

## Fachinformation

(Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC)

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

**Ribotax**<sup>®</sup> 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält 6 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*

First-line-Chemotherapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Eierstockkrebs oder einem Resttumor (> 1 cm) nach vorausgegangener Laparotomie in Kombination mit Cisplatin.

Second-line-Chemotherapie für die Behandlung von metastasierendem Ovarialkarzinom nach Versagen einer Standardtherapie mit Platin-haltigen Arzneimitteln.

##### *Mammakarzinom*

Adjuvante Therapie bei Patientinnen mit nodal-positivem Mammakarzinom im Anschluss an eine Anthracyclin-/Cyclophosphamid-Therapie (AC). Die adjuvante Therapie mit Paclitaxel sollte als Alternative zu einer verlängerten AC-Therapie angesehen werden.

First-line-Chemotherapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasierendem Mammakarzinom in Kombination mit einem Anthracyclin bei Patientinnen, für die eine Anthracyclin-Therapie angezeigt ist, oder mit Trastuzumab, wenn HER-2 gemäß immunhistochemischer Bestimmung als 3+ eingestuft und wenn eine anthracyclinhaltige Therapie nicht angezeigt ist (siehe 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“).

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

#### *Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom*

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

#### *AIDS-assoziiertes Kaposi-Sarkom*

Zur Behandlung von Patienten, die an mit AIDS-assoziiertem fortgeschrittenem Kaposi-Sarkom (KS) leiden und bei denen die vorausgegangene liposomale Anthracyclin-Therapie erfolglos blieb.

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

## 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Bei allen Patienten hat vor Therapiebeginn mit *Ribotax*<sup>®</sup> eine Prämedikation mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H<sub>2</sub>-Antagonisten zu erfolgen, z. B.

Arzneimittel	Dosis	Verabreichung vor <i>Ribotax</i> <sup>®</sup>
Dexamethason	20 mg oral* oder i.v.	Bei oraler Verabreichung: ca. 12 und 6 Stunden oder bei i.v.-Verabreichung: 30-60 Minuten
Diphenhydramin**	50 mg i.v.	30-60 Minuten
Cimetidin <u>oder</u> 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

*Ribotax*<sup>®</sup> sollte über einen Mikroporen-Filter, Porendurchmesser ≤ 0,22 µm (In-line-Filter) verabreicht werden (siehe 6.6 „Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung“).

### **First-line-Chemotherapie des Ovarialkarzinoms**

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

In Abhängigkeit von der Infusionsdauer werden 2 Dosierungen empfohlen:

Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KO), i. v. verabreicht über 3 Stunden, gefolgt von Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> KO, in Intervallen von 3 Wochen

oder

Paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> KO als Infusion über 24 Stunden, gefolgt von Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> KO, mit 3 Wochen Pause zwischen den Therapiekursen (siehe 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“).

### **Second-line-Chemotherapie des Ovarialkarzinoms**

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

### **Adjuvante Chemotherapie des Mammakarzinoms**

Die empfohlene Dosierung von Paclitaxel ist  $175 \text{ mg/m}^2 \text{ KO}$ , verabreicht als Infusion über 3 Stunden alle 3 Wochen für vier Therapiekurse im Anschluss an eine Therapie nach AC-Schema.

#### **First-line-Chemotherapie des Mammakarzinoms**

Bei Kombination mit Doxorubicin ( $50 \text{ mg/m}^2 \text{ KO}$ ) sollte Paclitaxel 24 Stunden nach Doxorubicin angewendet werden. Die empfohlene Dosis für Paclitaxel ist  $220 \text{ mg/m}^2$ , intravenös verabreicht über 3 Stunden, mit 3 Wochen Pause zwischen den Therapiekursen (siehe 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ und 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“).

Bei Kombination mit Trastuzumab ist die empfohlene Dosierung von Paclitaxel  $175 \text{ mg/m}^2 \text{ KO}$ , intravenös verabreicht über 3 Stunden, mit 3 Wochen Pause zwischen den Therapiekursen (siehe 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“). Die Paclitaxel-Infusion kann am Tag nach der ersten Trastuzumab-Dosis begonnen werden oder unmittelbar nach einer Folgedosis von Trastuzumab, wenn die vorhergehende Trastuzumab-Dosis gut vertragen wurde (zu Einzelheiten der Anwendung von Trastuzumab siehe die entsprechende Fachinformation).

#### **Second-line-Chemotherapie des Mammakarzinoms**

Die empfohlene Dosierung von Paclitaxel ist  $175 \text{ mg/m}^2 \text{ KO}$ , verabreicht über einen Zeitraum von 3 Stunden, mit 3 Wochen Pause zwischen den Therapiekursen.

#### **Behandlung von fortgeschrittenem NSCLC**

Die empfohlene Dosierung von Paclitaxel ist  $175 \text{ mg/m}^2 \text{ KO}$ , verabreicht als Infusion über 3 Stunden, gefolgt von Cisplatin  $80 \text{ mg/m}^2 \text{ KO}$ , mit 3 Wochen Pause zwischen den Therapiekursen.

#### **Behandlung von AIDS-assoziiertem KS**

Die empfohlene Dosierung von Paclitaxel ist  $100 \text{ mg/m}^2 \text{ KO}$ , verabreicht als eine intravenöse Infusion über 3 Stunden in zweiwöchigem Abstand

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

*Ribotax*<sup>®</sup> sollte erst wieder verabreicht werden, wenn die Neutrophilenzahl  $\geq 1500/\text{mm}^3$  ( $\geq 1000/\text{mm}^3$  bei KS-Patienten) und die Blutplättchenzahl  $\geq 100.000/\text{mm}^3$  ( $\geq 75.000/\text{mm}^3$  bei KS-Patienten) beträgt. Bei Patienten, bei denen eine schwere Neutropenie (Zahl der Neutrophilen  $< 500/\text{mm}^3$  für eine Dauer von  $\geq 7$  Tagen) oder eine schwere periphere Neuropathie auftritt, sollte bei nachfolgenden Behandlungskursen eine Dosisreduktion um 20 % (25 % bei KS-Patienten) erfolgen (siehe 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

#### *Patienten mit Leberfunktionsstörung*

Die unzureichende Datenlage erlaubt keine Empfehlung für eine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung (siehe 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“).

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegenüber Paclitaxel oder einem der sonstigen Bestandteile, insbesondere gegenüber Macroglyceroerucinoleat (Ph.Eur.) (siehe 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Schwangerschaft und Stillzeit (siehe 4.6 „Schwangerschaft und Stillzeit“).

Patienten mit einer Ausgangsneutrophilenzahl  $< 1500/\text{mm}^3$  ( $< 1000/\text{mm}^3$  bei KS-Patienten).

Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung.

*Ribotax*<sup>®</sup> ist zudem bei KS-Patienten mit gleichzeitig auftretenden schwerwiegenden, unkontrollierten Infektionen kontraindiziert.

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

*Ribotax*<sup>®</sup> darf nur unter der Aufsicht eines in der Zytostatikatherapie erfahrenen Arztes angewendet werden. Da es zu schweren Überempfindlichkeitsreaktionen kommen kann, soll eine Ausrüstung für die Notfallbehandlung vorhanden sein.

Vor Therapiebeginn müssen Patienten mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H<sub>2</sub>-Antagonisten vorbehandelt sein (siehe 4.2 „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“).

*Ribotax*<sup>®</sup> soll, wenn in Kombination eingesetzt, vor Cisplatin verabreicht werden (siehe 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“).

**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-haltige Infusion sofort abgesetzt, eine symptomatische Behandlung eingeleitet und der Patient nicht wieder mit dem Arzneimittel behandelt werden.

**Knochenmarksuppression** (vorwiegend Neutropenie) ist die dosislimitierende Nebenwirkung. Häufige Blutbildkontrollen sollten durchgeführt werden. Die Patienten sollten erst wieder behandelt werden, wenn die Zahl der Neutrophilen  $\geq 1500/\text{mm}^3$  ( $\geq 1000/\text{mm}^3$  bei KS-Patienten) und die Zahl der Blutplättchen wieder  $\geq 100.000/\text{mm}^3$  ( $\geq 75.000/\text{mm}^3$  bei KS-Patienten) erreicht haben. In der klinischen Studie zu KS wurde den meisten Patienten Granulozyten-koloniestimulierender Faktor (G-CSF) verabreicht.

**Schwere Herzüberleitungsstörungen** wurden unter Paclitaxel als Monotherapie selten beobachtet. Wenn Patienten während der Anwendung von Paclitaxel 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 der Anwendung von Paclitaxel beobachtet, die Patienten zeigten im Allgemeinen keine Symptome und benötigten keine Behandlung. Insbesondere während der ersten Stunde der Paclitaxel-Infusion wird eine häufige Kontrolle der Vitalfunktionen empfohlen. Schwere kardiovaskuläre Ereignisse wurden häufiger bei Patienten mit NSCLC als mit Mamma- oder Ovarialkarzinom beobachtet. In der klinischen Studie zu KS wurde ein Fall einer Herzinsuffizienz beobachtet, der mit der Behandlung mit Paclitaxel in Zusammenhang gebracht wurde.

Wenn Paclitaxel in Kombination mit Doxorubicin oder Trastuzumab zur Initialtherapie des metastasierenden Mammakarzinoms angewendet wird, sollte die Herzfunktion sorgfältig überwacht werden. Wenn Patienten geeignet sind für die Behandlung mit Paclitaxel in dieser

Kombination, sollte zu Beginn der Therapie eine kardiologische Untersuchung einschließlich Anamnese, körperlicher Untersuchung, EKG, Ultraschall-Kardiogramm und/oder MUGA-Scan durchgeführt werden.

Die Herzfunktion sollte während der Behandlung weiter überwacht werden (z. B. alle 3 Monate). Die sorgfältige Überwachung kann dazu beitragen, Patienten zu identifizieren, die Herzfunktionsstörungen entwickeln. Zur Bestimmung der Untersuchungshäufigkeit der ventrikulären Funktion sollten die behandelnden Ärzte sorgfältig die kumulative Dosis (mg/m<sup>2</sup>) des verabreichten Anthracyclins bestimmen. Wenn die Untersuchung eine Verschlechterung der Herzfunktion, auch asymptomatisch, zeigt, sollten die behandelnden Ärzte den klinischen Nutzen einer Therapiefortsetzung gegenüber der möglichen Schädigung des Herzens, einschließlich der Entstehung eines irreversiblen Herzschadens, sorgfältig abwägen. Wenn die Therapie fortgesetzt wird, sollte die Herzfunktion engmaschiger (z. B. alle 1-2 Therapiezyklen) überwacht werden. Weitere Einzelheiten sind den Fachinformationen zu Trastuzumab oder Doxorubicin zu entnehmen.

Obwohl **periphere Neuropathien** häufig vorkommen, sind schwere Symptome ungewöhnlich. Bei schweren Fällen sollte die Dosis in allen folgenden Paclitaxel-Kursen um 20 % (25 % bei KS-Patienten) reduziert werden. Bei Patienten mit NSCLC und bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, die Paclitaxel im Rahmen der First-line-Chemotherapie erhielten, führte eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel (verabreicht als Infusion über 3 Stunden) und Cisplatin zu einer höheren Inzidenz von schwerer Neurotoxizität als eine Paclitaxel-Monotherapie oder eine Therapie mit Cyclophosphamid gefolgt von Cisplatin.

Bei **Patienten mit Leberfunktionsstörung** ist das Toxizitätsrisiko von Paclitaxel, vor allem einer Myelosuppression der Stufe III – IV, erhöht. Es gibt keine Hinweise, dass bei Patienten mit geringfügig eingeschränkter Leberfunktion die Unverträglichkeit von Paclitaxel bei einer Infusion über 3 Stunden erhöht ist. Bei langsamerer Infusion kann bei Patienten mit mäßig bis schwer eingeschränkter Leberfunktion verstärkt Myelosuppression beobachtet werden. Diese Patienten sollten sorgfältig bezüglich einer sich entwickelnden Myelosuppression beobachtet werden. Die unzureichende Datenlage erlaubt keine Empfehlung für eine Dosisanpassung bei leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung (siehe 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“). Für Patienten mit einer schweren, vorbestehenden Cholestase gibt es keine Daten.

Da *Ribotax*<sup>®</sup> Alkohol enthält, sollte auf eine mögliche Beeinflussung des zentralen Nervensystems oder andere Effekte geachtet werden. Dieses Arzneimittel darf nicht angewendet werden bei Leberkranken, Alkoholkranken, Epileptikern, Hirngeschädigten, Schwangeren und Kindern. Die Wirkung anderer Arzneimittel kann beeinträchtigt oder verstärkt werden. Im Straßenverkehr oder bei der Bedienung von Maschinen kann das Reaktionsvermögen beeinträchtigt werden.

*Ribotax*<sup>®</sup> wirkt erbgutschädigend. Männlichen Patienten wird daher empfohlen während der Behandlung und bis zu 6 Monate danach kein Kind zu zeugen und sich vor Therapiebeginn wegen der Möglichkeit einer irreversiblen Infertilität durch die Therapie mit Paclitaxel über eine Spermakonservierung beraten zu lassen.

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

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

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

Bei KS-Patienten tritt selten eine schwere Mucositis auf. Sollte es jedoch zu schweren Reaktionen kommen, sollte die Dosis um 25 % reduziert werden.

#### **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 zu verabreichen. Wenn Paclitaxel vor Cisplatin gegeben wird, ist die Verträglichkeit die gleiche wie berichtet, wenn Paclitaxel als Monotherapie gegeben wird. Wird Paclitaxel nach Cisplatin verabreicht, zeigten die Patienten eine stärker ausgeprägte Myelosuppression und eine Abnahme der Paclitaxel-Clearance um ca. 20 %. Patienten, die mit Paclitaxel und Cisplatin behandelt werden, können ein höheres Risiko für ein Nierenversagen haben, als nach alleiniger Cisplatin-Behandlung von gynäkologischen Tumoren.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Paclitaxel und Doxorubicin kann die Ausscheidung von Doxorubicin und seiner aktiven Metaboliten verringert sein (siehe 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“).

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

Studien mit KS-Patienten, die eine umfangreiche Begleitmedikation erhielten, lassen vermuten, dass die systemische Clearance von Paclitaxel in Gegenwart von Nelfinavir und Ritonavir signifikant verringert war, nicht aber in Gegenwart von Indinavir. Zu Wechselwirkungen mit anderen Proteaseinhibitoren liegen keine ausreichenden Informationen vor. Folglich sollte Paclitaxel bei Patienten, die Proteaseinhibitoren als Begleitmedikation erhalten, vorsichtig angewendet werden.

#### **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

Paclitaxel war bei Kaninchen embryotoxisch und fetotoxisch und verminderte die Fertilität bei Ratten.

Erfahrungen über die Anwendung von Paclitaxel bei Schwangeren liegen nicht vor. Da Paclitaxel wie andere zytotoxische Arzneimittel zu Schäden des Fötus führen kann, ist die Anwendung von Paclitaxel in der Schwangerschaft kontraindiziert. Frauen sollten während der Behandlung mit Paclitaxel nicht schwanger werden. Frauen im gebärfähigen Alter sollten eine wirkungsvolle Kontrazeption durchführen. Falls eine Schwangerschaft eintritt, sollte der behandelnde Arzt sofort informiert werden und die Möglichkeit einer genetischen Beratung genutzt werden.

Es ist nicht bekannt, ob Paclitaxel in die Muttermilch ausgeschieden wird. Paclitaxel ist bei Stillenden kontraindiziert. Während der Behandlung sollte nicht gestillt werden.

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

Paclitaxel hat keinen Effekt auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen. Es ist aber zu beachten, dass *Ribotax*<sup>®</sup> Alkohol enthält (siehe 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

#### 4.8 Nebenwirkungen

Wenn nicht anders angegeben, sind Häufigkeit und Schweregrad der Nebenwirkungen bei der Behandlung von Ovarial-, Mammakarzinom oder NSCLC im Allgemeinen ähnlich. Keine der beobachteten Nebenwirkungen war eindeutig vom Alter der Patienten abhängig. Da die KS-Population sehr spezifisch ist, werden die auf einer klinischen Studie mit 107 Patienten basierenden Angaben in einem gesonderten Unterabschnitt am Ende dieses Abschnittes präsentiert.

Die häufigste schwerwiegende Nebenwirkung war **Knochenmarksuppression**. Schwere Neutropenie ( $< 500/\text{mm}^3$ ) ohne fiebrige Episoden trat bei 28 % der Patienten auf. Nur 1 % der Patienten hatte für 7 Tage oder länger eine schwere Neutropenie. Eine Thrombozytopenie wurde bei 11 % der Patienten berichtet. 3 % der Patienten hatten mindestens einmal während der Studie eine Blutplättchenzahl (Nadir)  $< 50.000/\text{mm}^3$ . Anämie wurde bei 64 % der Patienten beobachtet, war aber nur bei 6 % schwer (Hb  $< 5 \text{ mmol/l}$ ). Die Inzidenz und die Schwere der Anämie sind abhängig vom Hämoglobin-Ausgangswert.

**Neurotoxizität**, hauptsächlich **periphere Neuropathie**, schien häufiger und in schwererer Form aufzutreten, wenn Paclitaxel  $175 \text{ mg/m}^2$  als 3-Stunden-Infusion (85 % Neurotoxizität, 15 % schwer), als wenn Paclitaxel  $135 \text{ mg/m}^2$  als 24-Stunden-Infusion (25 % periphere Neuropathie, 3 % schwer) in Kombination mit Cisplatin verabreicht wurde. Bei NSCLC-Patienten und bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, die Paclitaxel über 3 Stunden gefolgt von Cisplatin erhielten, war die Inzidenz von schwerer Neurotoxizität offensichtlich höher. Periphere Neuropathie kann schon während des ersten Behandlungskurses auftreten und kann sich mit 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.

Eine **schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion** mit potenziell letalem Ausgang (definiert als behandlungsbedürftige Hypotonie, Angioödem, Atemnot, die eine bronchodilatierende Behandlung erforderlich machte 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.

**Reaktionen an der Injektionsstelle** während der intravenösen Verabreichung können zu lokalisierendem Ödem, Schmerzen, Erythem und Verhärtung führen. Gelegentlich kann Extravasation zu einer Cellulitis führen. Eine Hautabschuppung und/oder Hautablösung wurde berichtet, manchmal im Zusammenhang mit einer Extravasation. Es kann auch zu einer Depigmentierung der Haut kommen. Ein Wiederauftreten von Hautreaktionen an der Stelle einer vorhergegangenen Extravasation, wenn Paclitaxel an einer anderen Stelle injiziert wird (ein so genannter Recall), wurde selten berichtet. Eine spezifische Behandlung von Reaktionen, die durch extravasale Gabe auftreten, ist zur Zeit nicht bekannt.

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

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden üblicherweise folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

sehr häufig	≥ 10 %
häufig	≥ 1 % - < 10 %
gelegentlich	≥ 0,1 % - < 1 %
selten	≥ 0,01 % - < 0,1 %
sehr selten	< 0,01 % oder unbekannt

#### Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sehr häufig:	Infektionen
Gelegentlich:	septischer Schock
Selten*:	Pneumonie, Sepsis

#### Erkrankungen des Blut- und des Lymphsystems

Sehr häufig:	Myelosuppression, Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie
Sehr selten*:	akute myeloische Leukämie, myelodysplastisches Syndrom

#### Erkrankungen des Immunsystems

Sehr häufig:	leichte Überempfindlichkeitsreaktionen (hauptsächlich Flush und Hautausschlag)
Gelegentlich:	schwerwiegende, behandlungsbedürftige Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Hypotonie, Angioödem, Atemnot, generalisierte Urtikaria, Schüttelfrost und Rückenschmerzen)
Selten*:	anaphylaktische Reaktionen
Sehr selten*:	anaphylaktischer Schock



#### Erkrankungen des Stoffwechsels und der Ernährung

Sehr selten\*: Anorexie

#### Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten\*: Verwirrung

#### Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Neurotoxizität (hauptsächlich periphere Neuropathie)

Selten\*: motorische Neuropathie (mit daraus resultierender, wenig ausgeprägter Schwäche in den distalen Extremitäten)

Sehr selten\*: autonome Neuropathie (mit der Folge eines paralytischen Ileus und orthostatischer Hypotonie), Grand-mal-Anfälle, Konvulsionen, Enzephalopathie, Schwindel, Kopfschmerzen, Ataxie

#### Augenerkrankungen

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

#### Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

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

#### Herzerkrankungen

Häufig: Bradykardie

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

Sehr selten\*: Vorhofflimmern, supraventrikuläre Tachykardie

#### Gefäßerkrankungen

Sehr häufig: Hypotonie

Gelegentlich: Hypertonie, Thrombose, Thrombophlebitis

Sehr selten\*: Schock

#### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Selten\*: Dyspnoe, pleurale Effusionen, interstitielle Pneumonie, Lungenfibrose, Lungenembolie, Ateminsuffizienz

Sehr selten\*: Husten

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Mukositis

Sehr selten\*: Obstruktion im Dickdarmbereich, Dickdarm-Perforation, ischämische Kolitis, mesenteriale Thrombose, pseudomembranöse Kolitis, Ösophagitis, Obstipation, Aszites, Pankreatitis

#### Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten\*: hepatische Nekrose, 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, Onycholyse (Patienten sollten während der Behandlung Sonnenschutz an Händen und Füßen tragen)

#### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr häufig: Arthralgie, Myalgie

#### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Anwendungsort

Häufig: Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich lokalisiertem Ödem, Schmerzen, Erythem, Induration; gelegentlich kann Extravasation zu einer Cellulitis führen)

Selten\*: Asthenie, Pyrexie, Dehydratation, Ödeme

#### Andere mögliche Nebenwirkungen

Macrogolglycerolricinoleatsonstiger - ein sonstiger Bestandteil dieses Arzneimittels - kann schwere allergische Reaktionen hervorrufen.

#### Untersuchungen

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

Gelegentlich: starke Erhöhung des Bilirubins

Selten\*: Anstieg des Kreatinin-Spiegels im Blut

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

#### **Kombinationsbehandlung**

##### Paclitaxel/Cisplatin

Die folgenden Angaben beziehen sich auf

- 2 große klinische Studien zur First-line-Chemotherapie des Ovarialkarzinoms (Paclitaxel + Cisplatin: 1050 Patientinnen)
- 2 Phase-III-Studien zur First-line-Therapie des metastasierenden Mammakarzinoms: in der einen wurde die Kombination mit Doxorubicin (Paclitaxel + Doxorubicin: 267 Patienten), in der anderen die Kombination mit Trastuzumab (eine geplante Subgruppenanalyse Paclitaxel + Trastuzumab: 188 Patientinnen) untersucht
- 2 Phase-III-Studien zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC (Paclitaxel + Cisplatin: über 360 Patienten) (siehe 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“)

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

### Paclitaxel/Doxorubicin

In der First-line-Chemotherapie des metastasierenden Mammakarzinoms traten Neutropenie, Anämie, periphere Neuropathie, Arthralgie/Myalgie, Asthenie, Fieber und Diarrhoe 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.

Bei Verabreichung von Doxorubicin in Kombination mit Paclitaxel bei metastasierendem Mammakarzinom wurde eine Minderung der Herzkontraktion ( $\geq 20$  % Verringerung der links-ventrikulären 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.

**Kongestive Herzinsuffizienz** wurde auch berichtet nach Kombination von Paclitaxel mit Doxorubicin bei unbehandelten Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom und keiner vorausgegangenen Chemotherapie.

### Paclitaxel/Trastuzumab

Wenn Paclitaxel als 3-stündige Infusion in Kombination mit Trastuzumab zur First-line-Therapie des metastasierenden Mammakarzinoms verabreicht wurde, wurden die folgenden Ereignisse häufiger berichtet als unter Paclitaxel-Monotherapie (unabhängig von einem Zusammenhang mit Paclitaxel oder Trastuzumab):

Herzinsuffizienz (8 % vs. 1 %), Infektion (46 % vs. 27 %), Schüttelfrost (42 % vs. 4 %), Fieber (47 % vs. 23 %), Husten (42 % vs. 22 %), Hautausschlag (39 % vs. 18 %), Arthralgie (37 % vs. 21 %), Tachykardie (12 % vs. 4 %), Diarrhoe (45 % vs. 30 %), Hypertonie (11 % vs. 3 %), Nasenbluten (18 % vs. 4 %), Akne (11 % vs. 3 %), Herpes simplex (12 % vs. 3 %), unbeabsichtigte Verletzungen (13 % vs. 3 %), Schlaflosigkeit (25 % vs. 13 %), Rhinitis (22 % vs. 5 %), Sinusitis (21 % vs. 7 %) sowie 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.

Wenn Paclitaxel in Kombination mit Trastuzumab bei Patienten, die zuvor mit Anthracyclinen behandelt wurden, angewandt wurde, erhöhte sich die Häufigkeit und Schwere einer Herzinsuffizienz 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 angemessene medizinische Behandlung an.

### Paclitaxel/Strahlentherapie

Bei Patientinnen, die gleichzeitig eine Strahlentherapie erhalten hatten, wurde eine **Strahlentherapie-pneumonitis** berichtet.

### **AIDS-assoziiertes KS**

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

#### Erkrankungen des Blut- und 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 länger als 7 Tage und bei 8 % der Patienten länger als 30-35 Tage an. Bei allen nachbeobachteten Patienten klang die Neutropenie innerhalb von 35 Tagen ab. Die Inzidenz einer mindestens 7 Tage dauernden Grad-4-Neutropenie betrug 22 %.

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

Thrombozytopenie wurde bei 50 % der Patienten beobachtet, bei 9 % in schwerer Form ( $< 50.000$  Zellen/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 berichteten  $< 3$  % der Patienten, hämorrhagische Zwischenfälle traten jedoch lokalisiert auf.

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

#### Leber- und Gallenerkrankungen

Unter den Patienten (mehr als die Hälfte der Patienten erhielten Protease-Inhibitoren) 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.

### **4.9 Überdosierung**

Ein spezifisches Antidot für Paclitaxel ist nicht bekannt. Erste mögliche Anzeichen einer Überdosierung sind Knochenmarkdepression, periphere Neuropathie und Mukositis.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Stoff- oder Indikationsgruppe: Antineoplastische Mittel - Pflanzliche Alkaloide und andere natürliche Mittel.

ATC-Code: L01CD01

Paclitaxel ist ein neuer antimikrotubulärer Wirkstoff, der die Zusammenlagerung der Mikrotubuli aus den Tubulin-Dimeren 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. Zusätzlich induziert Paclitaxel eine abnormale Bündelstruktur der Mikrotubuli während des Zellzyklus und erzeugt multiple Astren während der Mitose.

In der First-line-Chemotherapie des Ovarialkarzinoms wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von Paclitaxel in zwei großen kontrollierten, randomisierten klinischen Studien untersucht (vs. Cyclophosphamid 750 mg/m<sup>2</sup>/Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup>). In der Intergroup-Studie (B-MS CA 139-209) 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/B-MS CA 139-022) 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 peripheren Metastasen evaluiert. Zwar wurden die beiden unterschiedlichen Paclitaxel-Dosierungen nicht direkt miteinander verglichen, jedoch hatten in beiden Studien die Patientinnen, die mit Paclitaxel in Kombination mit Cisplatin behandelt wurden, eine signifikant erhöhte Response-Rate sowie eine signifikante Verlängerung der progressionsfreien Zeit und der Überlebenszeit im Vergleich zur Standardtherapie. Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom, die Paclitaxel als Infusion über 3 Stunden gefolgt von Cisplatin erhielten, zeigten im Vergleich zu Patientinnen, die mit Cyclophosphamid/Cisplatin behandelt wurden, eine erhöhte Inzidenz von Neurotoxizität und Arthralgie/Myalgie, jedoch eine verringerte Inzidenz von Myelosuppression.

Zur adjuvanten Behandlung des Mammakarzinoms wurden 3121 Patientinnen mit nodal-positivem Mammakarzinom im Anschluss an vier Therapiekurse mit Doxorubicin und Cyclophosphamid mit adjuvanter Paclitaxel-Therapie oder ohne weitere Chemotherapie behandelt (CALGB 9344, BMS 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 Sterbe-Risiko (p = 0,0044) als Patientinnen, die nur nach dem AC-Schema behandelt wurden. Retrospektive Analysen belegen den Nutzen für alle Patientensubgruppen. Bei Patientinnen mit Tumoren mit negativem oder unbekanntem Hormon-Rezeptor-Status betrug die Risiko-Reduktion für ein Rezidiv der Erkrankung 28 % (95 % CI: 0,59–0,86). In der Patientensubgruppe mit Hormon-Rezeptor-positiven Tumoren betrug die Reduktion des Risikos für ein Rezidiv der Erkrankung 9 % (95 % CI: 0,78–1,07). Die Studie war jedoch nicht angelegt, einen Effekt einer über 4 Zyklen hinaus verlängerten AC-Therapie zu untersuchen. Auf der Basis dieser Studie allein kann nicht ausgeschlossen werden, dass die beobachteten Effekte zum Teil auf einem Unterschied der Dauer der Chemotherapie zwischen den beiden Studienarmen beruhen (AC 4 Zyklen, AC + Paclitaxel 8 Zyklen). Die adjuvante Therapie mit Paclitaxel sollte daher als Alternative zu einer verlängerten AC-Therapie angesehen werden. In einer zweiten großen klinischen Studie zur adjuvanten Behandlung des nodal-positiven Mammakarzinoms mit vergleichbarem Design wurden 3060 Patientinnen randomisiert entweder einer höheren Paclitaxel-Dosis (225 mg/m<sup>2</sup>) oder keiner zusätzlichen Therapie im Anschluss an vier AC-Zyklen zugewiesen (NSABP B-28, BMS CA139-270). Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 64 Monaten hatten die mit Paclitaxel behandelten Patientinnen ein signifikant

um 17 % verringertes Risiko für ein Rezidiv der Erkrankung ( $p = 0,006$ ) als Patientinnen, die nur nach dem AC-Schema behandelt wurden. Die Paclitaxel-Behandlung war mit einem um 7 % verringerten Sterbe-Risiko verbunden (95 % CI: 0,78-1,12). Alle Subgruppenanalysen zeigten einen Vorteil für den Paclitaxel-Arm. In dieser Studie betrug die Reduktion des Risikos für ein Rezidiv der Erkrankung bei Patientinnen mit Hormon-Rezeptor-positiven Tumoren 23 % (95 % CI: 0,6–0,92), in der Subgruppe mit Patientinnen mit Tumoren mit negativen Hormon-Rezeptor-Status 10 % (95 % CI: 0,7–1,11).

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

In der ersten Studie (BMS CA139-278) wurde die Kombination von Doxorubicin (50 mg/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 drei Wochen über acht Therapiekurse. In dieser randomisierten Studie waren 267 Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom eingeschlossen, die entweder keine vorherige Chemotherapie oder nur eine anthracyclinfreie adjuvante Chemotherapie erhalten hatten. Die Ergebnisse zeigten einen signifikanten Unterschied in der Zeit bis zur Progression zwischen nach dem AT-Schema und nach dem FAC-Schema behandelten Patientinnen (8,2 gegenüber 6,2 Monate;  $p = 0,029$ ). Die mediane Überlebenszeit zeigte einen Vorteil von Paclitaxel/Doxorubicin im Vergleich zu FAC (23,0 gegenüber 18,3 Monate;  $p = 0,004$ ). Im AT-Arm erhielten 44 % der Patientinnen Second-line-Chemotherapie, im FAC-Arm 48 %, davon enthielten 7 % (AT-Arm) bzw. 50 % (FAC-Arm) auch Taxane. Die Gesamtansprechrates waren auch signifikant höher im AT-Arm als im FAC-Arm (68 % gegenüber 55 %). Komplettes Ansprechen wurde bei 19 % der Patientinnen im Paclitaxel/Doxorubicin-Arm gegenüber 8 % der Patientinnen im FAC-Arm beobachtet. Alle Ergebnisse zur Wirksamkeit wurden durch eine verblindete unabhängige Überprüfung bestätigt.

In der zweiten Zulassungsstudie wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Paclitaxel in Kombination mit Trastuzumab zur First-line-Therapie des metastasierenden Mammakarzinoms in einer geplanten Subgruppenanalyse der Studie HO648g (Patientinnen mit metastasierendem 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, ist 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 metastasierendem Mammakarzinom, die HER-2 überexprimierten (2+ oder 3+; immunhistochemisch gemessen) und mit Anthracyclinen vorbehandelt waren, verglichen mit einer Paclitaxel-Monotherapie (175 mg/m<sup>2</sup>, 3-stündige Infusion alle 3 Wochen). Paclitaxel wurde alle 3 Wochen über mindestens 6 Therapiekurse angewendet, Trastuzumab wöchentlich bis zur Progression der Erkrankung. Die Studie zeigte einen signifikanten Nutzen der Paclitaxel/Trastuzumab-Kombination im Vergleich zur Paclitaxel-Monotherapie bezüglich der progressionsfreien Zeit (6,9 vs. 3,0 Monate), der Ansprechrates (41 % vs. 17 %) und der Dauer des Ansprechens (10,5 vs. 4,5 Monate). Die bedeutsamste beobachtete Toxizität unter der Paclitaxel/Trastuzumab-Kombination war eine Herzfunktionsstörung.

In der Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC wurde die Kombination von Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> KO gefolgt von Cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> KO in zwei Phase-III-Studien untersucht (367 Patienten erhielten Paclitaxel-haltige Regime). Beide Studien waren randomisiert, eine Studie

verglichen mit einer Behandlung mit Cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> KO, die andere Studie verwendete Teniposid 100 mg/m<sup>2</sup> KO gefolgt von Cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> KO als Vergleich (367 Patienten erhielten die Vergleichsmedikation). Die Ergebnisse der beiden Studien waren ähnlich. Bezüglich des primären Endpunktes Mortalität bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Paclitaxel-haltigem Regime und der Vergleichsmedikation (mittlere Überlebenszeit 8,1 und 9,5 Monate unter Paclitaxel-haltigem Regime, 8,6 und 9,9 Monate unter Vergleichsmedikation). Bezüglich der progressionsfreien Überlebenszeit bestand ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsregimes. Die klinische Ansprechrate war unter den Paclitaxel-haltigen Regimes signifikant besser. Die Ergebnisse zur Lebensqualität weisen auf einen Vorteil Paclitaxel-haltiger Regimes hinsichtlich Appetitlosigkeit hin. Darüber hinaus zeigen sie eine deutliche Unterlegenheit Paclitaxel-haltiger Regimes hinsichtlich peripherer Neuropathie (p < 0,008).

Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Paclitaxel in der Behandlung des AIDS-assoziierten Kaposi-Sarkoms wurde in einer nicht-vergleichenden Studie bei Patienten mit fortgeschrittenem KS untersucht, die zuvor eine systemische Chemotherapie erhalten hatten. Primärer Endpunkt war das optimale Ansprechen des Tumors auf die Behandlung. 63 von 107 Patienten wurden als resistent gegenüber liposomalen Anthracyclinen eingestuft. Diese Untergruppe galt als die Kerngruppe bezüglich der Wirksamkeit der Therapie. Die Gesamterfolgsquote (vollständiges oder teilweises Ansprechen) bei den gegenüber liposomalen Anthracyclinen resistenten Patienten lag nach 15 Behandlungszyklen bei 57 % (CI 44-70 %). In mehr als der Hälfte der Fälle wurde ein Ansprechen nach den ersten drei Behandlungszyklen beobachtet. In der Gruppe der gegenüber liposomalen Anthracyclinen resistenten Patienten war die Ansprechrate bei Patienten, die nie einen Proteasehemmer erhalten hatten (55,6 %) vergleichbar zu der Ansprechrate bei Patienten, die vor der Behandlung mit Paclitaxel mindestens 2 Monate einen Proteasehemmer erhalten hatten (60,9 %). Die mediane Zeit bis zur Progression betrug in der Kerngruppe 468 Tage (95 %, CI 257-NE). Die mediane Überlebenszeit konnte nicht berechnet werden, aber die untere 95 %-Grenze lag in der Kerngruppe bei 617 Tagen.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach intravenöser Verabreichung zeigt Paclitaxel eine biphasische Abnahme der Plasmakonzentration.

Die Pharmakokinetik von Paclitaxel wurde nach Verabreichung einer Dosis von 135 mg/m<sup>2</sup> und 175 mg/m<sup>2</sup> KO über 3 und 24 Stunden Infusionsdauer bestimmt. Die durchschnittliche terminale Eliminationshalbwertszeit wird zwischen 3,0 und 52,7 Stunden geschätzt. Die Gesamtkörper-Clearance, nicht Kompartiment-bezogen, liegt im Bereich von 11,6 bis 24,0 l/Std./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 Gewebebindung. Bei steigenden Dosen und einer Infusionszeit von 3 Stunden kommt es zu einer nicht-linearen Pharmakokinetik. Bei Erhöhung der Dosis von 135 mg/m<sup>2</sup> KO auf 175 mg/m<sup>2</sup> KO erhöhen sich die Werte für C<sub>max</sub> und AUC<sub>0-∞</sub> um 75 und 81 %.

Nach der intravenösen Verabreichung 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> 1530 ng/ml (761-2860 ng/ml) und die mittlere AUC 5619 ng x h/ml (2609-9428 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  $291 \text{ l/m}^2$  ( $121\text{-}638 \text{ l/m}^2$ ). 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 Serumalbumin zeigen, dass 89-98 % des Arzneistoffes gebunden sind. Cimetidin, Ranitidin, Dexamethason und Diphenhydramin hatten keinen Einfluss auf die Eiweißbindung von Paclitaxel.

Die Verteilung von Paclitaxel im menschlichen Organismus ist nicht voll aufgeklärt. Die durchschnittliche kumulative Wiederfindung von nicht metabolisiertem Arzneistoff im Harn betrug zwischen 1,3 und 12,6 % der verabreichten Dosis, ein Hinweis auf beachtliche nicht-renale Ausscheidung. 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 Verabreichung 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, CYP3A4 bzw. beide, CYP2C8 und CYP3A4, katalysiert. Die Auswirkung einer renalen oder hepatischen Dysfunktion auf die Verstoffwechslung von Paclitaxel nach einer Infusion über 3 Stunden ist nicht endgültig untersucht.

Pharmakokinetische Parameter, die von einem Patienten gewonnen wurden, der sich einer Hämodialyse unterzog und gleichzeitig Paclitaxel als Infusion über 3 Stunden ( $135 \text{ mg/m}^2 \text{ KO}$ ) erhielt, waren im gleichen Bereich wie die von Patienten, die unter keiner Dialysebehandlung standen.

In klinischen Studien, bei denen Paclitaxel und Doxorubicin gleichzeitig angewendet wurden, war die Verteilung und Elimination von Doxorubicin und seinen Metaboliten verzögert. Die Gesamtplasmaexposition von Doxorubicin war um 30 % höher, wenn Paclitaxel unmittelbar nach Doxorubicin verabreicht wurde, als wenn ein Zeitraum von 24 Stunden zwischen der Verabreichung beider Arzneimittel lag.

Bei Anwendung von *Ribotax*<sup>®</sup> in Kombination mit anderen Therapien sind den Fachinformationen von Cisplatin, Doxorubicin bzw. Trastuzumab weitere Informationen über die Anwendung dieser Arzneimittel zu entnehmen.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es liegen keine Untersuchungen zum karzinogenen Potenzial von Paclitaxel vor. Aufgrund seines pharmakodynamischen Wirkmechanismus zählt Paclitaxel zu den potenziell karzinogen und genotoxisch wirkenden Arzneistoffen. Im Rahmen von In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen an Säugetierzellsystemen erwies sich Paclitaxel als mutagen.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile



Macrogolglycerolricinoleat (Ph.Eur.), Ethanol.

## 6.2 Inkompatibilitäten

Macrogolglycerolricinoleat (Ph.Eur.) kann zu einer Freisetzung von Bis(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) aus Behältern, die mit Polyvinylchlorid (PVC) plastifiziert sind, führen. Die freigesetzte Menge steigt mit der Einwirkungsdauer und der Konzentration. Daher sollten die Herstellung, Aufbewahrung und die Verabreichung von verdünnten *Ribotax*<sup>®</sup>-Lösungen nur in Behältnissen bzw. mit medizinischen Geräten erfolgen, die kein PVC enthalten.

## 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch:

Nach erstmaligem Öffnen kann *Ribotax*<sup>®</sup> bis zu 28 Tage bei 25 °C aufbewahrt werden.

Haltbarkeit nach Zubereitung:

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 27 h bei 2-8 °C sowie 25 °C nachgewiesen.

Bei Mehrfachentnahme liegt es in der Verantwortung des Anwenders, aseptische (keimfreie) Bedingungen einzuhalten.

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus Typ-1-Glas

1 Durchstechflasche mit 5 ml enthält 30 mg Paclitaxel

1 Durchstechflasche mit 16,7 ml enthält 100 mg Paclitaxel

1 Durchstechflasche mit 25 ml enthält 150 mg Paclitaxel

1 Durchstechflasche mit 50 ml enthält 300 mg Paclitaxel

1 Durchstechflasche mit 100 ml enthält 600 mg Paclitaxel

Packungen mit jeweils 1 [N1], 5 [N1] bzw. 10 [N2] Durchstechflaschen

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

### Handhabung

Wie bei allen antineoplastischen Mitteln soll die Handhabung von *Ribotax*<sup>®</sup> nur mit Vorsicht erfolgen. Verdünnungen sollten unter aseptischen Bedingungen nur von erfahrenen Personen und in besonders ausgewiesenen Räumen vorgenommen werden. Die Verwendung von Schutzhandschuhen wird empfohlen. Vorsichtsmaßnahmen, um einen Kontakt mit Haut und Schleimhaut zu verhindern, sollten ergriffen werden. Falls die Paclitaxel-haltige Lösung mit der Haut in Kontakt kommt, muss die Haut sofort und sorgfältig mit Wasser und Seife gesäubert werden. Bei Hautkontakt wurde Kribbeln, Brennen und Rötung gesehen. Falls die

Paclitaxel-haltige Lösung mit Schleimhaut in Berührung kommt, muss eine sorgfältige Spülung mit Wasser erfolgen. Bei Inhalation wurde Dyspnoe, Brustschmerz, Brennen im Rachen und Brechreiz berichtet.

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

### **Herstellung der Infusionslösung**

Vor der Infusion muss *Ribotax*<sup>®</sup>-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung unter aseptischen Bedingungen mit isotonischer Natriumchlorid-Lösung 0,9 % oder Glukose-Lösung 5 % auf eine Endkonzentration von 0,3-1,2 mg Paclitaxel/ml fertige Infusionslösung verdünnt werden.

Die zubereitete Infusionslösung ist bei Lagerung im Kühlschrank (2-8 °C) sowie bei 25 °C bis zu 27 Stunden haltbar. Für davon abweichende Aufbewahrungszeiten und -bedingungen ist der Anwender verantwortlich.

Bei der Zubereitung kann die Lösung Schlieren bilden, welche auf das Lösungsmittel im Konzentrat zurückzuführen sind; diese sind durch Filtrieren nicht zu beseitigen. *Ribotax*<sup>®</sup>-Infusionslösung sollte über einen Filter (In-line-Filter) mit einer Mikroporenmembran, dessen Porendurchmesser  $\leq 0,22 \mu\text{m}$  ist, infundiert werden. Im Versuch mit einem entsprechenden Infusionssystem mit In-line-Filtern wurde kein relevanter Wirkstoffverlust festgestellt.

Selten wurden Ausfällungen während der *Ribotax*<sup>®</sup>-Infusion berichtet, üblicherweise gegen Ende einer 24-stündigen Infusion. Die Ursache für diese Ausfällungen ist unklar, man geht jedoch davon aus, dass sie mit einer Übersättigung der verdünnten Infusionslösung in Zusammenhang stehen. Um die Gefahr von Ausfällungen zu verringern, sollte *Ribotax*<sup>®</sup> so bald wie möglich nach Herstellung der verdünnten Infusionslösung verabreicht werden. Übermäßiges Schütteln sollte vermieden werden. Die Infusionssets sollten vor Gebrauch gründlich gespült werden. Während der Infusion sollte das Aussehen der Lösung regelmäßig inspiziert und die Infusion bei Auftreten von Niederschlag gestoppt werden.

Um Patienten in möglichst geringem Ausmaß DEHP (Bis[2-ethylhexyl]phthalat) auszusetzen, das aus PVC-Infusionsbeuteln, -sets oder anderen medizinischen Instrumenten herausgelöst werden kann, dürfen *Ribotax*<sup>®</sup>-Lösungen (Verdünnungen) nur in Behältnissen aus Glas oder Polyolefinen aufbewahrt werden, die kein PVC enthalten oder nicht (ganz oder teilweise) aus PVC bestehen. Die Verabreichung soll mittels Infusionssets mit Polyethylenauskleidung 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 *Ribotax*<sup>®</sup> und alle Gegenstände, die zur Herstellung und Verabreichung von *Ribotax*<sup>®</sup> verwendet werden bzw. mit *Ribotax*<sup>®</sup> in Kontakt kommen, müssen gemäß den nationalen/örtlichen Richtlinien für die Entsorgung von zytostatischen Substanzen vernichtet werden.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.  
Estrada do Rio da M6, n° 8, 8A e 8B - Ferverça  
2705-906 Terrugem SNT  
Portugal

Vertrieb:

Hikma Pharma GmbH  
Am Woog 11  
55268 Nieder-Olm

*Ribosepharm-Logo*

Hersteller:

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG  
Mondseestr. 11  
4866 Unterach  
Österreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

59091.00.00

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

24.03.2005

## **10. STAND DER INFORMATION**

Mai 2008

## **11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT**

Verschreibungspflichtig