten Stunde der Paclitaxel-Infusion wird eine häufige Kontrolle der Vitalfunktionen empfohlen. Schwere kardiovaskuläre Ereignisse wurden häufiger bei Patienten mit NKZBK als mit Mamma- oder Ovarialkarzinom beobachtet. In der klinischen Studie zu AIDS-KS wurde ein einzelner Fall von Herzversagen beobachtet, der mit der Behandlung mit Paclitaxel in Zusammenhang gebracht wurde.

Wenn Paclitaxel in Kombination mit Doxorubicin oder Trastuzumab zur Initialtherapie des metastasierenden Mammakarzinoms angewendet wird, sollte die Herzfunktion sorgfältig überwacht werden. Wenn Patienten für die Behandlung mit Paclitaxel in diesen Kombinationen geeignet sind, sollte zu Beginn der

Therapie eine kardiologische Untersuchung einschließlich Anamnese, körperlicher Untersuchung, EKG, Echokardiogramm und/oder MUGA-Scan durchgeführt werden. Die Herzfunktion sollte während der Behandlung weiter überwacht werden (z. B. alle drei Monate). Die sorgfältige Überwachung kann dazu beitragen, Patienten zu identifizieren, die Herzfunktionsstörungen entwickeln, und zur Bestimmung der Untersuchungshäufigkeit der ventrikulären Funktion sollten die behandelnden Ärzte sorgfältig die kumulative Dosis (mg/m²) des verabreichten Anthracyclins bestimmen. Wenn die Untersuchung eine Verschlechterung der Herzfunktion, auch asymptomatisch, zeigt, sollten die behandelnden Ärzte den klinischen Nutzen einer Therapiefortsetzung gegenüber der möglichen Schädigung des Herzens, einschließlich der Entstehung eines irreversiblen Herzschadens, sorgfältig abwägen. Wenn die Therapie fortgesetzt wird, sollte die Herzfunktion engmaschiger (z.B. alle 1 bis 2 Therapiezyklen) überwacht werden. Weitere Einzelheiten sind den Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels für Herceptin® oder Doxorubicin zu entnehmen.

Obwohl **periphere Neuropathien** häufig vorkommen, ist die Entwicklung schwerer Symptome selten. Bei schweren Fällen sollte die Dosis in allen folgenden Paclitaxel-Kursen um 20 % (25 % bei KS-Patienten) reduziert werden. Bei Patienten mit NKZBK und bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, die Paclitaxel im Rahmen der First-line Chemotherapie erhielten, führte eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel (verabreicht als Infusion über 3 Stunden) und Cisplatin zu einer höheren Inzidenz von schwerer Neurotoxizität als eine Paclitaxel-Monotherapie oder eine Therapie mit Cyclophosphamid gefolgt von Cisplatin.

Bei **Patienten mit Leberfunktionsstörung** kann das Toxizitätsrisiko von Paclitaxel, vor allem einer Myelosuppression Grad III-IV, erhöht sein. Es gibt keine Hinweise, dass bei Patienten mit geringfügig eingeschränkter Leberfunktion die Unverträglichkeit von Paclitaxel bei einer Infusion über 3 Stunden erhöht ist. Bei langsamerer Infusion kann bei Patienten mit mittlerer bis schwer eingeschränkter Leberfunktion verstärkt Myelosuppression beobachtet werden. Diese Patienten sollten sorgfältig bezüglich einer sich entwickelnden Myelosuppression beobachtet werden (siehe 4.2). Es gibt keine ausreichenden Daten, um eine Dosisanpassung für Patienten mit mittlerer bis leichter Leberfunktionsstörung zu empfehlen (siehe 5.2). Für Patienten mit einer schweren, vorbestehenden Cholestase gibt es keine Daten. Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sollten nicht mit Paclitaxel behandelt werden.

Da Paclitaxel Alkohol (401,7 mg/ml) enthält, sollte auf eine mögliche Beeinflussung des zentralen Nervensystems oder andere Effekte geachtet werden.

Es sollte besonders darauf geachtet werden, dass eine intraarterielle Verabreichung von Paclitaxel vermieden wird, da in Tierversuchen zur lokalen Verträglichkeit nach intraarterieller Verabreichung schwere Gewebereaktionen auftraten.

Pseudomembranöse Kolitis wurde selten berichtet, darunter waren Fälle, die nicht gleichzeitig mit Antibiotika behandelt wurden. Eine solche Reaktion sollte bei der Differenzialdiagnose von Fällen von schwerer oder anhaltender Diarrhöe, die während oder kurz nach einer Paclitaxel-Behandlung auftreten, in Erwägung gezogen werden.

Paclitaxel in Kombination mit einer Bestrahlung der Lunge kann unabhängig von der zeitlichen Reihenfolge zur Entwicklung einer **interstitiellen Pneumonitis** beitragen.

Bei KS-Patienten tritt selten eine **schwere Mucositis** auf. Sollte es jedoch zu schweren Reaktionen kommen, sollte die Dosis um 25 % reduziert werden.

Da Paclitaxel "EBEWE" Polyethoxyliertes Rizinusöl (Macrogolglycerolricinoleat) enthält, kann es schwere allergische Reaktionen verursachen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Ausscheidung (Clearance) von Paclitaxel wird durch eine vorausgegangene Cimetidin-Behandlung nicht beeinflusst.

Für die First-line Chemotherapie des Ovarialkarzinoms wird empfohlen, Paclitaxel vor Cisplatin zu verabreichen. Wenn Paclitaxel vor Cisplatin gegeben wird, ist die Verträglichkeit die gleiche wie berichtet, wenn Paclitaxel als Monotherapie gegeben wird. Wurde Paclitaxel nach Cisplatin verabreicht, zeigten die Patienten eine stärker ausgeprägte Myelosuppression und eine Abnahme der Paclitaxel-Clearance um ca. 20%. Patienten, die mit Paclitaxel und Cisplatin behandelt werden, können ein höheres Risiko für ein Nierenversagen haben, verglichen mit alleiniger Cisplatin-Behandlung von gynäkologischen Tumoren.

Da die Ausscheidung von Doxorubicin und seiner aktiven Metaboliten verringert sein kann, wenn Paclitaxel und Doxorubicin in kürzeren Zeitabständen verabreicht werden, sollte Paclitaxel in der First-line Chemotherapie des metastasierenden Mammakarzinoms 24 Stunden nach Doxorubicin angewandt werden (siehe 5.2)

Der Metabolismus von Paclitaxel wird teilweise über die Cytochrom P450-Isoenzyme CYP2C8 und 3A4 katalysiert (siehe 5.2). Klinische Studien haben gezeigt, dass der über CYP2C8 vermittelte Metabolismus von Paclitaxel zu 6 α -Hydroxypaclitaxel den vorherrschenden Abbauweg beim Menschen darstellt. Die gleichzeitige Verabreichung von Ketoconazol, einem bekannten starken Inhibitor von CYP3A4, hemmt die Elimination von Paclitaxel beim Patienten nicht; folglich können beide Arzneimittel ohne Dosisanpassung gleichzeitig verabreicht werden.

Weitergehende Daten zum Interaktionspotenzial zwischen Paclitaxel und anderen CYP3A4-Substraten/Inhibitoren sind begrenzt. Deshalb sollte die gleichzeitige Verabreichung von Paclitaxel mit Arzneimitteln von denen bekannt ist, dass sie entweder CYP2C8 oder 3A4 inhibieren (z.B. Erythromycin, Fluoxetin, Gemfibrozil) bzw. anregen (z.B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Efavirenz, Nevirapin) mit Vorsicht erfolgen.

Studien mit KS-Patienten, die eine umfangreiche Begleitmedikation erhielten, lassen vermuten, dass die systemische Clearance von Paclitaxel in Gegenwart von Nelfinavir und Ritonavir signifikant verringert war, nicht aber in Gegenwart von Indinavir.

Zu Wechselwirkungen mit anderen Proteaseinhibitoren liegen keine ausreichenden Informationen vor. Folglich sollte Paclitaxel bei Patienten, die Proteaseinhibitoren als Begleitmedikation erhalten, vorsichtig angewendet werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Paclitaxel zeigte sich bei Kaninchen embryotoxisch und fetotoxisch und verminderte die Fertilität bei Ratten.

Es gibt keine Informationen über die Anwendung von Paclitaxel bei Schwangeren. Wie andere zytotoxische Arzneimittel kann Paclitaxel bei einer Behandlung während der Schwangerschaft zu Schäden am Fötus führen. Paclitaxel ist während der Schwangerschaft kontraindiziert. Frauen müssen angewiesen werden während der Therapie mit Paclitaxel eine Schwangerschaft zu vermeiden und den behandelnden Arzt sofort zu informieren, sollte eine Schwangerschaft eintreten.

Es ist nicht bekannt, ob Paclitaxel in die Muttermilch übergeht. Paclitaxel ist während der Stillzeit kontraindiziert. Das Stillen sollte während der Paclitaxel-Therapie unterbrochen werden.

Sowohl sexuell aktive Männer als auch Frauen sollten während der Behandlung wirksame Methoden zu Empfängnisverhütung anwenden.

4.7 **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es wurde nicht gezeigt, dass Paclitaxel diese Fähigkeiten beeinflusst. Es ist aber zu beachten, dass Paclitaxel Alkohol enthält (siehe 4.4 und 6.1).

4.8 **Nebenwirkungen**

Wenn nicht anders angegeben, bezieht sich die folgende Diskussion auf die zusammengefassten Sicherheitsdaten von 812 Patienten mit soliden Tumoren, die mit Paclitaxel als Monotherapie in klinischen Studien behandelt wurden. Da die KS-Population sehr spezifisch ist, ist ein gesondertes Kapitel, das auf einer klinische Studie mit 107 Patienten basiert, am Ende dieses Abschnittes vorgelegt.

Wenn nicht anders angegeben, sind Häufigkeit und Schweregrad der Nebenwirkungen bei Patienten, die Paclitaxel zur Behandlung von Ovarial-, Mammakarzinom oder NKZBK erhalten, im Allgemeinen ähnlich. Keine der beobachteten Toxizitäten war eindeutig vom Alter der Patienten abhängig.

Die häufigste schwerwiegende Nebenwirkung war **Knochenmarksuppression**. Schwere Neutropenie (<500 Zellen/ mm^3) trat bei 28 % der Patienten auf, war aber nicht verbunden mit fiebrigen Episoden. Nur 1% der Patienten hatte für 7 Tage oder länger eine schwere Neutropenie. Eine Thrombozytopenie wurde bei 11% der Patienten berichtet: 3 % der Patienten hatten mindestens einmal während der Studie eine Thrombozytenzahl (Nadir) $< 50.000/\text{mm}^3$. Anämie wurde bei 64 % der Patienten beobachtet, war aber nur bei 6% der Patienten schwer (Hb < 5 mmol/l). Die Inzidenz und die Schwere der Anämie ist abhängig vom Hämoglobin-Ausgangswert.

Neurotoxizität, hauptsächlich **periphere Neuropathie**, schien häufiger und in schwererer Form aufzutreten bei $175 \text{ mg}/\text{m}^2$ als 3 Stunden-Infusion (85 % Neurotoxizität, 15 % schwer), als bei $135 \text{ mg}/\text{m}^2$ als 24 Stunden-Infusion (25 % periphere Neuropathie, 3 % schwer) wenn Paclitaxel in Kombination mit Cisplatin verabreicht wurden. Bei NKZBK-Patienten und bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, die Paclitaxel über 3 Stunden gefolgt von Cisplatin erhielten, war die Inzidenz von schwerer Neurotoxizität offensichtlich höher. Periphere Neuropathie kann schon nach dem ersten Behandlungskurses auftreten und kann sich mit ansteigender Exposition mit Paclitaxel verschlimmern. Periphere Neuropathie war bei einigen Patienten die Ursache für ein Absetzen von

Paclitaxel. Sensorische Symptome besserten sich bzw. verschwanden normalerweise innerhalb einiger Monate nach Absetzen von Paclitaxel. Eine bereits vorbestehende Neuropathie, als Folge früherer Therapien, stellt keine Kontraindikation für eine Paclitaxel-Therapie dar.

Arthralgie oder Myalgie traten bei 60 % der Patienten auf und waren bei 13 % der Patienten schwer.

Eine **schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion** mit potenziell letalem Ausgang (definiert als behandlungsbedürftige Hypotonie, Angioödem, Atemnot, die eine bronchodilatierende Behandlung erforderlich machte oder generalisierte Urtikaria) trat bei zwei (<1%) der Patienten auf. Bei 34 % der Patienten (17 % aller Therapiekurse) traten leichte Überempfindlichkeitsreaktionen auf. Diese leichten Überempfindlichkeitsreaktionen, hauptsächlich Flush und Hautausschlag, waren weder behandlungsbedürftig noch verhinderten sie eine Fortführung der Paclitaxel-Therapie.

Reaktionen an der Injektionsstelle während der intravenösen Verabreichung können zu lokalisiertem Ödem, Schmerzen, Erythem und Verhärtung führen; gelegentlich kann Extravasation zu einer Zellulitis führen. Verschorfung und/oder Abschälen der Haut wurde berichtet, manchmal im Zusammenhang mit einer Extravasation. Es kann auch zu einer Depigmentierung der Haut kommen. Ein Wiederauftreten von Hautreaktionen an der Stelle einer vorhergegangenen Extravasation., wenn Paclitaxel an einer anderen Stelle injiziert wird (ein so genannter Recall), wurde selten berichtet. Eine spezifische Behandlung von Reaktionen, die durch extravasale Gabe auftreten, ist zur Zeit nicht bekannt.

In der untenstehende Tabelle sind unerwünschte Ereignisse ohne Berücksichtigung der Schweregrade gelistet, die im Zusammenhang mit einer Paclitaxel-Monotherapie verabreicht als 3-Stunden-Infusion im metastasierten Stadium (812 Patienten, die in klinischen Studien behandelt wurden) berichtet wurden und wie sie in der Überwachung nach Markteinführung* von Paclitaxel berichtet werden.

Die im Folgenden aufgeführte Häufigkeit der Nebenwirkungen ist unter Berücksichtigung der folgenden Kriterien definiert:
sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $<1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $<1/100$);
selten ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$); sehr selten ($<1/10.000$).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen:

Sehr häufig:	Infektionen (vor allem Infektionen der Harnwege und des oberen Respirationstraktes), Fälle mit letalem Ausgang wurden berichtet.
Gelegentlich:	septischer Schock
Selten*:	Pneumonie, Peritonitis, Sepsis

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Sehr häufig:	Myelosuppression, Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Blutungen
Selten:	Febrile Neutropenie
Sehr selten:	akute myeloische Leukämie, myelodysplastisches Syndrom

Erkrankungen des Immunsystems:

Sehr häufig:	leichte Überempfindlichkeitsreaktionen (hauptsächlich Flush und Hautausschlag)
--------------	--

- Gelegentlich: schwerwiegende, behandlungsbedürftige Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Hypotonie, Angioneurotisches Ödem, Atemnot, generalisierte Urtikaria, Schüttelfrost, Rückenschmerzen, Schmerzen in der Brust, Tachykardie, Bauchschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten, Schwitzen und Hypertonie)
- Selten*: anaphylaktische Reaktionen
- Sehr selten*: anaphylaktischer Schock

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

- Sehr selten*: Anorexie

Psychiatrische Erkrankungen:

- Sehr selten*: Verwirrungszustände

Erkrankungen des Nervensystems:

- Sehr häufig: Neurotoxizität (hauptsächlich periphere Neuropathie)
- Selten*: motorische Neuropathie (mit daraus resultierender, wenig ausgeprägter distaler Schwäche)
- Sehr selten*: autonome Neuropathie (mit der Folge eines paralytischen Ileus und orthostatischer Hypotonie), Grand-mal-Anfälle, Konvulsionen, Enzephalopathie, Schwindel, Kopfschmerzen, Ataxie

Augenerkrankungen:

- Sehr selten*: Störungen am Sehnerv und/oder Sehstörungen (Flimmerskotomata), vor allem bei Patienten die höhere als die empfohlenen Dosierungen erhielten

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:

- Sehr selten*: Ototoxizität, Hörverlust, Tinnitus, Vertigo

Herzerkrankungen:

- Häufig: Bradykardie
- Gelegentlich: Kardiomyopathie, asymptotische ventrikuläre Tachykardie, Tachykardie mit Bigeminie, AV-Block und Synkope, Myokardinfarkt
- Sehr selten*: Vorhofflimmern, supraventrikuläre Tachykardie

Gefäßkrankungen:

- Sehr häufig: Hypotonie
- Gelegentlich: Hypertonie, Thrombose, Thrombophlebitis
- Sehr selten*: Schock

Erkrankungen der Atemwege, des Thorax und des Mediastinums:

- Selten*: Dyspnoe, Pleuraerguss, interstitielle Pneumonie, Lungenfibrose, Lungenembolie, Ateminsuffizienz
- Sehr selten*: Husten

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

- Sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Mukositis
- Selten*: Obstruktion/Perforation des Darmes, ischämische Kolitis, Pankreatitis

Sehr selten*: Mesenterialthrombose, pseudomembranöse Kolitis, Ösophagitis, Verstopfung, Aszites, neutropenische Kolitis

Leber- und Gallenerkrankungen:

Sehr selten*: Lebernekrose, hepatische Enzephalopathie, (beide mit Berichten über Fälle mit letalem Ausgang)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Sehr häufig: Alopezie

Häufig: vorübergehende und wenig ausgeprägte Veränderungen an Nägeln und Haut

Selten*: Pruritus, Hautausschlag, Erythem

Sehr selten*: Stevens-Johnson-Syndrom, epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, Urtikaria, Onycholyse (Patienten sollten während der Behandlung Sonnenschutz an Händen und Füßen tragen)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs und Knochenerkrankungen:

Sehr häufig: Arthralgie, Myalgie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Häufig: Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich lokalisiertem Ödem, Schmerzen, Erythem, Verhärtung; gelegentlich kann eine Extravasation zu Zellulitis, Hautfibrose und Hautnekrose führen.)

Selten*: Asthenie, Pyrexie, Dehydratation, Ödeme, Unwohlsein

Untersuchungen:

Häufig: starke Erhöhung der AST (SGOT), starke Erhöhung der alkalischen Phosphatase

Gelegentlich: starke Erhöhung des Bilirubinwertes

Selten*: Anstieg des Kreatinin-Spiegels im Blut

Mammakarzinom-Patientinnen, die Paclitaxel zur adjuvanten Chemotherapie im Anschluss an die AC-Therapie erhielten, zeigten häufiger neurosensorische Toxizität, Überempfindlichkeitsreaktionen, Arthralgie/Myalgie, Anämie, Infektionen, Fieber, Übelkeit/Erbrechen und Durchfall als Patientinnen, die nur nach dem AC-Schema behandelt wurden. Die Häufigkeit dieser Ereignisse war jedoch in Übereinstimmung mit der oben berichteten Anwendung von Paclitaxel als Monotherapie.

Kombinationsbehandlung

Die folgende Diskussion bezieht sich auf zwei große Studien zur First-line Chemotherapie des Ovarialkarzinoms (Paclitaxel + Cisplatin: 1050 Patientinnen), zwei Phase III Studien zur First-line Therapie des metastasierenden Mammakarzinoms: In der einen wurde die Kombination mit Doxorubicin (Paclitaxel + Doxorubicin: 267 Patienten), in der anderen die Kombination mit Trastuzumab (eine geplante Subgruppenanalyse Paclitaxel + Trastuzumab: 188 Patientinnen) untersucht und zwei Phase III Studien zur Behandlung des fortgeschrittenen NKZBK (Paclitaxel + Cisplatin: mehr als 360 Patienten) (siehe 5.1).

In der First-line Chemotherapie des Ovarialkarzinoms traten bei Patientinnen, die mit Paclitaxel als Infusion über 3 Stunden gefolgt von Cisplatin behandelt wurden, Neurotoxizität, Arthralgie/Myalgie und Überempfindlichkeitsreaktionen häufiger und in schwererer Form auf als bei Patientinnen, die mit Cyclophosphamid gefolgt von Cisplatin behandelt wurden. Myelosuppression schien bei Verabreichung von

Paclitaxel über 3 Stunden gefolgt von Cisplatin weniger häufig und weniger schwerwiegend zu sein als bei Verabreichung von Cyclophosphamid gefolgt von Cisplatin.

In der First-line Chemotherapie des metastasierenden Mammakarzinoms traten Neutropenie, Anämie, periphere Neuropathie, Arthralgie/Myalgie, Asthenie, Fieber und Diarrhöe nach Paclitaxel-Therapie (220 mg/m² als 3-stündige Infusion 24 Stunden nach Doxorubicin 50 mg/m²) häufiger und schwerwiegender auf als nach Standard FAC-Therapie (5-FU 500 mg/m², Doxorubicin 50 mg/m², Cyclophosphamid 500 mg/m²). Übelkeit und Erbrechen schienen mit dem Paclitaxel (220 mg/m²)/Doxorubicin (50 mg/m²)-Dosierungsschema weniger häufig und mit geringerem Schweregrad als mit dem Standard FAC-Schema aufzutreten. Der Einsatz von Kortikosteroiden kann zur geringeren Häufigkeit und Schwere von Übelkeit und Erbrechen in der Paclitaxel/Doxorubicin-Gruppe beigetragen haben.

Wenn Paclitaxel als 3-stündige Infusion in Kombination mit Trastuzumab zur First-line Therapie des metastasierenden Mammakarzinoms verabreicht wurde, wurden die folgenden Ereignisse häufiger berichtet als unter Paclitaxel-Monotherapie (unabhängig von einem Zusammenhang mit Paclitaxel oder Trastuzumab):

Herzversagen (8 % vs 1%), Infektion (46 % vs. 27 %), Schüttelfrost (42 % vs. 4 %), Fieber (47 % vs. 23 %), Husten (42 % vs. 22 %), Hautausschlag (39 % vs. 18 %), Arthralgie (37 % vs. 21%), Tachykardie (12 % vs. 4 %), Diarrhöe (45 % vs. 30 %), Hypertonie (11% vs. 3 %), Nasenbluten (18 % vs. 4 %), Akne (11% vs. 3 %), Herpes simplex (12 % vs. 3 %), unbeabsichtigte Verletzungen (13 % vs. 3 %), Schlaflosigkeit (25 % vs. 13 %), Rhinitis (22 % vs. 5 %) Sinusitis (21% vs. 7 %), sowie Reaktionen an der Injektionsstelle (7 % vs. 1%). Einige dieser Unterschiede könnten auf eine höhere Anzahl und längere Dauer von Therapiekursen mit der Paclitaxel/Trastuzumab-Kombination gegenüber der Paclitaxel-Monotherapie zurückzuführen sein. Schwere Nebenwirkungen wurden für Paclitaxel/Trastuzumab und Paclitaxel-Monotherapie ähnlich häufig berichtet.

Wenn Doxorubicin in Kombination mit Paclitaxel bei metastasierendem Mammakarzinom angewendet wurde, wurden eine **Verminderung der kardialen Kontraktilität** (≥ 20 % Verringerung der links-ventrikulären Auswurfraction) bei 15 % der Patienten gegenüber 10 % beim Standard FAC-Dosierungsschema beobachtet. **Kongestive Herzinsuffizienz** wurde bei < 1 % sowohl im Paclitaxel/Doxorubicin- als auch in der Standard FAC-Gruppe beobachtet. Wenn Paclitaxel in Kombination mit Trastuzumab bei Patienten, die zuvor mit Anthracyclinen behandelt wurden, angewandt wurde, erhöhte sich die Häufigkeit und Schwere einer Herzinsuffizienz im Vergleich zu Patienten, die mit Paclitaxel als Monotherapie behandelt wurden. (NYHA Klasse I/II: 10 % vs. 0 %; NYHA Klasse III/IV: 2 % vs. 1%) und wurde selten mit Todesfällen in Verbindung gebracht (siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Trastuzumab). Außer in diesen seltenen Fällen sprachen alle Patienten auf eine angemessene medizinische Behandlung an.

Bei Patientinnen, die gleichzeitig eine Strahlentherapie erhalten hatten, wurde eine **Strahlenpneumonitis** berichtet.

AIDS-assoziiertes Kaposi-Sarkom

Mit Ausnahme von hämatologischen und hepatischen unerwünschten Wirkungen (siehe unten) waren die Häufigkeit und der Schweregrad der unerwünschten Wirkungen im Allgemeinen bei KS-Patienten und Patienten, die eine Paclitaxel-Monotherapie gegen andere solide Tumore erhielten, ähnlich, basierend auf einer klinischen Studie mit 107 Patienten.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Knochenmarkssuppression war die hauptsächlich dosislimitierende Toxizität. Neutropenie ist die wichtigste hämatologische Toxizität. Während des ersten Behandlungszyklus kam es bei 20 % der Patienten zu einer schweren Neutropenie (< 500 Zellen/ mm^3). Über den gesamten Behandlungszeitraum wurde bei 39 % der Patienten eine schwere Neutropenie beobachtet. Bei 41 % der Patienten hielt die Neutropenie länger als 7 Tage und bei 8% der Patienten 30-35 Tage an. Bei allen nachbeobachteten Patienten klang die Neutropenie innerhalb von 35 Tagen ab. Die Inzidenz einer mindestens 7 Tage dauernden Grad-4-Neutropenie betrug 22 %.

Neutropenisches Fieber in Zusammenhang mit Paclitaxel trat bei 14 % der Patienten und 1,3 % der Behandlungszyklen auf. Während der Paclitaxel-Anwendung kam es in Zusammenhang mit dem Arzneimittel zu 3 septischen Zwischenfällen (2,8 %) mit tödlichem Ausgang.

Thrombozytopenie wurde bei 50 % der Patienten beobachtet, bei 9 % in schwerer Form (< 50.000 Zellen/ mm^3). Nur bei 14 % der Patienten kam es im Verlauf der Behandlung mindestens einmal zu einem Abfall der Thrombozytenzahl unter 75.000 Zellen/ mm^3 . Von Blutungen in Zusammenhang mit Paclitaxel berichten < 3 % der Patienten, die hämorrhagische Zwischenfälle traten jedoch lokalisiert auf.

Anämie (Hb < 11 g/dl) wurde bei 61 % der Patienten beobachtet, bei 10 % in schwerer Form (Hb < 8 g/dl). Bei 21 % der Patienten war eine Erythrozyten-Transfusion erforderlich.

Leber- und Gallenerkrankungen: Unter den Patienten (mehr als 50% der Patienten erhielten Proteaseinhibitoren) mit normalen Ausgangswerten der Leberfunktion wurden bei 28 % eine Erhöhung der Bilirubinwerte, bei 43 % eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase und bei 44 % eine Erhöhung der AST (SGOT)-Werte beobachtet. Bei jedem dieser Parameter waren die Werte in 1 % der Fälle stark erhöht.

4.9 Überdosierung

Es gibt kein bekanntes Antidot gegen eine Paclitaxel-Überdosierung. Hauptsächlich zu erwartende Komplikationen bei einer Überdosierung sind Knochenmarkdepression, periphere Neuropathie und Mukositis.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Stoff- oder Indikationsgruppe/ATC-Code: Zytostatikum, L01C D01.

Paclitaxel ist ein neuer antimikrotubulärer Wirkstoff, der die Zusammenlagerung der Mikrotubuli aus den Tubulindimeren fördert und die Mikrotubuli stabilisiert, indem er ihre Depolymerisation hemmt. Diese Stabilisierung führt zu einer

Hemmung der normalen dynamischen Reorganisation des mikrotubulären Netzwerkes, das für die vitale Interphase und die mitotischen Zellfunktionen wesentlich ist. Zudem induziert Paclitaxel eine abnormale Bündelstruktur der Mikrotubuli während des Zellzyklus und erzeugt multiple Aster der Mikrotubuli während der Mitose.

In der First-line Chemotherapie des Ovarialkarzinoms wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von Paclitaxel in zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien untersucht (vs. Cyclophosphamid 750 mg/m² / Cisplatin 75 mg/m²). In der Intergroup-Studie (BMS CA139-209) erhielten über 650 Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom des Stadiums II_{b-c}, III oder IV entweder bis zu 9 Behandlungskurse mit Paclitaxel (175 mg/m² über 3 Stunden) gefolgt von Cisplatin (75 mg/m²) oder die Vergleichsmedikation.

In einer weiteren großen Studie (GOG-111/BMS CA139-022) wurden maximal 6 Behandlungskurse entweder mit Paclitaxel (135 mg/m² über 24 Stunden) gefolgt von Cisplatin (75 mg/m²) oder mit Vergleichsmedikation bei über 400 Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom Stadium III/IV und einem Resttumor > 1 cm nach vorausgegangener Laparotomie oder mit peripheren Metastasen evaluiert. Zwar wurden die beiden unterschiedlichen Paclitaxel-Dosierungen nicht direkt miteinander verglichen, jedoch hatten in beiden Studien die Patientinnen, die mit Paclitaxel in Kombination mit Cisplatin behandelt wurden, eine signifikant erhöhte Response-Rate sowie eine signifikante Verlängerung der progressionsfreien Zeit und der Überlebenszeit im Vergleich zur Standardtherapie. Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom, die Paclitaxel als Infusion über 3 Stunden gefolgt von Cisplatin erhielten, zeigten im Vergleich zu Patientinnen, die mit Cyclophosphamid/Cisplatin behandelt wurden, eine erhöhte Inzidenz von Neurotoxizität und Arthralgie/Myalgie, jedoch eine verringerte Inzidenz von Myelosuppression.

In der adjuvanten Behandlung des Mammakarzinoms wurden 3121 Patientinnen mit nodal-positivem Mammakarzinom adjuvant mit Paclitaxel oder keiner Chemotherapie im Anschluss an vier Zyklen Doxorubicin und Cyclophosphamid behandelt (CALGB 9344, BMS CA 139-223). Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 69 Monate. Insgesamt hatten Paclitaxel-Patientinnen ein signifikant um 18 % verringertes Risiko für ein Rezidiv der Erkrankung (p=0,0014), und ein signifikant um 19 % verringertes Sterbe-Risiko (p=0,0044) relative zu Patientinnen, die nur nach dem AC-Schema behandelt wurden. Retrospektive Analysen belegen den Nutzen für alle Patientengruppen. Bei Patientinnen mit Tumoren mit negativem oder unbekanntem Hormon-Rezeptor-Status betrug die Risiko-Reduktion für ein Rezidiv der Erkrankung 28 % (95 % KI: 0,59-0,86). In der Patientensubgruppe mit Hormon-Rezeptor-positiven Tumoren betrug die Reduktion des Risikos für ein Rezidiv der Erkrankung 9 % (95 % KI: 0,78-1,07). Die Studie war jedoch nicht angelegt, einen Effekt einer über 4 Zyklen hinaus verlängerten AC-Therapie zu untersuchen. Auf der Basis dieser Studie allein kann nicht ausgeschlossen werden, dass die beobachteten Effekte zum Teil auf einem Unterschied der Dauer der Chemotherapie zwischen den beiden Studienarmen beruhen (AC 4 Zyklen, AC + Paclitaxel 8 Zyklen). Die adjuvante Therapie mit Paclitaxel sollte daher als Alternative zu einer verlängerten AC-Therapie angesehen werden.

In einer zweiten großen klinischen Studie zur adjuvanten Behandlung des nodal-positiven Mammakarzinoms mit vergleichbarem Design wurden 3060 Patientinnen randomisiert, im Anschluss an vier AC-Zyklen entweder Paclitaxel in einer höheren Dosierung (225 mg/m²) über vier Zyklen zu erhalten, oder nicht (NSABP B-28, BMS CA139-270). Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 64 Monaten hatten die mit Paclitaxel behandelten Patientinnen ein signifikant um 17 % verringertes Risiko für ein Rezidiv der Erkrankung (p=0,006) als

Patientinnen, die nur nach dem AC-Schema behandelt wurden; die Paclitaxel-Behandlung war mit einem um 7 % verringerten Sterbe-Risiko verbunden (95 % KI: 0,78-1,12). Alle Subgruppenanalysen zeigten einen Vorteil für den Paclitaxel-Arm. In dieser Studie betrug die Reduktion des Risikos für ein Rezidiv der Erkrankung bei Patientinnen mit Hormon-Rezeptor-positiven Tumoren 23 % (95 % KI: 0,6-0,92), in der Subgruppe mit Patientinnen mit Tumoren mit negativen Hormon-Rezeptor-Status 10 % (95 % KI: 0,7-1,11).

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Paclitaxel in der First-line Therapie des metastasierenden Mammakarzinoms wurden in zwei zentralen, randomisierten, kontrollierten, unverblindeten Phase III Studien untersucht. In der ersten Studie (BMS CA139-278) wurde die Kombination eines Bolus Doxorubicin (50 mg/m²) nach 24 Stunden gefolgt von Paclitaxel (220 mg/m² Infusion über 3 Stunden) (AT-Schema) verglichen mit dem Standard FAC-Dosierungsschema (5-FU 500 mg/m², Doxorubicin 50 mg/m², Cyclophosphamid 500 mg/m²), beide angewendet alle drei Wochen über acht Therapiekurse. In dieser randomisierten Studie waren 267 Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom eingeschlossen, die entweder keine vorherige Chemotherapie oder nur eine anthracyclinfreie adjuvante Chemotherapie erhalten hatten. Die Ergebnisse zeigten einen signifikanten Unterschied in der Zeit bis zur Progression zwischen nach dem AT-Schema und nach dem FAC-Schema behandelten Patientinnen (8,2 gegenüber 6,2 Monate; p=0,029). Die mediane Überlebenszeit zeigte einen Vorteil von Paclitaxel/Doxorubicin im Vergleich zu FAC (23,0 gegenüber 18,3 Monate; p=0,004). Im AT-Arm erhielten 44 % der Patientinnen Second-line Chemotherapie, im FAC-Arm 48 %, davon enthielten 7 % (AT-Arm) bzw. 50 % (FAC-Arm) auch Taxane. Die Gesamtansprechrate war auch signifikant höher im AT-Arm als im FAC-Arm (68 % gegenüber 55 %). Komplettes Ansprechen wurde bei 19 % der Patientinnen im Paclitaxel/Doxorubicin-Arm gegenüber 8 % der Patientinnen im FAC-Arm beobachtet. Alle Ergebnisse zur Wirksamkeit wurden durch eine verblindete unabhängige Überprüfung bestätigt.

In der zweiten zentralen Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Paclitaxel in Kombination mit Herceptin® bestimmt in einer geplanten Subgruppenanalyse (Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs, die früher adjuvant Anthracycline erhielten) der Studie HO648g. Die Wirksamkeit von Herceptin® in Kombination mit Paclitaxel bei Patientinnen, die nicht mit Anthracyclinen adjuvant vorbehandelt worden waren, ist nicht nachgewiesen. Die Kombination von Trastuzumab (4 mg/kg Loading-Dose, danach 2 mg/kg wöchentlich) und Paclitaxel (175 mg/m², 3-stündige Infusion alle 3 Wochen) wurde bei 188 Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom, die HER-2 überexprimierten (2+ oder 3+; immunhistochemisch gemessen) und mit Anthracyclinen vorbehandelt waren, verglichen mit einer Paclitaxel-Monotherapie (175 mg/m², 3-stündige Infusion alle 3 Wochen). Paclitaxel wurde alle 3 Wochen über mindestens 6 Therapiekurse angewendet, Trastuzumab wöchentlich bis zur Progression der Erkrankung. Die Studie zeigte einen signifikanten Nutzen der Paclitaxel/Trastuzumab-Kombination im Vergleich zur Paclitaxel-Monotherapie bezüglich der progressionsfreien Zeit (6,9 vs. 3,0 Monate), der Ansprechrate (41% vs. 17 %) und der Dauer des Ansprechens (10,5 vs. 4,5 Monate). Die bedeutsamste unter der Paclitaxel/Trastuzumab-Kombination beobachtete Toxizität war Herzfunktionsstörung (siehe 4.8).

In der Behandlung des fortgeschrittenen NKZBK wurde die Kombination von Paclitaxel 175 mg/m² gefolgt von Cisplatin 80 mg/m² in 2 Phase-III-Studien untersucht (367 Patienten erhielten Paclitaxel-haltige Regime). Beide Studien waren randomisiert, eine Studie verglich mit einer Behandlung mit Cisplatin 100 mg/m², die andere Studie verwendete Teniposid 100 mg/m² gefolgt von

Cisplatin 80 mg/m² als Vergleich (367 Patienten erhielten die Vergleichsmedikation). Die Ergebnisse der beiden Studien waren ähnlich. Bezüglich des primären Endpunktes Mortalität bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Paclitaxel-haltigem Regime und der Vergleichsmedikation (mittlere Überlebenszeit 8,1 und 9,5 Monate unter Paclitaxel-haltigem Regime, 8,6 und 9,9 Monate unter Vergleichsmedikation). Bezüglich der progressionsfreien Überlebenszeit bestand ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsregimen. Die klinische Ansprechrate war unter den Paclitaxel-haltigen Regimen signifikant besser. Die Ergebnisse zur Lebensqualität weisen auf einen Vorteil Paclitaxel-haltiger Regimes hinsichtlich Appetitlosigkeit hin und zeigen deutliche Anzeichen für eine Unterlegenheit Paclitaxel-haltiger Regimes hinsichtlich peripherer Neuropathie (p<0,008).

Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Paclitaxel in der Behandlung des AIDS assoziierten KS wurde in einer nicht-vergleichenden Studie bei Patienten mit fortgeschrittenem KS untersucht, die zuvor eine systemische Chemotherapie erhalten hatten. Primärer Endpunkt war das optimale Ansprechen des Tumors. 63 von 107 Patienten wurden als resistent gegenüber liposomalen Anthracyclinen eingestuft. Diese Untergruppe galt als die Kerngruppe bezüglich der Wirksamkeit der Therapie. Die Gesamt-Erfolgsquote (vollständiges oder teilweises Ansprechen) bei den gegenüber liposomalen Anthracyclinen resistenten Patienten lag nach 15 Behandlungszyklen bei 57 % (KI 44-70%). Über 50 % der Ansprechenden Fälle wurde nach den ersten drei Behandlungszyklen beobachtet. In der Gruppe der gegenüber liposomalen Anthracyclinen resistenten Patienten war die Ansprechrate bei Patienten, die nie einen Proteasehemmer erhalten hatten (55,6 %) vergleichbar derer, die einen solchen mindestens 2 Monate vor der Behandlung mit Paclitaxel erhalten hatten (60,9 %). Die mediane Zeit bis zur Progression betrug in der Kerngruppe 468 Tage (95 %, KI 257-NE). Die mediane Überlebenszeit konnte nicht berechnet werden, aber die untere 95 % Grenze lag in der Kerngruppe bei 617 Tagen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach intravenöser Anwendung zeigt Paclitaxel eine biphasische Abnahme der Plasmakonzentration.

Die Pharmakokinetik von Paclitaxel wurde nach Verabreichung einer Dosis von 135 mg/m² und 175 mg/m² über 3 und 24 Stunden Infusionsdauer bestimmt. Die durchschnittliche terminale Eliminationshalbwertszeit lag zwischen 3,0 und 52,7 Stunden, und die mittlere Gesamtkörper-Clearance, nicht Kompartiment-bezogen, liegt im Bereich von 11,6 bis 24,0 l/Std./m² und scheint mit der Höhe der Plasmakonzentration von Paclitaxel abzunehmen. Das durchschnittliche Steady-State-Verteilungsvolumen beträgt zwischen 198 und 688 l/m², ein Hinweis auf eine hohe extravaskuläre Verteilung und/oder Gewebebindung.

Steigerung der Dosen bei einer Infusionszeit von 3 Stunden führt zu einer nichtlinearen Pharmakokinetik. Bei Erhöhung der Dosis um 30 % von 135 mg/m² auf 175 mg/m² erhöhen sich die Werte für C_{max} und AUC_{0-∞} um 75 bzw. 81 %.

Nach der intravenösen Anwendung einer Dosis von 100 mg/m² als 3-stündige Infusion an 19 Patienten mit KS, betrug die mittlere C_{max} 1.530 ng/ml (761 bis 2.860 ng/ml) und die mittlere AUC 5.619 ng * h/ml (2.609 bis 9.428 ng * h/ml). Die Clearance betrug 20,6 l/h/m² (11 bis 38) und das Verteilungsvolumen 291 l/m² (121 bis 638). Die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit betrug durchschnittlich 23,7 Stunden (12 bis 33 Stunden).

Es zeigte sich eine minimale Variabilität der systemischen Exposition von Paclitaxel beim gleichen Patienten. Es gab keine Hinweise auf eine Akkumulation von Paclitaxel bei wiederholten Therapiekursen.

In-vitro-Studien zur Bindung von Paclitaxel an menschliches Serumweiß zeigen, dass 89 – 98 % des Arzneistoffes gebunden sind. Cimetidin, Ranitidin, Dexamethason oder Diphenhydramin hatten keinen Einfluss auf die Eiweißbindung von Paclitaxel.

Die Verteilung von Paclitaxel im menschlichen Organismus ist nicht voll aufgeklärt. Die durchschnittliche kumulative Wiederfindung von nicht metabolisiertem Arzneistoff im Harn betrug zwischen 1,3 und 12,6 % der verabreichten Dosis, ein Hinweis auf beachtliche nicht-renale Ausscheidung. Verstoffwechslung in der Leber und Ausscheidung mit der Galle sind möglicherweise die Hauptmechanismen für die Disposition von Paclitaxel. Paclitaxel scheint vorrangig über Cytochrom P450-Enzyme metabolisiert zu werden. Nach Verabreichung von radioaktiv markiertem Paclitaxel wurden im Durchschnitt jeweils 26, 2 und 6 % der Radioaktivität über die Faeces als 6 α -Hydroxypaclitaxel, 3'-p-Hydroxypaclitaxel und 6 α -3'-p-Dihydroxypaclitaxel ausgeschieden. Die Bildung dieser hydroxylierten Metaboliten wird jeweils durch CYP2C8, -3A4 bzw. beide, -2C8 und -3A4, katalysiert. Die Auswirkung einer renalen oder hepatischen Dysfunktion auf die Disposition von Paclitaxel nach einer Infusion über 3 Stunden ist nicht endgültig untersucht. Pharmakokinetische Parameter, die von einem Patienten gewonnen wurden, der sich einer Hämodialyse unterzog und der Paclitaxel als Infusion über 3 Stunden (135 mg/m²) erhielt, waren im gleichen Bereich wie die von Patienten, die unter keiner Dialysebehandlung standen.

In Studien, bei denen Paclitaxel und Doxorubicin gleichzeitig angewendet wurden, war die Verteilung und Elimination von Doxorubicin und seinen Metaboliten verzögert. Die Gesamtplasmaexposition von Doxorubicin war um 30 % höher, wenn Paclitaxel unmittelbar nach Doxorubicin verabreicht wurde, als wenn ein Zeitraum von 24 Stunden zwischen der Verabreichung beider Arzneimittel lag.

Bei Anwendung von Paclitaxel in Kombination mit anderen Therapien sind den Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels von Cisplatin, Doxorubicin bzw. Trastuzumab weitere Information über die Anwendung dieser Arzneimittel zu entnehmen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Untersuchungen zum karzinogenen Potential von Paclitaxel liegen nicht vor. Es zählt jedoch auf Grund seines pharmakodynamischen Wirkungsmechanismus zu den potentiell karzinogenen und genotoxischen Wirkstoffen. Paclitaxel erwies sich im Rahmen von *in-vitro* und *in-vivo*-Untersuchungen an Säugetierversuchssystemen als mutagen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Macrogolglycerolricinoleat (Ph.Eur.) (35 EO-Einheiten)(Polyethoxyliertes Rizinusöl)
Ethanol (mind. 99,5%)

6.2 Inkompatibilitäten

Macrogolglycerolricinoleat (Ph.Eur.) kann zu einer Freisetzung von DEHP (Di(2-ethylhexyl)phthalat) aus Behältern, die mit Polyvinylchlorid (PVC) plastifiziert sind, führen, in Mengen, die mit der Einwirkungsdauer und mit der Konzentration ansteigen.

Daher hat die Herstellung, Aufbewahrung und die Verabreichung von verdünntem Paclitaxel "EBEWE" mit Geräten, die kein PVC enthalten, zu erfolgen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche: 3 Jahre.

Nach dem Öffnen:

Die chemische und physikalische in-use Stabilität wurde für 28 Tage bei 25 °C nach mehrfachen Nadeleinstichen und Produktentnahmen gezeigt.

Aus mikrobiologischer Sicht kann ein einmal geöffnetes Produkt für höchstens 28 Tage bei 25 °C aufbewahrt werden. Andere in-use Lagerungszeiten und -bedingungen liegen in der Verantwortung des Anwenders.

Nach der Verdünnung:

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 48 Stunden bei 25 °C und 2 bis 8 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, liegen in-use Lagerungszeiten und Bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Verdünnte Lösungen siehe Abschnitt 6.3

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen aus Typ I Glas (mit Butylkautschukstopfen) enthalten 30 mg, 100 mg, 150 mg bzw. 300 mg Paclitaxel in 5 ml, 16,7 ml 25 ml bzw. 50 ml Lösung.

Die Durchstechflaschen sind einzeln in einen Karton abgepackt.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Handhabung:

Wie bei allen antineoplastischen Mitteln hat die Handhabung von Paclitaxel mit Vorsicht zu erfolgen.

Schwangere Frauen und Frauen im gebärfähigen Alter müssen gewarnt werden, den Umgang mit zytotoxischen Substanzen zu vermeiden.

Die Verdünnung ist unter aseptischen Bedingungen von geschulten Personen und in einem ausgewiesenen Raum durchzuführen. Es sind geeignete Schutzhandschuhe zu tragen. Ein Kontakt mit Haut und Schleimhäuten ist zu vermeiden. Falls ein Kontakt mit der Haut auftritt, muss die Haut mit Seife und Wasser gewaschen werden. Bei Hautkontakt wurde Kribbeln, Brennen und Rötung beobachtet. Im Falle eines Kontakts mit Schleimhäuten sind diese gründlich mit Wasser zu spülen. Bei Inhalation wurde Dyspnoe, Brustschmerz, Brennen im Rachen und Brechreiz berichtet.

Wenn ungeöffnete Durchstechflaschen gekühlt werden, kann sich ein Niederschlag bilden, der sich mit Erreichen der Raumtemperatur durch leichtes oder ohne Schütteln wieder auflöst. Die Qualität des Arzneimittels ist nicht beeinträchtigt. Wenn die Lösung trüb bleibt oder wenn ein unlöslicher Niederschlag festgestellt wird, ist die Durchstechflasche zu verwerfen.

Nach mehrfachen Nadeleinstichen und Produktentnahmen behalten die Durchstechflaschen ihre mikrobiologische, chemische und physikalische Stabilität für bis zu 28 Tage bei 25 °C. Andere in-use Lagerungszeiten und -bedingungen liegen in der Verantwortlichkeit des Anwenders.

Vorbereitung einer intravenösen Anwendung: Vor der Infusion muss Paclitaxel unter Anwendung aseptischer Techniken mit 0,9%iger Natriumchlorid Injektionslösung oder 5%iger Dextrose Injektionslösung oder 5%iger Dextrose und 0,9%iger Natriumchlorid Injektionslösung auf eine Endkonzentration von 0,3 bis 1,2 mg/ml verdünnt werden

Eine chemische und physikalische in-use Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde bei 5 °C und bei 25 °C für 48 Stunden gezeigt, wenn mit 5%iger Dextroselösung verdünnt wurde, und für 48 Stunden wenn mit 0,9%iger Natriumchlorid Injektionslösung verdünnt wurde. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt umgehend eingesetzt werden. Wenn es nicht umgehend angewendet wird, liegen die in-use Lagerungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufzubewahren. Nach der Verdünnung ist die Lösung nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Bei der Zubereitung können die Lösungen eine Unschärfe zeigen, welche auf das Lösungsmittel zurückzuführen ist und nicht durch Filtrieren zu beseitigen ist. Paclitaxel muss über einen Filter (In-Line-Filter) mit einer Mikroporenmembran $\leq 0,22 \mu\text{m}$ verabreicht werden. Nach einer simulierten Infusion über ein Applikationsgerät mit In-Line-Filter wurde kein signifikanter Verlust des Wirkstoffgehalts festgestellt.

Selten wurden Ausfällungen während Paclitaxel-Infusionen berichtet, üblicherweise gegen Ende einer 24-stündigen Infusionsperiode. Die Ursache für diese Ausfällungen ist unklar, sie steht aber wahrscheinlich in Zusammenhang mit einer Übersättigung der verdünnten Lösung. Um die Gefahr von Ausfällungen zu verringern, ist Paclitaxel so bald wie möglich nach dem Verdünnen zu verabreichen und übermäßige Erschütterung, Vibrationen oder Schütteln sind zu vermeiden. Während der Infusion ist das Aussehen der Lösung regelmäßig zu inspizieren und die Infusion bei Auftreten von Niederschlag zu stoppen.

Um die Belastung der Patienten mit DEHP zu vermindern, das aus plastifizierten PVC-Infusionsbeuteln, -sets oder anderen medizinischen Instrumenten herausgelöst werden kann, sind verdünnte Paclitaxel Bendalis-Lösungen in PVC-freien Flaschen (Glas, Polypropylen) oder Plastikbeuteln (Polypropylen, Polyolefin) aufzubewahren und über polyethylenausgekleidete Infusionssets zu verabreichen. Filtervorrichtungen, die einen kurzen Einlass- bzw. Auslass-Teil aus plastifiziertem PVC haben, führten zu keiner signifikanten Freisetzung von DEHP.

Entsorgung: Alle Gegenstände, die zur Herstellung und Verabreichung von Paclitaxel verwendet werden oder auf andere Weise mit Paclitaxel in Kontakt kommen, müssen gemäß den örtlichen Richtlinien für die Entsorgung von zytostatischen Verbindungen vernichtet werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. NfG. KG
Mondseestrasse 11
A-4866 Unterach
Österreich

Mitvertrieb:
Bendalis GmbH
Keltenring 17
82041 Oberhaching

8. ZULASSUNGSNUMMER

66280.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2007

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig