

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

BENDATAX 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 6 mg Paclitaxel.

1 Durchstechflasche mit 5 ml Konzentrat enthält 30 mg Paclitaxel

1 Durchstechflasche mit 16,7 ml Konzentrat enthält 100 mg Paclitaxel

1 Durchstechflasche mit 25 ml Konzentrat enthält 150 mg Paclitaxel

1 Durchstechflasche mit 50 ml Konzentrat enthält 300 mg Paclitaxel

Sonstige Bestandteile:

1 ml Konzentrat enthält 385 mg Ethanol 50% und 527 mg Macrogolglycerolricinoleat 35 (Ph.Eur.).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Klare, farblose bis hellgelbe, leicht viskose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ovarialkarzinom

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

Zur Second-line Chemotherapie des Ovarialkarzinoms ist Paclitaxel für die Behandlung von metastasierendem Ovarialkarzinom nach Versagen einer Standardtherapie mit Platin-haltigen Arzneimitteln indiziert.

Mammakarzinom

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

BENDATAX ist zur First-line Chemotherapie bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Mammakarzinom angezeigt entweder in Kombination mit einem Anthrazyklin bei Patientinnen, bei denen eine Anthrazyklin-Therapie in Betracht kommt, oder in Kombination mit Trastuzumab, bei Patientinnen, die den humanen, epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER-2) – ermittelt durch immunhistochemische Methoden – mit Grad 3+ überexprimieren und für die eine Anthrazyklin-haltige Therapie nicht in Betracht kommt (siehe 4.4 und 5.1).

Als Monotherapie ist BENDATAX für die Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms bei Patientinnen indiziert, bei denen eine Standardtherapie mit Anthra-

zyklen erfolglos war oder nicht angezeigt ist.

Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

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

AIDS assoziiertes Kaposi Sarkom

Paclitaxel 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,

Art und Dauer der Anwendung

Paclitaxel sollte nur unter Aufsicht eines qualifizierten Onkologen und in einer Einrichtung die auf die Anwendung von Zytostatika spezialisiert ist verabreicht werden (siehe Abschnitt 6.6).

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

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

* 8–20 mg bei KS-Patienten

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

Die Anweisungen zur Verdünnung des Konzentrats vor der Gabe sind in Abschnitt 6.6 aufgeführt.

BENDATAX Infusionslösung sollte über einen In-Line-Filter mit einer ≤ 0,22 µm Mikroporenmembran verabreicht werden (siehe Abschnitt 6.6).

First-line Chemotherapie des Ovarialkarzinoms

Obwohl auch andere Dosierungsschemata untersucht werden, wird eine Kombinationsbehandlung mit Paclitaxel und Cisplatin empfohlen. Abhängig von der Infusionsdauer werden zwei Paclitaxel-Dosierungen empfohlen:

Paclitaxel 175 mg/m², intravenös verabreicht über 3 Stunden, gefolgt von Cisplatin 75 mg/m², in Intervallen von 3 Wochen, oder Paclitaxel 135 mg/m² als Infusion über 24 Stunden, gefolgt von Cisplatin 75 mg/m², mit

3 Wochen Pause zwischen den Therapiekursen (siehe Abschnitt 5.1).

Second-line Chemotherapie des Ovarialkarzinoms

Die empfohlene Dosierung von Paclitaxel ist 175 mg/m², über 3 Stunden, mit 3 Wochen Pause zwischen den AC Therapiekursen gegeben.

Adjuvante Chemotherapie des Mammakarzinoms

Die empfohlene Dosierung von Paclitaxel ist 175 mg/m², verabreicht 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 mg/m²) sollte Paclitaxel 24 Stunden nach Doxorubicin angewendet werden. Die empfohlene Dosis für BENDATAX ist 220 mg/m², 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 175 mg/m², intravenös verabreicht über 3 Stunden, mit 3 Wochen Pause zwischen den Therapiekursen (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 Trastuzumab).

Second-Line Chemotherapie des Mammakarzinoms

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

Behandlung von fortgeschrittenem NSCLC

Die empfohlene Dosierung von Paclitaxel ist 175 mg/m², verabreicht als Infusion über 3 Stunden, gefolgt von Cisplatin 80 mg/m², mit 3 Wochen Pause zwischen den Therapiekursen.

Behandlung von AIDS assoziiertem KS

Die empfohlene Paclitaxel-Dosis beträgt 100 mg/m², verabreicht als eine dreistündige intravenöse Infusion in zweiwöchigem Abstand.

Die Folgedosierungen von Paclitaxel sind auf die individuelle Verträglichkeit abzustimmen.

Paclitaxel darf erst wieder verabreicht werden, wenn die Neutrophilenzahl ≥ 1.500/mm³ (≥ 1.000/mm³ bei KS-Patienten) und die Blutplättchenzahl ≥ 100.000/mm³ (≥ 75.000/mm³ bei KS-Patienten) beträgt. Bei Patienten, bei denen eine schwere Neutropenie (Zahl der Neutrophilen < 500/mm³ für eine Woche oder länger) oder eine schwere periphere Neuropathie auftritt, muss bei nachfolgenden Behandlungskursen eine Dosisreduktion um 20 % erfolgen (25 % bei KS-Patienten) (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Die unzureichende Datenlage erlaubt keine Empfehlung für eine Dosisanpassung bei

BENDATAX 6 mg/ml



Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung dürfen nicht mit Paclitaxel behandelt werden.

Pädiatrische Anwendung:

Paclitaxel darf bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren aufgrund fehlender Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit nicht angewendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegenüber Paclitaxel oder einem der sonstigen Bestandteile, (siehe Abschnitt 4.4).
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Patienten mit einem Ausgangswert der Neutrophilenzahl $< 1,5 \times 10^9/l$ ($< 1 \times 10^9/l$ bei KS-Patienten)
- KS-Patienten mit gleichzeitig auftretenden schwerwiegenden, unkontrollierten Infektionen

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Paclitaxel darf nur unter der Aufsicht eines in der Zytostatikatherapie erfahrenen Arztes angewendet werden. Da es zu signifikanten Überempfindlichkeitsreaktionen kommen kann, soll eine Ausrüstung für die Notfallbehandlung vorhanden sein.

Patienten müssen mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H_2 -Antagonisten vorbehandelt sein (siehe Abschnitt 4.2).

Paclitaxel soll, wenn in Kombination eingesetzt, vor Cisplatin verabreicht 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 wahrscheinlich histaminabhängig. Im Falle von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen ist die Paclitaxel-Infusion sofort zu beenden, eine symptomatische Behandlung sollte eingeleitet werden und der Patient darf nicht wieder mit dem Arzneimittel behandelt werden.

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

Patienten mit Leberfunktionsstörung können ein erhöhtes Toxizitätsrisiko aufweisen, vor allem einer Myelosuppression Grad III – IV. Es gibt keine Hinweise darauf, 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 müssen

engmaschig bezüglich der Entwicklung einer schweren Myelosuppression überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2). Die unzureichende Datenlage erlaubt keine Empfehlung für eine Dosisanpassung bei leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 5.2).

Es liegen keine Daten für Patienten mit einer Basis-Cholestase vor. Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung dürfen nicht mit Paclitaxel behandelt werden.

Schwere Herzüberleitungsstörungen

wurden unter Paclitaxel als Monotherapie selten berichtet. Wenn Patienten während der Paclitaxel-Anwendung 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 einer Paclitaxel-Anwendung 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 Mammakarzinom beobachtet.

In der klinischen Studie zum AIDS-KS wurde ein Einzelfall einer Herzinsuffizienz beobachtet, der mit der Behandlung mit Paclitaxel zusammenhing.

Wenn Paclitaxel in Kombination mit Doxorubicin oder Trastuzumab zur Initialtherapie des metastasierenden Mammakarzinoms angewendet wird, sollte die Herzfunktion sorgfältig überwacht werden. Wenn Patienten für die Behandlung mit Paclitaxel in diesen Kombinationen geeignet sind, sollte zu Beginn der Therapie eine kardiologische Untersuchung einschließlich Anamnese, körperlicher Untersuchung, EKG, Ultraschall-Kardiogramm und/oder MUGA Scan durchgeführt werden. Die Herzfunktion sollte während der Behandlung weiter überwacht werden (z. B. alle drei Monate). Die sorgfältige Überwachung kann dazu beitragen, Patienten zu identifizieren, die Herzfunktionsstörungen entwickeln. 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 sind den Fachinformationen für Trastuzumab oder Doxorubicin zu entnehmen.

Obwohl **periphere Neuropathien** häufig vorkommen, ist die Entwicklung schwerer 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 die Anwendung Paclitaxel als Infusion über 3 Stunden in Kombination mit 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 beobachtet wurden.

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

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 Diarrhoe, 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, muss die Paclitaxel-Dosis um 25 % reduziert werden.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 50 Vol.-% Ethanol (Alkohol), d.h. bis zu 20 g / Dosis. Dies ist bei der Behandlung von Alkoholikern, Schwangeren, stillenden Frauen, Kindern oder Hoch-Risiko Patienten, wie Patienten mit Lebererkrankungen oder Epilepsie, zu berücksichtigen.

Das Arzneimittel enthält zudem Macroglycerolricinoleat 35 (Ph.Eur.) (Rizinusöl), welches schwere allergische Reaktionen hervorrufen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Für die *First-line* Chemotherapie des Ovarialkarzinoms wird empfohlen, Paclitaxel vor Cisplatin zu geben. 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 mit gynäkologischen Tumoren, die mit Paclitaxel und Cisplatin behandelt werden, können ein höheres Risiko für ein Nierenversagen haben verglichen mit einer alleinigen Cisplatin-Behandlung.

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

Der Metabolismus von Paclitaxel wird teilweise über die Cytochrom P450-Isoenzyme CYP2C8 und 3A4 katalysiert (siehe Abschnitt 5.2). Klinische Studien haben gezeigt, dass der Metabolismus von Paclitaxel über CYP2C8 zu 6 α -Hydroxypaclitaxel den vorherrschenden Abbauweg beim Menschen darstellt. Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol, einem bekannten starken Inhibitor von CYP3A4, hemmt die Elimination von Paclitaxel beim Patienten nicht; folglich können beide Arzneimittel ohne Dosisanpassung gleichzeitig verabreicht werden. Weitere Daten zum Interaktionspotenzial zwischen Paclitaxel und anderen CYP3A4-Substraten/ Inhibitoren sind begrenzt. Deshalb sollte die gleichzeitige Anwendung von Paclitaxel und Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie CYP3A4 oder CYP2C8 inhibieren (z. B. Erythromycin, Fluoxetin, Gemfibrozil) oder induzieren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Efavirenz, Nevirapin), mit Vorsicht erfolgen.

Die Paclitaxel Clearance wird nicht durch Cimetidin-Prämedikation beeinflusst.

Studien mit KS-Patienten, die begleitend eine Mehrfachmedikation erhielten, deuten darauf hin, 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 Begleittherapie erhalten, vorsichtig angewendet werden.

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

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Erfahrungen über die Anwendung von Paclitaxel bei Schwangeren liegen nicht vor. Insbesondere zeigte es sich bei Kaninchen als embryotoxisch und fetotoxisch und führte bei Ratten zu einer reduzierten Fertilität. Wie andere zytotoxische Arzneimittel kann Paclitaxel zu Schäden des Fötus führen und ist daher in der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Frauen im gebärfähigen Alter sind darauf hinzuweisen, dass sie während der Behandlung mit Paclitaxel eine Schwangerschaft vermeiden müssen, und dass sie sofort den behandelnden Arzt informieren müssen, falls dennoch eine Schwangerschaft eintritt. Weibliche und männliche Patienten und/ oder Ihre Partner im gebärfähigen bzw. zeugungsfähigen Alter müssen für mind. 6 Monate nach der Behandlung eine wirksame Methoden zur Schwangerschaftsverhütung anwenden. Männliche Patienten sollten sich vor der Behandlung mit Paclitaxel aufgrund des Risikos einer Unfruchtbarkeit bzgl. eine Kryokonservierung der Spermien informieren.

Paclitaxel ist bei Stillenden kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Es ist nicht bekannt, ob Paclitaxel in die Muttermilch ausgeschieden wird. Während der Dauer der Behandlung mit Paclitaxel muss daher das Stillen unterbrochen werden.

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

Es wurde nicht gezeigt, dass Paclitaxel die Fähigkeiten zum Bedienen von Maschinen oder die Verkehrstüchtigkeit beeinträchtigen kann.

Es ist jedoch zu beachten, dass das medizinische Produkt Alkohol enthält (siehe 4.4 und 6.1). Die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen kann durch den Alkoholgehalt dieses Arzneimittels beeinträchtigt sein.

4.8 Nebenwirkungen

Wenn nicht anders angegeben, bezieht sich die folgende Diskussion auf die zusammengefassten 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 Abschnitts präsentiert.

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 Toxizitäten 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 der Paclitaxel-Therapie.

Die häufigste schwerwiegende Nebenwirkung war **Knochenmarksuppression**. Schwere Neutropenie (< 500 Zellen/mm³) ohne fieberige Episoden trat bei 28 % der Patienten auf. Nur 1 % der Patienten hatte ≥ 7 Tage eine schwere Neutropenie. Eine Thrombozytopenie wurde bei 11 % der Patienten berichtet. 3 % der Patienten hatten mindestens einmal während der Studie eine Blutplättchenzahl (Nadir) < 50.000/mm³. Anämie wurde bei 64 % der Patienten beobachtet, war aber nur bei 6 % schwer (Hb < 5 mmol/l). Die Inzidenz und die Schwere der Anämie ist abhängig vom Hämoglobin-Ausgangswert.

Neurotoxizität, hauptsächlich **periphere Neuropathie**, schien häufiger und in schwererer Form aufzutreten bei 175 mg/m² als 3 Stunden-Infusion (85 % Neurotoxizität, 15 % schwer), als bei 135 mg/m² als

24 Stunden-Infusion (25 % periphere Neuropathie, 3 % schwer) wenn Paclitaxel in Kombination mit Cisplatin verabreicht 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 Behandlungskurses auftreten und kann sich mit zunehmender Paclitaxel-Exposition 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. Eine bereits vorbestehende Neuropathie, als Folge früherer Therapien, stellt keine Kontraindikation für Paclitaxel dar.

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

Reaktionen an der Injektionsstelle während der intravenösen Anwendung können zu lokalisiertem Ödem, Schmerzen, Erythem und Verhärtung führen; gelegentlich kann Extravasation zu einer Cellulitis führen. Eine Hautverschorfung und/oder Hautabschälung 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 (ein so genannter „Recall“) infundiert wird, wurde selten berichtet. Eine spezifische Behandlung solcher Reaktionen, die durch extravasale Gabe auftreten, ist zur Zeit nicht bekannt.

In der folgenden Übersicht sind unerwünschte Ereignisse ungeachtet der Schweregrade aufgeführt, die im Zusammenhang mit einer Paclitaxel-Monotherapie (verabreicht als Infusion über 3 Stunden, im metastasierten Stadium, 812 Patienten in klinischen Studien) standen oder die im Rahmen der Überwachung nach Markteinführung* berichtet wurden.

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 werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle unten und auf Seite 4

Mammakarzinom-Patientinnen, die Paclitaxel zur adjuvanten Chemotherapie im An-

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

BENDATAX 6 mg/ml



Fortsetzung Tabelle

Herzerkrankungen:	Häufig: Bradykardie Gelegentlich: Kardiomyopathie, asymptotische ventrikuläre Tachykardie, Tachykardie mit Bigeminie, AV-Block und Synkope, Myokardinfarkt Sehr selten*: Vorhofflimmern, supraventrikuläre Tachykardie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:	Sehr häufig: Myelosuppression, Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Blutungen Selten*: Febrile Neutropenie Sehr selten*: akute myeloische Leukämie, myelodysplastisches Syndrom
Erkrankungen des Nervensystems:	Sehr häufig: Neurotoxizität (hauptsächlich periphere Neuropathie) Selten*: motorische Neuropathie (mit daraus resultierender, wenig ausgeprägter Schwäche in den distalen Extremitäten) Sehr selten*: autonome Neuropathie (mit der Folge eines paralytischen Ileus und orthostatischer Hypotonie), Grandmal-Anfälle, Konvulsionen, Enzephalopathie, Schwindel, Kopfschmerzen, Ataxie
Augenerkrankungen:	Sehr selten*: Störungen am Sehnerv und/oder Sehstörungen (Flimmerskotomata), vor allem bei Patienten, die höhere als die empfohlenen Dosierungen erhielten
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:	Sehr selten*: Ototoxizität, Hörverlust, Tinnitus, Vertigo
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums:	Selten*: Dyspnoe, pleurale Ergüsse, interstitielle Pneumonie, Lungenfibrose, Lungenembolie, Ateminsuffizienz Sehr selten*: Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:	Sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Mucositis Selten*: Ileus, Darmperforation, ischämische Kolitis, Pankreatitis Sehr selten*: Thrombose im Mesenterium, pseudomembranöse Kolitis, Oesophagitis, Obstipation, Ascites, neutropenische Kolitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:	Sehr häufig: Alopezie Häufig: vorübergehende und wenig ausgeprägte Veränderungen an Nägeln und Haut Selten*: Pruritus, Rash, Erythem Sehr selten*: Stevens-Johnson-Syndrom, epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, Urtikaria, Onycholyse (Patienten sollten während der Behandlung Sonnenschutz an Händen und Füßen tragen)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:	Sehr häufig: Arthralgie, Myalgie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:	Sehr selten*: Anorexie
Infektionen und parasitäre Erkrankungen:	Sehr häufig: Infektionen (vor allem Infektionen der Harnwege und des oberen Respirationstraktes), Fälle mit letalem Ausgang wurden berichtet Gelegentlich: septischer Schock Selten*: Pneumonie, Peritonitis, Sepsis
Gefäßerkrankungen:	Sehr häufig: Hypotonie Gelegentlich: Hypertonie, Thrombose, Thrombophlebitis Sehr selten*: Schock
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Anwendungsort:	Häufig: Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich lokalisiertem Ödem, Schmerzen, Erythem, Induration, gelegentlich kann Extravasation zu einer Cellulitis, Hautfibrose und Hautnekrose führen) Selten*: Asthenie, Pyrexie, Dehydratation, Ödeme, Unwohlsein
Erkrankungen des Immunsystems:	Sehr häufig: leichte Überempfindlichkeitsreaktionen (hauptsächlich Flush und Hautausschlag) Gelegentlich: schwerwiegende, behandlungsbedürftige Überempfindlichkeitsreaktion (z. B. Hypotonie, Angioödem, Atemnot, generalisierte Urtikaria, Schüttelfrost, Rückenschmerzen, Schmerzen in der Brust, Tachykardie, Bauchschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten, Schwitzen und Hypertonie) Selten*: anaphylaktische Reaktionen Sehr selten*: anaphylaktischer Schock
Leber- und Gallenerkrankungen:	Sehr selten*: hepatische Nekrose, hepatische Enzephalopathie (Fälle mit letalem Ausgang wurden für beide berichtet)
Psychiatrische Erkrankungen:	Sehr selten*: Verwirrung

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

Kombinationsbehandlung

Die folgenden Angaben beziehen sich auf zwei große klinische Studien zur *First-line* Chemotherapie des Ovarialkarzinoms (Paclitaxel + Cisplatin: mehr als 1050 Patientinnen); auf zwei Phase III Studien zur *First-line* Therapie des metastasierenden Mammakarzinoms: in der einen wurde die Kombination mit Doxorubicin (Paclitaxel + Doxorubicin: 267 Patienten), in der anderen die Kombination mit Trastuzumab (eine geplante Subgruppenanalyse Paclitaxel + Trastuzumab: 188 Patientinnen) untersucht und auf zwei Phase III Studien zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC (Paclitaxel + Cisplatin: mehr als 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 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 Diarrhöe nach Paclitaxel-Therapie (220 mg/m² als 3-stündige Infusion 24 Stunden nach Doxorubicin 50 mg/m²) häufiger und schwerwiegender auf als nach Standard FAC-Therapie (5-FU 500 mg/m², Doxorubicin 50 mg/m², Cyclophosphamid 500 mg/m²). Übelkeit und Erbrechen schienen mit dem Paclitaxel (220 mg/m²)/Doxorubicin (50 mg/m²)-Dosierungsschema weniger häufig und mit geringerem Schweregrad als mit dem Standard FAC-Schema aufzutreten. Der Einsatz von Kortikosteroiden kann zur geringeren Häufigkeit und Schwere von Übelkeit und Erbrechen in der Paclitaxel/Doxorubicin-Gruppe beigetragen haben.

Wenn Paclitaxel als dreistündige Infusion in Kombination mit Trastuzumab zur *First-line* Therapie an Patienten mit metastasierendem Mammakarzinom 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 %), 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 %), 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.

Bei Anwendung von Doxorubicin in Kombination mit Paclitaxel bei metastasierendem Mammakarzinom wurde eine **Minderung der Herzkontraktion** (≥ 20 % Verringerung der linksventrikulären Ejektionsfraktion) bei 15 % der Patienten gegenüber 10 % beim Standard FAC-Dosierungsschema beobachtet. **Kongestive 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 Anthrazyklinen behandelt wurden, angewandt wurde, erhöhte sich die Häufigkeit und Schwere einer **kardialen Dysfunktion** im Vergleich zu Patienten, die mit einer Paclitaxel-Monotherapie behandelt wurden (NYHA Class I/II 10 % vs. 0 %; NYHA Class III/IV 2 % vs. 1 %) und stand selten mit Todesfällen in Zusammenhang (siehe Fachinformation von Trastuzumab). Außer in diesen seltenen Fällen sprachen alle Patienten auf eine geeignete medizinische Behandlung an.

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

AIDS assoziiertes Kaposi Sarkom

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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Knochenmarkssuppression 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 30–35 Tage an. Bei allen nachbeobachteten Patienten klang die Neutropenie innerhalb von 35 Tagen ab. Die Inzidenz einer mindestens 7 Tage dauernden Grad-4-Neutropenie betrug 22 %.

Neutropenisches Fieber in Zusammenhang mit Paclitaxel trat bei 14 % der Patienten und 1,3 % der Behandlungszyklen auf. Während der Paclitaxel-Anwendung kam es in Zusammenhang mit dem Arzneimittel zu

3 septischen Zwischenfällen (2,8 %) mit tödlichem Ausgang.

Thrombozytopenie wurde bei 50 % der Patienten beobachtet, bei 9 % in schwerer Form (< 50.000 Zellen/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 in Zusammenhang mit Paclitaxel wurde bei < 3 % der Patienten berichtet, die hämorrhagischen Zwischenfälle traten jedoch lokalisiert auf.

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

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

Macrogolglycerolricinoleat-35 (Ph.Eur.) kann schwere allergische Reaktionen hervorrufen.

4.9 Überdosierung

Es gibt kein bekanntes Antidot gegen eine Paclitaxel-Überdosierung.

Im Falle einer Überdosierung muss der Patient engmaschig kontrolliert werden.

Die Behandlung sollte sich an die primär erwarteten Toxizitäten richten, wie Knochenmarksdepression, periphere Neurotoxizität und Mukositis.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Pflanzliche Alkaloide und andere natürliche Mittel (Taxane)

ATC-Code: L01C D01

Paclitaxel ist ein antimikrotubulärer Wirkstoff, der die Zusammenlagerung der Mikrotubuli aus den Tubulinindimeren 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 Studien untersucht (vs. Cyclophosphamid 750 mg/m²/Cisplatin 75 mg/m²). In der Intergroup-Studie (BMS CA 139–209) erhielten über 650 Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom des Stadiums II_b–IV entweder bis zu 9 Behandlungskurse mit Paclitaxel (175 mg/m² über 3 Stunden) gefolgt von

Cisplatin (75 mg/m²) oder die Vergleichsmedikation. In der zweiten großen Studie (GOG-111/BMS CA 139–022) wurden maximal 6 Behandlungskurse entweder mit Paclitaxel (135 mg/m² über 24 Stunden) gefolgt von Cisplatin (75 mg/m²) oder mit Vergleichsmedikation bei über 400 Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom Stadium III/IV und einem Resttumor > 1 cm nach vorausgegangener Laparotomie oder mit Fernmetastasen 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 RAlchemiaonse-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 3121 Patientinnen mit nodal-positivem Mammakarzinom im Anschluss an vier Therapiekreise 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 Sterbe-Risiko ($p = 0,0044$) bezogen auf 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 Hormonrezeptor-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 3060 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 Nachbeobachtungs-

zeit von 64 Monaten hatten die mit Paclitaxel behandelten Patientinnen ein signifikant um 17 % verringertes Risiko für ein Rezidiv der Erkrankung ($p = 0,006$) als Patientinnen, die nur nach dem AC-Schema behandelt wurden. Die Paclitaxel-Behandlung war mit einem um 7 % verringerten Sterbe-Risiko verbunden (95 % 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 Hormonrezeptor-positiven Tumoren 23 % (95 % CI: 0,6–0,92), in der Subgruppe mit Patientinnen mit Tumoren mit negativen Hormonrezeptor-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 pivotalen, randomisierten, kontrollierten, unverblindeten Phase III Studien 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 Therapiekurse. In dieser randomisierten Studie waren 267 Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom eingeschlossen, die entweder keine vorherige Chemotherapie oder nur eine Anthrazyklin-freie adjuvante Chemotherapie erhalten hatten. Die Ergebnisse zeigten einen signifikanten Unterschied in der Zeit bis zur Progression zwischen nach dem AT-Schema und nach dem FAC-Schema behandelten Patientinnen (8,2 gegenüber 6,2 Monate; $p = 0,029$). Die mediane Überlebenszeit zeigte einen Vorteil von Paclitaxel/Doxorubicin im Vergleich zu FAC (23,0 gegenüber 18,3 Monate; $p = 0,004$). Im AT-Arm erhielten 44 % der Patientinnen Second-line Chemotherapie, im FAC-Arm 48 %, davon enthielten 7 % (AT-Arm) bzw. 50 % (FAC-Arm) auch Taxane. Die Gesamtansprechrate war auch signifikant höher im AT-Arm als im FAC-Arm (68 % gegenüber 55 %). Komplettes Ansprechen wurde bei 19 % der Patientinnen im Paclitaxel/Doxorubicin-Arm gegenüber 8 % der Patientinnen im FAC-Arm beobachtet. Alle Ergebnisse zur Wirksamkeit wurden durch eine verblindete unabhängige Überprüfung bestätigt.
- In der zweiten pivotalen Studie wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Paclitaxel in Kombination mit Herceptin in einer geplanten Subgruppenanalyse der Studie H0648 g (Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom, die adjuvant mit Anthrazyklinen vorbehandelt waren) bestimmt. Die Wirksamkeit von Herceptin in Kombination mit Paclitaxel bei Patientinnen, die nicht mit Anthrazyklinen adjuvant vorbehandelt worden waren, ist nicht nachgewiesen. Die Kombination von Trastuzumab (4 mg/kg Loading-Dose, danach 2 mg/kg wöchentlich) und Paclitaxel (175 mg/m², 3-stündige Infusion alle 3 Wochen) wurde

bei 188 Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom, die HER-2 überexprimierten (2+ oder 3+; immunhistochemisch gemessen) und mit Anthrazyklinen vorbehandelt waren, verglichen mit einer Paclitaxel-Monotherapie (175 mg/m², 3-stündige Infusion alle 3 Wochen). Paclitaxel wurde alle 3 Wochen über mindestens 6 Therapiekurse angewendet, Trastuzumab wöchentlich bis zur Progression der Erkrankung. Die Studie zeigte einen signifikanten Nutzen der Paclitaxel/Trastuzumab-Kombination im Vergleich zur Paclitaxel-Monotherapie bezüglich der progressionsfreien Zeit (6,9 vs. 3,0 Monate), der Ansprechrate (41 % vs. 17 %) und der Dauer des Ansprechens (10,5 vs. 4,5 Monate). Die bedeutsamste unter der Paclitaxel/Trastuzumab-Kombination beobachtete Toxizität war eine Herzfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.8).

Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

In der Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC wurde die Kombination von Paclitaxel 175 mg/m² gefolgt von Cisplatin 80 mg/m² in 2 Phase-III-Studien untersucht (367 Patienten erhielten Paclitaxel-haltige Regime). Beide Studien waren randomisiert, eine Studie verglich mit einer Behandlung mit Cisplatin 100 mg/m², die andere Studie verwendete Teniposid 100 mg/m² gefolgt von Cisplatin 80 mg/m² als Vergleich (367 Patienten erhielten die Vergleichsmedikation). Die Ergebnisse der beiden Studien waren ähnlich. Bezüglich des primären Endpunktes Mortalität bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Paclitaxel-haltigem Regime und der Vergleichsmedikation (mittlere Überlebenszeit 8,1 und 9,5 Monate unter Paclitaxel-haltigem Regime, 8,6 und 9,9 Monate unter Vergleichsmedikation). Bezüglich der progressionsfreien Überlebenszeit bestand ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsregimen. Die klinische Ansprechrate war unter den Paclitaxel-haltigen Regimen signifikant besser. Die Ergebnisse zur Lebensqualität weisen auf einen Vorteil Paclitaxel-haltiger Regime hinsichtlich Appetitlosigkeit und liefern einen klaren Beweis für die Unterlegenheit Paclitaxel-haltiger Regime 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. 63 von 107 Probanden wurden als resistent gegenüber liposomalen Anthrazyklinen eingestuft. Diese Untergruppe galt als die Kerngruppe bezüglich der Wirksamkeit der Therapie. Die Gesamt-Erfolgsquote (vollständiges oder teilweises Ansprechen) bei den gegenüber liposomalen Anthrazyklinen resistenten Patienten lag nach 15 Behandlungszyklen bei 57 % (CI 44–70 %). In über 50 % wurde ein Ansprechen nach den ersten drei Behandlungszyklen beobachtet. In der Gruppe der gegenüber liposomalen Anthrazyklinen

resistenten Patienten war die Ansprechrate bei Patienten, die nie einen Proteasehemmer erhalten hatten (55,6 %) vergleichbar derer, 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 Anwendung zeigt Paclitaxel eine biphasische Abnahme der Plasmakonzentration.

Die Pharmakokinetik von Paclitaxel wurde nach Anwendung einer Dosis von 135 mg/m² und 175 mg/m² über 3 und 24 Stunden Infusionsdauer bestimmt und die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit lag zwischen 3,0 und 52,7 Stunden. Die mittlere, nicht Kompartiment-bezogene Gesamtkörper-Clearance, lag 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 Gewebefixierung. Bei einer Infusionszeit von 3 Stunden resultiert eine Steigerung der Dosis in einer nichtlinearen Pharmakokinetik. Bei Erhöhung der Dosis um 30 % von 135 mg/m² auf 175 mg/m² erhöhen sich die Werte für C_{max} und AUC_{0-x} um 75 bzw. 81 %.

Nach der intravenösen Anwendung einer Dosis von 100 mg/m² als 3-stündige Infusion an 19 Patienten mit KS, betrug die mittlere C_{max} 1.530 ng/ml (761 bis 2.860 ng/ml) und die mittlere AUC 5.619 ng · h/ml (2.609 bis 9.428 ng · h/ml).

Die Clearance betrug 20,6 l/h/m² (11 bis 38 l/h/m²) und das Verteilungsvolumen 291 l/m² (121 bis 638 l/m²). Die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit betrug 23,7 Stunden (12 bis 33 Stunden).

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

In-vitro-Studien zur Bindung von Paclitaxel an menschliches 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 nichtrenale Ausscheidung. Stoffwechsel 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 Anwendung von radioaktiv markiertem Paclitaxel wurden im Durchschnitt jeweils 26 %, 2 % und 6 % der Radioaktivität über die Faeces als 6 α -Hy-

droxypaclitaxel, 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 Verstoffwechselung 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 Paclitaxel als Infusion über 3 Stunden (135 mg/m²) 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 Anwendung beider Arzneimittel lag.

Bei Anwendung von Paclitaxel 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

Untersuchungen zum karzinogenen Potenzial von Paclitaxel liegen nicht vor. Jedoch zählt Paclitaxel aufgrund seines pharmakodynamischen Wirkmechanismus zu den potenziell karzinogenen und genotoxischen Wirkstoffen. Paclitaxel erwies sich im Rahmen von *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen an Säugetierzellsystemen als mutagen. Bei Kaninchen hatte Paclitaxel einen embryotoxischen sowie fetotoxischen Effekt und bei Ratten ist die Fertilität reduziert.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Citronensäure
Macrogolglycerolricinoleat 35 (Ph.Eur.)
Ethanol 50%

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf mit keinem anderen außer mit den in Abschnitt 6.6 genannten Arzneimitteln gemischt werden. Macrogolglycerolricinoleat kann zu einer Freisetzung von Bis(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) aus Behältern, die mit Polyvinylchlorid (PVC) plastifiziert sind, führen. Der Kontakt zwischen BENDATAX und Behältnissen bzw. Geräten die PVC enthalten und zur Herstellung der Lösung gedacht sind sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 6.6).

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Durchstechflaschen nach Anbruch, vor Verdünnung

Entsprechend der chemisch-physikalischen Stabilität des Konzentrats kann das Arzneimittel nach dem erstmaligen Öffnen bis maximal 28 Tage bei 25 °C aufbewahrt werden. Andere Lagerzeiten und -bedingungen

nach Anbruch liegen in der Verantwortung des Anwenders.

Nach Verdünnung

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Infusionslösung wurde bei 5 °C und bei 25 °C für einen Zeitraum von 7 Tagen bei Verdünnung mit 5%iger Glucoselösung und 5%iger Glucose in Ringer Lösung zur Injektion nachgewiesen, sowie über 14 Tage bei Verdünnung mit 0,9%iger Natriumchloridlösung zur Injektion. Unter mikrobiologischen Gesichtspunkten sollte die gebrauchsfertige Lösung sofort verwendet werden. Wenn sie nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerzeiten und -bedingungen bis zur Verwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2–8 °C liegen, wenn die Verdünnung unter kontrollierten und sterilen Bedingungen stattgefunden hat.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Einfrieren wirkt sich nicht auf die Zubereitung aus. Kühlung kann zur Ausfällung führen welche sich jedoch bei Raumtemperatur durch leichtes oder bereits ohne Schütteln wieder auflöst. Bleibt die Lösung trübe oder bildet sich ein nicht löslicher Niederschlag, sollte die Durchstechflasche verworfen werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Glas-Durchstechflasche (Type I Ph.Eur.) mit Bromobutyl-Gummistopfen und Metallkappe (Aluminium) mit Polypropylenscheibe.

Packungsgrößen

1 Durchstechflasche (30 mg Paclitaxel)	N 1	mit	5 ml
1 Durchstechflasche (100 mg Paclitaxel)	N 1	mit	16,7 ml
1 Durchstechflasche (150 mg Paclitaxel)	N 1	mit	25 ml
1 Durchstechflasche (300 mg Paclitaxel)	N 1	mit	50 ml

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung < und sonstige Hinweise zur Handhabung >

Handhabung

Wie bei allen antineoplastischen Mitteln muss die Handhabung von BENDATAX mit besonderer Vorsicht erfolgen. Verdünnungen sind unter aseptischen Bedingungen nur von erfahrenen Personen und in besonders ausgewiesenen Räumen vorzunehmen. Es sind Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen, um einen Kontakt mit Haut und Schleimhaut zu verhindern. Bei Hautkontakt wurde Kribbeln, Brennen und Rötung beobachtet. Bei Inhalation wurde über Dyspnoe, Brustschmerz, Brennen im Rachen und Brechreiz berichtet.

Vorsichtsmaßnahmen bei Herstellung von BENDATAX Infusionslösung

1. Um Patienten in möglichst geringem Ausmaß DEHP auszusetzen, das aus PVC-Infusionsbeuteln, -sets oder anderen medizinischen Instrumenten herausgelöst werden kann, dürfen verdünnte Lösungen von Paclitaxel nur in Flaschen

(Glas, Polypropylen) oder in Plastikbehältnissen (Polypropylen, Polyolefin) aufbewahrt werden, die kein PVC enthalten oder aus PVC bestehen. Die Anwendung soll mittels Infusionssets mit Polyethylenauskleidung erfolgen. Filtervorrichtungen (z.B. Ilex-2®), die einen kurzen Einlass- bzw. Auslass-Teil aus PVC haben, führten zu keiner deutlichen Freisetzung von DEHP.

- Es sollten ein Schutzraum und Schutzhandschuhe verwendet und ein Schutzhittel getragen werden. Wenn kein Schutzraum vorhanden ist, sind Mundschutz und Schutzbrille zu tragen.
- Geöffnete Packungen wie Injektionsflaschen und Infusionsbeutel sowie benutzte Kanülen, Spritzen, Katheter, Röhrchen und Reste von Zytostatika müssen als Sondermüll angesehen werden und unterliegen lokalen Richtlinien zur Handhabung von GEFÄHRSTOFFEN.
- Im Falle eines Verschüttens sind untenstehende Anweisungen zu befolgen:
 - es ist Schutzkleidung zu tragen
 - zerbrochenes Glas muss in einem ABFALLBEHÄLTER FÜR GEFÄHRSTOFFE gesammelt werden
 - kontaminierte Oberflächen müssen mit reichlich kaltem Wasser gründlich gereinigt werden
 - die gereinigten Oberflächen müssen anschließend gründlich abgetrocknet werden und das hierzu verwendete Material muss als GEFÄHRSTOFFABFALL entsorgt werden.
- Sollte BENDATAX mit der Haut in Kontakt kommen, sofort mit viel fließendem Wasser und anschließend mit Wasser und Seife abwaschen. Im Falle eines Kontaktes mit den Schleimhäuten sofort gründlich mit Wasser abwaschen. Wenn Sie irgendwelche Beschwerden haben, suchen Sie einen Arzt auf.
- Sollte BENDATAX mit den Augen in Kontakt kommen, spülen Sie diese mit reichlich Wasser. Suchen Sie umgehend einen Augenarzt auf.

Herstellung der Infusionslösung

Sogenannte „geschlossene Systeme“, z.B. ein Chemo-Pin oder ähnliche Instrumente sollen zur Entnahme der Dosis aus der Durchstechflasche nicht verwendet werden, da der Gummistopfen beschädigt und die Sterilität somit nicht mehr gewährleistet sein kann.

Herstellung, Lagerung und Anwendung müssen mit nicht PVC-haltigen Materialien durchgeführt werden (siehe Abschnitt 6.2).

Vor der Infusion muss BENDATAX unter aseptischen Bedingungen gelöst werden. Die folgenden Infusionslösungen können zur Lösung verwendet werden: Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) Infusionslösung und/oder Cellulose 50 mg/ml (5%) Infusionslösung oder Dextrose 50 mg/ml (5%) Ringer-Lösung. Paclitaxel kann bis zu einem finalen Konzentrat von 0,3–1,2 mg/ml gelöst werden.

In seltenen Fällen wurde über Ausfällungen während der Infusion von Paclitaxel berichtet, üblicherweise gegen Ende einer 24-stündigen Infusion. Die Ursache für diese Ausfällungen ist unklar, sie steht aber wahr-

scheinlich mit einer Übersättigung der verdünnten Infusionslösung in Zusammenhang. Um die Gefahr von Ausfällungen zu verringern, sollte Paclitaxel so bald wie möglich nach Herstellung der verdünnten Infusionslösung verabreicht werden. Übermäßige Bewegungen, Vibrationen oder Schütteln sollte vermieden werden. Während der Infusion ist das Aussehen der Lösung regelmäßig zu inspizieren. Die Infusion ist bei Auftreten von Niederschlag zu stoppen.

Bei der Zubereitung kann die Lösung Schlieren bilden, welche auf das Lösungsmittel im Konzentrat zurückzuführen sind; diese sind durch Filtrieren nicht zu beseitigen. Um die Gefahr von Ausfällungen zu verringern, sollte Paclitaxel so bald wie möglich nach Herstellung der verdünnten Infusionslösung verabreicht werden.

Die Infusionslösung sollte vor der Infusion visuell auf Änderungen und Verfärbungen überprüft werden.

Infusionstechnik

Die Infusionslösung sollte als i.v. Infusion mittels in-line Filter mit einer $<0,22\ \mu\text{m}$ Mikroporenmembran verabreicht werden (bei einer simulierten Gabe der Lösung durch i.v. Schläuche mit in-line Filter konnte kein signifikanter Wirkungsverlust festgestellt werden). Das Infusionset sollte vor der Anwendung gründlich gereinigt werden. Während der Infusion sollte das Aussehen der Lösung streng kontrolliert und die Infusion gestoppt werden sobald Ablagerungen auftreten.

Entsorgung

Alle Materialien, die zur Verdünnung oder Anwendung verwendet wurden oder die auf andere Weise mit Paclitaxel in Kontakt gekommen sind, müssen den üblichen Standards für zytostatische Wirkstoffe entsprechend entsorgt werden. Nicht verwendete Lösung oder Abfallmaterial muss gemäß den örtlichen Richtlinien vernichtet werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bendalis GmbH
Keltenring 17
82041 Oberhaching
Tel.: 089/45080878-70
Fax: 089/45080878-80
E-mail: info@bendalis.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

69664.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

30.04.2010

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin