

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ribotax® 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ribotax 6 mg/ml enthält: 6 mg Paclitaxel in 1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Eine Durchstechflasche zu 5 ml enthält 30 mg Paclitaxel

Eine Durchstechflasche zu 16,7 ml enthält 100 mg Paclitaxel

Eine Durchstechflasche zu 50 ml enthält 300 mg Paclitaxel

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Ribotax 6 mg/ml ist eine klare, farblose bis leicht gelbe, viskose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete****Ovarialkarzinom:**

Zur First-line Chemotherapie von Eierstockkrebs ist Ribotax 6 mg/ml bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Eierstockkrebs oder einem Resttumor (> 1 cm) nach vorausgegangener Laparotomie in Kombination mit Cisplatin indiziert.

Zur Second-line Chemotherapie von Eierstockkrebs ist Ribotax 6 mg/ml indiziert für die Behandlung von metastasierendem Ovarialkarzinom nach Versagen einer Standardtherapie mit Platin-haltigen Arzneimitteln.

Mammakarzinom:

Ribotax 6 mg/ml ist indiziert zur adjuvanten Therapie von Patientinnen mit nodal-positivem Mammakarzinom im Anschluss an eine Anthracyclin-/Cyclophosphamid-Therapie (AC). Die adjuvante Therapie mit Ribotax 6 mg/ml sollte als Alternative zu einer verlängerten AC-Therapie angesehen werden.

Ribotax 6 mg/ml ist zur First-line Chemotherapie bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Mammakarzinom entweder in Kombination mit einem Anthracyclin bei Patientinnen, für die eine Anthracyclin-Therapie angezeigt ist, oder in Kombination mit Trastuzumab indiziert, wenn HER2 gemäß immunhistochemischer Bestimmung als 3+ eingestuft und wenn eine anthracyclinhaltige Therapie nicht angezeigt ist (siehe 4.4 und 5.1). Als Monotherapie ist Ribotax 6 mg/ml für die Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms bei Patientinnen indiziert, bei denen eine Standardtherapie mit Anthracyclinen erfolglos war oder für die eine Therapie mit einem Anthracyclin nicht angezeigt ist.

Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom:

Ribotax 6 mg/ml in Kombination mit Cisplatin ist für die Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) bei Patienten indiziert, für die potenziell kurative

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

* 8–20 mg bei KS-Patienten

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

chirurgische Maßnahmen und/oder Strahlentherapie nicht angezeigt sind.

AIDS assoziiertes Kaposi Sarkom:

Ribotax 6 mg/ml ist indiziert zur Behandlung von Patienten, die an mit AIDS assoziiertem fortgeschrittenem Kaposi Sarkom (KS) leiden und bei denen die vorausgegangene liposomale Anthracyclin-Therapie erfolglos blieb. Die Daten zur Wirksamkeit in dieser Indikation sind begrenzt, eine Zusammenfassung der relevanten Studien ist in Abschnitt 5.1 enthalten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Bei allen Patienten hat vor Ribotax 6 mg/ml eine Prämedikation mit Corticosteroiden, Antihistaminika und H₂-Antagonisten zu erfolgen, z. B.

Siehe Tabelle oben

Ribotax 6 mg/ml sollte über einen Mikroporen-Filter, Porendurchmesser ≤ 0,22 µm (in-Line-Filter) verabreicht werden (siehe 6.6).

First-line Chemotherapie des Ovarialkarzinoms:

Obwohl auch verschiedene Dosierungsschemata in Untersuchung sind, wird eine Kombinationsbehandlung mit Ribotax 6 mg/ml und Cisplatin empfohlen. Abhängig von der Infusionsdauer werden zwei Dosierungen empfohlen: Ribotax 6 mg/ml 175 mg/m² Körperoberfläche (KO), intravenös verabreicht über 3 Stunden, gefolgt von Cisplatin 75 mg/m² KO, in Intervallen von 3 Wochen, oder Ribotax 6 mg/ml 135 mg/m² KO als Infusion über 24 Stunden, gefolgt von Cisplatin 75 mg/m² KO, mit 3 Wochen Pause zwischen den Therapiekursen (siehe 5.1).

Second-line Chemotherapie des Ovarialkarzinoms:

Die empfohlene Dosierung von Ribotax 6 mg/ml ist 175 mg/m² KO, verabreicht als Infusion über 3 Stunden, mit 3 Wochen Pause zwischen den Therapiekursen.

Adjuvante Chemotherapie des Mammakarzinoms:

Die empfohlene Dosierung von Ribotax 6 mg/ml ist 175 mg/m² KO, verabreicht als Infusion über 3 Stunden alle 3 Wochen für vier Therapiekurse im Anschluss an eine Therapie nach AC-Schema.

First-Line Chemotherapie des Mammakarzinoms:

Die Kombination mit Doxorubicin (50 mg/m² KO) sollte Ribotax 6 mg/ml 24 Stunden nach Doxorubicin angewendet werden. Die

empfohlene Dosis für Ribotax 6 mg/ml ist 220 mg/m², intravenös gegeben über 3 Stunden mit 3 Wochen Pause zwischen den Therapiekursen (siehe 4.5 und 5.1).

Bei Kombination mit Trastuzumab ist die empfohlene Dosierung von Ribotax 6 mg/ml 175 mg/m² KO, intravenös verabreicht über 3 Stunden, mit 3 Wochen Pause zwischen den Therapiekursen (siehe 5.1). Die Ribotax 6 mg/ml-Infusion kann am Tag nach der ersten Trastuzumab-Dosis begonnen werden, oder unmittelbar nach einer Folgedosis von Trastuzumab, wenn die vorhergehende Trastuzumab-Dosis gut vertragen wurde (zu Einzelheiten der Anwendung von Trastuzumab siehe die Fachinformation für Herceptin®).

Second-Line Chemotherapie des Mammakarzinoms:

Die empfohlene Dosierung von Ribotax 6 mg/ml ist 175 mg/m² KO, verabreicht über einen Zeitraum von 3 Stunden, mit 3 Wochen Pause zwischen den Therapiekursen.

Behandlung von fortgeschrittenem NSCLC:

Die empfohlene Dosierung von Ribotax 6 mg/ml ist 175 mg/m² KO, verabreicht als Infusion über 3 Stunden, gefolgt von Cisplatin 80 mg/m² KO, mit 3 Wochen Pause zwischen den Therapiekursen.

Behandlung von AIDS assoziiertem KS:

Die empfohlene Ribotax 6 mg/ml-Dosis beträgt 100 mg/m² KO, verabreicht als eine dreistündige intravenöse Infusion in zweiwöchigem Abstand.

Die Folgedosierung von Ribotax 6 mg/ml sollte auf die individuelle Verträglichkeit abgestimmt werden.

Ribotax 6 mg/ml sollte 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 Dauer von ≥ 7 Tagen) oder eine schwere periphere Neuropathie auftritt, sollte bei nachfolgenden Behandlungskursen eine Dosisreduktion um 20 % (25 % bei KS-Patienten) erfolgen (siehe 4.4).

Patienten mit Leberfunktionsstörung:

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

dürfen nicht mit Ribotax 6 mg/ml behandelt werden.

Pädiatrische Anwendung

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

4.3 Gegenanzeigen

Ribotax 6 mg/ml ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Überempfindlichkeit gegenüber Paclitaxel, Macrogolglycerolricinoleat-35 (Ph.Eur.) oder einem der sonstigen Bestandteile.

Ribotax 6 mg/ml ist während der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert (siehe 4.6) und darf bei Patienten mit einer Ausgangsneutrophilenzahl $< 1.500/\text{mm}^3$ ($< 1.000/\text{mm}^3$ bei KS-Patienten) nicht verwendet werden.

Ribotax 6 mg/ml ist zudem bei KS-Patienten mit gleichzeitig auftretenden schwerwiegenden, unkontrollierten Infektionen kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ribotax 6 mg/ml darf nur 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.

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

Ribotax 6 mg/ml soll, wenn in Kombination eingesetzt, vor Cisplatin verabreicht werden (siehe 4.5).

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

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

Schwere Herzüberleitungsstörungen wurden unter Paclitaxel als Monotherapie selten berichtet. Wenn Patienten während der Paclitaxel-Verabreichung 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-Verabreichung 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 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 metastasierenden Mammakarzinoms angewendet wird, sollte die Herzfunktion sorgfältig überwacht werden. Wenn Patienten geeignet sind für die Behandlung mit Paclitaxel in diesen Kombinationen, 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 Anthracyclins bestimmen. Wenn die Untersuchung eine Verschlechterung der Herzfunktion, auch asymptomatisch, zeigt, sollten die behandelnden Ärzte den klinischen Nutzen einer Therapiefortsetzung gegenüber der möglichen Schädigung des Herzens, einschließlich der Entstehung eines irreversiblen Herzschadens, sorgfältig abwägen. Wenn die Therapie fortgesetzt wird, sollte die Herzfunktion engmaschiger (z.B. alle 1 bis 2 Therapiezyklen) überwacht werden. Weitere Einzelheiten sind den Fachinformationen für Herceptin® oder Doxorubicin zu entnehmen.

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 Kombinations-therapie mit Paclitaxel (verabreicht als Infusion über 3 Stunden) und Cisplatin zu einer höheren Inzidenz von schwerer Neurotoxizität als eine Paclitaxel-Monotherapie oder eine Therapie mit Cyclophosphamid gefolgt von Cisplatin.

Bei **Patienten mit Leberfunktionsstörung** ist das Toxizitätsrisiko von Paclitaxel, vor allem einer Myelosuppression der Stufe III–IV, 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 sorgfältig bezüglich einer sich entwickelnden Myelosuppression beobachtet werden (siehe 4.2). Die unzureichende Datenlage erlaubt keine Empfehlung für eine Dosisanpassung bei leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung (siehe 5.2). Für Patienten mit einer schweren, vorbestehenden Cholestase gibt es keine Daten. Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung dürfen nicht mit Paclitaxel behandelt werden.

Da Paclitaxel Ethanol (395 mg/ml) enthält, sollte auf eine mögliche Beeinflussung des zentralen Nervensystems oder andere Effekte geachtet werden.

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

Pseudomembranöse Kolitis wurde 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 Diarrhöe, die während oder kurz nach einer Paclitaxel-Behandlung auftreten, in Erwägung gezogen werden.

Paclitaxel in Kombination mit einer Bestrahlung der Lunge kann unabhängig von der zeitlichen Reihenfolge zur Entwicklung einer interstitiellen Pneumonitis beitragen. Bei KS-Patienten tritt selten eine schwere Mucositis auf. Sollte es jedoch zu schweren Reaktionen kommen, sollte die Dosis um 25 % reduziert werden.

Dieses Arzneimittel enthält 50,17 Vol.-% Alkohol.

Das sind bis zu 20 g Ethanol pro Dosis ($175 \text{ mg}/\text{m}^2 \text{ KO}$), entsprechend 500 ml Bier oder 210 ml Wein. Ein gesundheitliches Risiko besteht u.a. bei Leberkranken, Alkoholkranken, Epileptikern, Patienten mit organischen Erkrankungen des Gehirns, Schwangeren, Stillenden und Kindern.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Für die First-line Chemotherapie des Ovarialkarzinoms wird empfohlen, Paclitaxel (den Wirkstoff von Ribotax 6 mg/ml) 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 verringert sein kann, wenn Paclitaxel und Doxorubicin in kürzeren Zeitabständen verabreicht werden, sollte Paclitaxel in der First-line Chemotherapie des metastasierenden Mammakarzinoms 24 Stunden nach Doxorubicin angewandt werden (siehe 5.2).

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

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 Wirkung anderer Arzneimittel kann durch den Alkohol in diesem Arzneimittel verändert werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Paclitaxel war bei Kaninchen embryotoxisch und fetotoxisch und verminderte die Fertilität bei Ratten. Erfahrungen über die Anwendung von Paclitaxel bei Schwangeren liegen nicht vor. Wie andere zytotoxische Arzneimittel kann Paclitaxel zu Schäden des Fötus führen und ist daher in der Schwangerschaft kontraindiziert. Frauen 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.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Paclitaxel in die Muttermilch ausgeschieden wird. Ribotax 6 mg/ml ist bei Stillenden kontraindiziert. Für die Dauer der Behandlung muss das Stillen unterbrochen werden.

Fertilität

Paclitaxel wirkt erbgutschädigend. Männlichen Patienten wird daher empfohlen wäh-

rend der Behandlung und bis zu 6 Monate danach kein Kind zu zeugen und sich vor Therapiebeginn wegen der Möglichkeit einer irreversiblen Infertilität durch die Therapie mit Paclitaxel über eine Spermakonservierung beraten zu lassen.

Frauen im gebärfähigen Alter sollten eine wirkungsvolle Kontrazeption durchführen.

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

Es wurde nicht gezeigt, dass Paclitaxel die Fähigkeit zum Autofahren und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen kann. Es ist aber zu beachten, dass Ribotax 6 mg/ml Alkohol enthält. Im Straßenverkehr und bei der Bedienung von Maschinen kann daher das Reaktionsvermögen beeinträchtigt werden (siehe 4.3 und 6.1).

4.8 Nebenwirkungen

Wenn nicht anders angegeben, beziehen sich die folgenden Angaben auf die Sicherheitsdaten von 812 Patienten mit soliden Tumoren, die in klinischen Studien mit Paclitaxel (dem Wirkstoff von Ribotax 6 mg/ml) 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, im Allgemeinen ähnlich bei den Patienten, die Paclitaxel zur Behandlung von Ovarialkarzinom, Mammakarzinom oder NSCLC erhalten. Keine der beobachteten Nebenwirkungen war eindeutig vom Alter der Patienten abhängig.

Die häufigste schwerwiegende Nebenwirkung war **Knochenmarksuppression**. Schwere Neutropenie (< 500/mm³) ohne fieberige Episoden trat bei 28 % der Patienten auf. Nur 1 % der Patienten hatte für 7 Tage oder länger eine schwere Neutropenie. Eine **Thrombozytopenie** wurde bei 11 % der Patienten berichtet. 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, wenn 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 verabreicht wurden. 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 der Häufigkeit der Paclitaxel-Anwendung verstärken. Periphere Neuropathie war bei einigen Patienten die Ursache für ein Abset-

zen 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 Ribotax 6 mg/ml dar.

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

Eine **schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion** mit potentiell 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.

Reaktionen an der Injektionsstelle während der intravenösen Verabreichung können zu lokalisierendem 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 Pigmentierung der Haut kommen. Ein Wiederauftreten von Hautreaktionen an der Stelle einer vorhergegangenen Extravasation, wenn Paclitaxel an einer anderen Stelle injiziert wird (ein so genannter „Recall“), wurde selten berichtet. Eine spezifische Behandlung solcher Reaktionen, die durch extravasale Gabe auftreten, ist zur Zeit nicht bekannt.

In der folgenden Übersicht sind unerwünschte Ereignisse aller Schweregrade gelistet, die im Zusammenhang mit einer Paclitaxel-Monotherapie (verabreicht als Infusion über 3 Stunden, im metastasierten Stadium, 812 Patienten in klinischen Studien) beobachtet wurden oder die seit Markteinführung* berichtet wurden.

Die im Folgenden aufgeführte Häufigkeit der Nebenwirkungen ist unter Berücksichtigung der folgenden Kriterien definiert:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100, < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000, < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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

Störungen 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 Gerinnung (Fälle mit letalem Ausgang wurden berichtet)

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

Störungen des Stoffwechsels und der Ernährung:

Sehr selten*:	Anorexie
---------------	----------

Psychiatrische Störungen:

Sehr selten*:	Verwirrung
---------------	------------

Störungen 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

Störungen des Auges:

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

Störungen des Ohrs und des Labyrinths:

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

Störungen der Herzfunktion:

Häufig:	Bradykardie
Gelegentlich:	Kardiomyopathie, asymptomatische ventrikuläre Tachykardie, Tachykardie mit

Bigeminie, AV-Block und Synkope, Myokardinfarkt
 Sehr selten*: Vorhofflimmern, supraventrikuläre Tachykardie

Störungen des Gefäßsystems und des Kreislaufes:

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

Störungen der Atemwege, des Brustraumes oder des Mediastinums:

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

Gastrointestinale Störungen:

Sehr häufig:	Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Mucositis
Selten*:	Ileus, Darmperforation, ischämische Kolitis, Pankreatitis
Sehr selten*:	Thrombose im Mesenterium, pseudomembranöse Kolitis, Oesophagitis, Obstruktion, Ascites, neutropenische Kolitis

Hepato-biliäre Störungen:

Sehr selten*:	hepatische Nekrose, hepatische Enzephalopathie; Fälle mit letalem Ausgang wurden berichtet
---------------	--

Störungen an Haut und Unterhautzellgewebe:

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)

Störungen der Skelettmuskulatur, des Bindegewebes und der Knochen:

Sehr häufig:	Arthralgie, Myalgie
--------------	---------------------

Allgemeine Störungen 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

Untersuchungen:

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

Selten*: Anstieg des Kreatinin-Spiegels im Blut

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

Kombinationsbehandlung

Die folgenden Angaben beziehen sich

- auf zwei große klinische Studien zur First-line Chemotherapie des Ovarialkarzinoms (Paclitaxel + Cisplatin: 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) und
- auf 2 Phase III Studien zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC (Paclitaxel + Cisplatin: über 360 Patienten) (siehe 5.1).

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

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

Wenn Paclitaxel als 3-stündige Infusion in Kombination mit Trastuzumab zur First-line Therapie des metastasierenden Mammakarzinoms verabreicht wurde, wurden die folgenden Ereignisse häufiger berichtet als unter Paclitaxel-Monotherapie (unabhängig von einem Zusammenhang mit Paclitaxel oder Trastuzumab): Herzinsuffizienz (8 % vs. 1 %), Infektion (46 % vs. 27 %), Schüt-

telfrost (42 % vs. 4 %), Fieber (47 % vs. 23 %), Husten (42 % vs. 22 %), Hautausschlag (39 % vs. 18 %), Arthralgie (37 % vs. 21 %), Tachykardie (12 % vs. 4 %), Diarrhöe (45 % vs. 30 %), Hypertonie (11 % vs. 3 %), Nasenbluten (18 % vs. 4 %), Akne (11 % vs. 3 %), Herpes simplex (12 % vs. 3 %), unbeabsichtigte Verletzungen (13 % vs. 3 %), Schlaflosigkeit (25 % vs. 13 %), Rhinitis (22 % vs. 5 %), Sinusitis (21 % vs. 7 %), 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 Verabreichung von Doxorubicin in Kombination mit Paclitaxel bei metastasierendem Mammakarzinom wurde **eine Minderung der Herzkontraktion** (≥ 20 % Verringerung der links-ventrikulären Ejektionsfraktion) 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 Herzfunktionsstörung im Vergleich zur Paclitaxel-Monotherapie (NYHA Class I/II 10 % vs. 0 %; NYHA Class III/IV 2 % vs. 1 %) und wurde selten mit Todesfällen in Verbindung gebracht (siehe Fachinformation von Trastuzumab). Außer in diesen seltenen Fällen sprachen alle Patienten auf eine geeignete medizinische Behandlung an.

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

AIDS-assoziertes 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 (in einer klinischen Studie mit 107 Patienten) und Patienten, die eine Paclitaxel-Monotherapie gegen andere solide Tumore erhielten, ähnlich.

Störungen des Blutes und den 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 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 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 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.

Hepato-biliäre Störungen:

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Alopezie wurde bei > 80 % der mit Paclitaxel behandelten Patienten beobachtet. Die Mehrzahl der Alopezie-Ereignisse trat innerhalb von weniger als einem Monat nach Beginn der Behandlung auf. Bei den meisten Patienten, bei denen es zu Alopezie kommt, ist mit einem ausgeprägten Haarverlust von ≥ 50 % zu rechnen.

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 Ribotax 6 mg/ml-Überdosierung. Erste mögliche Anzeichen einer Überdosierung sind Knochenmarkdepression, periphere Neuropathie und Mukositis.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Zytostatikum, ATC-Code: L01CD01

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

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

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 IIb–c, III oder IV entweder bis zu 9 Behandlungskurse mit Paclitaxel (175 mg/m² über 3 Stunden) gefolgt von Cisplatin (75 mg/m²) oder die Vergleichsmedikation. In der zweiten großen klinischen 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 peripheren Metastasen evaluiert. Zwar wurden die beiden unterschiedlichen Paclitaxel-Dosierungen nicht direkt miteinander verglichen, jedoch hatten in beiden Studien die Patientinnen, die mit Paclitaxel in Kombination mit Cisplatin behandelt wurden, eine signifikant erhöhte Response-Rate sowie eine signifikante Verlängerung der progressionsfreien Zeit und der Überlebenszeit im Vergleich zur Standardtherapie. Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom, die Paclitaxel als Infusion über 3 Stunden gefolgt von Cisplatin erhielten, zeigten im Vergleich zu Patientinnen, die mit Cyclophosphamid/Cisplatin behandelt wurden, eine erhöhte Inzidenz von Neurotoxizität und Arthralgie/Myalgie, jedoch eine verringerte Inzidenz von Myelosuppression.

Zur adjuvanten Behandlung des Mammakarzinoms wurden 3121 Patientinnen mit nodal-positivem Mammakarzinom im Anschluss an vier Therapiekurse mit Doxorubicin und Cyclophosphamid mit adjuvanter Paclitaxel-Therapie oder ohne weitere Chemotherapie behandelt (CALGB 9344, BMS CA 139-223). Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 69 Monate. Insgesamt hatten Paclitaxel-Patientinnen ein signifikant um 18 % verringertes Risiko für ein Rezidiv der Erkrankung ($p = 0,0014$), und ein signifikant um 19 % verringertes Sterbe-Risiko ($p = 0,0044$) 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 ausgelegt, 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 Nachbeobachtungszeit von 64 Monaten hatten die mit Paclitaxel behandelten Patientinnen ein signifikant um 17 % verringertes Risiko für ein Rezidiv der Erkrankung ($p = 0,006$) als Patientinnen, die nur nach dem AC-Schema behandelt wurden. Die Paclitaxel-Behandlung war mit einem um 7 % verringerten Sterbe-Risiko verbunden (95 % CI: 0,78–1,12). Alle Subgruppenanalysen zeigten einen Vorteil für den Paclitaxel-Arm. In dieser Studie betrug die Reduktion des Risikos für ein Rezidiv der Erkrankung bei Patientinnen mit Hormon-Rezeptor-positiven Tumoren 23 % (95 % CI: 0,6–0,92), in der Subgruppe mit Patientinnen mit Tumoren mit negativem Hormon-Rezeptor-Status 10 % (95 % CI: 0,7–1,11).

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

In der ersten Studie (BMS 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 anthracyclin-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 erhielten 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 Wirk-

samkeit 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 metastasierendem Mammakarzinom, die adjuvant mit Anthracyclinen vorbehandelt waren). Die Wirksamkeit von Herceptin® in Kombination mit Paclitaxel bei Patientinnen, die nicht mit Anthracyclinen adjuvant vorbehandelt worden waren, ist nicht nachgewiesen. Die Kombination von Trastuzumab (4 mg/kg Loading-Dose, danach 2 mg/kg wöchentlich) und Paclitaxel (175 mg/m², 3-stündige Infusion alle 3 Wochen) wurde bei 188 Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom, die HER2 überexprimierten (2+ oder 3+; immunhistochemisch gemessen) und mit Anthracyclinen vorbehandelt waren, verglichen mit einer Paclitaxel-Monotherapie (175 mg/m², 3-stündige Infusion alle 3 Wochen). Paclitaxel wurde alle 3 Wochen über mindestens 6 Therapiekurse angewendet, Trastuzumab wöchentlich bis zur Progression der Erkrankung. Die Studie zeigte einen signifikanten Nutzen der Paclitaxel/Trastuzumab-Kombination im Vergleich zur Paclitaxel-Monotherapie bezüglich der progressionsfreien Zeit (6,9 vs. 3,0 Monate), der Ansprechrate (41 % vs. 17 %) und der Dauer des Ansprechens (10,5 vs. 4,5 Monate). Die bedeutsamste unter der Paclitaxel/Trastuzumab-Kombination beobachtete Toxizität war Herzfunktionsstörung (siehe 4.8).

In der Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC wurde die Kombination von Paclitaxel 175 mg/m² KO gefolgt von Cisplatin 80 mg/m² KO in 2 Phase-III-Studien untersucht (367 Patienten erhielten Paclitaxel-haltiges 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 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 hin. Darüber hinaus zeigen Paclitaxel-haltige Regime eine deutliche Unterlegenheit hinsichtlich peripherer Neuropathie ($p < 0,008$).

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 er-

halten hatten. Primärer Endpunkt war das optimale Ansprechen des Tumors auf die Behandlung. 63 von 107 Probanden wurden als resistent gegenüber liposomalen Anthracyclinen eingestuft. Diese Untergruppe galt als die Kerngruppe bezüglich der Wirksamkeit der Therapie. Die Gesamt-Erfolgsquote (vollständiges oder teilweises Ansprechen) bei den gegenüber liposomalen Anthracyclinen resistenten Patienten lag nach 15 Behandlungszyklen bei 57 % (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 Gewebefixierung. Bei steigenden Dosen und einer Infusionszeit von 3 Stunden kommt es zu einer nichtlinearen Pharmakokinetik. Bei Erhöhung der Dosis um 30 % von 135 mg/m² KO auf 175 mg/m² KO erhöhen sich die Werte für C_{max} und $AUC_{0-\infty}$ 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 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 nicht-renale Ausscheidung. Stoffwechselung 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 die Faeces als 6 α -Hydroxypaclitaxel, 3'-p-Hydroxypaclitaxel und 6 α -3'-p-Dihydroxypaclitaxel ausgeschieden. Die Bildung dieser hydroxylierten Metaboliten wird jeweils durch CYP2C8, -3A4 bzw. beide, -2C8 und -3A4, katalysiert. Die Auswirkung einer renalen oder hepatischen Dysfunktion auf die Stoffwechselung 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 Ribotax 6 mg/ml 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 Ribotax 6 mg/ml liegen nicht vor. Jedoch zählt Ribotax 6 mg/ml aufgrund seines pharmakodynamischen Wirkmechanismus zu den potenziell karzinogenen und genotoxischen Wirkstoffen. Ribotax 6 mg/ml erwies sich im Rahmen von In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen an Säugetierzellsystemen als mutagen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Macrogolglycerolricinoleat-35 (Ph.Eur.)
Citronensäure
Ethanol (395 mg/ml)
Stickstoff

6.2 Inkompatibilitäten

Macrogolglycerolricinoleat-35 (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 Einwirkungsdauer und mit der Konzentration. Daher sollte die Herstellung, Aufbewahrung und die Verabreichung von verdünnten Ribotax 6 mg/ml-Lösungen mittels Behältern bzw. mit medizinischen Geräten, die kein PVC enthalten, erfolgen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Haltbarkeit der zubereiteten Lösung: 72 Stunden bei 25 °C.

Haltbarkeit (unverdünnt, aber mit mehrfachem Durchstechen und mehrfacher Produktentnahme): 28 Tage bei 25 °C.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

8 ml, 20 ml oder 50 ml Durchstechflaschen (Ph.Eur. Typ I-Glas mit Brombutylstopfen ausgekleidet mit PTFE).

Faltschachtel mit 1 Durchstechflasche mit 30 mg Paclitaxel in 5 ml Lösung
Faltschachtel mit 1 Durchstechflasche mit 100 mg Paclitaxel in 16,7 ml Lösung
Faltschachtel mit 1 Durchstechflasche mit 300 mg Paclitaxel in 50 ml Lösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Handhabung: Wie bei allen antineoplastischen Mitteln muss die Handhabung von Ribotax 6 mg/ml mit besonderer Vorsicht erfolgen. Verdünnungen sind unter aseptischen Bedingungen nur von erfahrenen Personen und in besonders ausgewiesenen Räumen vorzunehmen.

Schutzhandschuhe sind zu verwenden. Es sind Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen, um einen Kontakt mit Haut und Schleimhaut zu verhindern. Falls Ribotax 6 mg/ml-Lösung mit der Haut in Kontakt kommt, muss die Haut sofort und sorgfältig mit Seife und Wasser gesäubert werden. Bei Hautkontakt wurde Kribbeln, Brennen und Rötung beobachtet.
Falls Ribotax 6 mg/ml-Lösung mit Schleimhaut in Berührung kommt, muss eine sorgfältige Spülung mit Wasser erfolgen. Bei Inhalation wurde über Dyspnoe, Brustschmerz, Brennen im Rachen und Brechreiz berichtet.

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

300 mg Durchstechflasche

Ribotax 6 mg/ml Durchstechflaschen zur Mehrfachentnahme sind auch nach mehrfachem Durchstechen und mehrfacher Pro-

duktentnahme mikrobiell, chemisch und physikalisch bei 25 °C bis zu 28 Tage stabil. Für davon abweichende Aufbewahrungszeiten und -bedingungen ist der Anwender verantwortlich.

Ein Chemo-Pin oder Chemo-Spike sollte nicht verwendet werden, weil der Gummistopfen der Durchstechflasche beschädigt werden kann, wodurch die Sterilität verloren geht.

Herstellung der Infusionslösung: Vor der Infusion muss Ribotax 6 mg/ml unter aseptischen Bedingungen mit isotonischer Natriumchlorid-Lösung 0,9 % oder Glukose-Lösung 5 % oder Glukose-Lösung 5 % mit Natriumchlorid-Lösung 0,9 %, oder Glukose-Lösung 5 % in Ringerlösung auf eine Endkonzentration von 0,3–1,2 mg Paclitaxel/ml fertige Infusionslösung verdünnt werden.

Die chemische und physikalische Stabilität der Lösung nach Verdünnung mit Natriumchlorid-Lösung 0,9 %, Glukose-Lösung 5 %, Glukose-Lösung 5 % mit Natriumchlorid-Lösung 0,9 % (1:1), oder Glukose-Lösung 5 % in Ringerlösung (1:1) wurde für 72 Stunden bei 25 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingung der Aufbewahrung vor der Anwendung verantwortlich. Verdünnte Lösungen dürfen nicht im Kühlschrank aufbewahrt werden.

Bei der Zubereitung kann die Lösung Schlieren bilden, welche auf das Lösungsmittel im Konzentrat zurückzuführen sind; diese sind durch Filtrieren nicht zu beseitigen. Ribotax 6 mg/ml-Infusionslösung sollte über einen Filter (In-Line-Filter) mit einer Mikroporenmembran, dessen Porendurchmesser $\leq 0,22 \mu\text{m}$ ist, infundiert werden.

In seltenen Fällen wurde über Ausfällungen während der Ribotax 6 mg/ml-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 Ribotax 6 mg/ml so bald wie möglich nach Herstellung der verdünnten Infusionslösung verabreicht werden. Übermäßiges Schütteln sollte vermieden werden. Die Infusionssets sind vor Gebrauch gründlich zu spülen. Während der Infusion ist das Aussehen der Lösung regelmäßig zu inspizieren. Die Infusion ist bei Auftreten von Niederschlag zu stoppen. Nach Ende der Infusion ist das Infusionsset gründlich mit der Verdünnungslösung nachzuspülen, um sicher zu stellen, dass die gesamte Dosis verabreicht wurde.

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 Ribotax 6 mg/ml-Lösungen (Verdünnungen) nur in Flaschen (Glas, Polypropylen) oder in Plastikbehältnissen (Polypropylen, Polyolefin) aufbewahrt werden, die kein PVC enthalten oder aus PVC bestehen. Die Verab-

reichung soll mittels Infusionssets mit Polyethylenauskleidung erfolgen. Filtervorrichtungen (z.B. Ivex-2®), die einen kurzen Einlass- bzw. Auslass-Teil aus PVC haben, führen zu keiner deutlichen Freisetzung von DEHP.

Entsorgung

Nicht verwendetes Ribotax 6 mg/ml und alle Gegenstände, die zur Herstellung und Verabreichung von Ribotax 6 mg/ml verwendet werden bzw. mit Ribotax 6 mg/ml in Kontakt kommen, müssen gemäß den nationalen/örtlichen Richtlinien für die Entsorgung von zytostatischen Substanzen vernichtet werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

HIKMA Pharma GmbH
Lochhamer Schlag 17
82166 Gräfelfing
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

82208.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

29.11.2010

10. STAND DER INFORMATION

02/2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt