

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Paclitaxel Ebewe 6 mg/ml – Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält 6 mg Paclitaxel.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 ml enthält 522,4 mg Macrogolglycerolricinoleat und 401,66 mg wasserfreies Ethanol

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Klare, farblose bis schwach gelbliche Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

– **Ovarialkarzinom:**

Paclitaxel Ebewe ist indiziert

- in der First-Line-Chemotherapie des Ovarialkarzinoms bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom oder mit Residualtumoren (>1 cm) nach vorheriger Laparotomie, in Kombination mit Cisplatin
- in der Second-Line-Chemotherapie des metastasierenden Ovarialkarzinoms nach Versagen der Standardtherapie mit platinhaltigen Präparaten.

– **Mammakarzinom:**

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

Paclitaxel Ebewe ist indiziert zur Initialtherapie des fortgeschrittenen oder metastasierenden Mammakarzinoms in Kombination mit Trastuzumab bei Patientinnen, die HER-2 auf einem 3+ Level überexprimieren (immunohistochemischer Nachweis) und für die Anthrazykline nicht angezeigt sind (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Als Monotherapie ist Paclitaxel Ebewe indiziert zur Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms bei Patientinnen, bei denen die Standardtherapie mit Anthrazyklinen versagt hat, oder für die eine Anthrazyklintherapie nicht geeignet ist.

– **Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom:**

Paclitaxel Ebewe ist in Kombination mit Cisplatin indiziert zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten, die keine Kandidaten für eine möglicherweise kurative Operation und/oder Strahlentherapie sind.

Für diese Indikation liegen nur beschränkt Wirksamkeitsdaten vor, eine Zusammenfassung der relevanten Studien ist in Abschnitt 5.1 enthalten.

– **AIDS assoziiertes Kaposi Sarkom:**

Paclitaxel Ebewe ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem AIDS assoziiertem Kaposi Sarkom (KS), bei denen eine vorausgegangene liposomale Anthrazyklin-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 und Art der Anwendung

Die Anwendung von Paclitaxel Ebewe sollte nur unter Aufsicht eines qualifizierten Onkologen in Einrichtungen, die auf die Anwendung von Zytostatika spezialisiert sind, erfolgen.

Bei allen Patienten hat vor Paclitaxel Ebewe eine Prämedikation mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H₂-Antagonisten zu erfolgen, z.B.

Arzneimittel	Dosis	Verabreichung vor Paclitaxel Ebewe
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 – 60 Minuten
Cimetidin oder Ranitidin	300 mg i.v. 50 mg i.v.	30 – 60 Minuten

*) 8-20 mg bei KS-Patienten

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

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor Anwendung, siehe Abschnitt 6.6. Paclitaxel Ebewe sollte über einen Mikroporen-Filter, Porendurchmesser $\leq 0,22$ Mikrometer (in-Line-Filter) verabreicht werden (siehe Abschnitt 6.6).

Zur streng intravenösen Infusion nach Verdünnung.

First-Line-Chemotherapie des Ovarialkarzinoms:

Obwohl andere Dosierungsschemata untersucht werden, wird zur Primärbehandlung des Ovarialkarzinoms eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel Ebewe und Cisplatin empfohlen. In Abhängigkeit von der Infusionsdauer werden zwei Dosierungen von Paclitaxel Ebewe vorgeschlagen: 175 mg/m² Körperoberfläche (KO) intravenös über 3 Stunden verabreicht, anschließend 75 mg/m² Cisplatin, oder 135 mg/m² als 24-stündige Infusion, anschließend 75 mg/m² Cisplatin. Zwischen den Therapiezyklen wird jeweils ein therapiefreies Intervall von 3 Wochen empfohlen (siehe Abschnitt 5.1).

Second-Line-Chemotherapie des Ovarialkarzinoms:

Die empfohlene Dosis von Paclitaxel Ebewe beträgt 175 mg/m² Körperoberfläche, verabreicht über einen Zeitraum von 3 Stunden, mit einem dreiwöchigen Intervall zwischen den Therapiezyklen.

Adjuvante Chemotherapie des Mammakarzinoms:

Die empfohlene Dosierung von Paclitaxel Ebewe ist 175 mg/m² KO, verabreicht als Infusion über 3 Stunden alle 3 Wochen für vier Therapiekurse im Anschluss an eine Therapie nach AC-Schema.

First-Line Chemotherapie des Mammakarzinoms:

Bei Kombination mit Doxorubicin ($50 \text{ mg/m}^2 \text{ KO}$) sollte Paclitaxel Ebewe 24 Stunden nach Doxorubicin angewendet werden. Die empfohlene Dosis für Paclitaxel Ebewe ist 220 mg/m^2 , intravenös gegeben über 3 Stunden mit 3 Wochen Pause zwischen den Therapiekursen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Bei Kombination mit Trastuzumab ist die empfohlene Dosierung von Paclitaxel Ebewe $175 \text{ mg/m}^2 \text{ KO}$, intravenös verabreicht über einen Zeitraum von 3 Stunden, mit einem 3wöchigen Intervall zwischen den Therapiezyklen (siehe Abschnitt 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 Fachinformation für Herceptin).

Second-Line Chemotherapie des Mammakarzinoms:

Die empfohlene Dosis von Paclitaxel Ebewe beträgt $175 \text{ mg/m}^2 \text{ KO}$, verabreicht über einen Zeitraum von 3 Stunden, mit einem dreiwöchigen Intervall zwischen den Therapiezyklen.

Behandlung des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms:

Die empfohlene Dosis von Paclitaxel Ebewe beträgt $175 \text{ mg/m}^2 \text{ KO}$, verabreicht über einen Zeitraum von 3 Stunden, anschließend $80 \text{ mg/m}^2 \text{ KO}$ Cisplatin, mit einem dreiwöchigen Intervall zwischen den Therapiezyklen.

Behandlung des AIDS assoziierten KS:

Die empfohlene Dosis von Paclitaxel Ebewe beträgt $100 \text{ mg/m}^2 \text{ KO}$, verabreicht als 3-stündige intravenöse Infusion alle 2 Wochen.

Weitere Dosen von Paclitaxel Ebewe sollten je nach der individuellen Toleranz des Patienten verabreicht werden.

Paclitaxel Ebewe sollte erst wieder verabreicht werden, wenn die Neutrophilen-Zahl wenigstens $1.500/\text{mm}^3$ ($\geq 1.000/\text{mm}^3$ bei KS-Patienten), die Blutplättchen-Zahl wenigstens $100.000/\text{mm}^3$ ($\geq 75.000/\text{mm}^3$ bei KS-Patienten) beträgt. Falls Patienten eine schwere Neutropenie (Neutrophile $< 500/\text{mm}^3$ 7 Tage oder länger) bzw. eine schwere periphere Neuropathie entwickeln, sollte bei den nachfolgenden Behandlungszyklen eine Dosisreduktion um 20 % (25 % bei KS-Patienten) erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Leberinsuffizienz:

Die verfügbaren Daten sind nicht ausreichend für die Empfehlung einer Dosisanpassung bei Patienten mit leichten bis mäßig schweren Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz sollten nicht mit Paclitaxel behandelt werden.

Kinder und Jugendliche

Da nur wenige Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit vorliegen, wird die Anwendung von Paclitaxel Ebewe bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, insbesondere gegen Macroglyglycerolricinoleat (siehe Abschnitt 4.4).

Paclitaxel ist während der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.6). Paclitaxel darf bei Patienten mit einer Neutrophilenzahl $< 1.500/\text{mm}^3$ ($< 1.000/\text{mm}^3$ bei Kaposi-Sarkom (KS) Patienten) vor Therapiebeginn nicht angewendet werden.

Paclitaxel ist auch bei KS-Patienten mit gleichzeitigen, schwerwiegenden, unkontrollierten Infektionen kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Paclitaxel sollte nur von Ärzten angewendet werden, die in der Anwendung von Zytostatika erfahren sind. Da schwere Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten können, sollte eine entsprechende Ausrüstung für Notfalltherapie vorhanden sein.

Aufgrund der Möglichkeit des Austritts von Blut oder Lymphe aus dem Gefäß und Verteilung im Gewebe, soll die Infusionsstelle im Hinblick auf eine mögliche Infiltration während der Verabreichung der Infusion sorgfältig überwacht werden.

Die Patienten sind mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H₂-Antagonisten vorzubehandeln (siehe Abschnitt 4.2).

Bei der Kombinationsbehandlung mit Cisplatin muss Paclitaxel zuerst verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, charakterisiert durch Dyspnoe und behandlungsbedürftige Hypotonie, Angioödem und generalisierte Urtikaria sind bei <1 % der Patienten unter Paclitaxel mit entsprechender Vorbehandlung aufgetreten. Zu diesen Reaktionen kam es möglicherweise durch eine Histaminfreisetzung. Im Falle von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen muss die Paclitaxel-Infusion sofort abgebrochen und eine symptomatische Therapie eingeleitet werden. Die Behandlung mit diesem Arzneimittel ist nicht wieder aufzunehmen.

Knochenmarktoxizität: Knochenmarkssuppression (primär Neutropenie) ist dosislimitierend. Häufige Kontrollen des Blutbildes sollten durchgeführt werden. Die Patienten sollten erst wieder behandelt werden, wenn sich die Neutrophilenzahl auf einen Wert $\geq 1.500/\text{mm}^3$ ($\geq 1.000/\text{mm}^3$ bei KS-Patienten) und die Blutplättchen auf einen Wert $\geq 100.000/\text{mm}^3$ ($\geq 75.000/\text{mm}^3$ bei KS-Patienten) erholt haben. In einer klinischen Studie zum KS wurden die meisten Patienten mit dem Granulozytenkoloniestimulierenden Faktor (G-CSF) behandelt.

Patienten mit Leberinsuffizienz können einem erhöhten Toxizitätsrisiko ausgesetzt sein, insbesondere einer Myelosuppression III-IV Grades. Es gibt keine Hinweise, dass bei Patienten mit geringfügig eingeschränkter Leberfunktion die Toxizität von Paclitaxel bei einer Infusion über 3 Stunden erhöht ist. Wenn Paclitaxel als Langzeitinfusion verabreicht wird, kann bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung verstärkt Myelosuppression beobachtet werden. Patienten sollten hinsichtlich der Entwicklung einer schweren Myelosuppression engmaschig überwacht werden. Die verfügbaren Daten sind nicht ausreichend für die Empfehlung einer Dosisanpassung bei Patienten mit leichten bis mäßig schweren Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 5.2). Für Patienten mit einer schweren, vorbestehenden Cholestase gibt es keine Daten. Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz dürfen nicht mit Paclitaxel behandelt werden.

Selten wurde nach einer Verabreichung von Paclitaxel als Monotherapie über schwere Herzüberleitungsstörungen berichtet. Wenn Patienten deutliche Überleitungsstörungen während der Paclitaxel-Behandlung entwickeln, sollte eine geeignete Behandlung eingeleitet werden und eine Kontrolle der Herzfunktion ständig, auch während der späteren Behandlungszyklen mit Paclitaxel, durchgeführt werden. Hypotonie, Hypertonie und Bradykardie wurden während der Paclitaxel-Behandlung beobachtet, die Patienten waren im Allgemeinen asymptomatisch und benötigten generell keine Behandlung. Eine häufige Überwachung der vitalen Parameter, insbesondere während der ersten Stunde der Paclitaxel-Infusion, wird empfohlen. Bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom wurden häufiger schwere kardiovaskuläre Nebenwirkungen beobachtet als bei Patientinnen mit Mamma- oder Ovarialkarzinom. Ein Fall einer Herzinsuffizienz, welcher der Behandlung mit Paclitaxel zuzuschreiben ist, wurde in einer klinischen AIDS-KS Studie beobachtet.

Wenn Paclitaxel in Kombination mit Doxorubicin oder Trastuzumab zur Initialtherapie des metastasierenden Mammakarzinoms angewendet wird, sollte die Herzfunktion sorgfältig überwacht werden. Patienten, bei denen Paclitaxel in dieser Kombinationstherapie angewandt

werden soll, sollten einer Ausgangsuntersuchung des Herzens inklusive ausführlicher Anamnese, klinischer Untersuchung, EKG, Echokardiogramm, und/oder MUGA scan unterzogen werden. Die Herzfunktion sollte in weiterer Folge während der gesamten Behandlungsdauer kontrolliert werden (z.B. alle drei Monate). Die Überwachung kann helfen, Patienten, die eine kardiale Dysfunktion entwickeln, rechtzeitig zu identifizieren. Zur Bestimmung der Untersuchungshäufigkeit der ventrikulären Funktion sollten die behandelnden Ärzte sorgfältig die kumulative Dosis (mg/m²) des verabreichten Anthrazyklins bewerten. Wenn die Untersuchung eine Verschlechterung der Herzfunktion, auch asymptomatisch, zeigt, ist von den behandelnden Ärzten der klinische Nutzen einer Therapiefortsetzung gegenüber der möglichen Schädigung des Herzens, einschließlich der Entstehung eines irreversiblen Herzschadens, sorgfältig abzuwägen. Wenn die Therapie fortgesetzt wird, sollte die Herzfunktion engmaschiger (z.B. alle 1-2 Therapiezyklen) überwacht werden. Weitere Informationen siehe Fachinformation für Herceptin oder Doxorubicin.

Obwohl es häufig zu einer peripheren Neuropathie kommt, ist die Entwicklung schwerwiegender Symptome selten. In schweren Fällen wird eine Dosisreduktion um 20 % (25 % bei KS-Patienten) für die nachfolgenden Behandlungszyklen mit Paclitaxel empfohlen. Bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom sowie bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, die im first-line-setting behandelt wurden, kam es nach Verabreichung von Paclitaxel als 3-stündige Infusion in Kombination mit Cisplatin häufiger zu schwerer Neurotoxizität als bei Patienten, die entweder Paclitaxel alleine erhielten oder Cyclophosphamid, gefolgt von Cisplatin.

Eine intraarterielle Applikation von Paclitaxel sollte unbedingt vermieden werden, da Tests für lokale Verträglichkeit im Tierversuch bei intraarterieller Anwendung schwere Gewebereaktionen hervorgerufen haben.

Eine pseudomembranöse Colitis wurde selten berichtet, darunter Fälle, die keine begleitende Antibiotika-Therapie erhalten hatten. Bei der Differentialdiagnose von Fällen schwerer oder langdauernder Diarrhö, die während oder kurz nach einer Paclitaxel-Therapie auftritt, sollte dies berücksichtigt werden.

Paclitaxel kann in Kombination mit Strahlentherapie der Lunge, unabhängig von der Reihenfolge, zur Entwicklung einer interstitiellen Pneumonitis beitragen.

Schwere Mukositis tritt bei KS-Patienten selten auf. Sollte es zu schweren Reaktionen kommen, ist die Paclitaxel-Dosis um 25 % zu reduzieren.

Dieses Arzneimittel enthält 401,66 mg Alkohol (Ethanol) pro ml, entsprechend bis zu 27 g pro Dosis (50 % v/v). Die Menge in 66 ml dieses Arzneimittels entspricht 663 ml Bier oder 265 ml Wein.

Eine Dosis von 66 ml dieses Arzneimittels, angewendet bei einem Erwachsenen mit einem Körpergewicht von 70 kg würde einer Exposition von 379 mg Ethanol /kg Körpergewicht entsprechen, was zu einem Anstieg der Blutalkoholkonzentration von ungefähr 66 mg/100 ml führen kann. Zum Vergleich: bei einem Erwachsenen, der ein Glas Wein oder 500 ml Bier trinkt, beträgt die Blutalkoholkonzentration wahrscheinlich ungefähr 50 mg/100 ml.

Die Anwendung zusammen mit Arzneimitteln, die z.B. Propylenglycol oder Ethanol enthalten, kann zur Akkumulation von Ethanol führen und Nebenwirkungen verursachen.

Da dieses Arzneimittel im Allgemeinen langsam über 3 oder auch 24 Stunden gegeben wird, können die Wirkungen von Ethanol weniger stark ausgeprägt sein.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Cisplatin

Für die First-line Chemotherapie des Ovarialkarzinoms wird empfohlen, Paclitaxel vor Cisplatin zu verabreichen. Wenn Paclitaxel vor Cisplatin gegeben wird, ist das Sicherheitsprofil das

Gleiche wie berichtet, wenn Paclitaxel als Monotherapie gegeben wird. Wird 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, als nach alleiniger Cisplatin-Behandlung von gynäkologischen Tumoren.

Doxorubicin

Da die Ausscheidung von Doxorubicin und seiner aktiven Metaboliten verringert sein kann, wenn Paclitaxel und Doxorubicin kurz hintereinander verabreicht werden, sollte Paclitaxel als Initialtherapie des metastasierenden Mammakarzinoms 24 Stunden nach Doxorubicin angewandt werden (siehe Abschnitt 5.2).

Substrate für die Cytochrom P450 – Isoenzyme

Der Metabolismus von Paclitaxel wird teilweise von den Cytochrom-P450-Isoenzymen CYP2C8 und CYP3A4 katalysiert. Deshalb ist bei Fehlen einer PK-Studie zur Medikamentenwechselwirkung Vorsicht geboten, wenn Paclitaxel gleichzeitig mit Medikamenten verabreicht wird, die bekanntermaßen entweder CYP2C8 oder CYP3A4 inhibieren (z. B. Ketoconazol und andere Imidazol-Antipilzmittel, Erythromycin, Fluoxetin, Gemfibrozil, Clopidogrel, Cimetidin, Ritonavir, Saquinavir, Indinavir und Nelfinavir), da die Toxizität von Paclitaxel aufgrund der stärkeren Paclitaxel-Exposition erhöht sein kann. Die gleichzeitige Verabreichung von Paclitaxel mit Medikamenten, die bekanntermaßen CYP2C8 oder CYP3A4 induzieren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Efavirenz und Nevirapin), wird nicht empfohlen, da die Wirksamkeit wegen der schwächeren Paclitaxel-Exposition gestört sein kann.

Cimetidin

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

Proteaseinhibitoren

Studien mit KS-Patienten, welche zahlreiche Begleitmedikamente erhielten, deuten darauf hin, dass die systemische Clearance von Paclitaxel in Gegenwart von Nelfinavir und Ritonavir signifikant niedriger war, aber nicht mit Indinavir. Zu Wechselwirkungen mit anderen Proteaseinhibitoren liegen keine ausreichenden Informationen vor. Daher sollte Paclitaxel bei Patienten, die Proteaseinhibitoren als Begleitmedikation erhalten, mit Vorsicht angewandt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keinerlei Information zur Anwendung von Paclitaxel bei schwangeren Frauen. Paclitaxel war bei Kaninchen embryo- und fetotoxisch und verringerte die Fertilität bei Ratten.

Wie bei allen Zytostatika, kann Paclitaxel eine schädliche Wirkung auf den Fötus haben und ist deshalb in der Schwangerschaft kontraindiziert. Frauen sind darauf hinzuweisen, dass sie während einer Paclitaxel-Therapie eine Schwangerschaft vermeiden sollen und den behandelnden Arzt sofort verständigen sollen, falls eine Schwangerschaft eintritt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Paclitaxel in die Muttermilch ausgeschieden wird. Paclitaxel ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Frauen sollten für die Dauer der Behandlung nicht stillen.

Fertilität

Frauen und Männer im fortpflanzungsfähigen Alter und/oder ihre Partner sollten für mindestens 6 Monate nach der Behandlung mit Paclitaxel Verhütungsmethoden anwenden. Männliche Patienten sollten sich vor der Behandlung mit Paclitaxel wegen einer möglichen Unfruchtbarkeit über eine Spermakonservierung beraten lassen.

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

Paclitaxel zeigte keinerlei Beeinträchtigung dieser Fähigkeit. Es ist aber zu beachten, dass Paclitaxel Ebewe Alkohol enthält (siehe Abschnitte 4.4 und 6.1).

4.8 Nebenwirkungen

Wenn nicht anders angegeben, beziehen sich die folgenden Angaben auf die Sicherheitsdaten von 812 Patienten mit soliden Tumoren, die in klinischen Studien mit Paclitaxel als Monotherapie behandelt wurden. Da die KS Population sehr spezifisch ist, befindet sich am Ende dieses Abschnittes ein besonderer Absatz, der auf einer klinischen Studie mit 107 Patienten beruht.

a) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Häufigkeit und Schweregrad der Nebenwirkungen sind, wenn nicht anders angegeben, im Allgemeinen ähnlich bei den Patienten, die Paclitaxel zur Behandlung von Ovarialkarzinom, Mammakarzinom oder NSCLC erhalten. Keine der beobachteten Nebenwirkungen war eindeutig vom Alter der Patienten abhängig.

Eine **schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion** mit potentiell letalem Ausgang (definiert als behandlungsbedürftige Hypotonie, Angioödem, Respiratory Distress Syndrom, das eine bronchodilatierende Behandlung erforderlich macht oder generalisierte Urtikaria) trat bei zwei (< 1 %) Patienten auf. Bei 34 % der Patienten (17 % aller Therapiekurse) traten leichte Überempfindlichkeitsreaktionen auf. Diese leichten Überempfindlichkeitsreaktionen, hauptsächlich Flush und Hautausschlag, waren nicht behandlungsbedürftig und erforderten kein Absetzen von Paclitaxel.

Die häufigste schwerwiegende Nebenwirkung war **Knochenmarkssuppression**. Schwere Neutropenie (< 500/mm³) ohne fiebrige Episoden trat bei 28 % der Patienten auf. Nur 1 % der Patienten hatte für 7 Tage oder länger eine schwere Neutropenie. Eine Thrombozytopenie wurde bei 11 % der Patienten berichtet. Bei 3 % der Patienten lag der Tiefstwert der Blutplättchen während der Studie zumindest einmal unter < 50.000/mm³. Anämie wurde bei 64 % der Patienten beobachtet, war aber nur bei 6 % schwer (Hb < 5mmol/l). Die Inzidenz und die Schwere der Anämie sind abhängig vom Hämoglobin-Ausgangswert.

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

Disseminierte intravasale Gerinnung (DIG), oft in Assoziation mit Sepsis oder Multiorganversagen, wurde berichtet.

Alopezie wurde bei 87 % der Patienten beobachtet und trat rasch ein. Für die Mehrheit der Patienten, bei denen Alopezie auftritt, ist ein ausgeprägter Haarausfall von ≥ 50 % zu erwarten.

Reaktionen an der Injektionsstelle während der intravenösen Verabreichung können zu lokalisertem Ödem, Schmerzen, Erythem und Verhärtung führen. Gelegentlich kann Extravasation zu einer Cellulitis führen. Eine Hautabschuppung und/oder Hautablösung 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 solcher Reaktionen, die durch extravasale Gabe auftreten, ist derzeit nicht bekannt.

In einigen Fällen trat die Reaktion an der Infusionsstelle während einer längeren Infusionsdauer oder verspätet 7-10 Tage nach Verabreichung der Infusion auf.

b) Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

In der folgenden Tabelle sind unerwünschte Ereignisse aller Schweregrade gelistet, die im Zusammenhang mit einer Paclitaxel-Monotherapie (verabreicht als Infusion über 3 Stunden, im metastasierten Stadium, 812 Patienten in klinischen Studien) und nach der Zulassung aus Postmarketing-Berichten von Paclitaxel (*) beobachtet wurden. Letztere können unabhängig vom Behandlungsregime auf Paclitaxel zurückgeführt 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 ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen mit abnehmbaren Schweregrad angegeben.

System-Organ-Klasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	sehr häufig gelegentlich selten*	Infektionen (vor allem Infektionen der Harnwege und des oberen Respirationstraktes), Fälle mit lethalem Ausgang wurden berichtet Septischer Schock Sepsis, Peritonitis, Pneumonie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	sehr häufig selten* sehr selten* nicht bekannt	Myelosuppression, Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Blutungen Fiebrige Neutropenie Akute myeloische Leukämie, myeloplastisches Syndrom disseminierte intravasale Gerinnung (DIC)
Erkrankungen des Immunsystems	sehr häufig gelegentlich selten* sehr selten*	Leichte Überempfindlichkeitsreaktionen (hauptsächlich Flush und Hautausschlag) Schwerwiegende, behandlungsbedürftige Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Hypotonie, Angioödem, Atemnot, generalisierte Urtikaria, Schüttelfrost, Rückenschmerzen, Schmerzen in der Brust, Tachykardie, Bauchschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten, Schwitzen und Hypertonie) Anaphylaktische Reaktionen Anaphylaktischer Schock
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen	sehr selten nicht bekannt*	Anorexie Tumorlyse Syndrom
Psychiatrische Erkrankungen	sehr selten*	Verwirrtheit
Erkrankungen des Nervensystems	sehr häufig selten* sehr selten*	Neurotoxizität (hauptsächlich: periphere Neuropathie ¹) Motorische Neuropathie ¹ (mit daraus resultierender, wenig ausgeprägter Schwäche in den distalen Extremitäten) Autonome Neuropathie ¹ (mit der Folge eines paralytischen Ileus und orthostatischer

		Hypotonie), Grand-Mal-Anfälle, Konvulsionen, Enzephalopathie, Schwindel, Kopfschmerzen, Ataxie Darüber hinaus wurde gezeigt, dass periphere Neuropathien über 6 Monate nach dem Absetzen von Paclitaxel hinaus fortbestehen können.
Augenerkrankungen	sehr selten* nicht bekannt*	Störungen am Sehnerv und/oder Sehstörungen (Flimmerskotomata), vor allem bei Patienten, die höhere als die empfohlenen Dosierungen erhielten Makulaödem, Photopsie, Glaskörpertrübungen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	sehr selten*	Hörverlust, Ototoxizität, Tinnitus, Vertigo
Herzerkrankungen	häufig gelegentlich selten sehr selten*	Bradykardie Kardiomyopathie, asymptotische ventrikuläre Tachykardie, Tachykardie mit Bigeminie, AV-Block und Synkope, Myokardinfarkt Herzinsuffizienz Vorhofflimmern, supraventrikuläre Tachykardie
Gefäßerkrankungen	sehr häufig gelegentlich sehr selten* nicht bekannt*	Hypotonie Hypertonie, Thrombose, Thrombophlebitis Schock Phlebitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	selten* sehr selten*	Dyspnoe, Pleuraerguss, interstitielle Pneumonie, Lungenfibrose, Lungenembolie, Ateminsuffizienz, Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	sehr häufig selten* sehr selten*	Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Mukositis Ileus, Darmperforation, ischämische Kolitis, Pankreatitis Thrombose im Mesenterium, pseudomembranöse Kolitis, Oesophagitis, Obstipation, Aszites, neutropenische Kolitis
Leber- und Gallenerkrankungen	sehr selten*	hepatische Nekrose, hepatische Enzephalopathie (jeweils Fälle mit letalem Ausgang berichtet)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	sehr häufig häufig selten* sehr selten* nicht bekannt*	Alopezie vorübergehende und wenig ausgeprägte Veränderungen an Nägeln und Haut Pruritus, Hautausschlag, Erythem Stevens-Johnson-Syndrom, epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, Urtikaria, Onycholyse (Patienten sollten während der Behandlung Sonnenschutz an Händen und Füßen tragen) Sklerodermie, palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	sehr häufig nicht bekannt*	Arthralgie, Myalgie Systemischer Lupus erythematoses
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich lokalisierter Schwellung, Schmerzen, Erythem, Verhärtung, gelegentlich

	selten*	kann Extravasation zu Cellulitis, Hautfibrose und Hautnekrose führen) Asthenie, Pyrexie, Dehydratation, Ödeme, Unwohlsein
Untersuchungen	häufig gelegentlich selten*	starke Erhöhung der AST (SGOT), starke Erhöhung der alkalischen Phosphatase starke Erhöhung des Bilirubins Anstieg des Kreatinin-Spiegels im Blut

¹ Kann mehr als 6 Monate nach dem Absetzen von Paclitaxel fortbestehen

c) Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

Toxische Wirkung auf das Blut- und Lymphsystem

Knochenmarkssuppression war die am häufigsten dosislimitierende Nebenwirkung. Neutropenie ist die wichtigste hämatologische Toxizität. Während des ersten Behandlungszyklus trat schwere Neutropenie (< 500 Zellen/mm³) bei 20 % der Patienten auf. Über den gesamten Behandlungszeitraum wurde schwere Neutropenie bei 39 % der Patienten beobachtet. Bei 41 % der Patienten hielt die Neutropenie länger als 7 Tage an und bei 8 % der Patienten zwischen 30-35 Tage. Bei allen beobachteten Patienten ging die Neutropenie innerhalb von 35 Tagen zurück. Die Häufigkeit einer Grad-4-Neutropenie über einen Zeitraum von 7 Tagen oder mehr lag bei 22 %.

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

Thrombozytopenie wurde bei 50 % der Patienten beobachtet, in schwerer Form (< 50.000 Zellen/mm³) bei 9 %. Nur bei 14 % kam es zu einem Abfall der Blutplättchenzahl unter 75.000 Zellen/mm³, zumindest einmal während der Behandlung. Blutungen im Zusammenhang mit Paclitaxel wurden bei < 3 % der Patienten beobachtet, hämorrhagische Zwischenfälle traten jedoch lokalisiert auf.

Anämie (Hb < 11 g/dl) wurde bei 61 % der Patienten beobachtet, in schwerer Form (Hb < 8 g/dl) bei 10%. Eine Erythrozytentransfusion benötigten 21 % der Patienten.

Kombinationsbehandlung

Paclitaxel und Cisplatin

Wenn Paclitaxel in Kombination mit Cisplatin verabreicht wurde, kam es zu **Neurotoxizität**, hauptsächlich zu **peripherer Neuropathie**. Diese schien häufiger und in schwererer Form, bei einer 3-stündigen Infusion von 175 mg/m² (85 % Neurotoxizität, 15 % schwer) aufzutreten, als bei einer 24-stündigen Infusion von 135 mg/m² (25 % periphere Neuropathie, 3 % schwer). Bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC-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 während des ersten Behandlungskurses auftreten und kann sich mit der erhöhten Exposition von Paclitaxel verschlimmern. Periphere Neuropathie war bei einigen Patienten die Ursache für ein Absetzen von Paclitaxel. Empfindungsstörungen besserten sich bzw. verschwanden im

Allgemeinen innerhalb einiger Monate nach Absetzen von Paclitaxel. Eine bereits vorbestehende Neuropathie als Folge früherer Therapien, stellt keine Kontraindikation für Paclitaxel dar.

Patienten, die mit Paclitaxel und Cisplatin behandelt werden, können ein höheres Risiko für ein Nierenversagen haben, als nach alleiniger Cisplatin-Behandlung von gynäkologischen Tumoren (siehe Abschnitt 4.5).

Die folgenden Angaben beziehen sich auf zwei große klinische 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 (geplante Subgruppenanalyse Paclitaxel + Trastuzumab: 188 Patientinnen) untersucht und zwei Phase III Studien zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC (Paclitaxel + Cisplatin: über 360 Patienten) (siehe Abschnitt 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 Diarrhö nach Paclitaxel-Therapie (220 mg/m² Körperoberfläche (KO) als 3stündige Infusion 24 Stunden nach Doxorubicin 50 mg/m² KO) häufiger und schwerwiegender auf als nach Standard FAC-Therapie (5-FU 500 mg/m² KO, Doxorubicin 50 mg/m² KO, Cyclophosphamid 500 mg/m² KO). Übelkeit und Erbrechen schienen mit dem Paclitaxel (220 mg/m² KO) / Doxorubicin (50 mg/m² KO)-Behandlungsschema weniger häufig und mit geringerem Schweregrad im Vergleich zur Standard FAC-Therapie aufzutreten. Der Einsatz von Kortikosteroiden kann zur geringeren Häufigkeit und Schwere von Übelkeit und Erbrechen in der Paclitaxel/Doxorubicin-Gruppe beigetragen haben.

Paclitaxel und Trastuzumab

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): Herzinsuffizienz (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 %), Diarrhö (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 %) und 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.

Paclitaxel und Doxorubicin

Bei Verabreichung von Doxorubicin in Kombination mit Paclitaxel bei metastasierendem Mammakarzinom wurde eine **Anomalie der Herzkontraktion** (≥ 20 % Verringerung der linksventrikulären Ejektions-Fraktion) bei 15 % der Patienten gegenüber 10 % beim Standard FAC-Dosierungsschema beobachtet. **Kongestive Herzinsuffizienz** wurde bei weniger als

1 % sowohl im Paclitaxel/Doxorubicin – als auch im Standard FAC-Arm beobachtet. Wenn Trastuzumab in Kombination mit Paclitaxel bei Patientinnen, die zuvor mit Anthracyclinen behandelt wurden, angewandt wurde, erhöhte sich die Häufigkeit und Schwere einer **Herzfunktionsstörung** im Vergleich zur Paclitaxel-Monotherapie (NYHA Class I/II 10 % vs. 0 %; NYHA Class III/IV 2 % vs. 1 %) und wurde selten mit Todesfällen in Verbindung gebracht (siehe Fachinformation von Trastuzumab). Außer in diesen seltenen Fällen sprachen alle Patienten auf eine geeignete medizinische Behandlung an.

d) Besondere Patientengruppen

Bei Patienten, die gleichzeitig eine Strahlentherapie erhalten hatten, wurde eine **Strahlen-Pneumonitis** berichtet.

AIDS assoziiertes Kaposi Sarkom

Außer den hämatologischen und leberbezogenen Nebenwirkungen (siehe unten) sind Häufigkeit und Schwere der Nebenwirkungen im Allgemeinen ähnlich bei KS-Patienten und bei Patienten welche Paclitaxel als Monotherapie bei anderen soliden Tumoren erhalten, wie aus einer klinischen Studie mit 107 Patienten hervorgeht.

Leber- und Gallenerkrankungen: Unter den Patienten (> 50 % erhielten Proteaseinhibitoren) mit normalen Ausgangswerten der Leberfunktion hatten 28 % erhöhte Bilirubinwerte, 43 % erhöhte alkalische Phosphatase und 44 % erhöhte AST (SGOT)-Werte. Für jeden dieser Parameter waren die Werte in 1 % der Fälle stark erhöht.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Für eine Überdosierung mit Paclitaxel ist kein Antidot bekannt. Als erste mögliche Anzeichen einer Überdosierung ist Knochenmarksdepression, periphere Neuropathie und Mukositis anzunehmen. Im Fall einer Überdosierung sollte der Patient engmaschig überwacht werden. Die Behandlung soll sich gegen die primär erwarteten Toxizitäten richten.

Überdosierungen bei pädiatrischen Patienten können mit einer akuten Ethanol-Toxizität in Verbindung gebracht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: antineoplastische Mittel, Pflanzenalkaloide und andere natürliche Mittel, Taxane
ATC-Code: L01CD01

Paclitaxel ist ein antimikrotubulärer Wirkstoff, der zu einer vermehrten Bildung von Mikrotubuli aus Tubulin-Dimeren führt und durch Verhinderung der Depolymerisation deren Stabilität fördert. Diese Stabilität führt zu einer Hemmung der normalen dynamischen Reorganisation des Mikrotubulinetzwerks, das für die vitalen Zellfunktionen in der Interphase und Mitose wesentlich ist. Zusätzlich induziert Paclitaxel abnorme Reihen oder Bündel von Mikrotubuli im ganzen Zellzyklus und multiple Mikrotubulisternchen während der Mitose.

Ovarialkarzinom

Für die First-Line Chemotherapie des Ovarialkarzinoms wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Paclitaxel in zwei großen, randomisierten, kontrollierten Studien (versus Cyclophosphamid 750 mg/m² / Cisplatin 75 mg/m²) evaluiert. In der gruppenübergreifenden Studie (B-MS CA 139-209) erhielten über 650 Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom des Stadiums II_{b-c}, III oder IV maximal 9 Behandlungszyklen von Paclitaxel (175 mg/m² über 3 Stunden), gefolgt von Cisplatin (75 mg/m²), oder Kontrollmedikation. In der zweiten bedeutenden Studie (GOG-111/B-MS CA 139-022) wurden maximal 6 Behandlungszyklen entweder mit Paclitaxel (135 mg/m² über 24 Stunden), gefolgt von Cisplatin (75 mg/m²), oder mit Kontrollmedikation bei über 400 Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom in Stadium III/IV und einem Residualtumor (>1cm) nach vorheriger Laparotomie, oder mit peripheren Metastasen evaluiert. Obwohl die beiden unterschiedlichen Dosierungen von Paclitaxel nicht direkt miteinander verglichen wurden, zeigten in beiden Studien die Patientinnen, die mit Paclitaxel/Cisplatin behandelt wurden, eine signifikant höhere Ansprechrates 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.

Mammakarzinom

Zur adjuvanten Behandlung des Mammakarzinoms wurden 3121 Patientinnen mit nodal-positivem Mammakarzinom im Anschluss an vier Therapiekurse mit Doxorubicin und Cyclophosphamid mit adjuvanter Paclitaxel-Therapie oder ohne weitere Chemotherapie 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 Sterberisiko (p=0,0044) als Patientinnen, die nur nach dem AC-Schema behandelt wurden. Retrospektive Analysen belegen den Nutzen für alle Patientensubgruppen. Bei Patientinnen mit Tumoren mit negativem oder unbekanntem Hormon-Rezeptor-Status betrug die Risiko-Reduktion für ein Rezidiv der Erkrankung 28 % (95 % CI: 0,59-0,86). In der Patientensubgruppe mit Hormon-Rezeptor-positiven Tumoren betrug die Reduktion des Risikos für ein Rezidiv der Erkrankung 9 % (95 % CI: 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 ebenfalls über 3000 Patientinnen randomisiert entweder einer höheren Paclitaxel-Dosis (225 mg/m²) oder keiner zusätzlichen Therapie im Anschluss an vier AC-Zyklen zugewiesen (NSABP B-28, BMS CA 139-270). 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 Sterberisiko verbunden (95 % CI: 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 % CI: 0,6-0,92), in der Subgruppe mit Patientinnen mit Tumoren mit negativem Hormon-Rezeptor-Status 10 % (95 % CI: 0,7-1,11).

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Paclitaxel in der First-Line Therapie des metastasierenden Mammakarzinoms wurden in zwei randomisierten, kontrollierten, unverblindeten Phase III Zulassungsstudien untersucht.

In der ersten Studie (BMS CA 139-278) wurde die Kombination von Doxorubicin (50 mg/m² als Bolus) 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 anthrazyklinfreie 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.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Paclitaxel in Kombination mit Herceptin zur First-line Therapie des metastasierenden Mammakarzinoms wurde in einer zweiten Subgruppenanalyse der Studie HO648g (Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom, die vorher unterstützend Anthrazykline erhielten) überprüft. Die Wirksamkeit von Herceptin in Kombination mit Paclitaxel bei Patientinnen, die vorher nicht unterstützend Anthrazykline erhielten, wurde nicht geprüft. Die Kombination aus Trastuzumab (4 mg/kg Loading-Dose, danach 2 mg/kg wöchentlich) und Paclitaxel (175 mg/m²), als 3-stündige Infusion alle 3 Wochen, wurde verglichen mit einer Paclitaxel-Monotherapie (175 mg/m²), als 3-stündige Infusion alle 3 Wochen bei 188 Patientinnen mit metastasierenden Mammakarzinomen, die HER-2 überexprimierten (2+ oder 3+; immunhistochemisch gemessen) welche mit Anthrazyklinen vorbehandelt waren. Paclitaxel wurde alle 3 Wochen über mindestens 6 Therapiezyklen angewendet, Trastuzumab wöchentlich bis zur Progression der Erkrankung. Die Studie ergab einen signifikanten Nutzen für die 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 eine Herzfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.8).

Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

Für die Behandlung des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms wurde Paclitaxel 175 mg/m² KO, gefolgt von Cisplatin 80 mg/m² KO in zwei Phase III-Studien evaluiert (367 Patienten erhielten Paclitaxel). Beide Studien waren randomisiert, eine Studie im Vergleich zu 100 mg/m² KO Cisplatin, die andere gegen 100 mg/m² KO Teniposid, gefolgt von 80 mg/m² KO Cisplatin (367 Patienten in der Vergleichsgruppe).

Die Resultate der beiden Studien waren ähnlich. Beim primären Endpunkt, Mortalität, gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Paclitaxel-Arm und dem Vergleichsarm (die mittlere Überlebensrate in der Paclitaxel-Gruppe betrug 8,1 und 9,5 Monate, in der Vergleichsgruppe 8,6 und 9,9 Monate). Auch gab es keinen signifikanten Unterschied in der progressionsfreien Überlebensrate. Ein signifikanter Nutzen war in der klinischen

Ansprechrate zu beobachten. Untersuchungen zur Lebensqualität lassen auf einen Nutzen von Paclitaxel-hältigen Behandlungsregimes bezüglich eines Appetitverlustes schließen und zeigen einen eindeutigen Nachteil von Paclitaxel-hältigen Behandlungsregimes in Bezug auf das Auftreten von peripherer Neuropathie ($p > 0,008$).

AIDS-assoziiertes Kaposi-Sarkom

Zur Behandlung des AIDS-assoziierten KS wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit von Paclitaxel in einer nicht-vergleichenden Studie an Patienten mit fortgeschrittenem KS und einer vorhergehenden systemischen Chemotherapie untersucht. Primärer Endpunkt war das optimale Ansprechen des Tumors. Von 107 Patienten wurden 63 als resistent gegenüber liposomalen Anthrazyklinen eingestuft. Diese Subgruppe galt als Kerngruppe bezüglich der Wirksamkeit. Die Gesamterfolgsquote (vollständiges/teilweises Ansprechen) nach 15 Behandlungszyklen lag bei Patienten mit Resistenz gegen liposomale Anthrazykline bei 57 % (CI 44-70 %). Eine über 50 %-ige Ansprechrate war nach den ersten drei Behandlungszyklen feststellbar. Bei Patienten mit Resistenz gegenüber liposomalen Anthrazyklinen konnte bei Patienten, die nie einen Proteaseinhibitor erhalten hatten (55,6 %) und jenen, die mindestens 2 Monate vor der Behandlung mit Paclitaxel einen Proteaseinhibitor erhalten hatten (60,9 %), ein vergleichbares Ansprechen beobachtet werden. Die mittlere Progressionszeit betrug in der Kerngruppe 468 Tage (95 %, CI 257-NE). Die mittlere Überlebenszeit konnte nicht berechnet werden, die untere 95 %-Grenze lag in der Kerngruppe bei 617 Tagen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach intravenöser Verabreichung zeigt Paclitaxel eine biphasische Abnahme der Plasmakonzentration.

Die Pharmakokinetik wurde nach 3- und 24-stündigen Infusionen von 135 mg/m² und 175 mg/m² KO bestimmt. Die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit wird zwischen 3 und 52,7 Stunden geschätzt. Die Gesamtkörper-Clearance (nicht-kompartimentell abgeleitet) lag im Durchschnitt zwischen 11,6 bis 24 l/Stunde/m², die Gesamtkörper-Clearance scheint mit höheren Plasma-Konzentrationen von Paclitaxel zu sinken. Das Verteilungsvolumen im steady-state lag im Mittel zwischen 198 und 688 l/m², welches auf eine große extravaskuläre Verteilung und/oder Gewebefixierung von Paclitaxel hinweist. Bei 3-stündigen Infusionen zeigte sich bei Ansteigen der Dosis eine nicht lineare Pharmakokinetik. Bei einer 30 %-igen Dosiserhöhung von 135 mg/m² KO auf 175mg/m² KO stiegen C_{max} und AUC_0 um 75 % bzw. 81 %.

Im Anschluss an eine intravenöse Dosis von 100 mg/m² KO, verabreicht als 3-stündige Infusion an 19 KS-Patienten lag die mittlere C_{max} bei 1530 ng/ml (von 761 – 2860 ng/ml) und die mittlere AUC bei 5619 ng x h/ml (von 2609 – 9428 ng x h/ml). Die Clearance betrug 20,6 l/h/m² (von 11 – 38 l/h/m²) und das Verteilungsvolumen 291 l/m² (von 121 – 638 l/m²). Die Eliminationshalbwertszeit betrug durchschnittlich 23,7 Stunden (von 12 – 33 Stunden).

Die Streuung innerhalb einer Patientin ist bei systemischer Verabreichung minimal. Es gibt keinen Hinweis auf Kumulation von Paclitaxel bei mehreren Behandlungszyklen.

In-vitro-Untersuchungen zur Bindung an menschliche Plasmaproteine zeigten, dass 89 – 98 % des Arzneistoffes gebunden sind. Cimetidin, Ranitidin, Dexamethason oder Diphenhydramin beeinflussten die Eiweißbindung von Paclitaxel nicht.

Die Ausscheidung von Paclitaxel ist beim Menschen nicht vollständig aufgeklärt. Die Mittelwerte der kumulativen renalen Ausscheidung der unveränderten Substanz liegen zwischen 1,3 – 12,6 % der Dosis, dies deutet auf eine ausgeprägte nicht-renale Clearance hin. Eine Metabolisierung in der Leber und Ausscheidung über die Galle dürfte der Hauptmechanismus für die Elimination von Paclitaxel sein. Paclitaxel scheint hauptsächlich

durch Cytochrom P450-Enzyme metabolisiert zu werden. Nach Verabreichung von radioaktiv markiertem Paclitaxel werden durchschnittlich 26 bzw. 2 bzw. 6 % an Radioaktivität in den Faeces als 6 α -Hydroxypaclitaxel, 3'-p-Hydroxy-paclitaxel und 6 α -3'-p-Dihydroxypaclitaxel wiedergefunden. Die Bildung dieser hydroxylierten Metaboliten wird durch CYP2C8, CYP3A4 bzw. CYP2C8 und CYP3A4 katalysiert. Der Einfluss einer eingeschränkten Nieren- oder Leberfunktion auf die Ausscheidung von Paclitaxel, verabreicht als 3-stündige Infusion, ist noch nicht untersucht worden. Die pharmakokinetischen Parameter eines Patienten, der sich einer Hämodialyse unterzog und eine 3-stündige Infusion von Paclitaxel 135 mg/m² KO erhielt, waren innerhalb des Bereichs für Nichtdialyse-Patienten.

In klinischen 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.

Für die Kombination von Paclitaxel mit anderen Behandlungen entnehmen Sie bitte entsprechende Hinweise zur Anwendung von Cisplatin, Doxorubicin und Trastuzumab den Fachinformationen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Untersuchungen zum kanzerogenen Potential von Paclitaxel liegen nicht vor. Paclitaxel ist jedoch auf Grund seiner pharmakodynamischen Wirkungen ein potentiell kanzerogener und genotoxischer Wirkstoff. Paclitaxel war sowohl in *in-vitro*- als auch *in-vivo*-Tests an Säugetieren mutagen.

Paclitaxel erwies sich bei Kaninchen auch als embryotoxisch und fetotoxisch und minderte bei Ratten die Fertilität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Macrogolglycerolricinoleat, wasserfreies Ethanol.

6.2 Inkompatibilitäten

Paclitaxel Ebewe sowie verdünnte Paclitaxel Ebewe-Lösungen sollen nicht mit Behältnissen bzw. medizinischen Geräten aus PVC und die PVC enthalten in Kontakt kommen, da der Hilfsstoff Macrogolglycerolricinoleat zur Freisetzung des Weichmachers Di-(2-ethoxyhexyl)phthalat (DEHP) führen kann.

Die freigesetzte Menge ist zeit- und konzentrationsabhängig. Das betrifft sowohl die Herstellung und Aufbewahrung als auch die Verabreichung von Paclitaxel Ebewe-Lösungen. Die Verabreichung soll mittels Infusionssets mit Polyethylenauskleidung erfolgen.

Filtervorrichtungen, die ein kurzes Einlass- bzw. Auslass-Teil aus PVC haben, führten zu keiner deutlichen Freisetzung von DEHP.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach Erstentnahme 28 Tage haltbar.

Infusionslösung nach der Verdünnung

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 14 Tage bei 2 bis 8°C bzw. 51 Stunden bei Raumtemperatur nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2 bis 8 °C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern. Durchstechflasche in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Beim Einfrieren kann es zu Ausfällungen kommen, die sich bei Erreichen von 25°C (Raumtemperatur) wieder auflösen. Die Durchstechflasche ist zu verwerfen, falls die Lösung trüb bleibt oder sich die Ausfällungen nicht lösen. Einfrieren beeinträchtigt die Haltbarkeit nicht.

Für die fertige Infusionslösung ist während der Infusionsdauer kein Lichtschutz erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus Glas der hydrolytischen Klasse I mit Halobutylstopfen mit Teflonüberzug, verpackt in einem Karton.

1 x 5 ml Durchstechflasche: 30 mg Paclitaxel
5 x 5 ml Durchstechflasche: 30 mg Paclitaxel
1 x 16,7 ml Durchstechflasche: 100 mg Paclitaxel
1 x 25 ml Durchstechflasche: 150 mg Paclitaxel
1 x 35 ml Durchstechflasche: 210 mg Paclitaxel
1 x 50 ml Durchstechflasche: 300 mg Paclitaxel
1 x 100 ml Durchstechflasche: 600 mg Paclitaxel

Glas-Durchstechflaschen mit/ohne schützender Kunststoff-Hülle (ONKO-Safe oder Sleeving). „Onco-Safe“ oder „Sleeving“ kommen nicht in Kontakt mit dem Produkt und bieten einen zusätzlichen Transportschutz, wodurch die Sicherheit des medizinischen und pharmazeutischen Personals erhöht wird.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Wie allgemein beim Umgang mit Zytostatika ist auch bei der Handhabung von Paclitaxel Ebewe höchste Vorsicht geboten; Verdünnung sollte unter aseptischen Bedingungen durch geschultes Personal in einem dafür bestimmten Bereich durchgeführt werden. Die Verwendung von Schutzhandschuhen wird empfohlen. Haut- und Schleimhautkontakte sind unbedingt zu vermeiden, andernfalls ist eine sofortige Reinigung mit Wasser und Seife erforderlich. Nach direktem Kontakt wurden Kribbeln, Brennen und Rötungen beobachtet. Bei Kontamination der Augen sind sofort Wasserspülung und ärztliche Hilfe notwendig. Falls die Paclitaxel Ebewe-Lösung mit Schleimhaut in Berührung kommt, muss eine sorgfältige Spülung mit Wasser erfolgen. Bei Inhalation wurde Dyspnoe, Brustschmerz, Brennen im Rachen und Brechreiz berichtet. Schwangere sollten den Umgang mit Paclitaxel Ebewe vermeiden.

Die für Zytostatika vorgesehenen Handhabungs- und Entsorgungsvorschriften sind einzuhalten.

Vorsichtig handhaben, Hautkontakt vermeiden.

Herstellung einer i.v.-Infusion: Vor der Infusion muss Paclitaxel Ebewe unter aseptischen Bedingungen in 0.9 % Natriumchlorid-Injektion oder 5 % Glukose-Injektion oder 5 % Glukose und 0.9 % Natriumchloridlösung bis zu einer Endkonzentration von 0,3 bis 1,2 mg/ml verdünnt werden. Infusionslösungen sind chemisch und physikalisch bis zu 48 Stunden (einschließlich Zubereitung und Applikation) bei Raumtemperatur (ca. 25°C) und unter Lichteinfluss stabil.

Nach Verdünnung können die Lösungen Schlieren bilden, welche auf das Lösungsmittel zurückzuführen sind und durch Filtration nicht entfernt werden können. Paclitaxel Ebewe ist durch einen Filter (In-Line-Filter) mit einer Mikroporenmembran, dessen Porendurchmesser $\leq$ 0,22 Mikrometer beträgt, zu infundieren. Bei einem Versuch mit einem entsprechenden Infusionssystem mit einem In-Line-Filter wurden keine signifikanten Wirksamkeitsverluste festgestellt.

In seltenen Fällen wurden Niederschläge, meist gegen Ende einer 24-stündigen Paclitaxel Ebewe-Infusion, beobachtet. Möglicherweise sind diese Niederschläge auf Übersättigung der verdünnten Lösung zurückzuführen. Paclitaxel Ebewe sollte nach Verdünnung möglichst rasch verwendet werden, um das Risiko einer Niederschlagsbildung zu verringern. Exzessives Bewegen, Vibrationen oder Schütteln sollte vermieden werden. Die Infusionssets sollten vor der Anwendung sorgfältig gespült werden. Während der Infusion sollte das Aussehen der Lösung regelmäßig kontrolliert werden. Falls sich ein Niederschlag bildet, sollte die Infusion abgebrochen werden.

Um Patienten in möglichst geringem Ausmaß DEHP auszusetzen, das aus PVC-Infusionsbeuteln, -sets oder anderen medizinischen Instrumenten freigesetzt werden kann, sollten Paclitaxel Ebewe Zubereitungen nur in nicht-PVC-hältigen Flaschen (Glas, Polypropylen) oder Plastikbeuteln (Polypropylen, Polyolefin) gelagert werden und durch polyethylenverkleidete Infusionssets verabreicht werden. Verwendung von Filtervorrichtungen, die einen kurzen Einlass- oder Auslassteil aus PVC haben, führen zu keiner signifikanten Freisetzung von DEHP.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-25861

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 03.06.2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 09.11.2011

10. STAND DER INFORMATION

August 2022

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten