

Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Paclitaxel Ribosepharm 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält 6 mg Paclitaxel.

1 Durchstechflasche mit 5 ml enthält 30 mg Paclitaxel

1 Durchstechflasche mit 16,7 ml enthält 100 mg Paclitaxel

1 Durchstechflasche mit 25 ml enthält 150 mg Paclitaxel

1 Durchstechflasche mit 50 ml enthält 300 mg Paclitaxel

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Macrogolglycerolricinoleat (Ph.Eur.), Ethanol 404 mg/ml (50 Vol.-%)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Klare, farblose bis leicht gelbe viskose Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ovarialkarzinom

Zur First-line-Chemotherapie des Ovarialkarzinoms ist Paclitaxel Ribosepharm indiziert für die Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom oder einem Resttumor (> 1 cm) nach vorausgegangener Laparotomie in Kombination mit Cisplatin.

Zur Second-line-Chemotherapie des Ovarialkarzinoms ist Paclitaxel Ribosepharm indiziert für die Behandlung des metastasierten Ovarialkarzinoms nach Versagen einer Standardtherapie mit platinhaltigen Arzneimitteln.

Mammakarzinom

Paclitaxel Ribosepharm 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 Ribosepharm ist indiziert zur Erstbehandlung bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom entweder in Kombination mit einem Anthracyclin bei Patientinnen, für die eine Anthracyclin-Therapie angezeigt ist, oder in Kombination mit Trastuzumab, wenn HER-2 gemäß immunhistochemischer Bestimmung als 3+ eingestuft und wenn eine anthracyclinhaltige Therapie nicht angezeigt ist (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Als Monotherapie ist Paclitaxel Ribosepharm indiziert für die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms bei Patientinnen, bei denen eine Standardtherapie mit Anthracyclinen erfolglos war oder für die eine Therapie mit einem Anthracyclin nicht angezeigt ist.

Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

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

AIDS-assoziiertes Kaposi-Sarkom

Paclitaxel Ribosepharm ist indiziert zur Behandlung von Patienten, mit AIDS-assoziiertem fortgeschrittenem Kaposi-Sarkom (KS), 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 und Art der Anwendung

Paclitaxel Ribosepharm sollte nur in spezialisierten Einrichtungen für die Anwendung zytotoxischer Arzneimittel unter der Aufsicht eines qualifizierten Onkologen angewendet werden (siehe Abschnitt 6.6).

Bei allen Patienten muss vor der Anwendung von Paclitaxel eine Prämedikation mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H₂-Antagonisten erfolgen, z. B.

Arzneimittel	Dosis	Verabreichung vor Paclitaxel Ribosepharm
Dexamethason	20 mg oral* oder i.v.	Bei oraler Gabe: ca. 12 und 6 Stunden oder bei i.v.-Gabe: 30-60 Minuten
Diphenhydramin**	50 mg i.v.	30-60 Minuten
Cimetidin <u>oder</u> 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

Für Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

Paclitaxel Ribosepharm sollte intravenös über einen In-line Filter mit einer Mikromembran mit einem Porendurchmesser von ≤ 0,22 µm infundiert werden (siehe Abschnitt 6.6).

First-line-Chemotherapie des Ovarialkarzinoms

Obwohl verschiedene Dosierungsschemata in Untersuchung sind, wird eine Kombinationsbehandlung mit Paclitaxel und Cisplatin empfohlen.

Abhängig von der Infusionsdauer werden zwei Dosierungen empfohlen:

Paclitaxel 175 mg/m² Körperoberfläche (KO), intravenös angewendet über 3 Stunden, gefolgt

von Cisplatin 75 mg/m² KO, in Intervallen von 3 Wochen

oder

Paclitaxel 135 mg/m² KO als Infusion über 24 Stunden, gefolgt von Cisplatin 75 mg/m² KO, mit 3 Wochen Pause zwischen den Therapiezyklen (siehe Abschnitt 5.1).

Second-line-Chemotherapie des Ovarialkarzinoms

Die empfohlene Dosierung von Paclitaxel ist 175 mg/m² KO, angewendet als Infusion über 3 Stunden, mit 3 Wochen Pause zwischen den Therapiezyklen.

Adjuvante Chemotherapie des Mammakarzinoms

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

First-line-Chemotherapie des Mammakarzinoms

Bei Kombination mit Doxorubicin (50 mg/m² KO) sollte Paclitaxel 24 Stunden nach Doxorubicin angewendet werden. Die empfohlene Dosis für Paclitaxel ist 220 mg/m², intravenös gegeben über 3 Stunden mit 3 Wochen Pause zwischen den Therapiezyklen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Bei Kombination mit Trastuzumab ist die empfohlene Dosierung von Paclitaxel 175 mg/m² KO, intravenös angewendet über 3 Stunden, mit 3 Wochen Pause 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 entsprechende Fachinformation für Herceptin).

Second-line-Chemotherapie des Mammakarzinoms

Die empfohlene Dosierung von Paclitaxel ist 175 mg/m² KO, angewendet über einen Zeitraum von 3 Stunden, mit 3 Wochen Pause zwischen den Therapiezyklen.

Behandlung von fortgeschrittenem NSCLC

Die empfohlene Dosierung von Paclitaxel ist 175 mg/m² KO, angewendet über 3 Stunden, gefolgt von Cisplatin 80 mg/m² KO, mit 3 Wochen Pause zwischen den Therapiezyklen.

Behandlung von AIDS-assoziiertem KS

Die empfohlene Dosierung von Paclitaxel ist 100 mg/m² KO, angewendet als eine 3-stündige intravenöse Infusion in zweiwöchigem Abstand.

Die Folgedosierung von Paclitaxel sollte auf die individuelle Verträglichkeit abgestimmt werden.

Paclitaxel Ribosepharm sollte erst wieder angewendet werden, wenn die Neutrophilenzahl $\geq 1.500/\text{mm}^3$ ($\geq 1.000/\text{mm}^3$ bei KS-Patienten) und die Thrombozytenzahl $\geq 100.000/\text{mm}^3$ ($\geq 75.000/\text{mm}^3$ bei KS-Patienten) beträgt. Bei Patienten, bei denen eine schwere Neutropenie (Zahl der Neutrophilen $< 500/\text{mm}^3$ für eine Woche oder länger) oder eine schwere periphere Neuropathie auftritt, sollte bei nachfolgenden Behandlungszyklen eine Dosisreduktion um 20 % (25 % bei KS-Patienten) erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Leberfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

Paclitaxel wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern unter 18 Jahren, aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit.

4.3 Gegenanzeigen

Paclitaxel Ribosepharm ist kontraindiziert bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Macrogolglycerolricinoleat oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile..

Paclitaxel Ribosepharm ist in der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.6).

Paclitaxel Ribosepharm sollte bei Patienten mit Neutrophilen-Ausgangswerten von $<1.500/\text{mm}^3$ ($<1.000/\text{mm}^3$ bei KS-Patienten) nicht angewendet werden.

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Paclitaxel Ribosepharm sollte unter der Aufsicht eines in der Zytostatikatherapie erfahrenen Arztes angewendet werden. Da es zu schweren Überempfindlichkeitsreaktionen kommen kann, soll eine Ausrüstung für die Notfallbehandlung vorhanden sein. Es wird empfohlen, aufgrund der Möglichkeit einer Extravasation, die Infusionsstelle während der Verabreichung sorgfältig auf eine mögliche Infiltration zu überwachen. Patienten müssen vor der Behandlung mit Paclitaxel mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H₂-Rezeptorantagonisten vorbehandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Paclitaxel Ribosepharm soll, wenn in Kombination eingesetzt, vor Cisplatin angewendet werden (siehe Abschnitt 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-abhängig. Im Falle von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen sollte die Paclitaxel-haltige Infusion sofort abgesetzt werden, eine symptomatische Behandlung sollte eingeleitet werden und der Patient 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 Thrombozyten 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) gegeben.

Bei **Patienten mit Leberfunktionsstörung** ist das Toxizitätsrisiko von Paclitaxel, vor allem einer Myelosuppression Grad 3-4, erhöht. Es gibt keine Hinweise, dass bei Patienten mit geringfügig eingeschränkter Leberfunktion die Toxizität von Paclitaxel bei einer Infusion über 3 Stunden erhöht ist. Bei langsamerer Infusion kann bei Patienten mit mäßig bis schwer eingeschränkter Leberfunktion verstärkt Myelosuppression beobachtet werden. Diese Patienten sollten bezüglich einer sich entwickelnden Myelosuppression sorgfältig beobachtet werden (siehe Abschnitt 4.2). Die unzureichende Datenlage erlaubt keine Empfehlung für eine Dosisanpassung bei leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 5.2). Für Patienten mit einer schweren, vorbestehenden Cholestase gibt es keine Daten.

Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sollten nicht mit Paclitaxel Ribosepharm behandelt werden.

Schwere Herzüberleitungsstörungen wurden unter Paclitaxel als Monotherapie selten berichtet. Wenn Patienten während der Anwendung von Paclitaxel deutliche Überleitungsstörungen entwickeln, sollte eine geeignete Therapie eingeleitet werden und die weitere Paclitaxel-Behandlung unter ständigem Monitoring der Herzfunktion durchgeführt werden. Hypotonie, Hypertonie und Bradykardie wurden während der Anwendung von Paclitaxel beobachtet, die Patienten zeigten im Allgemeinen keine Symptome und benötigten 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 NSCLC als mit Mamma- oder Ovarialkarzinom beobachtet. In der klinischen Studie zu AIDS-KS wurde ein Fall einer Herzinsuffizienz beobachtet, der mit der Behandlung mit Paclitaxel in Zusammenhang gebracht wurde.

Wenn Paclitaxel in Kombination mit Doxorubicin oder Trastuzumab zur Initialtherapie des metastasierten Mammakarzinoms angewendet wird, sollte die Herzfunktion sorgfältig überwacht werden. Wenn Patienten geeignet sind für die Behandlung mit Paclitaxel in dieser Kombination, sollte zu Beginn der Therapie eine kardiologische Untersuchung einschließlich Anamnese, körperlicher Untersuchung, EKG, Echokardigramm und/oder MUGA-Scan durchgeführt werden.

Die Herzfunktion sollte während der Behandlung weiter überwacht werden (z. B. alle 3 Monate). Die sorgfältige Überwachung kann dazu beitragen, Patienten zu identifizieren, die Herzfunktionsstörungen entwickeln. Zur Bestimmung der Untersuchungshäufigkeit der ventrikulären Funktion sollten die behandelnden Ärzte sorgfältig die kumulative Dosis (mg/m^2) des verabreichten Anthrazyklins 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 1-2 Therapiezyklen) überwacht werden. Weitere Einzelheiten siehe Fachinformationen für Herceptin bzw. Doxorubicin.

Obwohl **periphere Neuropathien** häufig vorkommen, sind schwere Symptome selten. In schweren Fällen wird empfohlen, die Dosis in allen folgenden Paclitaxel-Kursen um 20 % (25 % bei KS-Patienten) zu reduzieren. Bei Patienten mit NSCLC 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.

Es sollte besonders darauf geachtet werden, eine intraarterielle Anwendung von Paclitaxel zu vermeiden, da in Tierversuchen zur lokalen Verträglichkeit nach intraarterieller Anwendung schwere Gewebereaktionen auftraten. Paclitaxel in Kombination mit einer Bestrahlung der Lunge kann unabhängig von der zeitlichen Reihenfolge zur Entwicklung einer interstitiellen Pneumonitis beitragen.

Da Paclitaxel Ribosepharm Alkohol enthält, sollte auf eine mögliche Beeinflussung des zentralen Nervensystems oder andere Effekte geachtet werden.

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

Bei KS-Patienten tritt selten eine schwere Mucositis auf. Wenn schwere Reaktionen auftreten, sollte die Dosis um 25 % reduziert werden.

In vielen experimentellen Systemen hat sich Paclitaxel als teratogen, embryotoxisch und mutagen erwiesen.

Sexuell aktive und fertile Patienten und Patientinnen sollten während der Behandlung und bis zu sechs Monate nach deren Abschluss eine wirkungsvolle Kontrazeption durchführen (siehe Abschnitt 4.6). Eine hormonelle Kontrazeption ist bei Hormonrezeptor-positiven Malignitäten kontraindiziert.

Dieses Arzneimittel enthält Macrogolglycerolricinoleat-35.

Macrogolglycerolricinoleat-35 kann schwere allergische Reaktionen hervorrufen.

Dieses Arzneimittel enthält Alkohol

Dieses Arzneimittel enthält 50 Vol.-% Alkohol.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Für die First-line-Chemotherapie des Ovarialkarzinoms wird empfohlen, Paclitaxel vor Cisplatin zu verabreichen. Wenn Paclitaxel vor Cisplatin gegeben wird, ist die Verträglichkeit mit einer Paclitaxel-Monotherapie vergleichbar.

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.

Da die Ausscheidung von Doxorubicin und seiner aktiven Metaboliten reduziert sein kann, wenn Paclitaxel und Doxorubicin in kürzeren Zeitabständen angewendet werden, sollte Paclitaxel in der First-line Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms 24 Stunden nach Doxorubicin angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2).

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.

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.

Die Menge an Alkohol in diesem Produkt kann die Wirkung anderer Arzneimittel verändern.

Im Straßenverkehr und bei der Bedienung von Maschinen kann das Reaktionsvermögen beeinträchtigt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Es gibt keine ausreichenden Daten über die Anwendung von Paclitaxel bei schwangeren Frauen. Paclitaxel verursacht vermutlich schwerwiegende Schädigungen des Ungeborenen, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird. Paclitaxel zeigte sowohl embryotoxische als auch fetotoxische Eigenschaften bei Kaninchen und reduzierte die Fertilität bei Ratten. Wie andere zytotoxische Arzneimittel kann Paclitaxel zu Schäden des Fötus führen, wenn es bei schwangeren Frauen angewendet wird. Daher darf Paclitaxel nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Paclitaxel sollte auch nicht bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksame Empfängnisverhütung praktizieren, angewendet werden, außer die Behandlung der Mutter mit Paclitaxel ist unumgänglich.

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung mit Paclitaxel eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Männlichen Patienten, die mit Paclitaxel behandelt werden, wird angeraten, während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung kein Kind zu zeugen.

Stillzeit

Paclitaxel ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Es ist nicht bekannt, ob Paclitaxel in die Muttermilch ausgeschieden wird. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Paclitaxel in die Milch übertritt (siehe Abschnitt 5.3). Für die Dauer der Behandlung muss das Stillen unterbrochen werden.

Fertilität

Bei männlichen Ratten verursachte Paclitaxel Unfruchtbarkeit (siehe Abschnitt 5.3). Die Relevanz für den Menschen ist nicht bekannt. Männliche Patienten sollten sich vor der Behandlung über eine Spermakonservierung beraten lassen, da durch die Therapie mit Paclitaxel die Möglichkeit einer irreversiblen Unfruchtbarkeit besteht.

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

Es wurde nicht gezeigt, dass Paclitaxel diese Fähigkeiten beeinträchtigt. Allerdings ist zu beachten, dass Paclitaxel Ribosepharm Alkohol enthält (siehe Abschnitt 4.4 und 6.1).

Angesichts des Alkoholgehaltes dieses Arzneimittels kann die Befähigung zum Lenken eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen herabgesetzt sein.

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, werden die auf einer klinischen Studie mit 107 Patienten basierenden Angaben in einem gesonderten Unterabschnitt am Ende dieses Abschnittes präsentiert. Häufigkeit und Schweregrad der Nebenwirkungen sind, wenn nicht anders angegeben, bei Patienten, die Paclitaxel zur Behandlung von Ovarialkarzinom, Mammakarzinom oder NSCLC erhalten, im Allgemeinen ähnlich.

Keine der beobachteten Nebenwirkungen war eindeutig vom Alter der Patienten abhängig.

Eine schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion mit potenziell letalem Ausgang (definiert als behandlungsbedürftige Hypotonie, Angioödem, Atemnot, die 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 **Knochenmarksuppression**. Schwere Neutropenie ($< 500/\text{mm}^3$) ohne fiebrige Episoden trat bei 28 % der Patienten auf. Nur 1 % der Patienten hatte für ≥ 7 Tage eine schwere Neutropenie. Eine Thrombozytopenie wurde bei 11 % der Patienten berichtet. 3% der Patienten hatten mindestens einmal während der Studie einen Thrombozytennadir $< 50.000/\text{mm}^3$. Anämie wurde bei 64 % der Patienten beobachtet, war aber nur bei 6 % schwer ($\text{Hb} < 5 \text{ mmol/l}$). Die Inzidenz und die Schwere der Anämie sind abhängig vom Hämoglobin-Ausgangswert.

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

Alopezie: 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 $\geq 50 \%$ zu erwarten.

Neurotoxizität, hauptsächlich **periphere Neuropathie**, schien häufiger und in schwererer Form aufzutreten, wenn Paclitaxel 175 mg/m² in 3 Stunden (85 % Neurotoxizität, 15 % schwer) an Stelle von 135 mg/m² in 24 Stunden (25 % periphere Neuropathie, 3 % schwer) jeweils in Kombination mit Cisplatin angewendet wurde. Bei 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 Behandlungszyklus auftreten und kann sich mit der Häufigkeit der Paclitaxel-Anwendung verstärken. 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. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass periphere Neuropathien über 6 Monate nach dem Absetzen von Paclitaxel hinaus fortbestehen können. Eine bereits vorbestehende Neuropathie, als Folge früherer Therapien, stellt keine Kontraindikation für Paclitaxel dar.

Arthralgie oder Myalgie trat bei 60 % der Patienten auf und war bei 13 % der Patienten schwer.

Reaktionen an der Injektionsstelle während der intravenösen Verabreichung können zu lokalisiertem 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 von Reaktionen, die durch extravasale Gabe auftreten, ist zurzeit nicht bekannt.

In einigen Fällen traten Reaktionen an der Injektionsstelle entweder bei länger andauernden Infusionen auf oder mit einer Verzögerung von einer Woche bis zu zehn Tagen.

In der folgenden Übersicht sind die im Zusammenhang mit einer Paclitaxel-Monotherapie (angewendet als Infusion über 3 Stunden, im metastasiertem Stadium, 812 Patienten in klinischen Studien) und nach der Zulassung beobachteten Nebenwirkungen aller Schweregrade aufgelistet. Letztere können unabhängig vom Behandlungsregime auf Paclitaxel zurückgeführt werden.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden üblicherweise folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

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 werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sehr häufig: Infektionen (hauptsächlich der Harnwege und der oberen Atemwege), mit Mitteilung über letale Fälle

Gelegentlich: septischer Schock
Selten*: Sepsis, Peritonitis, Pneumonie

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr häufig: Myelosuppression, Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Blutungen
Selten*: febrile Neutropenie
Sehr selten*: akute myeloische Leukämie, myelodysplastisches Syndrom
Nicht bekannt*: disseminierte intravasale Koagulation

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr häufig: leichte Überempfindlichkeitsreaktionen (zumeist Flush und Hautausschlag)
Gelegentlich: erhebliche und behandlungsbedürftige Überempfindlichkeitsreaktionen (wie Hypotonie, Angioödem, Atemnot, generalisierte Urtikaria, Schüttelfrost und Rückenschmerzen, Brustschmerzen, Tachykardie, Unterleibsschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten, Diaphoresis und Hypertonie)
Selten*: anaphylaktische Reaktionen
Sehr selten*: anaphylaktischer Schock

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr selten*: Anorexie
Nicht bekannt*: Tumor Lyse Syndrom

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten*: Verwirrheitszustände

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Neurotoxizität (hauptsächlich periphere Neuropathie, kann mehr als 6 Monate nach dem Absetzen von Paclitaxel fortbestehen)
Selten*: motorische Neuropathie (mit resultierender, geringfügiger distaler Schwäche)
Sehr selten*: Grand-mal-Anfälle, autonome Neuropathie (in paralytischem Ileus und orthostatischer Hypotonie resultierend), Enzephalopathie, Konvulsionen, Schwindel, Ataxie, Kopfschmerz

Augenerkrankungen

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

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Sehr selten*: Verlust des Hörvermögens, Ototoxizität, Tinnitus, Vertigo

Herzerkrankungen

Häufig: Bradykardie
Gelegentlich: Myokardinfarkt, AV-Block und Synkope, Kardiomyopathie, asymptomatische ventrikuläre Tachykardie, Tachykardie mit Bigeminie

Selten: Herzversagen
Sehr selten*: Vorhofflimmern, supraventrikuläre Tachykardie

Gefäßerkrankungen

Sehr häufig: Hypotonie
Gelegentlich: Thrombose, Hypertonie, Thrombophlebitis
Sehr selten*: Schock
Nicht bekannt* Phlebitis

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, Mukositis
Selten*: Obstruktion im Dickdarmbereich, Dickdarm-Perforation, ischämische Kolitis, Pankreatitis
Sehr selten*: mesenteriale Thrombose, pseudomembranöse Kolitis, neutropene Kolitis, Aszites, Ösophagitis, Obstipation

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten*: hepatische Nekrose, hepatische Enzephalopathie (beide mit Fällen mit letalem Ausgang)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Haarausfall
Häufig: vorübergehende und leichte Veränderungen an Nägeln und Haut
Selten*: Pruritus, Hautausschlag, Erythem
Sehr selten*: Stevens-Johnson-Syndrom, epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, Urtikaria, Onycholyse (unter der Behandlung sollen Patienten Hände und Füße vor Sonnenlicht schützen)
Nicht bekannt: Sklerodermie, Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom*

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr häufig: Arthralgie, Myalgie
Nicht bekannt*: Systemischer Lupus erythematodes

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich lokalisiertem Ödem, Schmerzen, Erythem, Induration; gelegentlich kann Extravasation zu einer Cellulitis, Hautfibrose und -nekrosen führen)
Selten*: Pyrexie, Dehydratation, Asthenie, Ödem, allgemeines Unwohlsein

Andere mögliche Nebenwirkungen

Macrogolglycerolricinoleat - ein sonstiger Bestandteil dieses Arzneimittels - kann schwere allergische Reaktionen hervorrufen.

Untersuchungen

Häufig:	starke Erhöhung der AST (SGOT), starke Erhöhung der alkalischen Phosphatase
Gelegentlich:	starke Erhöhung des Bilirubins
Selten*:	Anstieg des Kreatinin-Spiegels im Blut

*wie im Rahmen der Überwachung nach der Zulassung berichtet

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 eine AC-Therapie erhielten. Die Häufigkeit dieser Ereignisse war jedoch in Übereinstimmung mit der oben berichteten Anwendung von Paclitaxel als Monotherapie.

Kombinationsbehandlung

Die folgenden Angaben beziehen sich auf

- zwei große klinische Studien zur First-line-Chemotherapie des Ovarialkarzinoms (Paclitaxel + Cisplatin: 1.050 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
- 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 der Anwendung von Paclitaxel über 3 Stunden gefolgt von Cisplatin weniger häufig und weniger schwerwiegend zu sein als bei Anwendung von Cyclophosphamid gefolgt von Cisplatin.

In der First-line-Chemotherapie des metastasierenden Mammakarzinoms traten Neutropenie, Anämie, periphere Neuropathie, Arthralgie/Myalgie, Asthenie, Fieber und Diarrhoe 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.

Paclitaxel/Trastuzumab

Wenn Paclitaxel als 3-stündige Infusion in Kombination mit Trastuzumab zur First-line-Therapie des metastasierten Mammakarzinoms angewendet 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 %), Diarrhoe (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 Therapiezyklen mit der Paclitaxel/Trastuzumab-Kombination gegenüber der Paclitaxel-Monotherapie zurückzuführen sein. Schwere Nebenwirkungen wurden für Paclitaxel/Trastuzumab und Paclitaxel-Monotherapie ähnlich häufig berichtet.

Bei Anwendung von Doxorubicin in Kombination mit Paclitaxel bei metastasiertem Mammakarzinom wurde eine Anomalie der Herzkontraktion (≥ 20 % Verringerung der linksventrikulären Ejektions-Fraktion) bei 15 % der Patienten gegenüber 10 % beim Standard-FAC-Dosierungsschema beobachtet. Herzinsuffizienz wurde bei < 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 Herzinsuffizienz im Vergleich zur Paclitaxel-Monotherapie (NYHA-Klasse I/II: 10 % vs. 0 %, NYHA-Klasse 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 angemessene medizinische Behandlung an. Bei Patientinnen, die gleichzeitig eine Strahlentherapie erhalten hatten, wurde eine **Strahlenpneumonitis** berichtet.

AIDS-assoziiertes KS

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

Knochenmarksuppression war die häufigste dosislimitierende Toxizität. Neutropenie ist die wichtigste hämatologische Toxizität. Während des ersten Behandlungszyklus kam es bei 20 % der Patienten zu einer schweren Neutropenie (< 500 Zellen/mm³). Über den gesamten Behandlungszeitraum wurde bei 39 % der Patienten eine schwere Neutropenie beobachtet. Bei 41 % der Patienten dauerte die Neutropenie länger als 7 Tage und bei 8 % der Patienten länger als 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 im Zusammenhang mit Paclitaxel trat bei 14 % der Patienten und 1,3 % der Behandlungszyklen auf. Während der Paclitaxel-Anwendung kam es im 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/mm³). Nur bei 14 % der Patienten kam es im Verlauf der Behandlung

mindestens einmal zu einem Abfall der Blutplättchenzahl unter 75.000 Zellen/mm³. Von Blutungen im Zusammenhang mit Paclitaxel berichteten < 3 % der Patienten, 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 die Hälfte der Patienten erhielten Protease-Inhibitoren) 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.

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt kein bekanntes Antidot gegen eine Paclitaxel-Überdosierung. Die primär erwarteten Komplikationen bei einer Überdosierung sind Knochenmarkdepression, periphere Neuropathie und Mukositis. Im Fall einer Überdosierung sollte der Patient engmaschig überwacht werden. Die Behandlung soll sich gegen die primär erwarteten Toxizitäten richten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel (Taxane)
ATC-Code: L01CD01

Paclitaxel ist ein neuer antimikrotubulärer Wirkstoff, der die Zusammenlagerung der Mikrotubuli aus den Tubulin-Dimeren 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 Astren während der Mitose.

Ovarialkarzinom

In der First-line-Chemotherapie des Ovarialkarzinoms wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von Paclitaxel in zwei großen kontrollierten, randomisierten klinischen Studien untersucht (vs. Cyclophosphamid 750 mg/m²/Cisplatin 75 mg/m²). In der Intergroup-Studie (B-MS CA 139-209) erhielten über 650 Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom des

Stadiums II_{b-c}, III oder IV entweder bis zu 9 Behandlungszyklen mit Paclitaxel (175 mg/m² über 3 Stunden) gefolgt von Cisplatin (75 mg/m²) oder die Vergleichsmedikation.

In der zweiten großen klinischen 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 Vergleichsmedikation bei über 400 Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom Stadium III/IV und einem Resttumor > 1 cm nach vorausgegangener Laparotomie oder mit peripheren Metastasen bewertet. 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.

Mammakarzinom

Zur adjuvanten Behandlung des Mammakarzinoms wurden 3.121 Patientinnen mit nodal-positivem Mammakarzinom im Anschluss an vier Therapiezyklen mit Doxorubicin und Cyclophosphamid mit adjuvanter Paclitaxel-Therapie oder ohne weitere Chemotherapie behandelt (CALGB 9344, BMS CA139-223). 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 3.060 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 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 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 metastasierten Mammakarzinoms wurde in zwei randomisierten, kontrollierten, unverblindeten Zulassungsstudien der Phase III untersucht.

- In der ersten Studie (BMS CA139-278) 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 Therapiezyklen. In dieser randomisierten Studie waren 267 Patientinnen mit metastasiertem 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 Gesamtansprechrates waren 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 Zulassungsstudie wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Paclitaxel in Kombination mit Herceptin in einer geplanten Subgruppenanalyse der Studie HO648g (Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, die adjuvant mit Anthracyclinen vorbehandelt waren) bestimmt. 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 metastasiertem 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 Therapiezyklen 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 Ansprechrates (41 % vs. 17 %) und der Dauer des Ansprechens (10,5 vs. 4,5 Monate). Die bedeutsamste beobachtete Toxizität unter der Paclitaxel/Trastuzumab-Kombination war eine Herzfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.8).

Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

In der Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC wurde die Kombination von Paclitaxel 175 mg/m² KO gefolgt von Cisplatin 80 mg/m² KO in zwei 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 KO, die andere Studie verwendete Teniposid 100 mg/m² KO gefolgt von Cisplatin 80 mg/m² KO 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 Behandlungsregimes. Die klinische Ansprechrate war unter den Paclitaxel-haltigen Regimes signifikant besser. Die Ergebnisse zur Lebensqualität weisen auf einen Vorteil Paclitaxel-haltiger Regimes hinsichtlich Appetitlosigkeit hin. Darüber hinaus zeigen sie eine deutliche Unterlegenheit Paclitaxel-haltiger Regimes hinsichtlich peripherer Neuropathie ($p < 0,008$).

AIDS-assoziiertes Kaposi-Sarkom

Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Paclitaxel in der Behandlung des AIDS-assoziierten Kaposi-Sarkoms 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 auf die Behandlung. 63 von 107 Patienten wurden als resistent gegenüber liposomalen Anthracyclinen eingestuft. Diese Untergruppe galt als die Kerngruppe bezüglich der Wirksamkeit der Therapie. Die Gesamterfolgsquote (vollständiges oder teilweises Ansprechen) bei den gegenüber liposomalen Anthracyclinen resistenten Patienten lag nach 15 Behandlungszyklen bei 57 % (CI 44-70 %). In mehr als der Hälfte der Fälle wurde ein Ansprechen 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 zu der Ansprechrate bei Patienten, die vor der Behandlung mit Paclitaxel mindestens 2 Monate einen Proteasehemmer erhalten hatten (60,9 %). Die mediane Zeit bis zur Progression betrug in der Kerngruppe 468 Tage (95 %, CI 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 Verabreichung zeigt Paclitaxel eine biphasische Abnahme der Plasmakonzentration.

Die Pharmakokinetik von Paclitaxel wurde nach Verabreichung einer Dosis von 135 mg/m² und 175 mg/m² KO über 3 und 24 Stunden Infusionsdauer bestimmt.

Die durchschnittliche terminale Eliminationshalbwertszeit wird zwischen 3,0 und 52,7 Stunden geschätzt. Die 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 Gewebefindung. Bei steigenden Dosen und einer Infusionszeit von 3 Stunden kommt es zu einer nicht-linearen Pharmakokinetik. Bei Erhöhung der Dosis von 135 mg/m² KO auf 175 mg/m² KO erhöhen sich die Werte für C_{max} und AUC_{0-∞} um 75 und 81 %.

Nach der intravenösen Verabreichung einer Dosis von 100 mg/m² als 3-stündige Infusion an 19 Patienten mit KS, betrug die mittlere C_{max} 1.530 ng/ml (761-2.860 ng/ml) und die mittlere AUC 5.619 ng x h/ml (2.609-9.428 ng x h/ml). Die Clearance betrug 20,6 l/h/m² (11-38 l/h/m²) und das Verteilungsvolumen 291 l/m² (121-638 l/m²). Die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit betrug 23,7 Stunden (12-33 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 Serumalbumin zeigen, dass 89-98 % des Arzneistoffes gebunden sind. Cimetidin, Ranitidin, Dexamethason und 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 den Metabolismus 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 den Faeces als 6 α -Hydroxypaclitaxel, 3'-p-Hydroxypaclitaxel und 6 α -3'-p-Dihydroxypaclitaxel ausgeschieden. Die Bildung dieser hydroxylierten Metaboliten wird jeweils durch CYP2C8, CYP3A4 bzw. beide, CYP2C8 und CYP3A4, katalysiert. Die Auswirkung einer renalen oder hepatischen Dysfunktion auf die Verstoffwechslung 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 gleichzeitig Paclitaxel als Infusion über 3 Stunden (135 mg/m² KO) erhielt, waren im gleichen Bereich wie die von Patienten, die unter keiner Dialysebehandlung standen.

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.

Bei Anwendung von Paclitaxel Ribosepharm in Kombination mit anderen Therapien sind den Fachinformationen von Cisplatin, Doxorubicin bzw. Trastuzumab weitere Informationen über die Anwendung dieser Arzneimittel zu entnehmen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es liegen keine Untersuchungen zum karzinogenen Potenzial von Paclitaxel vor. Aufgrund seines pharmakodynamischen Wirkmechanismus zählt Paclitaxel zu den potenziell karzinogen und genotoxisch wirkenden Arzneistoffen. Im Rahmen von *in-vitro*- und *in-vivo*-Untersuchungen an Säugetierzellsystemen erwies sich Paclitaxel als mutagen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Macrogolglycerolricinoleat (Ph.Eur.), Ethanol, Citronensäure

6.2 Inkompatibilitäten

Macrogolglycerolricinoleat (Ph.Eur.) kann zu einer Freisetzung von Bis(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) aus Behältern, die mit Polyvinylchlorid (PVC) plastifiziert sind, führen. Die freigesetzte Menge steigt mit der Einwirkungsdauer und der Konzentration. Daher sollte die Herstellung, Aufbewahrung und die Verabreichung von verdünnten Paclitaxel Ribosepharm-Lösungen nur in Behältnissen bzw. mit medizinischen Geräten erfolgen, die kein PVC enthalten.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Haltbarkeit nach Zubereitung:

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 72 h bei 2°C - 8°C sowie 25°C nachgewiesen, siehe 6.6.

Bei Mehrfachentnahme liegt es in der Verantwortung des Anwenders, aseptische (keimfreie) Bedingungen einzuhalten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus Typ-1-Glas

1 Durchstechflasche mit 5 ml enthält 30 mg Paclitaxel

1 Durchstechflasche mit 16,7 ml enthält 100 mg Paclitaxel

1 Durchstechflasche mit 25 ml enthält 150 mg Paclitaxel

1 Durchstechflasche mit 50 ml enthält 300 mg Paclitaxel

Packungen mit jeweils 1, 5 bzw. 10 Durchstechflaschen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Handhabung

Wie bei allen antineoplastischen Mitteln soll die Handhabung von Paclitaxel Ribosepharm nur mit Vorsicht erfolgen. Verdünnungen sollten unter aseptischen Bedingungen nur von erfahrenen Personen und in besonders ausgewiesenen Räumen vorgenommen werden. Die Verwendung von Schutzhandschuhen wird empfohlen. Vorsichtsmaßnahmen, um einen Kontakt mit Haut und Schleimhaut zu verhindern, sollten ergriffen werden. Falls die Paclitaxel-haltige Lösung mit der Haut in Kontakt kommt, muss die Haut sofort und sorgfältig mit Wasser und Seife gesäubert werden. Bei Hautkontakt wurde Kribbeln, Brennen und Rötung berichtet. Falls die Paclitaxel-haltige Lösung mit Schleimhaut in Berührung kommt, muss eine sorgfältige Spülung mit Wasser erfolgen. Bei Inhalation wurde Dyspnoe, Brustschmerz, Brennen im Rachen und Brechreiz berichtet.

Bei Lagerung der ungeöffneten Flaschen im Kühlschrank kann sich ein Niederschlag bilden, der sich bei Raumtemperatur von selbst bzw. durch leichtes Schütteln löst. Die Qualität des Arzneimittels ist dadurch nicht beeinträchtigt. Wenn Schlieren bestehen bleiben oder ein unlöslicher Niederschlag festgestellt wird, soll die Durchstechflasche verworfen werden.

Herstellung der Infusionslösung

Vor der Infusion muss Paclitaxel Ribosepharm 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung unter aseptischen Bedingungen mit isotonischer Natriumchlorid-Lösung 0,9 %, Glukose-Lösung 5 % oder 1:1 Mischung aus Natriumchlorid-Lösung 0,9% und Glukose-Lösung 5% auf eine Endkonzentration von 0,3 - 1,2 mg Paclitaxel/ml fertige Infusionslösung verdünnt werden.

Die zubereitete Infusionslösung ist bei Lagerung im Kühlschrank (2°C - 8°C) sowie bei 25°C bis zu 72 Stunden haltbar. Für davon abweichende Aufbewahrungszeiten und -bedingungen ist der Anwender verantwortlich.

Bei der Zubereitung kann die Lösung Schlieren bilden, welche auf das Lösungsmittel im Konzentrat zurückzuführen sind; diese sind durch Filtrieren nicht zu beseitigen. Paclitaxel Ribosepharm-Infusionslösung sollte über einen Filter (In-line-Filter) mit einer Mikroporenmembran, dessen Porendurchmesser $\leq 0,22 \mu\text{m}$ ist, infundiert werden. Im Versuch mit einem entsprechenden Infusionssystem mit In-line-Filtern wurde kein relevanter Wirkstoffverlust festgestellt.

Selten wurden Ausfällungen während der Paclitaxel Ribosepharm-Infusion berichtet, üblicherweise gegen Ende einer 24-stündigen Infusion. Die Ursache für diese Ausfällungen ist unklar, man geht jedoch davon aus, dass sie mit einer Übersättigung der verdünnten Infusionslösung in Zusammenhang stehen. Um die Gefahr von Ausfällungen zu verringern, sollte Paclitaxel Ribosepharm so bald wie möglich nach Herstellung der verdünnten Infusionslösung verabreicht werden. Übermäßiges Schütteln sollte vermieden werden. Die Infusionssets sollten vor Gebrauch gründlich gespült werden. Während der Infusion sollte das Aussehen der Lösung regelmäßig inspiziert und die Infusion bei Auftreten von Niederschlag gestoppt werden.

Um Patienten in möglichst geringem Ausmaß DEHP (Bis[2-ethylhexyl]phthalat) auszusetzen, das aus PVC-Infusionsbeuteln, -sets oder anderen medizinischen Instrumenten herausgelöst werden kann, dürfen Paclitaxel Ribosepharm-Lösungen (Verdünnungen) nur in Behältnissen aus Glas oder Polyolefinen aufbewahrt werden, die kein PVC enthalten oder nicht (ganz oder teilweise) aus PVC bestehen. Die Verabreichung soll mittels Infusionssets mit Polyethylenauskleidung erfolgen. Filtervorrichtungen (z. B. Ivex-2), die einen kurzen Einlass- bzw. Auslass-Teil aus PVC haben, führten zu keiner deutlichen Freisetzung von DEHP.

Entsorgung

Nicht verwendetes Paclitaxel Ribosepharm und alle Gegenstände, die zur Herstellung und Verabreichung von Paclitaxel Ribosepharm verwendet werden bzw. mit Paclitaxel Ribosepharm in Kontakt kommen, müssen gemäß den nationalen/örtlichen Richtlinien für die Entsorgung von zytostatischen Substanzen vernichtet werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó 8, 8A e 8B - Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugal

Mitvertrieb:
Hikma Pharma GmbH
Lochhamer Str. 13
82152 Martinsried
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

59091.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 24. März 2005
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14. Mai 2013

10. STAND DER INFORMATION

09. 2020

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS

Verschreibungspflichtig