

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Paclitaxel SUN 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Paclitaxel SUN 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.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Ethanol (395 mg/ml), und Macrogolglycerolricinoleat-35 (Ph.Eur.) (527 mg/ml).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Paclitaxel SUN ist eine klare, farblose bis leicht gelbe, viskose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Ovarialkarzinom:

Zur *First-line Chemotherapie des Ovarialkarzinoms* ist Paclitaxel SUN indiziert für die Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom oder einem Resttumor (> 1 cm) nach vorausgegangener Laparotomie in Kombination mit Cisplatin. Zur *Second-line Chemotherapie des Ovarialkarzinoms* ist Paclitaxel SUN indiziert für die Behandlung des metastasierten Ovarialkarzinoms nach Versagen einer Standardtherapie mit Platin-haltigen Arzneimitteln.

Mammakarzinom:

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

Paclitaxel SUN ist indiziert zur Erstbehandlung bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom entweder in Kombination mit einem Anthracyclin bei Patientinnen, für die eine Anthracyclin-Therapie angezeigt ist, oder in Kombination mit Trastuzumab, wenn HER2 gemäß immunhistochemischer Bestimmung als 3+ eingestuft und wenn eine Anthracyclin-haltige Therapie nicht angezeigt ist (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

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

Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom:

Paclitaxel SUN in Kombination mit Cisplatin ist indiziert für die Behandlung des nicht-

kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) bei Patienten, für die potenziell kurative chirurgische Maßnahmen und/oder Strahlentherapie nicht angezeigt sind.

AIDS-assoziiertes Kaposi-Sarkom:

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

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

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

* 8–20 mg bei KS-Patienten

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

Für Hinweise zur Verdünnung des Produkts vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6. Paclitaxel SUN sollte intravenös über einen In-Line Filter mit einer Mikroporenmembran mit einem Porendurchmesser von $\leq 0,22 \mu\text{m}$ infundiert werden (siehe Abschnitt 6.6).

First-line Chemotherapie des Ovarialkarzinoms:

Obwohl verschiedene Dosierungsschemata in Untersuchung sind, wird eine Kombinationsbehandlung mit Paclitaxel und Cisplatin empfohlen. Abhängig von der Infusionsdauer werden zwei Dosierungen empfohlen: Paclitaxel SUN 175 mg/m², intravenös angewendet über 3 Stunden, gefolgt von Cisplatin 75 mg/m², in Intervallen von 3 Wochen, oder

Paclitaxel SUN 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 SUN ist 175 mg/m², angewendet als Infusion über 3 Stunden, mit 3 Wochen Pause zwischen den Therapiekursen.

Adjuvante Chemotherapie des Mammakarzinoms:

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

First-line Chemotherapie des Mammakarzinoms:

Bei Kombination mit Doxorubicin (50 mg/m²) sollte Paclitaxel SUN 24 Stunden nach Doxorubicin angewendet werden. Die empfohlene Dosierung für Paclitaxel SUN 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 SUN 175 mg/m², intravenös angewendet über 3 Stunden, mit 3 Wochen Pause zwischen den Therapiekursen (siehe Abschnitt 5.1). Die Paclitaxel SUN-Infusion kann am Tag nach der ersten Trastuzumab-Dosis begonnen werden, oder unmittelbar nach einer Folgedosis von Trastuzumab, wenn die vorhergehende Trastuzumab-Dosis gut vertragen wurde (zu Einzelheiten der Anwendung von Trastuzumab siehe die entsprechende Fachinformation).

Second-line Chemotherapie des Mammakarzinoms:

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

Behandlung von fortgeschrittenem NSCLC:

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

Behandlung von AIDS-assoziiertem KS:

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

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

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

Patienten mit Leberfunktionsstörung:

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

Kinder und Jugendliche

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, insbesondere gegen Macroglycerol-35 (Ph.Eur.) (Poly(oxyethylen)-Rizinusöl) (siehe auch Abschnitt 4.4).

Paclitaxel SUN darf bei Patienten mit einem Ausgangswert der Neutrophilenzahl $< 1.500/\text{mm}^3$ ($< 1.000/\text{mm}^3$ bei KS-Patienten) nicht angewendet werden.

Paclitaxel SUN ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.6).

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Da Extravasationen auftreten können, sollte die Infusionsstelle während der Infusion sorgfältig beobachtet werden, ob Infiltrationen auftreten.

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

Paclitaxel SUN soll, wenn in Kombination eingesetzt, vor Cisplatin angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, charakterisiert durch behandlungsbedürftige Dyspnoe und Hypotonie, Angioödem und generalisierte Urtikaria, sind unter Paclitaxel bei $< 1\%$ der Patienten nach geeigneter Prämedikation aufgetreten. Diese Reaktionen sind möglicherweise 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 Toxizität. Häufige Blutbildkontrollen sollten durchgeführt werden. Die Patienten sollten erst wieder behandelt werden, wenn die Zahl der Neutrophilen $\geq 1.500/\text{mm}^3$ ($\geq 1.000/\text{mm}^3$ bei KS-Patienten) und die Zahl der Thrombozyten wieder $\geq 100.000/\text{mm}^3$ ($\geq 75.000/\text{mm}^3$ bei KS-Patienten) erreicht haben. In der klinischen Studie zu KS wurde den meisten Patienten Granulozytenkolonie-stimulierender Faktor (G-CSF) gegeben.

Bei **Patienten mit Leberfunktionsstörung** ist das Toxizitätsrisiko von Paclitaxel,

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

Für Patienten mit einer schweren, vorbestehenden Cholestase gibt es keine Daten. Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung 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 Mamma- oder Ovarialkarzinom beobachtet. In der klinischen Studie zu AIDS-KS wurde ein Fall einer Herzinsuffizienz beobachtet, der mit der Behandlung mit Paclitaxel in Zusammenhang gebracht wurde.

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

Zur Bestimmung der Untersuchungshäufigkeit der ventrikulären Funktion sollten die behandelnden Ärzte sorgfältig die kumulative Dosis (mg/m^2) des angewendeten 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 1–2 Therapiezyklen) überwacht werden. Weitere Einzelheiten siehe Fachinformation für Trastuzumab bzw. Doxorubicin.

Obwohl **periphere Neuropathien** häufig vorkommen, sind schwere Symptome selten. In schweren Fällen wird empfohlen, die Dosis in allen folgenden Paclitaxel-Kursen um 20 % (25 % bei KS-Patienten) zu reduzieren. Bei Patienten mit NSCLC und bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, die Paclitaxel im Rahmen der First-line Chemotherapie erhielten, führte eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel (angewendet als Infusion über drei Stunden) und Cisplatin zu einer höheren Inzidenz von schwerer Neurotoxizität als eine Paclitaxel-Monotherapie oder eine Therapie mit Cyclophosphamid gefolgt von Cisplatin.

Es sollte besonders darauf geachtet werden, eine **intraarterielle** Anwendung von Paclitaxel zu vermeiden, da in Tierversuchen zur lokalen Verträglichkeit nach intraarterieller Anwendung schwere Gewebereaktionen auftraten.

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

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

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

Paclitaxel SUN enthält **Macroglycerol-35 (Ph.Eur.)**, welches schwere allergische Reaktionen hervorrufen kann.

Dieses Arzneimittel enthält 50,17 Vol.-% **Alkohol** (395 mg/ml Ethanol).

Eine Paclitaxel SUN-Dosis von 300 mg/50 ml enthält 20 g Alkohol. Das entspricht ca. 500 ml Bier (angenommener Alkoholgehalt 5 Vol.-%) oder ca. 200 ml Wein (angenommener Alkoholgehalt 12 Vol.-%).

Ein gesundheitliches Risiko besteht u. a. bei Leberkranken, Alkoholkranken, Epileptikern, Patienten mit organischen Erkrankungen des Gehirns, Schwangeren, Stillenden und Kindern. Es sollte auf eine mögliche Beeinflussung des zentralen Nervensystems oder andere Effekte geachtet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Für die First-line Chemotherapie des Ovarialkarzinoms wird empfohlen, Paclitaxel vor Cisplatin anzuwenden. Wenn Paclitaxel vor Cisplatin gegeben wird, ist die Verträglichkeit mit einer Paclitaxel-Monotherapie vergleichbar. Wird Paclitaxel nach Cisplatin angewendet, zeigten die Patienten eine stärker ausgeprägte Myelosuppression und eine Abnahme der Paclitaxel-Clearance um ca. 20 %. Patienten, die mit Paclitaxel und Cis-

platin behandelt werden, können ein höheres Risiko für ein Nierenversagen haben, als nach alleiniger Cisplatin-Behandlung von gynäkologischen Tumoren.

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

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

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

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Paclitaxel bei Schwangeren vor. Paclitaxel zeigte sowohl embryotoxische als auch fetotoxische Eigenschaften bei Kaninchen und reduzierte die Fertilität bei Ratten.

Wie andere zytotoxische Arzneimittel kann Paclitaxel zu Schäden des Fötus führen, wenn es bei schwangeren Frauen angewendet wird. Daher darf Paclitaxel nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Frauen im gebärfähigen Alter, die Paclitaxel erhalten, sind darauf hinzuweisen,

dass sie eine Schwangerschaft vermeiden und sofort den behandelnden Arzt informieren sollen, falls dennoch eine Schwangerschaft eintritt.

Frauen und Männer im fortpflanzungsfähigen Alter und/oder Ihre Partner sollten für mindestens 6 Monate nach der Behandlung mit Paclitaxel Verhütungsmethoden anwenden.

Stillzeit

Paclitaxel ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Es ist nicht bekannt, ob Paclitaxel in die Muttermilch ausgeschieden wird. Für die Dauer der Behandlung sollte das Stillen unterbrochen werden.

Fertilität

Männliche Patienten sollten sich vor der Behandlung mit Paclitaxel wegen einer möglichen Unfruchtbarkeit über eine Kryokonservierung von Spermien beraten lassen.

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

Es wurde nicht gezeigt, dass Paclitaxel die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen kann. Es ist aber zu beachten, dass Paclitaxel SUN Alkohol enthält. Im Straßenverkehr und bei der Bedienung von Maschinen kann daher das Reaktionsvermögen beeinträchtigt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 6.1).

4.8 Nebenwirkungen

Wenn nicht anders angegeben, beziehen sich die folgenden Angaben auf die Sicherheitsdaten von 812 Patienten mit soliden Tumoren, die in klinischen Studien mit Paclitaxel als Monotherapie behandelt wurden. Da die KS-Population sehr spezifisch ist, werden die auf einer klinischen Studie mit 107 Patienten basierenden Angaben in einem gesonderten Unterabschnitt am Ende dieses Abschnittes dargestellt.

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

Eine **schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion** mit 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.

Die häufigste schwerwiegende Nebenwirkung war **Knochenmarksuppression**. Schwere Neutropenie (< 500 Zellen/mm³) ohne fieberige Episoden trat bei 28 % der Patienten auf. Nur 1 % der Patienten hatten für

≥ 7 Tage eine schwere Neutropenie. Eine Thrombozytopenie wurde bei 11 % der Patienten berichtet. 3 % der Patienten hatten mindestens einmal während der Studie einen Thrombozytennadir < 50.000/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 sind abhängig vom Hämoglobin-Ausgangswert.

Neurotoxizität, hauptsächlich **periphere Neuropathie**, schien häufiger und in schwererer Form aufzutreten, wenn 175 mg/m² Paclitaxel in 3 Stunden (85 % Neurotoxizität, 15 % schwer) an Stelle von 135 mg/m² Paclitaxel in 24 Stunden (25 % periphere Neuropathie, 3 % schwer) jeweils in Kombination mit Cisplatin angewendet wurde. Bei NSCLC-Patienten und bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, die Paclitaxel über 3 Stunden gefolgt von Cisplatin erhielten, war die Inzidenz von schwerer Neurotoxizität offensichtlich höher. Periphere Neuropathie kann schon während des ersten Behandlungskurses auftreten und sich mit der Häufigkeit der Paclitaxel-Anwendung verstärken. Periphere Neuropathie war bei einigen Patienten die Ursache für ein Absetzen von Paclitaxel. Empfindungsstörungen besserten sich bzw. verschwanden im Allgemeinen innerhalb einiger Monate nach Absetzen von Paclitaxel. 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 Hautabschuppung und/oder Hautablösung wurde berichtet, manchmal im Zusammenhang mit einer Extravasation. Es kann auch zu einer Depigmentierung der Haut kommen. Ein Wiederauftreten von Hautreaktionen an der Stelle einer vorhergegangenen Extravasation, wenn Paclitaxel an einer anderen Stelle injiziert wird (ein sogenannter „Recall“), wurde selten berichtet. Eine spezifische Behandlung solcher Reaktionen, die durch extravasale Gabe auftreten, ist zurzeit nicht bekannt.

In einigen Fällen traten Reaktionen an der Infusionsstelle entweder während einer verlängerten Infusion oder verzögert nach 7 bis 10 Tagen auf.

In der folgenden Übersicht sind Nebenwirkungen gelistet, die im Zusammenhang mit einer Paclitaxel-Monotherapie (angewendet als Infusion über 3 Stunden, im metastasierten Stadium, 812 Patienten in klinischen Studien) beobachtet wurden oder die seit Markteinführung* von Paclitaxel 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

Systemorganklasse nach MedDRA	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	<i>Sehr häufig:</i> <i>Gelegentlich:</i> <i>Selten:</i>	Infektionen (vor allem Infektionen der Harnwege und des oberen Respirationstraktes), Fälle mit letalem Ausgang wurden berichtet septischer Schock Sepsis*, Peritonitis*, Pneumonie*
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	<i>Sehr häufig:</i> <i>Selten:</i> <i>Sehr selten:</i>	Myelosuppression, Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Blutungen febrile Neutropenie* akute myeloische Leukämie*, myelodysplastisches Syndrom*
Erkrankungen des Immunsystems	<i>Sehr häufig:</i> <i>Gelegentlich:</i> <i>Selten:</i> <i>Sehr selten:</i>	leichte Überempfindlichkeitsreaktionen (hauptsächlich Flush und Hautausschlag) schwerwiegende, behandlungsbedürftige Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Hypotonie, Angioödem, Atemnot, generalisierte Urtikaria, Schüttelfrost, Rückenschmerzen, Brustschmerz, Tachykardie, Bauchschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten, Schwitzen und Hypertonie) anaphylaktische Reaktionen* anaphylaktischer Schock* (Macrogolglycerolricinoleat-35 (Ph.Eur.) kann schwere allergische Reaktionen hervorrufen)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	<i>Sehr selten:</i> <i>Nicht bekannt:</i>	Anorexie* Tumorlyse-Syndrom*
Psychiatrische Erkrankungen	<i>Sehr selten:</i>	Verwirrung*
Erkrankungen des Nervensystems	<i>Sehr häufig:</i> <i>Selten:</i> <i>Sehr selten:</i>	Neurotoxizität (hauptsächlich: periphere Neuropathie) motorische Neuropathie (mit daraus resultierender, wenig ausgeprägter distaler Schwäche)* Grand-Mal-Anfälle*, autonome Neuropathie (mit der Folge eines paralytischen Ileus und orthostatischer Hypotonie)*, Enzephalopathie*, Konvulsionen*, Schwindel*, Ataxie*, Kopfschmerzen*
Augenerkrankungen	<i>Sehr selten:</i> <i>Nicht bekannt:</i>	Störungen am Sehnerv und/oder Sehstörungen (Flimmerskotome)*, vor allem bei Patienten, die höhere als die empfohlenen Dosierungen erhielten Makulaödem*, Photopsie*, Glaskörpertrübungen*
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	<i>Sehr selten:</i>	Hörverlust*, Ototoxizität*, Tinnitus*, Vertigo*
Herzerkrankungen	<i>Häufig:</i> <i>Gelegentlich:</i> <i>Selten:</i> <i>Sehr selten*:</i>	Bradykardie Myokardinfarkt, AV-Block und Synkope, Kardiomyopathie, asymptotische ventrikuläre Tachykardie, Tachykardie mit Bigeminie Herzversagen Vorhofflimmern*, supraventrikuläre Tachykardie*
Gefäßerkrankungen	<i>Sehr häufig:</i> <i>Gelegentlich:</i> <i>Selten:</i> <i>Sehr selten:</i> <i>Nicht bekannt:</i>	Hypotonie Thrombose, Hypertonie, Thrombophlebitis Schock* Phlebitis*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<i>Selten:</i> <i>Sehr selten:</i>	Ateminsuffizienz*, Lungenembolie*, Lungenfibrose*, interstitielle Pneumonie*, Dyspnoe*, Pleuraerguss* Husten*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<i>Sehr häufig:</i> <i>Selten:</i> <i>Sehr selten:</i>	Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Mucositis Ileus*, Darmperforation*, ischämische Kolitis*, Pankreatitis* Thrombose im Mesenterium*, pseudomembranöse Kolitis*, neutropenische Kolitis*, Aszites*, Ösophagitis*, Obstipation*
Leber- und Gallenerkrankungen	<i>Sehr selten:</i>	hepatische Nekrose*, hepatische Enzephalopathie* (jeweils Fälle mit letalem Ausgang berichtet)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<i>Sehr häufig:</i> <i>Häufig:</i> <i>Selten:</i> <i>Sehr selten:</i> <i>Nicht bekannt:</i>	Alopezie vorübergehende und wenig ausgeprägte Veränderungen an Nägeln und Haut Pruritus*, Hautausschlag*, Erythem* Stevens-Johnson-Syndrom*, epidermale Nekrolyse*, Erythema multiforme*, exfoliative Dermatitis*, Urtikaria*, Onycholyse (Patienten sollten während der Behandlung Sonnenschutz an Händen und Füßen tragen)* Sklerodermie*
Skelettmuskulatur-, Bindege- webs- und Knochen-erkrankungen	<i>Sehr häufig:</i> <i>Nicht bekannt:</i>	Arthralgie, Myalgie Systemischer Lupus erythematoses*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<i>Häufig:</i> <i>Selten:</i>	Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich lokalisiertem Ödem, Schmerzen, Erythem, Induration, gelegentlich kann Extravasation zu Cellulitis, Hautfibrose und Hautnekrose führen) Pyrexie*, Dehydratation*, Asthenie*, Ödeme*, Unwohlsein*
Untersuchungen	<i>Häufig:</i> <i>Gelegentlich:</i> <i>Selten:</i>	starke Erhöhung der AST (SGOT), starke Erhöhung der alkalischen Phosphatase starke Erhöhung des Bilirubins Anstieg des Kreatinin-Spiegels im Blut*

* seit Markteinführung berichtet

Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle auf Seite 4

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

Kombinationsbehandlung

Die folgenden Angaben beziehen sich

- auf zwei große klinische Studien zur First-line Chemotherapie des Ovarialkarzinoms (Paclitaxel + Cisplatin: mehr als 1.050 Patientinnen),
- auf zwei Phase III-Studien zur First-line Therapie des metastasierten 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 metastasierten Mammakarzinoms traten Neutropenie, Anämie, periphere Neuropathie, Arthralgie/Myalgie, Asthenie, Fieber und Diarrhö nach Paclitaxel-Therapie (220 mg/m² als 3-stündige Infusion 24 Stunden nach Doxorubicin 50 mg/m²) häufiger und schwerwiegender auf als nach Standard FAC-Therapie (5-FU 500 mg/m², Doxorubicin 50 mg/m², Cyclophosphamid 500 mg/m²). Übelkeit und Erbrechen schienen mit dem Paclitaxel (220 mg/m²)/Doxorubicin (50 mg/m²)-Dosierungsschema weniger häufig und mit geringerem Schweregrad als mit dem Standard FAC-Schema aufzutreten. Der Einsatz von Kortikosteroiden kann zur geringeren Häufigkeit und Schwere von Übelkeit und Erbrechen in der Paclitaxel/Doxorubicin-Gruppe beigetragen haben.

Wenn Paclitaxel als 3-stündige Infusion in Kombination mit Trastuzumab zur First-line Therapie des metastasierten Mammakarzinoms angewendet wurde, wurden die fol-

genden Ereignisse häufiger berichtet als unter Paclitaxel-Monotherapie (unabhängig von einem Zusammenhang mit Paclitaxel oder Trastuzumab): Herzinsuffizienz (8 % vs. 1 %), Infektion (46 % vs. 27 %), Schüttelfrost (42 % vs. 4 %), Fieber (47 % vs. 23 %), Husten (42 % vs. 22 %), Hautausschlag (39 % vs. 18 %), Arthralgie (37 % vs. 21 %), Tachykardie (12 % vs. 4 %), Diarrhö (45 % vs. 30 %), Hypertonie (11 % vs. 3 %), Nasenbluten (18 % vs. 4 %), Akne (11 % vs. 3 %), Herpes simplex (12 % vs. 3 %), unbeabsichtigte Verletzungen (13 % vs. 3 %), Schlaflosigkeit (25 % vs. 13 %), Rhinitis (22 % vs. 5 %), Sinusitis (21 % vs. 7 %) und Reaktionen an der Injektionsstelle (7 % vs. 1 %).

Einige dieser Unterschiede könnten auf eine höhere Anzahl und längere Dauer von Therapiekursen mit der Paclitaxel/Trastuzumab-Kombination gegenüber der Paclitaxel-Monotherapie zurückzuführen sein. Schwere Nebenwirkungen wurden für Paclitaxel/Trastuzumab und Paclitaxel-Monotherapie ähnlich häufig berichtet.

Bei Anwendung von Doxorubicin in Kombination mit Paclitaxel bei metastasiertem Mammakarzinom wurden **Anomalien der Herzkontraktion** ($\geq 20\%$ Verringerung der links-ventrikulären Ejektions-Fraktion) 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 Anthracyclinen behandelt wurden, angewandt wurde, erhöhte sich die Häufigkeit und Schwere einer **Herzfunktionsstörung** im Vergleich zur Paclitaxel-Monotherapie (NYHA-Klasse I/II: 10 % vs. 0 %, NYHA-Klasse III/IV: 2 % vs. 1 %) und wurde selten mit Todesfällen in Verbindung gebracht (siehe Fachinformation von Trastuzumab). Außer in diesen seltenen Fällen sprachen alle Patienten auf eine 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 und Patienten, die eine Paclitaxel-Monotherapie gegen andere solide Tumore erhielten, ähnlich (basierend auf einer klinischen Studie mit 107 Patienten).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Knochenmarksuppression war die häufigste dosislimitierende Toxizität. Neutropenie ist die wichtigste hämatologische Toxizität. Während des ersten Behandlungszyklus kam es bei 20 % der Patienten zu einer schweren Neutropenie (< 500 Zellen/mm³). Über den gesamten Behandlungszeitraum wurde bei 39 % der Patienten eine schwere Neutropenie beobachtet. Bei 41 % der Patienten dauerte die Neutropenie > 7 Tage und bei 8 % der Patienten zwischen 30–35 Tage an. Bei allen nachbeobachte-

ten 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, hämorrhagische Zwischenfälle traten jedoch lokalisiert auf.

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

Leber- und Gallenerkrankungen:

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt kein bekanntes Antidot gegen eine Paclitaxel-Überdosierung. Im Fall einer Überdosierung sollte der Patient engmaschig überwacht werden. Die Behandlung sollte auf die primär erwarteten Toxizitäten wie Knochenmarkdepression, periphere Neurotoxizität und Mukositis ausgerichtet werden. Bei Kindern und Jugendlichen kann eine Überdosierung mit einer akuten Ethanolvergiftung einhergehen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel (Taxane),
ATC-Code: L01C D01

Paclitaxel ist ein 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 Anordnung oder Bündelstruktur der Mikrotubuli während des Zellzyklus und erzeugt multiple Astern 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 CA139-209) erhielten über 650 Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom des Stadiums II_b-c, III oder IV entweder bis zu 9 Behandlungskurse mit Paclitaxel (175 mg/m² über 3 Stunden) gefolgt von Cisplatin (75 mg/m²) oder die Vergleichsmedikation.

In der zweiten großen klinischen Studie (GOG-111/BMS CA139-022) wurden maximal 6 Behandlungskurse entweder mit Paclitaxel (135 mg/m² über 24 Stunden) gefolgt von Cisplatin (75 mg/m²) oder mit Vergleichsmedikation bei über 400 Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom Stadium III/IV und einem Resttumor > 1 cm nach vorausgegangener Laparotomie oder mit 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 höhere 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 Neurotoxizität sowie Arthralgie/Myalgie, jedoch eine verringerte Myelosuppression.

Mammakarzinom

Zur adjuvanten Behandlung des Mammakarzinoms wurden 3.121 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 CA139-223). Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 69 Monate. Insgesamt hatten Paclitaxel-Patientinnen ein signifikant um 18 % verringertes Risiko für ein Rezidiv der Erkrankung ($p = 0,0014$) und ein signifikant um 19 % verringertes Sterberisiko ($p = 0,0044$) als Patientinnen, die nur eine AC-Therapie erhielten. Retrospektive Analysen belegen den Nutzen für alle Patientensubgruppen. Bei Patientinnen mit Tumoren mit negativem oder unbekanntem Hormon-Rezeptor-Status betrug die Risiko-Reduktion für ein Rezidiv der Erkrankung

28 % (95 % CI: 0,59–0,86). In der Patientensubgruppe mit Hormon-Rezeptor-positiven Tumoren betrug die Reduktion des Risikos für ein Rezidiv der Erkrankung 9 % (95 % CI: 0,78–1,07). Die Studie war jedoch nicht angelegt, einen Effekt einer über 4 Zyklen hinaus verlängerten AC-Therapie zu untersuchen. Auf der Basis dieser Studie allein kann nicht ausgeschlossen werden, dass die beobachteten Effekte zum Teil auf einem Unterschied der Dauer der Chemotherapie zwischen den beiden Studienarmen beruhen (AC 4 Zyklen, AC + Paclitaxel 8 Zyklen). Die adjuvante Therapie mit Paclitaxel sollte daher als Alternative zu einer verlängerten AC-Therapie angesehen werden.

In einer zweiten großen klinischen Studie zur adjuvanten Behandlung des nodal-positiven Mammakarzinoms mit vergleichbarem Design wurden 3.060 Patientinnen randomisiert, die entweder eine höhere Paclitaxel-Dosis (225 mg/m²) oder keine zusätzliche Therapie im Anschluss an vier AC-Zyklen erhielten (NSABP B-28, BMS CA139-270). Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 64 Monaten hatten die mit Paclitaxel behandelten Patientinnen ein signifikant um 17 % verringertes Risiko für ein Rezidiv der Erkrankung ($p = 0,006$) als Patientinnen, die nur nach dem AC-Schema behandelt wurden. Die Paclitaxel-Behandlung war mit einem um 7 % verringerten Sterberisiko verbunden (95 % CI: 0,78–1,12). Alle Subgruppenanalysen zeigten einen Vorteil für den Paclitaxel-Arm. In dieser Studie betrug die Reduktion des Risikos für ein Rezidiv der Erkrankung bei Patientinnen mit Hormon-Rezeptor-positiven Tumoren 23 % (95 % CI: 0,6–0,92), in der Subgruppe mit Patientinnen mit Tumoren mit negativem Hormon-Rezeptor-Status 10 % (95 % CI: 0,7–1,11).

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

- In der ersten Studie (BMS CA139-278) wurde die Kombination von Doxorubicin (50 mg/m² als Bolus) nach 24 Stunden gefolgt von Paclitaxel (220 mg/m² Infusion über 3 Stunden) (AT-Schema) verglichen mit dem Standard FAC-Dosierungsschema (5-FU 500 mg/m², Doxorubicin 50 mg/m², Cyclophosphamid 500 mg/m²), beide angewendet alle drei Wochen über acht Therapiekurse. In dieser randomisierten Studie waren 267 Patientinnen mit metastasiertem 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 dem AT-Schema und nach dem FAC-Schema behandelten Patientinnen (8,2 vs. 6,2 Monate; $p = 0,029$). Die mediane Überlebenszeit zeigte einen Vorteil von Paclitaxel/Doxorubicin im Vergleich zu FAC (23,0 vs. 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 im AT-Arm auch signifikant höher als im FAC-Arm (68 % vs. 55 %). Komplettes Ansprechen wurde bei 19 % der Patientinnen im Paclitaxel/Doxorubicin-Arm gegenüber 8 % der Patientinnen im FAC-Arm beobachtet. Alle Ergebnisse zur Wirksamkeit wurden durch eine verblindete unabhängige Überprüfung bestätigt.

- In der zweiten Zulassungsstudie wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Paclitaxel in Kombination mit Trastuzumab in einer geplanten Subgruppenanalyse der Studie HO648 g (Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, die adjuvant mit Anthracyclinen vorbehandelt waren) bestimmt. Die Wirksamkeit von Trastuzumab in Kombination mit Paclitaxel bei Patientinnen, die nicht mit Anthracyclinen adjuvant vorbehandelt worden waren, wurde nicht nachgewiesen. Die Kombination von Trastuzumab (4 mg/kg Loading-Dose, danach 2 mg/kg wöchentlich) und Paclitaxel (175 mg/m², 3-stündige Infusion alle 3 Wochen) wurde bei 188 Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, die HER2 überexprimierten (2+ oder 3+; immunhistochemisch gemessen) und mit Anthracyclinen vorbehandelt waren, mit einer Paclitaxel-Monotherapie (175 mg/m², 3-stündige Infusion alle 3 Wochen) verglichen. 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 zwei Phase-III-Studien untersucht (367 Patienten erhielten Paclitaxel-haltige Regime). Beide Studien waren randomisiert, eine Studie verglich mit einer Behandlung mit Cisplatin 100 mg/m², 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 dem 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 Lebens-

qualität weisen auf einen Vorteil Paclitaxel-haltiger Regime hinsichtlich Appetitlosigkeit hin. Darüber hinaus zeigen Paclitaxel-haltige Regime eine deutliche Unterlegenheit hinsichtlich peripherer Neuropathie ($p < 0,008$).

AIDS-assoziiertes Kaposi-Sarkom

Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Paclitaxel in der Behandlung des AIDS-assoziierten KS wurde in einer nicht-vergleichenden Studie bei Patienten mit fortgeschrittenem KS untersucht, die zuvor eine systemische Chemotherapie erhalten hatten. Primärer Endpunkt war das optimale Ansprechen des Tumors 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 %). Bei mehr als 50 % wurde ein Ansprechen nach den ersten 3 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 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. Die durchschnittliche terminale Eliminationshalbwertszeit wird zwischen 3,0 und 52,7 Stunden geschätzt. Die mittlere Gesamtkörper-Clearance, nicht Kompartiment-bezogen, liegt im Bereich von 11,6 bis 24,0 l/h/m² und scheint mit der Höhe der Plasmakonzentration von Paclitaxel abzunehmen. Das durchschnittliche Steady-State-Verteilungsvolumen beträgt zwischen 198 und 688 l/m², ein Hinweis auf eine hohe extravaskuläre Verteilung und/oder Gewebebindung. Bei einer Infusionszeit von 3 Stunden kommt es bei steigenden Dosen zu einer nichtlinearen Pharmakokinetik. Bei Erhöhung der Dosis um 30 % von 135 mg/m² auf 175 mg/m² erhöhen sich die Werte für C_{\max} und $AUC_{0-\infty}$ 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 (Bereich 761 bis 2.860 ng/ml) und die mittlere AUC 5.619 ng × h/ml (Bereich 2.609 bis 9.428 ng × h/ml). Die Clearance betrug 20,6 l/h/m² (Bereich 11 bis 38 l/h/m²) und das Verteilungsvolumen 291 l/m² (Bereich 121 bis 638 l/m²). Die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit

betrug 23,7 Stunden (Bereich 12 bis 33 Stunden).

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

In-vitro-Studien zur Bindung von Paclitaxel an menschliches Serumweiß zeigen, dass 89–98 % des Arzneimittels 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 angewendeten Dosis, ein Hinweis auf eine beträchtliche nicht-renale Ausscheidung. Verstoffwechselung 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 -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 Verstoffwechselung von Paclitaxel nach einer Infusion über 3 Stunden wurde formal nicht 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) 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 angewendet 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 für 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. Paclitaxel zeigte sowohl embryotoxische als auch fetotoxische Eigenschaften bei

Kaninchen und reduzierte die Fertilität bei Ratten.

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 Behältnissen, die mit Polyvinylchlorid (PVC) plastifiziert sind, führen. Die freigesetzte Menge steigt mit Einwirkungsdauer und mit der Konzentration. Daher sollte die Herstellung, Aufbewahrung und die Anwendung von verdünnten Paclitaxel SUN-Lösungen mittels Behältnissen bzw. mit medizinischen Geräten, die kein PVC enthalten, erfolgen.

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre (in der Originalverpackung).

Nach Anbruch:

Chemische und physikalische Stabilität (unverdünnt, aber mit mehrfacher Durchstechen und mehrfacher Produktentnahme): 28 Tage bei 25 °C, unter Lichtschutz. Andere Lagerzeiten und -bedingungen liegen in der Verantwortung des Anwenders.

Nach Verdünnung:

Chemische und physikalische Stabilität der zubereiteten Lösung: 72 Stunden bei 25 °C. Verdünnte Lösungen dürfen nicht im Kühlschrank aufbewahrt werden (siehe Abschnitt 6.6).

Unter mikrobiologischen Gesichtspunkten sollte die verdünnte Lösung sofort verwendet werden. Wenn sie nicht sofort angewendet wird, obliegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen bis zur Verwendung der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung bzw. Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitte 6.3 und 6.6.

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 und sonstige Hinweise zur Handhabung

Handhabung

Wie bei allen antineoplastischen Mitteln muss die Handhabung von Paclitaxel SUN 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 Paclitaxel SUN-Lösung mit der Haut in Kontakt kommt, muss die Haut sofort und sorgfältig mit Seife und Wasser gesäubert werden. Bei Hautkontakt wurden Kribbeln, Brennen und Rötung beobachtet.

Falls Paclitaxel SUN-Lösung mit Schleimhaut in Berührung kommt, muss eine sorgfältige Spülung mit Wasser erfolgen. Bei Inhalation wurden 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:

Paclitaxel SUN Durchstechflaschen zur Mehrfachentnahme sind auch nach mehrfachem Durchstechen und mehrfacher Produktentnahme mikrobiologisch, chemisch und physikalisch bei 25 °C bis zu 28 Tage stabil. Andere Aufbewahrungszeiten und -bedingungen obliegen der Verantwortung des Anwenders.

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

Herstellung der Infusionslösung

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

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen 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. Paclitaxel SUN-Infusionslösung sollte über einen In-Line Filter mit einer Mikroporenmembran mit einem Porendurchmesser von $\leq 0,22 \mu\text{m}$ infundiert werden. Im Versuch mit einem entsprechenden Infusionssystem mit In-Line Filter wurde kein relevanter Wirkstoffverlust festgestellt.

In seltenen Fällen wurde über Ausfällungen während der Paclitaxel-Infusion berichtet, üblicherweise gegen Ende einer 24-stündigen Infusion. Die Ursache für diese Ausfällungen ist unklar, man geht jedoch davon aus, dass sie mit einer Übersättigung der verdünnten Infusionslösung in Zusammenhang stehen. Um die Gefahr von Ausfällungen zu verringern, sollte Paclitaxel SUN so bald wie möglich nach Herstellung der verdünnten Infusionslösung angewendet 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.

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

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen für den Umgang mit Zytostatika zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

SUN Pharmaceuticals Germany GmbH
Kandelstraße 7
79199 Kirchzarten
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

79789.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
11. Januar 2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
05. November 2014

10. STAND DER INFORMATION

März 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt