

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Paclitaxel Hospira 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Eine Durchstechflasche mit 5 ml Konzentrat enthält 30 mg Paclitaxel.

Eine Durchstechflasche mit 16,7 ml Konzentrat enthält 100 mg Paclitaxel.

Eine Durchstechflasche mit 25 ml Konzentrat enthält 150 mg Paclitaxel.

Eine Durchstechflasche mit 50 ml Konzentrat enthält 300 mg Paclitaxel.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Klare, farblose bis leicht gelbe, viskose Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ovarialkarzinom:

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

Zur Second-line Chemotherapie des Ovarialkarzinoms ist Paclitaxel bei Patientinnen mit metastasierendem Ovarialkarzinom nach Versagen einer Standardtherapie mit Platin-haltigen Arzneimitteln angezeigt.

Mammakarzinom:

Im Rahmen einer adjuvanten Therapie ist Paclitaxel zur Behandlung von Patientinnen mit lymphknoten-positivem Mammakarzinom nach vorangegangener Therapie mit Anthracyclinen und Cyclophosphamid (AC) angezeigt. Die adjuvante Behandlung mit Paclitaxel kann als Alternative zu einer verlängerten AC-Therapie betrachtet werden.

Paclitaxel ist zur Anfangsbehandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Mammakarzinom angezeigt, entweder in Kombination mit einem Anthracyclin bei Patientinnen, bei denen eine Anthracyclintherapie in Betracht kommt oder in Kombination mit Trastuzumab bei Patientinnen, die den humanen, epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER-2) – ermittelt durch immunhistochemische Methoden – mit Grad 3+ überexprimieren und für die eine Therapie mit Anthracyclinen nicht geeignet ist (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Als Monotherapie zur Behandlung von metastasierendem Mammakarzinom bei Patientinnen, die auf eine Standardtherapie mit Anthracyclinen nicht ausreichend angesprochen haben oder für die eine Therapie mit Anthracyclinen nicht geeignet ist.

Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC):

Paclitaxel ist, in Kombination mit Cisplatin, zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten angezeigt, für die potentiell kurative chirurgische Maßnahmen und/oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen.

AIDS-assoziiertes Kaposi-Sarkom (KS):

Paclitaxel ist für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem AIDS-assoziiertem Kaposi-Sarkom angezeigt, bei denen eine vorherige Therapie mit liposomalen Anthracyclinen erfolgreich blieb.

Die Daten zur Wirksamkeit in dieser Indikation sind begrenzt; eine Zusammenfassung der relevanten Studien findet sich in Abschnitt 5.1.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Prämedikation: Vor der Gabe von Paclitaxel muss allen Patienten eine Prämedikation, bestehend aus Kortikosteroiden, Antihistaminika und H₂-Rezeptorantagonisten, verabreicht werden, um schwere Überempfindlichkeitsreaktionen zu vermeiden. Eine solche Prämedikation könnte wie folgt aussehen:

Tabelle 1: Prämedikations-Schema

Arzneimittel	Dosis	Verabreichung vor Paclitaxel
Dexamethason	20 mg oral* oder i.v.**	oral: ca. 12 und 6 Stunden i.v.: 30 bis 60 Minuten
Diphenhydramin***	50 mg i.v.	30 bis 60 Minuten
Cimetidin oder Ranitidin	300 mg i.v. oder 50 mg i.v.	30 bis 60 Minuten

* 8–20 mg bei KS-Patienten

** intravenös

*** oder ein äquivalentes Antihistaminikum, z.B. 10 mg Chlorphenamin 30 bis 60 Minuten vor der Paclitaxel-Gabe i.v. verabreicht

Paclitaxel muss über einen In-Line-Filter mit einer Mikroporen-Membran von ≤0,22 µm verabreicht werden.

Da die Möglichkeit einer Extravasatbildung besteht, ist es ratsam, während der Infusion die Infusionsstelle genau auf mögliche Infiltrationen hin zu überwachen.

First-line Chemotherapie des Ovarialkarzinoms: Obwohl derzeit verschiedene Dosierungsregime für Paclitaxel untersucht werden, wird eine Kombinationsbehandlung mit Paclitaxel und Cisplatin empfohlen.

Abhängig von der Infusionsdauer werden für die Behandlung mit Paclitaxel zwei unterschiedliche Dosierungen empfohlen: 175 mg/m² Paclitaxel, verabreicht als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von drei Stunden, gefolgt von 75 mg/m² Cisplatin, in Intervallen von 3 Wochen oder 135 mg/m² Paclitaxel, verabreicht als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 24 Stunden, gefolgt von 75 mg/m² Cisplatin,

in Intervallen von 3 Wochen (siehe Abschnitt 5.1).

Second-line Behandlung des Ovarialkarzinoms: Die empfohlene Dosis von Paclitaxel beträgt 175 mg/m², verabreicht über einen Zeitraum von 3 Stunden, mit 3 Wochen Pause zwischen den Therapiezyklen.

Adjuvante Chemotherapie des Mammakarzinoms: Die empfohlene Dosis von Paclitaxel beträgt 175 mg/m² über einen Zeitraum von 3 Stunden alle 3 Wochen für vier Zyklen im Anschluss an die AC-Therapie.

First-line Chemotherapie des Mammakarzinoms: In Kombination mit Doxorubicin (50 mg/m²) sollte Paclitaxel 24 Stunden nach Doxorubicin verabreicht werden. Die empfohlene Dosis von Paclitaxel beträgt 220 mg/m², intravenös verabreicht über einen Zeitraum von 3 Stunden mit 3 Wochen Pause zwischen den Therapiezyklen (siehe 4.5 und 5.1).

In Kombination mit Trastuzumab ist die empfohlene Dosis von Paclitaxel 175 mg/m², intravenös verabreicht über einen Zeitraum von 3 Stunden, mit 3 Wochen Pause zwischen den Therapiezyklen. Mit der Paclitaxel-Infusion kann am Tag nach der ersten Trastuzumab-Dosis, oder unmittelbar nach einer Folgedosis von Trastuzumab begonnen werden, wenn die vorhergehende Trastuzumab-Dosis gut vertragen wurde.

Second-line Chemotherapie des Mammakarzinoms: Die empfohlene Dosis von Paclitaxel ist 175 mg/m², verabreicht über einen Zeitraum von 3 Stunden, mit 3 Wochen Pause zwischen den Therapiezyklen.

Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom: Die empfohlene Dosis von Paclitaxel ist 175 mg/m², verabreicht über einen Zeitraum von 3 Stunden, gefolgt von Cisplatin 80 mg/m², mit 3 Wochen Pause zwischen den Therapiezyklen.

Behandlung von AIDS-assoziiertem KS: Die empfohlene Dosis von Paclitaxel ist 100 mg/m², verabreicht als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 3 Stunden alle zwei Wochen.

Dosisangleichungen: Die Folgedosierungen von Paclitaxel sind auf die individuelle Verträglichkeit abzustimmen. Paclitaxel darf erst wieder verabreicht werden, wenn die Anzahl der neutrophilen Granulozyten ≥1,5 × 10⁹/l (≥1 × 10⁹/l bei KS-Patienten) und die Anzahl der Blutplättchen ≥100 × 10⁹/l (≥75 × 10⁹/l bei KS-Patienten) beträgt.

Bei Patienten, bei denen eine schwere Neutropenie (Zahl der neutrophilen Granulozyten <0,5 × 10⁹/l für eine Dauer von mindestens 7 Tagen) oder eine schwere periphere Neuropathie auftritt, muss bei nachfolgenden Behandlungszyklen eine Dosisreduktion um 20 % (bei KS-Patienten um 25 %) erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Leberfunktionsstörungen: Die Daten sind nicht ausreichend, um Änderungen der Dosierung für Patienten mit leichter bis mittlerer Leberfunktionsstörung zu empfehlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Paclitaxel wird nicht bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen empfohlen.

Paclitaxel Hospira 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



Kinder und Jugendliche: Paclitaxel wird nicht für die Anwendung bei Kindern unter 18 Jahren empfohlen, da für diese Patientengruppe nicht genügend Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit vorliegen.

4.3 Gegenanzeigen

Paclitaxel ist bei Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen auf Paclitaxel, Macrogolglycerolricinoleat 35 (Ph. Eur.) (siehe Abschnitt 4.4) oder einen der sonstigen Bestandteile kontraindiziert.

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

Paclitaxel darf bei Patienten mit einem Ausgangswert für neutrophile Granulozyten $< 1,5 \times 10^9/l$ ($< 1 \times 10^9/l$ bei KS-Patienten) oder für Blutplättchen $< 100 \times 10^9/l$ ($< 75 \times 10^9/l$ bei KS-Patienten) nicht angewendet werden.

Bei KS-Patienten ist Paclitaxel auch bei Patienten kontraindiziert, die gleichzeitig schwere, unkontrollierte Infektionen haben.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Paclitaxel darf nur unter der Aufsicht eines in der Zytostatikatherapie erfahrenen Arztes angewendet werden. Da signifikante Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten können, muss eine geeignete Ausrüstung für die Notfallbehandlung vorhanden sein.

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

Paclitaxel muss, wenn in Kombination eingesetzt, vor Cisplatin verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Signifikante Überempfindlichkeitsreaktionen: Charakterisiert durch behandlungsbedürftige Dyspnoe und Hypotonie, Angioödem und generalisierte Urtikaria, traten sie bei $< 1\%$ der Patienten auf, die Paclitaxel nach geeigneter Prämedikation erhielten. Diese Reaktionen sind wahrscheinlich Histamin-vermittelt. Im Fall von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen ist die Infusion von Paclitaxel sofort zu beenden und eine symptomatische Behandlung einzuleiten. Der Patient darf nicht wieder mit Paclitaxel behandelt werden. Macrogolglycerolricinoleat 35 (Ph. Eur.), ein sonstiger Bestandteil in diesem Arzneimittel, kann diese Reaktionen hervorrufen.

Knochenmarksuppression: (Vorwiegend Neutropenie) ist die dosislimitierende Nebenwirkung. Es sind häufige Blutbildkontrollen durchzuführen. Die Patienten dürfen erst weiterbehandelt werden, wenn die Anzahl der neutrophilen Granulozyten wieder Werte $\geq 1,5 \times 10^9/l$ (bei KS-Patienten $\geq 1 \times 10^9/l$) und die Anzahl der Blutplättchen wieder Werte $\geq 100 \times 10^9/l$ (bei KS-Patienten $\geq 75 \times 10^9/l$) erreicht hat. In der klinischen KS-Studie erhielt die Mehrheit der Patienten den Granulozyten-Koloniestimulierenden-Faktor (G-CSF).

Schwere Herzüberleitungsstörungen: Wurden selten beschrieben. Wenn Patienten während der Verabreichung von Paclita-

xel signifikante Überleitungsstörungen entwickeln, muss eine geeignete Therapie eingeleitet werden und während weiterer Behandlungen mit Paclitaxel eine ständige Überwachung der Herzfunktion erfolgen.

Hypotonie, Hypertonie und Bradykardie wurde während der Anwendung von Paclitaxel beobachtet; die Patienten zeigen üblicherweise keine Symptome und benötigen im Allgemeinen keine Behandlung. Insbesondere während der ersten Stunde der Infusion von Paclitaxel wird eine engmaschige Überwachung der Vitalfunktionen empfohlen. Schwere kardiovaskuläre Ereignisse wurden häufiger bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom als bei Patientinnen mit Mamma- oder Ovarialkarzinom beobachtet. Im Zusammenhang mit Paclitaxel wurde ein einziger Fall von Herzversagen in der klinischen Studie mit AIDS-KS-Patienten beobachtet.

Wenn Paclitaxel in Kombination mit Doxorubicin oder Trastuzumab für die Anfangsbehandlung von Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom eingesetzt wird, muss die Herzfunktion sorgfältig überwacht werden. Wenn bei Patienten eine Behandlung mit Paclitaxel in dieser Kombination in Frage kommt, muss anfangs eine komplette Herzuntersuchung, einschließlich Anamnese, körperlicher Untersuchung, Elektrokardiogramm (EKG), Echokardiogramm und/oder Radionuklidventrikulographie (MUGA), durchgeführt werden. Die Herzfunktion muss während der Behandlung weiterhin überwacht werden (z. B. alle 3 Monate). Die Überwachung könnte helfen, Patienten zu identifizieren, die eine kardiale Dysfunktion entwickeln und der behandelnde Arzt sollte für die Entscheidung bezüglich der Häufigkeit der Untersuchung der Ventrikelfunktion die kumulativ verabreichte Anthracyclindosis (mg/m^2) sorgfältig ermitteln. Wenn die Untersuchung Hinweise auf eine, auch asymptomatische, Einschränkung der Herzfunktion ergibt, sollte der behandelnde Arzt sorgfältig den klinischen Nutzen einer Fortsetzung der Therapie gegen die Möglichkeit von Herzschäden einschließlich möglicher irreversibler Schäden abwägen. Wenn die Therapie fortgesetzt wird, sollte die Überwachung der Herzfunktion häufiger erfolgen (z.B. alle 1–2 Zyklen).

Periphere Neuropathie: Periphere Neuropathien treten häufig auf; die Entwicklung schwerer Symptome ist selten. Bei schweren Fällen wird empfohlen, die Dosis bei allen folgenden Paclitaxel-Behandlungszyklen um 20% (bei KS-Patienten um 25%) zu reduzieren. Bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom führte die Kombinationstherapie mit Paclitaxel und Cisplatin zu einer höheren Inzidenz von Fällen mit schwerer Neurotoxizität als eine Paclitaxel-Monotherapie. Bei der First-line Behandlung von Patientinnen mit Ovarialkarzinom, führte die Infusion von Paclitaxel über 3 Stunden in Kombination mit Cisplatin zu einer höheren Inzidenz von Fällen mit schwerer Neurotoxizität als eine Kombinationstherapie von Cyclophosphamid und Cisplatin.

Leberfunktionsstörungen: Patienten mit Leberfunktionsstörungen können ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Toxizität,

insbesondere von Knochenmarksuppression Grad III–IV, aufweisen. Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Toxizität von Paclitaxel erhöht ist, wenn es als Infusion über 3 Stunden Patienten mit geringfügig eingeschränkter Leberfunktion verabreicht wird. Von Patienten mit einer schweren, vorbestehenden Cholestase gibt es keine Daten. Bei Langzeitinfusion von Paclitaxel kann bei Patienten mit mittlerer bis schwerer Leberfunktionsstörung verstärkt eine Myelosuppression beobachtet werden. Die Patienten müssen für den Fall, dass sie eine schwere Myelosuppression entwickeln, engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2). Die Daten sind nicht ausreichend um eine Änderung der Dosierung bei Patienten mit leichten bis mittleren Leberfunktionsstörungen zu empfehlen (siehe Abschnitt 5.2). Paclitaxel wird bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen nicht empfohlen.

Da Paclitaxel Ethanol (396 mg/ml) enthält, muss auf mögliche Auswirkungen auf das zentrale Nervensystem und andere Auswirkungen geachtet werden. Die Alkoholmenge in diesem Arzneimittel kann die Wirkung anderer Arzneimittel beeinflussen.

Es sollte besonders darauf geachtet werden, eine intraarterielle Verabreichung von Paclitaxel zu vermeiden. In Tierversuchen zur lokalen Verträglichkeit traten nach intraarterieller Verabreichung schwere Gewebereaktionen auf.

Pseudomembranöse Kolitis: Wurde in seltenen Fällen auch berichtet, darunter waren auch Patienten, die nicht gleichzeitig mit Antibiotika behandelt wurden. Eine solche Reaktion sollte bei der Differentialdiagnose von schweren oder persistierenden Fällen von Diarrhö, die während oder kurz nach der Behandlung mit Paclitaxel auftreten, in Betracht gezogen werden.

Eine Behandlung mit Paclitaxel in Kombination mit einer Bestrahlung der Lunge kann (unabhängig von der zeitlichen Reihenfolge) die Entwicklung einer interstitiellen Pneumonitis begünstigen.

Es konnte in verschiedenen Versuchsanordnungen gezeigt werden, dass Paclitaxel eine teratogene, embryotoxische und mutagene Wirkung aufweist. Deshalb müssen weibliche und männliche Patienten im reproduktionsfähigen Alter Empfängnisverhütungsmaßnahmen für sich und/oder ihre Sexualpartner während und für mindestens 6 Monate nach der Therapie treffen (siehe Abschnitt 4.6). Männlichen Patienten wird, wegen der Möglichkeit einer irreversiblen Unfruchtbarkeit aufgrund der Therapie mit Paclitaxel empfohlen, sich bezüglich der Konserverierung von Spermien vor Behandlungsbeginn beraten zu lassen.

Bei KS-Patienten tritt schwere Mukositis selten auf. Wenn schwere Reaktionen auftreten, muss die Paclitaxel-Dosis um 25% reduziert werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Paclitaxel-Clearance wird nicht von einer Prämedikation mit Cimetidin beeinflusst.

Cisplatin: Paclitaxel sollte vor der Gabe von Cisplatin verabreicht werden. Wenn Paclitaxel vor der Cisplatingabe verabreicht wird, entspricht die Verträglichkeit der von Paclitaxel als Monotherapie. Wird Paclitaxel nach der Cisplatingabe verabreicht, kommt es zu einer stärker ausgeprägten Myelosuppression und zu einer Abnahme der Paclitaxel-Clearance um ca. 20 %. Patienten, die mit Paclitaxel und Cisplatin behandelt werden haben ein erhöhtes Risiko für eine Niereninsuffizienz im Vergleich zu Cisplatin alleine bei gynäkologischen Tumoren.

Doxorubicin: Nachdem die Elimination von Doxorubicin und seinen aktiven Metaboliten vermindert sein kann, wenn Paclitaxel und Doxorubicin in engem zeitlichem Abstand gegeben werden, soll Paclitaxel bei der Initialbehandlung des metastasierenden Mammakarzinoms 24 Stunden nach Doxorubicin gegeben werden (siehe 5.2).

Wirkstoffmetabolismus in der Leber: Bei der gleichzeitigen Anwendung von Wirkstoffen, die über die Leber verstoffwechselt werden, ist Vorsicht geboten, da solche Wirkstoffe den Metabolismus von Paclitaxel hemmen können. Der Metabolismus von Paclitaxel wird teilweise über die Cytochrom-P450(CYP450)-Isoenzyme CYP2C8 und CYP3A4 katalysiert (siehe Abschnitt 5.2). Klinische Studien haben gezeigt, dass der Metabolismus von Paclitaxel über CYP2C8 (zu 6 α -Hydroxypaclitaxel) den vorherrschenden Abbaupfad beim Menschen darstellt. Nach derzeitigem Kenntnisstand sind klinisch relevante Wechselwirkungen zwischen Paclitaxel und anderen CYP2C8-Substraten nicht zu erwarten. 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. Weitere Daten zu potentiellen Wechselwirkungen zwischen Paclitaxel und anderen CYP3A4-Substraten/Inhibitoren sind begrenzt. Deshalb ist bei gleichzeitiger Anwendung von Paclitaxel mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen inhibitorisch (z. B. Erythromycin, Fluoxetin, Gemfibrozil) oder induktorisch (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Efavirenz, Nevirapin) auf CYP2C8 oder 3A4 wirken, Vorsicht geboten.

Studien bei KS-Patienten, die mehrere Arzneimittel gleichzeitig einnahmen, deuten darauf hin, dass die systemische Clearance von Paclitaxel in Gegenwart von Nelfinavir und Ritonavir, nicht aber von Indinavir, signifikant erniedrigt war. Über Wechselwirkungen mit anderen Protease-Inhibitoren sind nur unzureichende Informationen verfügbar. Deshalb muss Paclitaxel bei Patienten, die Protease-Inhibitoren als Begleittherapie erhalten, mit Vorsicht angewendet werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Zur Anwendung von Paclitaxel in der Schwangerschaft liegen nur unzureichende Daten vor. Tierversimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3) und Paclitaxel steht im Verdacht, bei Verabreichung während der Schwangerschaft, schwere Geburtsschäden zu verursachen.

Wie andere zytotoxische Arzneimittel kann Paclitaxel zu einer Schädigung 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 (siehe Abschnitt 4.4).

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

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel enthält Alkohol, der die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen kann.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgende Diskussion bezieht sich, wenn nicht anders angegeben, auf die zusammengefassten Sicherheitsdaten von 812 Patienten mit soliden Tumoren, die in klinischen Studien mit Paclitaxel als Monotherapie behandelt wurden. Da die KS-Population sehr spezifisch ist, wird ein spezielles Kapitel, basierend auf einer klinischen Studie mit 107 Patienten, am Ende dieses Abschnitts aufgeführt.

Die Häufigkeit und Schwere der Nebenwirkungen ist im Allgemeinen bei Patienten, die mit Paclitaxel gegen Ovarialkarzinom, Mammakarzinom oder nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom behandelt werden, ähnlich. Keine dieser beobachteten toxischen Wirkungen war durch das Alter beeinflusst.

Die häufigste signifikante Nebenwirkung war **Knochenmarksuppression**. Schwere Neutropenie (<0,5 $\times 10^9/l$) trat bei 28 % der Patienten auf, war aber nicht mit Fieberschüben assoziiert. Nur bei 1 % der Patienten trat eine schwere Neutropenie ≥ 7 Tage auf. Über Thrombozytopenie wurde bei 11 % der Patienten berichtet. Mindestens einmal während der Studie hatten 3 % der Patienten einen Nadir der Thrombozytenanzahl <50 $\times 10^9/l$. Anämie wurde bei 64 % der Patienten beobachtet, war aber nur bei 6 % der Patienten schwer (Hb < 8,1 g/dl). Vorkommen und Schwere der Anämie bezieht sich auf den Basishämoglobin-Status.

Neurotoxizität, hauptsächlich **periphere Neuropathie**, schien häufiger und in schwererer Form aufzutreten, wenn 175 mg/m² Paclitaxel über 3 Stunden (85 % Neurotoxizität, 15 % schwer), in Kombination mit Cisplatin infundiert wurde, als wenn 135 mg/m² Paclitaxel über 24 Stunden (25 % periphere Neuropathie, 3 % schwer) appliziert wurde. Bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom und bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, die Paclitaxel als Infusion über 3 Stunden – gefolgt von Cisplatin – erhielten, war die Inzidenz von schwerer Neurotoxizität offensichtlich höher. Periphere Neuropathie kann schon während

des ersten Behandlungszyklus auftreten und sich mit zunehmender Exposition mit Paclitaxel verstärken. Periphere Neuropathie war bei einigen Patienten die Ursache für ein Absetzen der Paclitaxel-Behandlung. Empfindungsstörungen besserten sich im Allgemeinen bzw. verschwanden innerhalb einiger Monate nach Absetzen von Paclitaxel. Eine bereits als Folge früherer Therapien vorbestehende Neuropathie stellt keine Kontraindikation für die Behandlung mit Paclitaxel dar.

Arthralgie oder **Myalgie** betraf 60 % der Patienten und war bei 13 % der Patienten schwer.

Eine signifikante Überempfindlichkeitsreaktion mit möglichem 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 Therapiezyklen) ereigneten sich leichte Überempfindlichkeitsreaktionen. Diese leichten Überempfindlichkeitsreaktionen, hauptsächlich Flush und Hautausschlag, waren nicht behandlungsbedürftig und erforderten keinen Abbruch der Therapie mit Paclitaxel.

Reaktionen an der Injektionsstelle während der intravenösen Verabreichung können zu lokalisierter Ödembildung, Schmerzen, Erythem und Verhärtung führen; gelegentlich kann ein Extravasat zu Zellulitis führen. Verschorfung und/oder Abschälen der Haut, gelegentlich im Zusammenhang mit einem Extravasat, wurden beschrieben. Es kann auch zu einer Farbveränderung der Haut kommen. In seltenen Fällen wurde, nach der Verabreichung von Paclitaxel an einer anderen Stelle, ein Wiederauftreten der Hautreaktionen an der Stelle des vorhergegangenen Extravasats, ein so genannter „Recall“, beschrieben. Eine spezifische Behandlung von Reaktionen auf Extravasate ist zurzeit nicht bekannt.

Die folgende Tabelle führt die Nebenwirkungen ungeachtet der Schwere auf, die mit der Verabreichung der Paclitaxel-Monotherapie als 3-stündige Infusion bei Metastasenbehandlung (812 in klinischen Studien behandelte Patienten) assoziiert waren, und wie sie nach Markteinführung* von Paclitaxel berichtet wurden.

Die Häufigkeit der unten aufgeführten Nebenwirkungen wird unter Zugrundelegung folgender Kriterien definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, <1/10); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, <1/100); selten ($\geq 1/10.000$, <1/1.000); sehr selten (<1/10.000).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen:
Sehr häufig: Infektionen
Gelegentlich: Septischer Schock
Selten*: Pneumonie, Sepsis

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Sehr häufig: Myelosuppression, Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie
Selten: Febrile Neutropenie
Sehr selten*: Akute myeloische Leukämie, myelodysplastisches Syndrom

Erkrankungen des Immunsystems:

Sehr häufig: Leichte Überempfindlichkeitsreaktionen (vor allem Flushing und Hautausschlag)

Gelegentlich: Signifikante, therapiebedürftige Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Hypotonie, angioneurotisches Ödem, Atemnot, generalisierte Urtikaria, Schüttelfrost und Rückenschmerzen)

Selten*: Anaphylaktische Reaktionen
Sehr selten*: Anaphylaktischer Schock

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:
Sehr selten*: Anorexie

Psychiatrische Erkrankungen:
Sehr selten*: Verwirrungszustände

Erkrankungen des Nervensystems:

Sehr häufig: Neurotoxizität (hauptsächlich periphere Neuropathie)

Selten*: Motorische Neuropathie (mit daraus resultierender, geringerer distaler Schwäche)

Sehr selten*: Autonome Neuropathie (mit daraus resultierendem paralytischen Ileus und orthostatischer Hypotonie), Grand-Mal-Anfälle, Konvulsionen, Enzephalopathie, Schwindel, Kopfschmerzen, Ataxie

Augenerkrankungen:

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

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:
Sehr selten*: Ototoxizität, Hörverlust, Tinnitus, Vertigo

Herzkrankungen:

Häufig: Bradykardie

Gelegentlich: Kardiomyopathie, asymptotische ventrikuläre Tachykardie, Tachykardie mit Bigeminie, atrioventrikulärer Block und Synkope, Myokardinfarkt

Sehr selten*: Vorhofflimmern, supraventrikuläre Tachykardie

Gefäßkrankungen:

Sehr häufig: Hypotonie

Gelegentlich: Hypertonie, Thrombose, Thrombophlebitis

Sehr selten*: Schock

Erkrankungen der Atemwege, des Thorax und des Mediastinums:

Selten*: Dyspnoe, Pleuraerguss, interstielle Pneumonie, Lungenfibrose, Lungenembolie, respiratorische Insuffizienz

Sehr selten*: Husten

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Mukositis

Sehr selten*: Obstruktion/Perforation des Darmes, ischämische Kolitis, Mesenterialthrombose, pseudomembranöse Kolitis, Ösophagitis, Verstopfung, Aszites, Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen:

Sehr selten*: Lebernekrose, hepatische Enzephalopathie

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Sehr häufig: Alopezie

Häufig: Vorübergehende und wenig ausgeprägte Veränderungen an Nägeln und Haut

Selten*: Pruritus, Hautausschlag, Erythem

Sehr selten*: Stevens-Johnson-Syndrom, epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, Urtikaria, Onycholysis (Patienten sollen während der Therapie einen Sonnenschutz an Händen und Füßen tragen)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Sehr häufig: Arthralgie, Myalgie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Häufig: Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich lokalisierter Ödembildung, Schmerzen, Erythem, Verhärtung, gelegentlich führt ein Extravasat zu Zellulitis)

Selten*: Asthenie, Pyrexie, Dehydratation, Ödem

Untersuchungen:

Häufig: Starke Erhöhung der AST (SGOT), starke Erhöhung der alkalischen Phosphatase

Gelegentlich: Starke Erhöhung des Bilirubinwertes

Selten*: Erhöhung des Serumkreatinins

Mammakarzinompatientinnen, die eine adjuvante Therapie mit Paclitaxel nach AC erhielten, erlitten häufiger neurosensorische Toxizitäten, Überempfindlichkeitsreaktionen, Arthralgie/Myalgie, Anämie, Infektionen, Fieber, Übelkeit/Erbrechen und Durchfälle als Patientinnen die nur AC erhielten. Die Häufigkeit dieser Ereignisse stimmte jedoch mit der unter Anwendung von Paclitaxel als Einzelsubstanz, wie oben angegeben, überein.

Kombinationsbehandlung

Die folgende Diskussion bezieht sich auf zwei große klinische Studien zur First-line Chemotherapie des Ovarialkarzinoms (Paclitaxel + Cisplatin: Über 1050 Patientinnen), zwei Phase-III-Studien zur First-line Therapie des metastasierenden Mammakarzinoms: eine untersuchte die Kombination mit Doxorubicin (Paclitaxel + Doxorubicin: 267 Patientinnen) und eine andere untersuchte die Kombination mit Trastuzumab (Subgruppenanalyse geplant, Paclitaxel und Trastuzumab: 188 Patientinnen) und zwei Phase-III-Studien zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC (Paclitaxel + Cisplatin: über 360 Patienten) (siehe Abschnitt 5.1).

Bei der Verabreichung von Paclitaxel – gefolgt von Cisplatin – als Infusion über 3 Stunden als First-line Chemotherapie an Patientinnen mit Ovarialkarzinom, war die Inzidenz von Neurotoxizität, Arthralgie/Myalgie und Überempfindlichkeitsreaktionen höher und

schwerer als bei der Verabreichung von Cyclophosphamid, gefolgt von Cisplatin. Knochenmarksuppression schien weniger häufig und schwer bei Verabreichung von Paclitaxel – gefolgt von Cisplatin – als Infusion über 3 Stunden als bei der Verabreichung von Cyclophosphamid – gefolgt von Cisplatin.

In der First-line Chemotherapie des metastasierenden Mammakarzinoms wurde über Neutropenie, Anämie, periphere Neuropathie, Arthralgie/Myalgie, Asthenie, Fieber und Durchfall häufiger und mit höherem Schweregrad berichtet, wenn Paclitaxel (220 mg/m²) als dreistündige Infusion 24 Stunden nach Doxorubicin (50 mg/m²) verabreicht wurde im Vergleich zur Standard-FAC-Therapie (5-FU 500 mg/m², Doxorubicin 50 mg/m², Cyclophosphamid 500 mg/m²). Übelkeit und Erbrechen erschienen weniger häufig und schwer mit dem Paclitaxel (220 mg/m²)/Doxorubicin (50 mg/m²) Regime im Vergleich zum Standard-FAC-Regime. Die Anwendung von Kortikosteroiden kann zu der geringeren Häufigkeit und dem geringeren Schweregrad von Übelkeit und Erbrechen im Paclitaxel/Doxorubicin-Arm beigetragen haben.

Bei der Verabreichung von Paclitaxel – in Kombination mit Trastuzumab – als Infusion über 3 Stunden zur First-line Behandlung von Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom wurden die folgenden Nebenwirkungen (unabhängig von einem Zusammenhang mit Paclitaxel oder Trastuzumab) häufiger als bei der Verabreichung von Paclitaxel als Monotherapie beobachtet: Herzversagen (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 %), Epistaxis (18 % vs. 4 %), Akne (11 % vs. 3 %), Herpes simplex (12 % vs. 3 %), Unfallverletzungen (13 % vs. 3 %), Insomnie (25 % vs. 13 %), Rhinitis (22 % vs. 5 %), Sinusitis (21 % vs. 7 %) und Reaktionen an der Injektionsstelle (7 % vs. 1 %). Einige dieser Häufigkeitsunterschiede können auf die höhere Anzahl und längere Dauer der Behandlungen mit der Kombination Paclitaxel/Trastuzumab im Vergleich zur Paclitaxel-Monotherapie zurückzuführen sein. Schwere Nebenwirkungen wurden für die Kombination Paclitaxel/Trastuzumab und die Paclitaxel-Monotherapie ähnlich häufig berichtet.

Wenn Doxorubicin in Kombination mit Paclitaxel bei metastasierendem Mammakarzinom angewendet wurde, wurden **Verminderungen der kardialen Kontraktilität** (≥20% Reduktion der linksventrikulären Auswurfkraft) bei 15% der Patientinnen beobachtet vs. 10% unter Standard-FAC-Regime. Eine **kongestive Herzinsuffizienz** wurde in < 1% sowohl im Paclitaxel/Doxorubicin- als auch im Standard-FAC-Arm beobachtet. Die Verabreichung von Trastuzumab in Kombination mit Paclitaxel bei Patienten, die zuvor mit Anthracyclinen behandelt wurden, erhöhte die Häufigkeit und Schwere der **kardialen Dysfunktion** im Vergleich zu Patienten, denen Paclitaxel als

Monotherapie verabreicht worden war (New York Heart Association (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 gut auf eine Notfallbehandlung an.

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

AIDS-assoziiertes Kaposi-Sarkom

Außer für hämatologische und hepatische Nebenwirkungen (siehe unten) ist die Häufigkeit und Schwere der Nebenwirkungen, basierend auf einer klinischen Studie mit 107 Patienten, bei KS-Patienten und Patienten, die mit Paclitaxel als Monotherapie gegen andere solide Tumore behandelt wurden, im Allgemeinen ähnlich.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Knochenmarksuppression war die hauptsächlich dosislimitierende Toxizität. Neutropenie ist die schwerwiegendste hämatologische Toxizität. Während des ersten Behandlungszyklus trat schwere Neutropenie ($<0,5 \times 10^9/l$) bei 20% der Patienten auf. Während der gesamten Behandlungsperiode wurde schwere Neutropenie bei 39% der Patienten beobachtet. Die Neutropenie hielt für >7 Tage bei 41% und für 30–35 Tage bei 8% der Patienten an. Sie ging innerhalb von 35 Tagen bei allen Patienten, die beobachtet wurden, zurück. Das Vorkommen einer Neutropenie 4. Grades, die ≥ 7 Tage anhielt, betrug 22%.

Neutropenisches Fieber in Verbindung mit Paclitaxel wurde bei 14% der Patienten und in 1,3% der Behandlungszyklen beobachtet. Während der Paclitaxel-Verabreichung gab es 3 septische Episoden (2,8%), in Verbindung mit dem Arzneimittel, die sich als tödlich erwiesen.

Thrombozytopenie wurde bei 50% der Patienten beobachtet und war bei 9% schwer ($<50 \times 10^9/l$). Nur bei 14% fiel die Thrombozytenzahl mindestens einmal während der Behandlung auf Werte $<75 \times 10^9/l$. Das Auftreten von Blutungen in Verbindung mit Paclitaxel wurde bei $<3\%$ der Patienten beobachtet, aber die hämorrhagischen Vorfälle traten nur lokalisiert auf.

Eine Anämie (Hb <11 g/dl) wurde bei 61% der Patienten beobachtet und war bei 10% schwer (Hb <8 g/dl). Transfusionen von roten Blutkörperchen wurden bei 21% der Patienten erforderlich.

Leber- und Gallenerkrankungen: Von den Patienten ($>50\%$ wurden mit Protease-Inhibitoren behandelt) mit normaler Leberfunktion zu Therapiebeginn wiesen 28% eine Erhöhung des Bilirubinwertes, 43% eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase und 44% eine Erhöhung der AST (SGOT) auf. Für jeden dieser Parameter war die Erhöhung in 1% der Fälle schwer.

4.9 Überdosierung

Es gibt kein bekanntes Antidot gegen eine Paclitaxel-Überdosierung. Erste mögliche Anzeichen einer Überdosierung sind Knochenmarksuppression, periphere Neuropathie und Mukositis.

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 eine vitale Interphase und die mitotischen Zellfunktionen wesentlich ist. Zudem induziert Paclitaxel eine abnormale Bündelstruktur der Mikrotubuli während des Zellzyklus und erzeugt multiple Aster der Mikrotubuli während der Mitose.

Bei der First-line Chemotherapie des Ovarialkarzinoms wurden die Sicherheit und die Wirksamkeit von Paclitaxel in zwei großen randomisierten, kontrollierten, klinischen Studien untersucht (verglichen mit der Behandlung mit 750 mg/m^2 Cyclophosphamid + 75 mg/m^2 Cisplatin).

In der Intergroup-Studie (BMS CA 139–209) erhielten über 650 Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom des Stadiums II_{b-c}, III oder IV entweder bis zu maximal 9 Behandlungszyklen mit Paclitaxel (175 mg/m^2 über 3 Stunden) gefolgt von Cisplatin (75 mg/m^2) oder die Vergleichsmedikation. In einer zweiten großen Studie (GOG-111/BMS CA 139–022) wurden maximal 6 Behandlungszyklen entweder mit Paclitaxel (135 mg/m^2 über 24 Stunden), gefolgt von Cisplatin (75 mg/m^2) oder mit der Vergleichsmedikation durchgeführt. An dieser Studie nahmen über 400 Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom des Stadiums III oder IV und einem Resttumor >1 cm nach vorausgegangener Laparotomie oder mit peripheren Metastasen teil. Obwohl die zwei verschiedenen Dosierungen nicht direkt miteinander verglichen worden waren, hatten die Patientinnen, die mit Paclitaxel in Kombination mit Cisplatin behandelt wurden, in beiden Studien eine signifikant erhöhte Response-Rate sowie eine signifikante Verlängerung der progressionsfreien Zeit und der Überlebenszeit im Vergleich zu Patientinnen, die die Standardtherapie erhielten. Erhöhte Neurotoxizität und Arthralgie/Myalgie, aber verringerte Myelosuppression wurde bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom beobachtet, denen 3-stündige Paclitaxel/Cisplatin Infusionen verabreicht wurden, im Vergleich zu Patientinnen, die Cyclophosphamid/Cisplatin erhielten.

In der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms wurden 3121 Patientinnen mit lymphknoten-positivem Mammakarzinom adjuvant mit Paclitaxel oder keiner Chemotherapie im Anschluss an vier Zyklen Doxorubicin und Cyclophosphamid behandelt (CALGB 9344, BMS CA 139–223). Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 69 Monate. Insgesamt hatten die Paclitaxel-Patientinnen eine signifikante Reduktion des Risikos für ein Wiederauftreten der Erkrankung um 18% im Vergleich zu Patientinnen, die nur AC erhielten ($p = 0,0014$) und eine

signifikante Reduktion für das Risiko zu versterben um 19% ($p = 0,0044$) im Vergleich zu Patientinnen, die nur AC erhielten. Retrospektive Auswertungen zeigen einen Nutzen für alle Patientenuntergruppen. Für Patientinnen mit hormonrezeptor-negativen/unbekannten Tumoren betrug die Reduktion für das Risiko des Wiederauftretens der Krankheit 28% (95% KI: 0,59–0,86). In der Patientenuntergruppe mit hormonrezeptor-positiven Tumoren betrug die Reduktion für das Risiko des Wiederauftretens 9% (95% KI: 0,78–1,07). Allerdings war das Studiendesign nicht für die Untersuchung einer über 4 Zyklen hinaus verlängerten AC-Therapie angelegt. Auf Basis dieser Studie alleine kann nicht ausgeschlossen werden, dass die beobachteten Effekte teilweise Folge des Unterschiedes der Dauer der Chemotherapie in den beiden Armen sein können (AC 4 Zyklen, AC + Paclitaxel 8 Zyklen). Deshalb muss die adjuvante Behandlung mit Paclitaxel als Alternative zur verlängerten AC-Therapie angesehen werden.

In einer zweiten großen klinischen Studie zur adjuvanten Behandlung des lymphknoten-positiven Mammakarzinoms mit ähnlichem Design wurden 3060 Patientinnen randomisiert, im Anschluss an vier Zyklen AC Paclitaxel in einer höheren Dosierung von 225 mg/m^2 über vier Zyklen zu erhalten oder nicht (NSABP B-28, BMS CA139–270). Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 64 Monaten hatten die Paclitaxel-Patientinnen eine signifikante Reduktion des Risikos für ein Wiederauftreten der Krankheit um 17% im Vergleich zu Patientinnen, die AC alleine erhielten ($p = 0,006$); die Paclitaxel-Behandlung war mit einer Reduktion für das Risiko zu versterben um 7% verbunden (95% KI: 0,78–1,12). Alle Analysen von Untergruppen favorisierten den Paclitaxel-Arm. In dieser Studie hatten Patientinnen mit hormonrezeptor-positiven Tumoren eine Reduktion des Risikos für ein Wiederauftreten der Krankheit um 23% (95% KI: 0,6–0,92); in der Patientenuntergruppe mit hormonrezeptor-negativen Tumoren betrug die Reduktion des Risikos für ein Wiederauftreten der Krankheit 10% (95% KI: 0,7–1,11).

In der First-line Behandlung von Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Paclitaxel in zwei pivotalen, randomisierten, kontrollierten, offenen Phase-III-Studien untersucht.

In der ersten Studie (BMS CA139–278) wurde die Kombination eines Bolus Doxorubicin (50 mg/m^2) gefolgt von Paclitaxel nach 24 Stunden (220 mg/m^2 als dreistündige Infusion) (AT) gegen ein Standard-FAC-Regime (5-FU 500 mg/m^2 , Doxorubicin 50 mg/m^2 , Cyclophosphamid 500 mg/m^2) verglichen, die beide alle drei Wochen über acht Zyklen verabreicht wurden. In dieser randomisierte Studie wurden 267 Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom eingeschlossen, die entweder noch keine vorangegangene Chemotherapie erhalten hatten, oder nur eine adjuvante, nicht-anthracyclinhaltige Chemotherapie. Die Ergebnisse zeigten einen signifikanten Unterschied für die Zeit bis zur Progression für Patientinnen, die AT erhielten im Vergleich zu

Paclitaxel Hospira 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



denjenigen, die FAC erhielten (8,2 vs. 6,2 Monate; $p = 0,029$). Die mediane Überlebenszeit war unter Paclitaxel/Doxorubicin besser als unter FAC (23,0 vs. 18,3 Monate; $p = 0,004$). Im AT und FAC-Behandlungs-arm erhielten 44% bzw. 48% eine nachfolgende Chemotherapie, die in 7% bzw. 50% Taxane einschloss. Die gesamte Ansprechrate war ebenfalls signifikant höher im AT-Arm im Vergleich zum FAC-Arm (68% vs. 55%). Ein vollständiges Ansprechen wurde bei 19% der Patientinnen des Paclitaxel/Doxorubicin-Armes gesehen vs. 8% der Patientinnen des FAC-Armes. Alle Wirksamkeitsergebnisse wurden fortlaufend durch eine verblindete, unabhängige Überprüfung bestätigt.

In der zweiten Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Paclitaxel in Kombination mit Trastuzumab anhand einer geplanten Subgruppenanalyse (Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom, die adjuvant mit Anthracyclinen vorbehandelt waren) der Studie HO648 g beurteilt.

Die Wirksamkeit von Trastuzumab 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) als 3-stündige Infusion, alle drei Wochen, wurde bei 188 Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom, die HER2 (2+ oder 3+; immunhistochemisch gemessen) überexprimierten und mit Anthracyclinen vorbehandelt worden waren, mit der Paclitaxel-Monotherapie (175 mg/m²) als 3-stündige Infusion, alle drei Wochen, verglichen. Paclitaxel wurde alle drei Wochen über mindestens 6 Therapiekurse angewendet, während Trastuzumab wöchentlich bis zur Progression der Erkrankung verabreicht wurde. Die Studie zeigte einen signifikanten Nutzen der Paclitaxel/Trastuzumab-Kombination im Vergleich zu der 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 signifikanteste Toxizität, die unter der Paclitaxel/Trastuzumab Kombination beobachtet wurde, war eine Herzfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.8).

In der Behandlung des sehr weit fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms wurde die Kombination von 175 mg/m² Paclitaxel und 80 mg/m² Cisplatin (nach Paclitaxel appliziert), in zwei Phase-III-Studien untersucht (367 Patienten erhielten eine Therapie mit Paclitaxel). Bei beiden klinischen Studien handelte es sich um randomisierte Studien. In einer der Studien erhielt die Kontrollgruppe Cisplatin (100 mg/m²), in einer anderen Studie wurde die Kontrollgruppe mit 100 mg/m² Teniposid, gefolgt von 80 mg/m² Cisplatin, behandelt (367 Patienten in der Kontrollgruppe). Die Ergebnisse der beiden klinischen Studien waren ähnlich. Bezüglich des primären Endpunktes Mortalität bestand kein signifikanter Unterschied zwischen der Therapie mit Paclitaxel und der Vergleichsmedikation (mediane Überlebenszeit 8,1 und 9,5 Monate unter Paclitaxel und 8,6 und 9,9 Monate unter

Vergleichsmedikation). Bezüglich der medianen progressionsfreien Überlebenszeit bestand ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsregimes. Die klinische Ansprechrate war signifikant besser. Untersuchungen zur Lebensqualität weisen darauf hin, dass es bei der Kombinationstherapie mit Paclitaxel seltener zu Appetitlosigkeit kommt, die Inzidenz von peripherer Neuropathie ($p < 0,008$) jedoch erhöht ist.

Bei der Behandlung von AIDS-assoziiertem KS, wurde die Wirksamkeit und die Unbedenklichkeit von Paclitaxel in einer nicht-vergleichenden Studie bei Patienten mit fortgeschrittenem KS untersucht, die zuvor mit einer systemischen Chemotherapie behandelt wurden. Der primäre Endpunkt war die beste Tumor-Response. Von 107 Patienten wurden 63 als resistent gegenüber liposomalen Anthracyclinen erachtet. Diese Untergruppe kam als Population zur Festlegung der Kernwirksamkeit in Frage. Die allgemeine Erfolgsrate (Komplett-, Teil-Response) betrug nach 15 Behandlungszyklen 57% (Konfidenzintervall (KI) 44–70%) bei Patienten, die gegenüber liposomalen Anthracyclinen resistent waren. Über 50% der Responses waren nach den ersten 3 Zyklen deutlich. Bei Patienten, die gegenüber liposomalen Anthracyclinen resistent waren, war die Response-Rate von Patienten, die nie einen Protease-Inhibitor (55,6%) erhalten hatten vergleichbar mit denen, die mindestens 2 Monate vor der Behandlung mit Paclitaxel einen erhalten hatten (60,9%). Die Durchschnittszeit bis zur Progression in der Kernpopulation betrug 468 Tage (95% KI 257–nicht bestimmbar). Die mediane Überlebenszeit konnte nicht errechnet werden, aber die untere 95%-Grenze betrug bei den Kernpatienten 617 Tage.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach intravenöser Verabreichung zeigt Paclitaxel eine biphasische Abnahme der Plasmakonzentration.

Die Pharmakokinetik von Paclitaxel wurde nach Infusion von Paclitaxel in Dosierungen von 135 mg/m² und 175 mg/m² über 3 und 24 Stunden bestimmt. Die mittlere Halbwertszeit betrug zwischen 3,0 und 52,7 Stunden und die mittlere, nicht Kompartiment-bezogene, Gesamtkörper-Clearance lag im Bereich von 11,6 bis 24,0 l/h/m². Die Gesamtkörper-Clearance scheint mit der Höhe der Plasmakonzentration von Paclitaxel abzunehmen. Das mittlere Steady-State-Verteilungsvolumen beträgt zwischen 198 l/m² 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 nicht-linearen Pharmakokinetik. Bei Erhöhung der Dosis um 30% von 135 mg/m² auf 175 mg/m² erhöhen sich die Werte für die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) um 75% und für den Bereich unter der Plasmakonzentrations/Zeitkurve ($AUC_{0-\infty}$) um 81%.

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 Therapiezyklen.

In-vitro-Studien zur Bindung von Paclitaxel an Serumweiß zeigen, dass Paclitaxel zu 89–98% an Eiweiß gebunden vorliegt. Cimetidin, Ranitidin, Dexamethason und Diphenhydramin hatten keinen Einfluss auf die Eiweißbindung von Paclitaxel.

Die Verteilung und der Metabolismus von Paclitaxel beim Menschen ist noch nicht vollständig geklärt. Die kumulative Ausscheidung von unverändertem Paclitaxel im Urin betrug durchschnittlich zwischen 1,3% und 12,6% der verabreichten Dosis, was ein Hinweis auf eine beachtliche nicht-renale Clearance ist. Verstoffwechslung in der Leber und Ausscheidung mit der Galle sind möglicherweise die Hauptmechanismen für die Ausscheidung von Paclitaxel. Paclitaxel wird hauptsächlich über das Enzym CYP450 metabolisiert. Im Durchschnitt wurden 26% einer radioaktiv markierten Dosis von Paclitaxel über die Faeces als 6 α -Hydroxypaclitaxel, 2% als 3' p -Hydroxypaclitaxel und 6% als 6 α -3' p -Dihydroxypaclitaxel ausgeschieden. CYP2C8 katalysiert die Bildung von 6 α -Hydroxypaclitaxel, CYP3A4 katalysiert die Bildung von 3' p -Hydroxypaclitaxel und CYP2C8 und CYP3A4 katalysieren die Bildung von 6 α -3' p -Dihydroxypaclitaxel. Die Auswirkung einer Nieren- oder Leberinsuffizienz auf die Ausscheidung von Paclitaxel nach einer Infusion über 3 Stunden wurde nicht untersucht. Pharmakokinetische Parameter eines Hämodialysepatienten waren, bei einer Verabreichungsrate von 135 mg/m² Paclitaxel als Infusion über 3 Stunden, den Werten von Nicht-Dialysepatienten ähnlich.

Nach einer intravenösen Dosis von 100 mg/m², die als 3-stündige Infusion 19 KS-Patienten verabreicht wurde, war die durchschnittliche C_{max} 1 530 ng/ml (von 761–2 860 ng/ml) und die durchschnittliche AUC 5 619 ng · h/ml (von 2 609–9 428 ng · h/ml). Die Clearance betrug 20,6 l/h/m² (von 11–38) und das Verteilungsvolumen 291 l/m² (von 121–638). Die Halbwertszeit für die Endausscheidung betrug durchschnittlich 23,7 Stunden (von 12–33).

In klinischen Studien, in denen Paclitaxel und Doxorubicin gleichzeitig verabreicht wurden, war die Verteilung und Ausscheidung von Doxorubicin und seinen Metaboliten verlängert. Die gesamte Plasmabelastung mit Doxorubicin war um 30% höher, wenn Paclitaxel unmittelbar im Anschluss an Doxorubicin gegeben wurde, als wenn zwischen beiden Medikamenten eine 24-stündige Pause lag.

Im Falle der Anwendung von Paclitaxel in Kombination mit anderen Therapien ziehen Sie bitte die Fachinformationen von Cisplatin, Doxorubicin oder Trastuzumab für Informationen zur Anwendung dieser Arzneimittel zu Rate.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Verabreichung von Paclitaxel vor und während der Paarung führte bei männlichen und weiblichen Ratten zu Fertilitätsstörungen. Darüber hinaus führte Paclitaxel zu einem Rückgang des Fertilitäts- und des Reproduktionsindex und zu einer verstärkten Embryo- und Fetotoxizität.

Das karzinogene Potential von Paclitaxel wurde nicht untersucht. Jedoch zählt Paclitaxel aufgrund seines pharmakodynamischen Wirkmechanismus zu den potentiell karzinogenen und genotoxischen Wirkstoffen. Paclitaxel erwies sich im Rahmen von *in-vitro*- und *in-vivo*-Untersuchungen an Säugtierversuchssystemen als mutagen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Sonstige Bestandteile

Macroglyglycerolricinoleat 35 (Ph. Eur.)
Ethanol 49,7 %v/v
Citronensäure

6.2 Inkompatibilitäten

Macroglyglycerolricinoleat 35 (Ph. Eur.) kann zu einer Freisetzung von Di(2-ethylhexyl)-phthalat (DEHP) aus Behältnissen, die mit Polyvinylchlorid (PVC) beschichtet sind, führen. Die freigesetzte Menge steigt mit der Einwirkungsdauer und mit der Konzentration. Daher muss die Herstellung, Aufbewahrung und die Verabreichung von Paclitaxel in PVC-freien Behältnissen bzw. mit PVC-freien Geräten erfolgen. PVC-freie Materialien sind beispielsweise Glas, Polypropylen oder Polyolefin.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre in der Originalverpackung

Nach der Verdünnung wurde die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung über einen Zeitraum von 72 Stunden bei 25 °C unter normalen Lichtbedingungen nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht muss die gebrauchsfertige verdünnte Lösung sofort verwendet werden. Wenn sie nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung vor der Anwendung verantwortlich. Dies sollte im Allgemeinen nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C erfolgen, es sei denn, die Herstellung/Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.

Nach der Erstentnahme und nachfolgenden Mehrfachentnahmen behält das nicht verwendete Konzentrat bei unter 25 °C und lichtgeschützt für bis zu 28 Tage seine mikrobielle, chemische und physikalische Stabilität. Andere Lagerungszeiten und -bedingungen unterliegen der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

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

Einfrieren beeinträchtigt das Arzneimittel nicht. Bei Lagerung im Kühlschrank können Ausfällungen auftreten, die sich bei Raumtemperatur durch leichtes Schütteln bzw. von selbst wieder auflösen. Sollte die Lösung trüb bleiben oder ein unlöslicher Niederschlag festgestellt werden, ist die Durchstechflasche zu verwerfen.

Nach der Erstentnahme oder nach Verdünnung Abschnitt 6.3 beachten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Klare, Typ I Durchstechflaschen aus Glas (5 ml, 16,7 ml, 25 ml und 50 ml) mit Stopfen aus Elastomer. Durchstechflaschen einzeln verpackt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

Handhabung: Paclitaxel ist ein zytotoxisches Arzneimittel gegen Krebs und die Handhabung muss mit Vorsicht erfolgen. Verdünnungen sollen unter aseptischen Bedingungen von erfahrenen Personen und in besonders ausgewiesenen Räumen vorgenommen werden. Es sind Schutzhandschuhe zu tragen. Ein Kontakt von Paclitaxel mit der Haut oder der Schleimhaut ist zu vermeiden.

Falls Paclitaxel-Lösung mit der Haut in Kontakt kommt, die Haut sofort und sorgfältig mit Wasser und Seife waschen. Bei Hautkontakt kam es unter anderem zu Kribbeln, Brennen und Rötung. Falls Paclitaxel mit der Schleimhaut in Berührung kommt, muss eine sorgfältige Spülung mit Wasser erfolgen. Bei Inhalation wurde über Atemnot, Brustschmerz, Brennen im Rachen und Brechreiz berichtet.

Herstellung der Infusionslösung: Für die Verdünnung des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung dürfen bei der Entnahme aus den Paclitaxel-Durchstechflaschen keine Chemo-Pins oder Chemo-Spikes verwendet werden, da diese den Stopfen der Durchstechflasche beschädigen können, wodurch die Sterilität der Lösung verloren geht.

Vor der Infusion muss Paclitaxel unter aseptischen Bedingungen mit einer der unten aufgeführten Lösungen zu einer gebrauchsfertigen Infusionslösung (0,3–1,2 mg/ml) verdünnt werden:

- 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung
- 50 mg/ml (5 %) Glucose-Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung
- 50 mg/ml Glucose- und 9 mg/ml Natriumchlorid-Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung
- Ringer-Lösung mit 50 mg/ml Glucose

Einmal verdünnt, sind die fertigen Infusionslösungen nur für den Einmalgebrauch.

Zur Lagerung der gebrauchsfertigen Lösung siehe Abschnitt 6.3.

Die gebrauchsfertige Lösung muss visuell auf Partikel und Verfärbungen hin untersucht werden.

Bei der Zubereitung kann die Lösung Schlieren bilden, welche auf das Lösungsmittel im Konzentrat zurückzuführen und nicht durch Filtration zu entfernen sind. Die Wirksamkeit des Arzneimittels ist durch die Schlierenbildung nicht beeinträchtigt. Die Infusionslösung sollte über einen In-Line-Filter mit einer Mikroporenmembran, dessen Porendurchmesser nicht größer

als 0,22 µm ist, infundiert werden. Im Versuch mit einem Infusionssystem mit einem In-Line-Filter (0,22 µm) wurde kein relevanter Wirkstoffverlust festgestellt.

Gelegentlich wurde über das Auftreten von Ausfällungen während der Infusion von Paclitaxel berichtet, üblicherweise gegen Ende einer 24-stündigen Infusion. Um die Gefahr von Ausfällungen zu verringern, ist Paclitaxel so bald wie möglich nach der Verdünnung zu verabreichen und ein übermäßiges Schütteln oder Schwenken sollte vermieden werden. Während der Infusion muss das Aussehen der Lösung regelmäßig geprüft und die Infusion beim Auftreten von Ausfällungen abgebrochen werden.

Um Patienten in möglichst geringem Ausmaß DEHP auszusetzen, das aus PVC-Infusionsbeuteln, -Sets oder anderen medizinischen Instrumenten herausgelöst werden kann, dürfen verdünnte Paclitaxel-Lösungen nur in Flaschen (Glas, Polypropylen) oder in Plastikbeuteln (Polypropylen, Polyolefin) aufbewahrt werden, die kein PVC enthalten. Die Verabreichung soll mittels Infusionssets mit Polyethylenauskleidung erfolgen. Filtervorrichtungen, die einen kurzen Einlass- und/oder Auslass-Teil aus PVC haben, führten zu keiner deutlichen Freisetzung von DEHP.

Entsorgung: Alle Gegenstände, die zur Herstellung, Verabreichung oder Infusion von Paclitaxel verwendet werden oder die anderweitig mit Paclitaxel in Kontakt kommen, müssen in einen geeigneten Sicherheitsbehälter gelegt und gemäß den nationalen/örtlichen Richtlinien für den Umgang mit Zytostatika entsorgt werden.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

Hospira Deutschland GmbH
Rablstraße 24
D-81669 München

Telefon: +49 (0) 89 43 77 77-0
Telefax: +49 (0) 89 43 77 77-29
E-Mail: info.de@hospira.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

61314.00.00 (Deutschland)
1-25750 (Österreich)

9. DATUM DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

28. Dezember 2004 (Deutschland)
24. Februar 2005 (Österreich)

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2011

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig. (Deutschland)

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. (Österreich)