



## Paclitaxel HEXAL® 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**  
Paclitaxel HEXAL® 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

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

1 Durchstechflasche zur Mehrfachentnahme mit 5 ml enthält 30 mg Paclitaxel.

1 Durchstechflasche zur Mehrfachentnahme mit 16,7 ml enthält 100 mg Paclitaxel.

1 Durchstechflasche zur Mehrfachentnahme mit 25 ml enthält 150 mg Paclitaxel.

1 Durchstechflasche zur Mehrfachentnahme mit 50 ml enthält 300 mg Paclitaxel.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Ethanol (385 mg/ml), Macrogolglycerolricinoleat (Ph.Eur.)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Klare, leicht viskose, farblose bis blassgelbe Lösung

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**  
**Ovarialkarzinom**

Zur First-line Chemotherapie des Ovarialkarzinoms ist Paclitaxel HEXAL 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 HEXAL indiziert für die Behandlung des metastasierten Ovarialkarzinoms nach Versagen einer Standardtherapie mit Platin-haltigen Arzneimitteln.

**Mammakarzinom**

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

Paclitaxel HEXAL 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 HEXAL 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 Bronchiolkarzinom**

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

**AIDS-assoziiertes Kaposi-Sarkom**

Paclitaxel HEXAL 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 HEXAL 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 HEXAL eine Prämedikation mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H<sub>2</sub>-Antagonisten erfolgen, z. B.

Arzneimittel	Dosis	Anwendung vor Paclitaxel HEXAL
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 HEXAL sollte intravenös über einen In-Line-Filter mit einer Mikroporenmembran mit einem Porendurchmesser von ≤ 0,22 µm infundiert werden (siehe Abschnitt 6.6).

**First-line Chemotherapie des Ovarialkarzinoms**

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

Abhängig von der Infusionsdauer werden 2 Dosierungen empfohlen:

- Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup>, intravenös angewendet über 3 Stunden, gefolgt von Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup>, in Intervallen von 3 Wochen oder
- Paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> als Infusion über 24 Stunden, gefolgt von Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup>, mit 3 Wochen Pause zwischen den Therapiekursen (siehe Abschnitt 5.1).

**Second-line Chemotherapie des Ovarialkarzinoms**

Die empfohlene Dosierung von Paclitaxel ist 175 mg/m<sup>2</sup>, angewendet als Infusion über 3 Stunden, mit 3 Wochen Pause zwischen den Therapiekursen.

**Adjuvante Chemotherapie des Mammakarzinoms**

Die empfohlene Dosierung von Paclitaxel ist 175 mg/m<sup>2</sup>, angewendet als Infusion über 3 Stunden alle 3 Wochen für 4 Therapiekurse im Anschluss an eine AC-Therapie.

**First-line Chemotherapie des Mammakarzinoms**

Bei Kombination mit Doxorubicin (50 mg/m<sup>2</sup>) sollte Paclitaxel HEXAL 24 Stunden nach Doxorubicin angewendet werden. Die empfohlene Dosierung für Paclitaxel HEXAL ist 220 mg/m<sup>2</sup>, 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 HEXAL 175 mg/m<sup>2</sup>, intravenös angewendet über 3 Stunden, mit 3 Wochen Pause zwischen den Therapiekursen (siehe Abschnitt 5.1).

Die Paclitaxel HEXAL-Infusion kann am Tag nach der ersten Trastuzumab-Dosis begonnen werden, oder unmittelbar nach einer Folgedosis von Trastuzumab, wenn die vorhergehende Trastuzumab-Dosis gut vertragen wurde (zu Einzelheiten der



Anwendung von Trastuzumab siehe die Fachinformation für Trastuzumab).

#### Second-line Chemotherapie des Mammakarzinoms

Die empfohlene Dosierung von Paclitaxel ist 175 mg/m<sup>2</sup>, angewendet über einen Zeitraum von 3 Stunden, mit 3 Wochen Pause zwischen den Therapiekursen.

#### Behandlung von fortgeschrittenem NSCLC

Die empfohlene Dosierung von Paclitaxel ist 175 mg/m<sup>2</sup>, angewendet über 3 Stunden, gefolgt von Cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup>, mit 3 Wochen Pause zwischen den Therapiekursen.

#### Behandlung von AIDS-assoziiertem KS

Die empfohlene Dosierung von Paclitaxel ist 100 mg/m<sup>2</sup>, angewendet als eine 3-stündige intravenöse Infusion in 2-wöchigem Abstand.

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

Paclitaxel HEXAL 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 1 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 behandelt werden.

#### Pädiatrische Anwendung

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

#### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Paclitaxel oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, insbesondere gegen Macroglyglycerolricinoleat (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Paclitaxel 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<sub>2</sub>-Antagonisten vorbehandelt sein (siehe Abschnitt 4.2).

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

**Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen**, charakterisiert durch behandlungsbedürftige Dyspnoe und Hypotonie, Angioödem und generalisierte Urtikaria, sind unter Paclitaxel bei  $< 1\%$  der Patienten nach geeigneter Prämedikation aufgetreten. Diese Reaktionen sind möglicherweise Histamin-abhängig. Im Falle von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen sollte die Paclitaxel-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 Granulozytenkoloniestimulierender 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 1 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 3 Monate). Die sorgfältige Überwachung kann dazu beitragen, Patienten zu identifizieren, die Herzfunktionsstörungen entwickeln.

Zur Bestimmung der Untersuchungshäufigkeit der ventrikulären Funktion sollten



## Paclitaxel HEXAL® 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

die behandelnden Ärzte sorgfältig die kumulative Dosis (mg/m<sup>2</sup>) 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 3 Stunden) und Cisplatin zu einer höheren Inzidenz von schwerer Neurotoxizität als eine Paclitaxel-Monotherapie oder eine Therapie mit Cyclophosphamid gefolgt von Cisplatin.

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

**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.

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

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

Dieses Arzneimittel enthält 49 Vol.-% **Alkohol**. Auf eine mögliche Beeinflussung des zentralen Nervensystems oder andere Effekte sollte geachtet werden.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Für die First-line Chemotherapie des Ovarialkarzinoms wird empfohlen, Paclitaxel 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 Cisplatin behandelt werden, können ein höheres Risiko für ein Nierenversagen haben, als nach alleiniger Cisplatin-Behandlung von gynäkologischen Tumoren.

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

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.

### 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.

#### 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

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

Männliche Patienten sollten sich vor der Behandlung mit Paclitaxel wegen einer möglichen Unfruchtbarkeit über eine Spermakonservierung 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 HEXAL Alkohol enthält (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





**Paclitaxel HEXAL® 6 mg/ml  
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung**

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 Patienten, die Paclitaxel zur Behandlung von Ovarial-, Mammakarzinom oder NSCLC erhalten, im Allgemeinen ähnlich. Keine der beobachteten Nebenwirkungen war eindeutig vom Alter der Patienten abhängig.

Eine **schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion** mit potenziell letalem Ausgang (definiert als behandlungsbedürftige Hypotonie, Angioödem, Atemnot, die eine bronchodilatierende Behandlung erforderlich macht oder generalisierte Urtikaria) trat bei 2 (< 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/mm<sup>3</sup>) ohne fiebrige 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/mm<sup>3</sup>. 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/m<sup>2</sup> in 3 Stunden (85 % Neurotoxizität, 15 % schwer) an Stelle von 135 mg/m<sup>2</sup> in 24 Stunden (25 % periphere Neuropathie, 3 % schwer) jeweils in Kombination mit Cisplatin angewendet wurden. Bei NSCLC-Patienten und bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, die Paclitaxel über 3 Stunden gefolgt von Cisplatin erhielten, war die Inzidenz von schwerer Neurotoxizität offensichtlich höher. Periphere Neuropathie kann schon während des ersten Behandlungskurses auftreten und 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 lokalisierendem Ödem, Schmerzen, Erythem und Verhärtung führen. Gelegentlich kann Extravasation zu einer Cellulitis führen. Eine Hautabschuppung und/oder Hautablösung wurde berichtet, manchmal im Zusammenhang mit einer Extravasation. Es kann auch zu einer 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 Extravasation auftreten, ist zurzeit nicht bekannt.

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

In der Tabelle auf Seite 5 und 6 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.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle auf Seite 5 und 6

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 2 große klinische Studien zur First-line Chemotherapie des Ovarialkarzinoms (Paclitaxel + Cisplatin: mehr als 1.050 Patientinnen),
- auf 2 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 2 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/m<sup>2</sup> als 3-stündige Infusion 24 Stunden nach Doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup>) häufiger und schwerwiegender auf als nach Standard FAC-Therapie (5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>, Doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup>, Cyclophosphamid 500 mg/m<sup>2</sup>). Übelkeit und Erbrechen schienen mit dem Paclitaxel (220 mg/m<sup>2</sup>)/Doxorubicin (50 mg/m<sup>2</sup>)-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 folgenden Ereignisse häufiger berich-



**Paclitaxel HEXAL® 6 mg/ml**  
**Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung**

Systemorganklasse nach MedDRA	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	Infektionen (hauptsächlich Harnwegsinfektionen und Infektionen der oberen Atemwege), Fälle mit letalem Ausgang wurden berichtet		septischer Schock	Sepsis*, Peritonitis*, Pneumonie*		
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	Myelosuppression, Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Blutungen			febrile Neutropenie*	akute myeloische Leukämie*, myelodysplastisches Syndrom*	
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	leichte Überempfindlichkeitsreaktionen (hauptsächlich Flush und Hautausschlag)		schwerwiegende, behandlungsbedürftige Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Hypotonie, Angioödem, Atemnot, generalisierte Urtikaria, Schüttelfrost, Rückenschmerzen, Brustschmerz, Tachykardie, Bauchschmerzen, Gliederschmerzen, Schwitzen und Hypertonie)	anaphylaktische Reaktionen*	anaphylaktischer Schock*	
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>					Anorexie*	Tumorlyse-Syndrom*
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>					Verwirrung*	
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	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*	
<b>Augenerkrankungen</b>					Störungen am Sehnerv und/oder Sehstörungen (Flimmerskotom)*, vor allem bei Patienten, die höhere als die empfohlenen Dosierungen erhielten	Makulaödem*, Photopsie*, Glaskörpertrübung*
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>					Hörverlust*, Ototoxizität*, Tinnitus*, Vertigo*	
<b>Herzkrankungen</b>		Bradykardie	Myokardinfarkt, AV-Block und Synkope, Kardiomyopathie, asymptotische ventrikuläre Tachykardie, Tachykardie mit Bigeminie	Herzversagen	Vorhofflimmern*, supraventrikuläre Tachykardie*	

\* seit Markteinführung berichtet



**Paclitaxel HEXAL® 6 mg/ml**  
**Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung**

Systemorganklasse nach MedDRA	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Gefäßkrankungen	Hypotonie		Thrombose, Hypertonie, Thrombophlebitis		Schock*	Phlebitis*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Ateminsuffizienz*, Lungenembolie*, Lungenfibrose*, interstitielle Pneumonie*, Dyspnoe*, Pleuraerguss*	Husten*	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Mukositis			Ileus*, Darmperforation*, ischämische Kolitis*, Pankreatitis*	Mesenterialthrombose*, pseudomembranöse Kolitis*, neutropenische Kolitis*, Aszites*, Ösophagitis*, Obstipation*	
Leber- und Gallenerkrankungen					hepatische Nekrose*, hepatische Enzephalopathie* (jeweils Fälle mit letalem Ausgang berichtet)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie	vorübergehende und wenig ausgeprägte Veränderungen an Nägeln und Haut		Pruritus*, Rash*, 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-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Arthralgie, Myalgie					systemischer Lupus erythematosus*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich lokalisierendem Ödem, Schmerzen, Erythem, Induration, gelegentlich kann Extravasation zu Cellulitis, Hautfibrose und Hautnekrose führen)		Pyrexie*, Dehydratation*, Asthenie*, Ödeme*, Unwohlsein*		
Untersuchungen		starke Erhöhung der AST (SGOT), starke Erhöhung der alkalischen Phosphatase	starke Erhöhung des Bilirubins	Anstieg des Kreatinin-Spiegels im Blut*		

\* seit Markteinführung berichtet

tet 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 %), Schlaf-

losigkeit (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 wurde eine **Anomalie der Herzkontraktion** ( $\geq 20$  % Verringerung der linksventrikulären Ejektions-Fraktion) bei 15 % der Patienten gegenüber 10 % beim Standard FAC-Dosierungsschema beobachtet. Herzinsuffizienz wurde bei  $< 1$  % sowohl im Paclitaxel/Doxorubicin- als auch im Standard FAC-Arm beobachtet.

Wenn Trastuzumab in Kombination mit Paclitaxel bei Patienten, die zuvor mit An-



## Paclitaxel HEXAL® 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

thracyclinen 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/mm<sup>3</sup>). 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 Tagen an. Bei allen nachbeobachteten Patienten klang die Neutropenie innerhalb von 35 Tagen ab. Die Inzidenz einer mindestens 7 Tage dauernden Grad 4-Neutropenie betrug 22 %.

Neutropenisches Fieber in Zusammenhang mit Paclitaxel trat bei 14 % der Patienten und 1,3 % der Behandlungszyklen auf. Während der Paclitaxel-Anwendung kam es in Zusammenhang mit dem Arzneimittel zu 3 septischen Zwischenfällen (2,8 %) mit tödlichem Ausgang.

Thrombozytopenie wurde bei 50 % der Patienten beobachtet, bei 9 % in schwerer Form (< 50.000 Zellen/mm<sup>3</sup>). Nur bei 14 % der Patienten kam es im Verlauf der Behandlung mindestens einmal zu einem Abfall der Blutplättchenzahl unter 75.000 Zellen/mm<sup>3</sup>. 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 schwe-

rer 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 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](http://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 Knochenmarksuppression, 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: L01CD01

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 2 großen kontrollierten, randomisierten klinischen Studien untersucht (vs. Cyclophosphamid 750 mg/m<sup>2</sup> / Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup>). In der Intergroup-Studie (BMS CA139-209) erhielten über 650 Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom des Stadiums II<sub>b-c</sub>, III oder IV entweder bis zu 9 Behandlungskurse mit Paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> über 3 Stunden) gefolgt von Cisplatin (75 mg/m<sup>2</sup>) oder die Vergleichsmedikation. In der zweiten großen klinischen Studie (GOG-111/BMS CA139-022) wurden maximal 6 Behandlungskurse entweder mit Paclitaxel (135 mg/m<sup>2</sup> über 24 Stunden) gefolgt von Cisplatin (75 mg/m<sup>2</sup>) 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 4 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





## Paclitaxel HEXAL® 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

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 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/m<sup>2</sup>) oder keine zusätzlichen Therapie im Anschluss an 4 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 2 randomisierten und kontrollierten, unverblindeten Phase III-Zulassungsstudien untersucht.

In der ersten Studie (BMS CA139-278) wurde die Kombination von Doxorubicin (50 mg/m<sup>2</sup> als Bolus) nach 24 Stunden gefolgt von Paclitaxel (220 mg/m<sup>2</sup> Infusion über 3 Stunden) (AT-Schema) verglichen mit dem Standard FAC-Dosierungsschema (5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>, Doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup>, Cyclophosphamid 500 mg/m<sup>2</sup>), beide angewendet alle 3 Wochen über 8 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 nach 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 HO648g (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/m<sup>2</sup>, 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/m<sup>2</sup>, 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 Ansprechrates (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/m<sup>2</sup> gefolgt von Cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> in 2 Phase III-Studien untersucht (367 Patienten erhielten Paclitaxel-haltiges Regime). Beide Studien waren randomisiert, eine Studie verglich mit einer Behandlung mit Cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup>, die andere Studie verwendete Teniposid 100 mg/m<sup>2</sup> gefolgt von Cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> als Vergleich (367 Patienten erhielten die Vergleichsmedikation).

Die Ergebnisse der beiden Studien waren ähnlich. Bezüglich des primären Endpunktes Mortalität bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Paclitaxel-haltigem Regime und der Vergleichsmedikation (mittlere Überlebenszeit 8,1 und 9,5 Monate unter Paclitaxel-haltigem Regime, 8,6 und 9,9 Monate unter Vergleichsmedikation). Bezüglich der progressionsfreien Überlebenszeit bestand ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsregimen. Die klinische Ansprechrates war unter den Paclitaxel-haltigen Regimen signifikant besser. Die Ergebnisse zur Lebensqualität weisen auf einen Vorteil Paclitaxel-haltiger Regime hinsichtlich Appetitlosigkeit hin. Darüber hinaus zeigen Paclitaxel-haltige Regime eine deutliche Unterlegenheit hinsichtlich peripherer Neuropathie (p < 0,008).

### 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 % der Fälle wurde ein Ansprechen nach den ersten 3 Behandlungszyklen beobachtet. In der Gruppe der gegenüber liposomalen Anthracyclinen resistenten Patienten war die Ansprechrates bei Patienten, die nie einen Proteasehemmer erhalten hatten (55,6 %) vergleichbar zu der Ansprechrates 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:





## Paclitaxel HEXAL® 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

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/m<sup>2</sup> und 175 mg/m<sup>2</sup> 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 11,6-24,0 l/h/m<sup>2</sup> und scheint mit der Höhe der Plasmakonzentration von Paclitaxel abzunehmen. Das durchschnittliche Steady-State-Verteilungsvolumen beträgt zwischen 198 und 688 l/m<sup>2</sup>, ein Hinweis auf eine hohe extravaskuläre Verteilung und/oder Gewebefixierung. Bei Infusionszeit von 3 Stunden und steigenden Dosen kommt es zu einer nichtlinearen Pharmakokinetik. Bei Erhöhung der Dosis um 30 % von 135 mg/m<sup>2</sup> auf 175 mg/m<sup>2</sup> erhöhen sich die Werte für C<sub>max</sub> und AUC<sub>0-∞</sub> um 75 bzw. 81 %.

Nach der intravenösen Anwendung einer Dosis von 100 mg/m<sup>2</sup> als 3-stündige Infusion an 19 Patienten mit KS, betrug die mittlere C<sub>max</sub> 1.530 ng/ml (761-2.860 ng/ml) und die mittlere AUC 5.619 ng x h/ml (2.609-9.428 ng x h/ml). Die Clearance betrug 20,6 l/h/m<sup>2</sup> (11-38 l/h/m<sup>2</sup>) und das Verteilungsvolumen 291 l/m<sup>2</sup> (121-638 l/m<sup>2</sup>). Die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit betrug 23,7 Stunden (12-33 Stunden).

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

*In vitro*-Studien zur Bindung von Paclitaxel an menschliches 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. Verstoffwechslung in der Leber und Ausscheidung mit der Galle

sind möglicherweise die Hauptmechanismen für den Metabolismus von Paclitaxel. Paclitaxel scheint vorrangig über Cytochrom P450-Enzyme metabolisiert zu werden. Nach Anwendung von radioaktiv markiertem Paclitaxel wurden im Durchschnitt jeweils 26 %, 2 % und 6 % der Radioaktivität über die Faeces als 6 $\alpha$ -Hydroxypaclitaxel, 3'-p-Hydroxypaclitaxel und 6 $\alpha$ -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 Verstoffwechslung 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/m<sup>2</sup>) 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 Säugtierzellsystemen 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

- Ethanol
- Macrogolglycerolricinoleat (Ph.Eur.)
- Citronensäure

### 6.2 Inkompatibilitäten

Macrogolglycerolricinoleat kann zu einer

Freisetzung von DEHP (Bis(2-ethylhexyl)phthalat) 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-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

#### Ungeöffnete Durchstechflaschen

3 Jahre

#### Nach Anbruch, vor Verdünnung

Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde über einen Zeitraum von 28 Tagen bei 25 °C unter Lichtschutz nachgewiesen. Unter mikrobiologischen Gesichtspunkten kann das Arzneimittel nach dem erstmaligen Öffnen bis maximal 28 Tage bei 25 °C aufbewahrt werden. Andere Lagerzeiten und -bedingungen nach Anbruch liegen in der Verantwortung des Anwenders.

#### Nach Verdünnung

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

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche (Typ I-Glas) mit Brombutylstopfen



## Paclitaxel HEXAL® 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Originalpackungen mit 1 zur Mehrfachentnahme geeigneten Durchstechflasche mit 5 ml, 16,7 ml, 25 ml oder 50 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

#### Handhabung

Wie bei allen antineoplastischen Mitteln muss die Handhabung von Paclitaxel HEXAL 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 HEXAL-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 HEXAL-Lösung mit Schleimhaut in Berührung kommt, muss eine sorgfältige Spülung mit Wasser erfolgen. Bei Inhalation wurde über Dyspnoe, Brustschmerz, Brennen im Rachen und Brechreiz berichtet.

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

#### Herstellung der Infusionslösung

Vor der Infusion muss Paclitaxel HEXAL-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung unter aseptischen Bedingungen mit 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung zur Injektion, 5%iger Glucose-Lösung oder 5%iger Glucose in Ringer-Lösung zur Injektion auf eine Endkonzentration von 0,3-1,2 mg Paclitaxel/ml fertige Infusionslösung verdünnt werden.

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

Bei der Zubereitung kann die Lösung Schlieren bilden, welche auf das Lösungsmittel im Konzentrat zurückzuführen sind; diese sind durch Filtrieren nicht zu beseitigen.

Paclitaxel HEXAL-Infusionslösung sollte über einen In-Line-Filter mit einer Mikroporenmembran mit einem Porendurchmesser  $\leq 0,22 \mu\text{m}$  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 HEXAL sobald wie möglich nach der 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 HEXAL-Lösungen nur in Behältnissen (Glas, Polyethylen) aufbewahrt werden, die kein PVC enthalten oder nicht aus PVC bestehen, und die Anwendung soll mittels Infusionssets mit Polyethylen-Auskleidung erfolgen. Filtervorrichtungen (z. B. Ivex-2), die einen kurzen Einlass- bzw. Auslass-Teil aus PVC haben, führten zu keiner deutlichen Freisetzung von DEHP.

#### Entsorgung

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

### 7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal AG  
Industriestraße 25  
83607 Holzkirchen  
Telefon: (08024) 908-0  
Telefax: (08024) 908-1290  
E-Mail: medwiss@hexal.com

### 8. ZULASSUNGSNUMMER

58838.00.00

### 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 10. Februar 2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 31. Januar 2013

### 10. STAND DER INFORMATION

Januar 2014

### 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig