

# Paclitaxel-GRY<sup>®</sup> 6 mg/ml

## Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

teva

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

*Paclitaxel-GRY<sup>®</sup> 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Jede Durchstechflasche mit 5 ml enthält 30 mg Paclitaxel.  
Jede Durchstechflasche mit 16,7 ml enthält 100 mg Paclitaxel.  
Jede Durchstechflasche mit 25 ml enthält 150 mg Paclitaxel.  
Jede Durchstechflasche mit 50 ml enthält 300 mg Paclitaxel.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Durchstechflasche mit 5 ml enthält 2 g Ethanol.  
Jede Durchstechflasche mit 16,7 ml enthält 7 g Ethanol.  
Jede Durchstechflasche mit 25 ml enthält 10 g Ethanol.  
Jede Durchstechflasche mit 50 ml enthält 20 g Ethanol.  
Dies entspricht einer Konzentration von 396 mg/ml.

Macroglycerolricinoleat 35 (Ph.Eur.): 527 mg/ml

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

*Paclitaxel-GRY<sup>®</sup> 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung* ist für die Anwendung bei Erwachsenen vorgesehen.

##### **Ovarialkarzinom**

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

Zur Second-line Chemotherapie des Ovarialkarzinoms ist *Paclitaxel-GRY<sup>®</sup>* bei Patientinnen mit metastasierendem Ovarialkarzinom nach Versagen einer Standardtherapie mit platinhaltigen Arzneimitteln angezeigt.

##### **Mammakarzinom**

Im Rahmen einer adjuvanten Therapie ist *Paclitaxel-GRY<sup>®</sup>* zur Behandlung von Patientinnen mit Lymphknoten-positivem Mammakarzinom nach vorangegangener Therapie mit Anthracyclinen und Cyclophosphamid (AC) angezeigt. Die adjuvante Behandlung mit *Paclitaxel-GRY<sup>®</sup>* kann als Alternative zu einer verlängerten AC-Therapie betrachtet werden.

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

Als Monotherapie ist *Paclitaxel-GRY<sup>®</sup>* indiziert zur Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms bei Patientinnen, bei denen eine anthracyclinhaltige Standardtherapie erfolglos war oder nicht geeignet ist.

##### **Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom**

*Paclitaxel-GRY<sup>®</sup>* ist, in Kombination mit Cisplatin, zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) bei Patienten angezeigt, für die potentiell kurative chirurgische Maßnahmen und/oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen.

# Paclitaxel-GRY<sup>®</sup> 6 mg/ml

## Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

teva

### AIDS-assoziiertes Kaposi-Sarkom

Paclitaxel-GRY<sup>®</sup> ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem AIDS-assoziiertem Kaposi-Sarkom (KS), bei denen eine vorherige Therapie mit liposomalen Anthracyclinen erfolglos blieb.

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

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Dosierung

### Dosierung

Vor der Behandlung mit Paclitaxel-GRY muss allen Patienten eine Prämedikation bestehend aus Kortikosteroiden, Antihistaminika und H<sub>2</sub>-Antagonisten verabreicht werden, z. B.:

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

\* 8-20 mg bei KS-Patienten

\*\* oder ein vergleichbares Antihistaminikum, z. B. Chlorpheniramin 10 mg i.v.

Für den Fall schwerer Überempfindlichkeitsreaktion muss eine geeignete Ausrüstung für die Notfallbehandlung vorhanden sein.

### First-line-Chemotherapie des Ovarialkarzinoms

Obwohl derzeit verschiedene Dosierungsregime für Paclitaxel untersucht werden, wird eine Kombinationsbehandlung mit Paclitaxel und Cisplatin empfohlen. Abhängig von der Infusionsdauer werden zwei unterschiedliche Dosierungen für Paclitaxel empfohlen: Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> intravenös verabreicht über 3 Stunden gefolgt von Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> alle drei 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 Therapiezyklen (siehe Abschnitt 5.1).

### Second-line-Chemotherapie des Ovarialkarzinoms

Die empfohlene Dosierung von Paclitaxel beträgt 175 mg/m<sup>2</sup>, verabreicht über 3 Stunden mit 3 Wochen Pause zwischen den Therapiezyklen.

### Adjuvante Chemotherapie des Mammakarzinoms

Die empfohlene Dosierung von Paclitaxel beträgt 175 mg/m<sup>2</sup>, verabreicht über 3 Stunden alle 3 Wochen für 4 Zyklen im Anschluss an eine die AC-Therapie.

### First-line-Chemotherapie des Mammakarzinoms

Bei Kombination mit Doxorubicin (50 mg/m<sup>2</sup>) sollte Paclitaxel 24 Stunden nach Doxorubicin angewendet werden. Die empfohlene Dosis für Paclitaxel beträgt 220 mg/m<sup>2</sup>, intravenös verabreicht über einen Zeitraum von 3 Stunden mit 3 Wochen Pause zwischen den Therapiezyklen (siehe Abschnitt 4.5 und 5.1).

Bei Kombination mit Trastuzumab beträgt die empfohlene Dosierung von Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup>, intravenös verabreicht über 3 Stunden mit 3 Wochen Pause zwischen den Therapiezyklen (siehe Abschnitt 5.1). Mit der Paclitaxel-Infusion kann am Tag nach der ersten Trastuzumab-Dosis oder unmittelbar nach einer Folgedosis von Trastuzumab begonnen werden, wenn die vorhergehende Trastuzumab-Dosis gut vertragen wurde (zu Einzelheiten der Dosierung von Trastuzumab siehe Fachinformation für Trastuzumab).

### Second-line-Chemotherapie des Mammakarzinoms

Die empfohlene Dosierung von Paclitaxel beträgt 175 mg/m<sup>2</sup>, verabreicht über 3 Stunden mit 3 Wochen Pause zwischen den Therapiezyklen.

### Behandlung von fortgeschrittenem NSCLC

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

# Paclitaxel-GRY<sup>®</sup> 6 mg/ml

teva

## Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

### Behandlung von AIDS-assoziiertem KS

Die empfohlene Dosis von Paclitaxel beträgt 100 mg/m<sup>2</sup>, verabreicht als eine 3-stündige intravenöse Infusion alle 2 Wochen.

Die Folgedosierungen von Paclitaxel sind auf die individuelle Verträglichkeit des Patienten abzustimmen.

Paclitaxel darf erst wieder verabreicht werden, wenn die Anzahl der neutrophilen Granulozyten  $\geq 1000/\text{mm}^3$  und die Anzahl der Blutplättchen  $\geq 75\,000/\text{mm}^3$  beträgt. Bei Patienten, bei denen eine schwere Neutropenie (Anzahl der neutrophilen Granulozyten  $< 500/\text{mm}^3$  für eine Dauer von  $\geq 7$  Tagen), eine schwere periphere Neuropathie oder eine Schleimhautentzündung (Mukositis) ( $\geq 3$ . Grades) auftritt, muss bei nachfolgenden Behandlungszyklen eine Dosisreduktion um 25 % auf 75 mg/m<sup>2</sup> erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

### Dosierungsanpassungen während der Behandlung

#### *Metastasierendes Mammakarzinom (MBC), Ovarialkarzinom (MOC) und nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC)*

Paclitaxel darf erst wieder verabreicht werden, wenn die Anzahl der neutrophilen Granulozyten  $\geq 1500/\text{mm}^3$  und die Anzahl der Blutplättchen  $\geq 100.000/\text{mm}^3$  beträgt. Bei Patienten, bei denen unter Paclitaxel Therapie eine schwere Neutropenie (Anzahl der neutrophilen Granulozyten  $< 500/\text{mm}^3$  für eine Dauer von  $\geq 7$  Tagen) oder eine schwere periphere Neuropathie auftritt, muss bei nachfolgenden Behandlungszyklen eine Dosisreduktion um 20 % (NSCLC und First-line Behandlung des Ovarialkarzinom) bzw. um 25 % (MBC und MOC) erfolgen. Patienten bei denen während der Paclitaxel Therapie eine Schleimhautentzündung (Mukositis) auftritt, muss bei nachfolgenden Behandlungszyklen eine Dosisreduktion um 25 % erfolgen.

### Patienten mit Leberfunktionsstörung

Es wurden keine Studien an Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion durchgeführt. Zu Dosierungsanpassungen für Patienten mit leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörungen liegen nur unzureichende Daten vor (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2). Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sollten nicht mit Paclitaxel behandelt werden.

### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Es wurden keine Studien an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt und die vorliegenden Daten sind nicht ausreichend, um Dosierungsempfehlungen auszusprechen.

### Kinder und Jugendliche

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

### Art der Anwendung

Vor der Handhabung und bei der Anwendung des Arzneimittels müssen Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden.

Das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss vor Gebrauch verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.6) und darf nur intravenös verabreicht werden.

Paclitaxel-GRY ist intravenös über einen In-line-Filter mit einer Mikroporen-Membran von  $\leq 0,22\ \mu\text{m}$  zu verabreichen (siehe Abschnitt 6.6).

## 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, insbesondere Macrogolglycerolricinoleat 35 (Ph.Eur.) (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung.

Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

Patienten mit einem Ausgangswert für neutrophile Granulozyten  $< 1500/\text{mm}^3$  ( $< 1000/\text{mm}^3$  bei KS-Patienten).

Bei KS-Patienten, die gleichzeitig an schweren, unkontrollierten Infektionen leiden.

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Paclitaxel-GRY<sup>®</sup> darf nur unter der Aufsicht eines in der Zytostatika-Therapie erfahrenen Arztes angewendet werden. Da es zu schweren Überempfindlichkeitsreaktionen kommen kann, muss eine geeignete Ausrüstung für die Notfallbehandlung verfügbar sein.

Aufgrund einer möglichen Extravasation wird empfohlen, die Infusionsstelle während der Verabreichung des Arzneimittels auf eine mögliche Infiltration zu überwachen.

Patienten müssen mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H<sub>2</sub>-Antagonisten vorbehandelt worden sein (siehe Abschnitt 4.2).

# Paclitaxel-GRY<sup>®</sup> 6 mg/ml

**teva**

## Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Paclitaxel-GRY<sup>®</sup> muss, wenn in Kombination eingesetzt, vor Cisplatin verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5).

### Überempfindlichkeitsreaktionen

**Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen**, charakterisiert durch behandlungsbedürftige Dyspnö und Hypotonie, Angioödem und generalisierte Urtikaria, traten bei < 1 % der Patienten auf, die Paclitaxel nach geeigneter Prämedikation erhielten. Diese Reaktionen sind vermutlich Histaminvermittelt. Im Falle von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen ist die Infusion von Paclitaxel-GRY<sup>®</sup> sofort zu beenden und eine symptomatische

Behandlung einzuleiten. Der Patient darf nicht erneut mit dem Arzneimittel behandelt werden. Bei Auftreten kleinerer Symptome wie Flush oder Hautreaktionen muss die Therapie nicht abgebrochen werden.

Während den ersten Behandlungszyklen sollten die Patienten engmaschig überwacht werden. Geeignete Ausrüstung für die Notfallbehandlung von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen muss verfügbar sein.

### Hämatologie

Knochenmarksuppression (vorwiegend Neutropenie) ist die dosislimitierende Nebenwirkung. Häufige Blutbildkontrollen sind durchzuführen. Die Patienten dürfen erst weiterbehandelt werden, wenn die Anzahl der neutrophilen Granulozyten wieder Werte  $\geq 1500/\text{mm}^3$  ( $\geq 1000/\text{mm}^3$  bei KS-Patienten) und die Anzahl der Blutplättchen wieder Werte  $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$  ( $\geq 75\ 000/\text{mm}^3$  bei KS-Patienten) erreicht hat. In der klinischen Studie zum Kaposi-Sarkom erhielten die Mehrheit der Patienten den Granulozyten-Koloniestimulierenden Faktor (G-CSF).

Bei Patienten, bei denen während eines Paclitaxel-Behandlungszyklus eine schwere Neutropenie (Anzahl der neutrophilen Granulozyten  $< 500/\text{mm}^3$  für eine Dauer von  $\geq 7$  Tagen) oder eine neutropenische Sepsis auftritt, muss bei nachfolgenden Behandlungszyklen eine Dosisreduktion erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

### Schleimhautentzündung (Mukositis)

Mäßige bis schwere Mukositis tritt selten unter den empfohlenen Dosierungen und Therapieregime auf. Sollte jedoch im Falle mäßiger bis schwerer Reaktionen die Behandlung begonnen werden, muss bei nachfolgenden Paclitaxel-Behandlungszyklen eine Dosisreduktion erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei KS Patienten ist schwere Mukositis selten. Falls schwere Reaktionen auftreten, muss die Paclitaxel-Dosis um 25 % verringert werden.

### Herzüberleitungsstörungen und Arrhythmien

Schwere Herzüberleitungsstörungen wurden unter Paclitaxel als Monotherapie selten beschrieben. Leichte Elektrokardiogramm-Veränderungen wurden während der Verabreichung von Paclitaxel beobachtet. Eine Überwachung der Herzfunktion ist nur in Fällen schwerer Überleitungsstörungen oder Arrhythmien notwendig. Wenn Patienten während der Verabreichung von Paclitaxel-GRY deutliche Überleitungsstörungen oder Arrhythmien entwickeln, muss eine geeignete Therapie eingeleitet werden und die weitere Behandlung mit Paclitaxel-GRY unter ständiger Überwachung der Herzfunktion durchgeführt werden. Hypotonie, Hypertonie und Bradykardie wurden während der Verabreichung von Paclitaxel beobachtet; die Patienten zeigen gewöhnlich keine Symptome und benötigen im Allgemeinen keine Behandlung. In schweren Fällen müssen die Infusionen mit Paclitaxel-GRY nach Einschätzung des behandelnden Arztes möglicherweise unter- oder abgebrochen werden. Des Weiteren wurden Tachykardie, Palpitation und Synkope in Paclitaxel MBC und MOC Studien beobachtet. Deswegen wird, insbesondere während der ersten Stunde der Paclitaxel-GRY-Infusion, eine engmaschige Überwachung der Vitalfunktionen empfohlen. Schwere kardiovaskuläre Ereignisse wurden häufiger bei Patienten mit NSCLC als bei Patientinnen mit Mamma- oder Ovarialkarzinom beobachtet.

In den MBC und MOC Studien trat kongestive Herzinsuffizienz 4. Grades nur bei 2 Patientinnen auf. Im Zusammenhang mit Paclitaxel wurde ein einziger Fall von Herzversagen in der klinischen Studie mit AIDS-KS-Patienten beobachtet.

Wenn Paclitaxel-GRY in Kombination mit Doxorubicin oder Trastuzumab für die Anfangsbehandlung des metastasierenden Mammakarzinoms eingesetzt wird, muss die Herzfunktion sorgfältig überwacht werden. Wenn bei Patienten eine Behandlung mit Paclitaxel-GRY in diesen Kombinationen in Frage kommt, muss zu Beginn der Therapie eine kardiologische Untersuchung einschließlich Anamnese, körperlicher Untersuchung, Elektrokardiogramm (EKG), Echokardiogramm und/oder Radionuklidventrikulographie (MUGA-Scan) durchgeführt werden. Die Herzfunktion muss während der Behandlung weiter überwacht werden (z. B. alle drei Monate). Die Überwachung könnte helfen, Patienten zu identifizieren, die eine kardiale Dysfunktion entwickeln und der behandelnde Arzt sollte für die Entscheidung bezüglich der Häufigkeit der Untersuchung der Ventrikelfunktion die kumulativ verabreichte Anthracyclindosis ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) sorgfältig ermitteln. Wenn die Untersuchung Hinweise auf eine auch asymptomatische Verschlechterung der Herzfunktion ergibt, sollten die behandelnden Ärzte sorgfältig den klinischen Nutzen einer Therapiefortsetzung gegen die Möglichkeit von Herzschäden einschließlich möglicher irreversibler Schäden abwägen. Wenn die Therapie fortgesetzt wird, sollte die Überwachung der Herzfunktion häufiger (z. B. alle 1-2 Zyklen) erfolgen. Weitere Einzelheiten sind den Fachinformationen für Trastuzumab oder Doxorubicin zu entnehmen.

# Paclitaxel-GRY<sup>®</sup> 6 mg/ml

teva

## Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

### Neuropathie

Obwohl **periphere Neuropathie** häufig auftritt, ist die Entwicklung schwerer Symptome selten. In schweren Fällen wird empfohlen, die Dosis für alle darauf folgenden Paclitaxel-GRY<sup>®</sup>-Zyklen um 20 % (bei KS-Patienten um 25 %) zu reduzieren. Bei Patienten mit NSCLC und bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom führte die Anwendung von Paclitaxel-GRY<sup>®</sup> als 3-stündige Infusion in Kombination mit Cisplatin als First-line-Behandlung zu einer höheren Inzidenz von Fällen schwerer Neurotoxizität als eine Paclitaxel-Monotherapie oder eine Kombinationstherapie von Cyclophosphamid und Cisplatin.

### Leberfunktionsstörungen

Patienten mit Leberfunktionsstörungen können ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Toxizität, insbesondere von Knochenmarksuppression der Stufe III-IV, aufweisen. 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 von Paclitaxel kann bei Patienten mit mäßig bis schwer eingeschränkter Leberfunktion verstärkt Knochenmarksuppression beobachtet werden. Patienten müssen sorgfältig bezüglich einer sich entwickelnden ausgeprägten Myelosuppression beobachtet werden (siehe Abschnitt 4.2). Die verfügbaren Daten sind nicht ausreichend, um eine Änderung der Dosierung bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung zu empfehlen (siehe Abschnitt 5.2). Zu Patienten mit vorbestehender schwerer Cholestase liegen keine Daten vor. Paclitaxel darf bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen nicht angewendet werden.

### Gastrointestinal

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

### Andere

Da Paclitaxel-GRY<sup>®</sup> Ethanol (396 mg/ml) enthält, muss auf eine mögliche Beeinflussung des zentralen Nervensystems oder andere Auswirkungen geachtet werden.

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

Eine Behandlung mit Paclitaxel-GRY<sup>®</sup> in Kombination mit einer Bestrahlung der Lunge kann (unabhängig von der zeitlichen Reihenfolge) die Entwicklung einer interstitiellen Pneumonitis begünstigen.

Es konnte in verschiedenen Versuchsanordnungen gezeigt werden, dass Paclitaxel eine teratogene, embryotoxische und mutagene Wirkung aufweist. Deshalb müssen weibliche und männliche Patienten im reproduktionsfähigen Alter Empfängnisverhütungsmaßnahmen für sich und/oder ihre Partner während und für mindestens 6 Monate nach der Therapie treffen.

Bei KS-Patienten tritt schwere Mukositis selten auf. Sollte es zu schweren Reaktionen kommen, muss die Dosis von Paclitaxel um 25 % reduziert werden.

### Sonstige Bestandteile

#### Ethanol

Dieses Arzneimittel enthält 49,5 Vol % Ethanol (Alkohol).

Eine Dosis von 220 mg/m<sup>2</sup> dieses Arzneimittels, angewendet bei einem Erwachsenen mit einem Körpergewicht von 70 kg würde einer Exposition von 373 mg Ethanol /kg Körpergewicht entsprechen, was zu einem Anstieg der Blutalkoholkonzentration von ungefähr 62 mg/100 ml führen kann.

Zum Vergleich: bei einem Erwachsenen, der ein Glas Wein oder 500 ml Bier trinkt, beträgt die Blutalkoholkonzentration wahrscheinlich ungefähr 50 mg/100 ml.

Im Straßenverkehr und bei der Bedienung von Maschinen kann das Urteilsvermögen und die Reaktionsvermögen beeinträchtigt werden.

Die Alkoholmenge in diesem Arzneimittel kann die Wirkungen anderer Arzneimittel verändern (siehe Abschnitt 4.5).

Ein gesundheitliches Risiko besteht u.a. bei Schwangeren, Epileptikern, Leberkranken und Alkoholkranken.

Da dieses Arzneimittel im Allgemeinen langsam über 3 oder 24 Stunden gegeben wird, können die Wirkungen von Ethanol weniger stark ausgeprägt sein.

#### Macroglycerolricinoleat

Paclitaxel-GRY enthält Macroglycerolricinoleat, das allergische Reaktionen verursachen kann.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Formale klinische Studien zu Arzneimittelinteraktionen mit Paclitaxel wurden nicht durchgeführt.

# Paclitaxel-GRY<sup>®</sup> 6 mg/ml

teva

## Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Bei Anwendung von Paclitaxel-GRY<sup>®</sup> als First-line-Chemotherapie des Ovarialkarzinoms wird empfohlen, Paclitaxel-GRY<sup>®</sup> vor Cisplatin zu verabreichen. Wird Paclitaxel vor Cisplatin gegeben, entspricht das Sicherheitsprofil von Paclitaxel dem von Paclitaxel als Monotherapie. Wird Paclitaxel nach Cisplatin verabreicht, kommt es zu einer stärker ausgeprägten Myelosuppression und einer Abnahme der Paclitaxel-Clearance um ca. 20 %. Patienten, die mit Paclitaxel und Cisplatin behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko für ein Nierenversagen im Vergleich zu Cisplatin alleine bei gynäkologischen Tumoren.

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

Der Metabolismus von Paclitaxel wird teilweise von den Cytochrom-P450-Isoenzymen CYP2C8 und CYP3A4 katalysiert (siehe Abschnitt 5.2). Deshalb ist bei Fehlen einer PK-Studie zur Medikamentenwechselwirkung Vorsicht geboten, wenn Paclitaxel gleichzeitig mit Medikamenten verabreicht wird, die bekanntermaßen entweder CYP2C8 oder CYP3A4 inhibieren (z. B. Erythromycin, Fluoxetin, Gemfibrozil, Clopidogrel, Cimetidin, Ritonavir, Saquinavir, Indinavir und Nelfinavir), da die Toxizität von Paclitaxel aufgrund der stärkeren Paclitaxel-Exposition erhöht sein kann. Die gleichzeitige Verabreichung von Paclitaxel mit Medikamenten, die bekanntermaßen CYP2C8 oder CYP3A4 induzieren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Efavirenz und Nevirapin), wird nicht empfohlen, da die Wirksamkeit wegen der schwächeren Paclitaxel-Exposition gestört sein kann.

Klinische Studien haben gezeigt, dass der CYP2C8-vermittelte Metabolismus von Paclitaxel zu 6 $\alpha$ -Hydroxypaclitaxel der Hauptstoffwechselweg beim Menschen ist. Die gleichzeitige Verabreichung von Ketoconazol, einem bekanntermaßen starken Inhibitor von CYP3A4, hemmt die Elimination von Paclitaxel bei Patienten nicht; daher können beide Arzneimittel ohne Dosisanpassung zusammen verabreicht werden.

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

Studien mit KS-Patienten, die eine umfangreiche Begleitmedikation erhielten, deuten darauf hin, dass die systemische Clearance von Paclitaxel in Gegenwart von Nelfinavir und Ritonavir ( $p < 0,05$ ) signifikant verringert war, nicht aber in Gegenwart von Indinavir. Zu Wechselwirkungen mit anderen Proteaseinhibitoren liegen keine ausreichenden Informationen vor. Deshalb muss Paclitaxel bei Patienten, die Proteaseinhibitoren als Begleitmedikation erhalten, mit Vorsicht angewendet werden.

Die Impfung mit einem Lebendimpfstoff bei einem Patienten, der Paclitaxel erhält, kann zu einer schweren Infektion führen. Die Antikörperreaktion des Patienten auf Impfstoffe kann vermindert sein. Eine Impfung mit Lebendvirusimpfstoffen ist daher während der Therapie zu vermeiden. Es wird empfohlen, Lebendvirusimpfstoffe nach Beendigung der Chemotherapie mit Vorsicht anzuwenden und frühestens 3 Monate nach der letzten Chemotherapie-Dosis zu impfen. Die Anwendung von Lebendimpfstoffen ist zu vermeiden und es muss eine individuelle fachärztliche Beratung erfolgen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Lebendimpfstoffen besteht ein erhöhtes Risiko einer tödlich verlaufenden systemischen Impfkrankheit. Lebendimpfstoffe werden bei immunsupprimierten Patienten nicht empfohlen.

Die Alkoholmenge in diesem Arzneimittel kann die Wirkungen anderer Arzneimittel verändern.

Daher sollte bei gleichzeitiger Verabreichung anderer Arzneimittel geprüft werden, ob es bei diesen zu Wechselwirkungen mit Ethanol kommt.

Die Anwendung zusammen mit Arzneimitteln, die z.B. Propylenglycol oder Ethanol enthalten, kann zur Akkumulation von Ethanol führen und Nebenwirkungen verursachen, insbesondere bei kleinen Kindern mit niedriger oder unreifer Stoffwechsellkapazität.

### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

#### Schwangerschaft

Bei einer intravenösen Dosis von 0,6 mg/kg/Tag führte Paclitaxel zu Reproduktionstoxizität und zu Toxizität bei der Fetalentwicklung bei Ratten. Paclitaxel war bei Kaninchen embryotoxisch und fetotoxisch und verminderte die Fertilität bei Ratten.

Es liegen keine ausreichenden Informationen zur Anwendung von Paclitaxel bei schwangeren Frauen vor. Wie andere zytotoxische Arzneimittel kann Paclitaxel-GRY<sup>®</sup> zu einer Schädigung des Fötus führen. Daher darf Paclitaxel nicht in der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, eine Behandlung ist unumgänglich. Frauen sind darauf hinzuweisen, während der Behandlung mit Paclitaxel-GRY<sup>®</sup> eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anzuwenden, um eine Schwangerschaft zu vermeiden und den behandelnden Arzt sofort zu informieren, falls dennoch eine Schwangerschaft eintritt.

#### Stillzeit

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

# Paclitaxel-GRY<sup>®</sup> 6 mg/ml

teva

## Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

### Fertilität

Männliche Patienten sollten sich vor der Behandlung mit Paclitaxel im Hinblick auf eine Kryokonservierung von Spermien beraten lassen, da es möglicherweise zu Unfruchtbarkeit kommen kann. Frauen und Männer im gebärfähigen bzw. zeugungsfähigen Alter und/oder deren Partner sollten für mindestens sechs Monate nach der Behandlung mit Paclitaxel eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden.

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

Paclitaxel hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen. Es ist jedoch zu beachten, dass das Arzneimittel Alkohol enthält (siehe Abschnitt 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, wird ein spezielles Kapitel, basierend auf einer klinischen Studie mit 107 Patienten, am Ende dieses Abschnittes aufgeführt.

Häufigkeit und Schweregrad der Nebenwirkungen sind, wenn nicht anders angegeben, im Allgemeinen ähnlich für Patienten, die Paclitaxel zur Behandlung von Ovarialkarzinom, Mammakarzinom oder NSCLC erhalten. Keine der beobachteten Toxizitäten war durch das Alter der Patienten beeinflusst.

Eine **schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion** mit potentiell letalem Ausgang (definiert als behandlungsbedürftige Hypotonie, Angioödem, Atemnot, die bronchodilatierende Behandlung erforderlich macht, oder generalisierte Urtikaria) trat bei zwei (< 1 %) der Patienten auf. Bei 34 % der Patienten (17 % aller Therapiezyklen) traten leichte Überempfindlichkeitsreaktionen auf. Diese leichten Reaktionen, hauptsächlich Flush und Hautausschlag, waren nicht behandlungsbedürftig und erforderten keinen Abbruch der Paclitaxel-Therapie.

Die häufigste schwerwiegende Nebenwirkung war **Knochenmarksuppression**. Schwere **Neutropenie** (< 500 Zellen/mm<sup>3</sup>) trat bei 28 % der Patienten auf, war aber nicht mit Fieberschüben verbunden. Nur bei 1 % der Patienten trat eine schwere Neutropenie über einen Zeitraum von  $\geq 7$  Tagen auf. **Thrombozytopenie** wurde bei 11 % der Patienten berichtet. Mindestens einmal während der Studie hatten 3 % der Patienten einen Nadir der Thrombozytenanzahl < 50 000/mm<sup>3</sup>. **Anämie** wurde bei 64 % der Patienten beobachtet, war aber nur bei 6 % der Patienten 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 Paclitaxel mit 175 mg/m<sup>2</sup> über 3 Stunden (85 % Neurotoxizität, 15 % schwer), in Kombination mit Cisplatin infundiert wurde, als wenn 135 mg/m<sup>2</sup> Paclitaxel über 24 Stunden (25 % periphere Neuropathie, 3 % schwer) appliziert 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 nach dem ersten Behandlungszyklus auftreten und sich mit zunehmender Exposition mit Paclitaxel verstärken. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass periphere Neuropathien über 6 Monate nach dem Absetzen von Paclitaxel hinaus fortbestehen können. Periphere Neuropathie war bei einigen Patienten die Ursache für das Absetzen von Paclitaxel. Empfindungsstörungen besserten sich bzw. verschwanden im Allgemeinen innerhalb einiger Monate nach Absetzen von Paclitaxel. Eine bereits, als Folge früherer Therapien, vorbestehende Neuropathie, stellt keine Kontraindikation für die Behandlung mit Paclitaxel dar.

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

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

In einigen Fällen setzte die Reaktion an der Injektionsstelle entweder während einer längeren Infusion oder verzögert nach einer Woche bis 10 Tagen ein.

**Alopezie** wurde bei 87 % der mit Paclitaxel behandelten Patienten beobachtet und trat rasch ein. Für die Mehrheit der Patienten, bei denen Alopezie auftritt, ist ein ausgeprägter Haarausfall von  $\geq 50$  % zu erwarten.

**Disseminierte intravasale Gerinnung (DIG)**, oft in Assoziation mit Sepsis oder Multiorganversagen, wurde berichtet.



**Paclitaxel-GRY<sup>®</sup> 6 mg/ml****teva****Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung**

Die folgende Tabelle führt die Nebenwirkungen ungeachtet der Schwere auf, die mit der Verabreichung der Paclitaxel-Monotherapie als 3-stündige Infusion bei Metastasenbehandlung (286 Patienten behandelt in klinischen Studien zu Paclitaxel und 812 in anderen klinischen Studien behandelte Patienten) und nach der Zulassung beobachteten Nebenwirkungen (\*) aufgelistet. Letztere können unabhängig vom Behandlungsregime auf Paclitaxel zurückgeführt werden.

Die im Folgenden aufgeführte Häufigkeit der Nebenwirkungen ist unter Berücksichtigung der folgenden Kriterien definiert: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); Selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); Sehr selten ( $< 1/10.000$ ); Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb einer Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	Sehr häufig  Häufig Gelegentlich Selten	Infektion (vor allem Infektionen der Harnwege oder des oberen Respirationstraktes, einschließlich Herpes Simplex, orale Kandidose, Pharyngitis, Rhinitis). Fälle mit letalem Ausgang wurden berichtet. Grippeähnliches Syndrom. Schwere Infektionen, septischer Schock. Sepsis*, Pneumonie*, Peritonitis*.
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	Sehr häufig Häufig Gelegentlich Selten Sehr selten	Myelosuppression, schwere Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie, schwere Leukopenie. Neutropenisches Fieber. Schwere Anämie. Febrile Neutropenie*. Akute myeloische Leukämie*, myelodysplastisches Syndrom*.
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	Sehr häufig Gelegentlich  Selten Sehr selten	Leichte Überempfindlichkeitsreaktionen (hauptsächlich Rötung und Hautausschlag). (Verzögerte) schwere, behandlungsbedürftige Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Hypotonie, Angioödem, Atemnot, generalisierte Urtikaria, Schüttelfrost, Rückenschmerzen, Brustschmerz, Tachykardie, Bauchschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten, Schwitzen und Hypertonie). Anaphylaktische Reaktionen*. Anaphylaktischer Schock*, einschließlich Überempfindlichkeitsreaktionen mit letalem Ausgang).
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	Sehr häufig Gelegentlich Nicht bekannt	Anorexie*. Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme. Tumorlyse-Syndrom*
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	Sehr selten	Verwirrtheit*.
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Sehr häufig  Häufig  Selten Sehr selten	Neurotoxizität (hauptsächlich periphere Neuropathie, kann mehr als 6 Monate nach dem Absetzen von Paclitaxel fortbestehen), Parästhesie, Somnolenz. Depressionen, schwere Neuropathie (hauptsächlich peripher), Nervosität, Schlaflosigkeit, abnormes Denken, Hypokinesie, anormaler Gang, Hypoästhesie, Geschmacksveränderung. Motorische Neuropathie (mit daraus resultierender, wenig ausgeprägter distaler Schwäche)*. Periphere autonome Neuropathie* (mit der Folge eines paralytischen Ileus und orthostatischer Hypotonie), Grand-mal-Anfälle*, Krampfanfälle*, Enzephalopathie*, Schwindel*, Ataxie*, Kopfschmerzen*.



Paclitaxel-GRY<sup>®</sup> 6 mg/ml

teva

## Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Augenerkrankungen	Gelegentlich Sehr selten  Nicht bekannt	Trockene Augen, Amblyopie, Gesichtsfeldeinschränkung. Störungen am Sehnerv und/oder Sehstörungen* (Flimmerskotomata), vor allem bei Patienten, die höhere als die empfohlenen Dosierungen erhielten. Makulaödem*, Photopsie*, Mouches volantes*, Tränensekretion verstärkt*.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Sehr selten	Ototoxizität*, Hörsturz*, Tinnitus*, Vertigo*.
Herzerkrankungen	Häufig Gelegentlich  Selten Sehr selten	Bradykardie, Tachykardie, Palpitation, Synkope. Kongestive Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, AV-Block und Synkope, Kardiomyopathie, asymptotische ventrikuläre Tachykardie, Tachykardie mit Bigeminie. Herzinsuffizienz. Vorhofflimmern*, supraventrikuläre Tachykardie*.
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig Häufig Gelegentlich Sehr selten Nicht bekannt	Hypotonie, Blutung. Vasodilatation (Flush). Thrombose, Hypertonie, Thrombophlebitis. Schock*. Phlebitis*.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig Selten  Sehr selten	Nasenbluten. Ateminsuffizienz*, Lungenembolie*, Lungenfibrose*, interstitielle Pneumonie*, Dyspnö*, Pleuraerguss*. Husten*, pulmonale Hypertonie*.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig Häufig Selten Sehr selten	Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Mukositis, Stomatitis, Bauchschmerzen. Mundtrockenheit, Mundläsionen, Teerstuhl, Dyspepsie. Darmobstruktion*, Darmperforation*, ischämische Kolitis*, Pankreatitis*. Mesenterial[gefäß]thrombose*, pseudomembranöse Kolitis*, neutropenische Kolitis*, nekrotisierende Enterokolitis*, Aszites*, Ösophagitis*, Obstipation*.
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr selten	Leberzellnekrose*, hepatische Enzephalopathie* (für beide wurden Fälle mit letalem Ausgang berichtet).
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Sehr häufig Häufig  Gelegentlich Selten Sehr selten  Nicht bekannt	Alopezie. Vorübergehende und wenig ausgeprägte Veränderungen der Nägel und Haut, trockene Haut, Akne. Veränderungen der Nagelpigmentation oder Verfärbung des Nagelbetts. Pruritus*, Hautausschlag*, Erythem*. Stevens-Johnson-Syndrom*, epidermale Nekrolyse*, Erythema multiforme*, exfoliative Dermatitis*, Urtikaria*, Onycholyse* (Patienten müssen während der Behandlung Sonnenschutz an Händen und Füßen tragen), Follikulitis*. Sklerodermie*, Lupus erythematodes integumentalis*, Recall-Phänomen*, Palmar-plantares Erythrodyssästhesiesyndrom*.

**Paclitaxel-GRY<sup>®</sup> 6 mg/ml****teva****Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung**

<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	Sehr häufig Häufig Nicht bekannt	Arthralgie, Myalgie. Knochenschmerzen, Wadenkrämpfe, Myasthenie, Rückenschmerzen. Systemischer Lupus erythematoses*.
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	Häufig	Dysurie.
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Sehr häufig Häufig  Selten Nicht bekannt	Schmerzen, Ödeme einschließlich periphere und Gesichtsoedeme. Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich lokalem Ödem, Schmerzen, Erythem, Induration, Druckempfindlichkeit, Hautverfärbung oder Schwellung, gelegentlich Extravasation, kann zu Zellulitis sowie Hautfibrose und Hautnekrose führen), Brustschmerz, Schüttelfrost. Pyrexie*, Dehydratation*, Asthenie*, Ödem*, Unwohlsein*. Hyperhidrosis*.
<b>Untersuchungen</b>	Häufig Gelegentlich Selten	Starke Erhöhung der Transaminasen (AST/SGOT) und der alkalischen Phosphatase. Starke Erhöhung des Bilirubins. Anstieg des Serumkreatininspiegels*.

\* Wie im Rahmen der Überwachung nach der Zulassung berichtet

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 AC erhielten. Die Häufigkeit dieser Ereignisse stimmte jedoch mit der unter Anwendung von Paclitaxel als Einzelsubstanz, wie oben angegeben, überein.

**Kombinationsbehandlung**

Die folgenden Angaben beziehen sich

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

Bei der Verabreichung von Paclitaxel - gefolgt von Cisplatin - als Infusion über 3 Stunden als First-line-Chemotherapie an Patientinnen mit Ovarialkarzinom war die Inzidenz von Neurotoxizität, Arthralgie/Myalgie und Überempfindlichkeitsreaktionen höher und schwerer als bei der Verabreichung von Cyclophosphamid, gefolgt von Cisplatin. Knochenmarksuppression schien weniger häufig und schwer bei Verabreichung von Paclitaxel - gefolgt von Cisplatin - als Infusion über 3 Stunden als bei der Verabreichung von Cyclophosphamid - gefolgt von Cisplatin.

In der First-line-Chemotherapie des metastasierenden Mammakarzinoms wurde über Neutropenie, Anämie, periphere Neuropathie, Arthralgie/Myalgie, Asthenie, Fieber und Durchfall häufiger und mit höherem Schweregrad berichtet, wenn Paclitaxel (220 mg/m<sup>2</sup>) als 3-stündige Infusion 24 Stunden nach Doxorubicin (50 mg/m<sup>2</sup>) verabreicht wurde im Vergleich zur 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 erschienen weniger häufig und schwer mit dem Paclitaxel (220 mg/m<sup>2</sup>)-/Doxorubicin(50 mg/m<sup>2</sup>)-Regime im Vergleich zum Standard FAC-Regime. Die Anwendung von Kortikosteroiden kann zu der geringeren Häufigkeit und dem geringeren Schweregrad von Übelkeit und Erbrechen im Paclitaxel-/Doxorubicin-Arm beigetragen haben.

**Paclitaxel-GRY<sup>®</sup> 6 mg/ml****teva****Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung**

Bei der Verabreichung von Paclitaxel - in Kombination mit Trastuzumab - als Infusion über 3 Stunden zur First-line-Behandlung von Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom wurden die folgenden Nebenwirkungen (unabhängig von einem Zusammenhang mit Paclitaxel oder Trastuzumab) häufiger als bei der Verabreichung von Paclitaxel als Monotherapie beobachtet: Herzversagen (8 % vs. 1 %), Infektion (46 % vs. 27 %), Schüttelfrost (42 % vs. 4 %), Fieber (47 % vs. 23 %), Husten (42 % vs. 22 %), Hautausschlag (39 % vs. 18 %), Arthralgie (37 % vs. 21 %), Tachykardie (12 % vs. 4 %), Diarrhö (45 % vs. 30 %), Hypertonie (11 % vs. 3 %), Epistaxis (18 % vs. 4 %), Akne (11 % vs. 3 %), Herpes simplex (12 % vs. 3 %), Unfallverletzungen (13 % vs. 3 %), Insomnie (25 % vs. 13 %), Rhinitis (22 % vs. 5 %), Sinusitis (21 % vs. 7 %) und Reaktionen an der Injektionsstelle (7 % vs. 1%). Einige dieser Häufigkeitsunterschiede können auf die höhere Anzahl und längere Dauer der Behandlungen mit der Kombination Paclitaxel /Trastuzumab im Vergleich zur Paclitaxel-Monotherapie zurückzuführen sein. Schwere Nebenwirkungen wurden für die Kombination Paclitaxel /Trastuzumab und die Paclitaxel-Monotherapie ähnlich häufig berichtet.

Bei Anwendung von Doxorubicin in Kombination mit Paclitaxel bei metastasierendem Mammakarzinom wurden **Abnormitäten der kardialen Kontraktilität** ( $\geq 20$  % Reduktion der linksventrikulären Auswurfraction) bei 15 % der Patienten gegenüber 10 % beim Standard FAC-Regime beobachtet. Eine **kongestive Herzinsuffizienz** wurde in  $< 1$  % sowohl im Paclitaxel/Doxorubicin- als auch im Standard FAC-Arm beobachtet. Die Anwendung von Trastuzumab in Kombination mit Paclitaxel bei Patientinnen, die zuvor mit Anthracyclinen behandelt wurden, erhöhte die Häufigkeit und Schwere der **kardialen Dysfunktion** Herzfunktionsstörung im Vergleich zu Patientinnen, denen Paclitaxel als Monotherapie verabreicht worden war (NYHA Class I/II 10 % vs. 0 %; NYHA Class III/IV 2 % vs. 1 %) und wurde selten mit Todesfällen in Verbindung gebracht (siehe Fachinformation von Trastuzumab). Außer in diesen seltenen Fällen, sprachen alle Patienten gut auf eine geeignete Notfallbehandlung an.

Bei 4735 Patienten mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom in 8 publizierten klinischen Studien (8 Phase III Studien) und bei 4315 NSCLC Patienten in 12 publizierten klinischen Studien (davon 1 große Phase I und 11 Phase III Studien), die mit Paclitaxel und einem platinhaltigen Regime behandelt wurden, war das Nebenwirkungsprofil dem einer Paclitaxel-Monotherapie ähnlich. Zudem traten in sehr seltenen Fällen Ileus, Beeinflussung der Kreatinin-Clearance, Elektrolytveränderungen (Hyponatriämie, Hypomagnesiämie), Hyperglykämie, Husten und Pneumonie auf.

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

**AIDS-assoziiertes Kaposi-Sarkom**

Außer für hämatologische und hepatische Nebenwirkungen (siehe unten) ist die Häufigkeit und Schwere der Nebenwirkungen, bei KS-Patienten und Patienten, die mit Paclitaxel als Monotherapie gegen andere solide Tumore behandelt wurden, im Allgemeinen ähnlich, basierend auf einer klinischen Studie mit 107 Patienten, die mit Paclitaxel 100mg/m<sup>2</sup> als Infusion über 3 Stunden als Second-line Chemotherapie behandelt wurden.

**Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:** Knochenmarksuppression war die hauptsächliche dosislimitierende Nebenwirkung. Neutropenie ist die wichtigste hämatologische Nebenwirkung. Während des ersten Behandlungszyklus trat eine schwere Neutropenie ( $< 500$  Zellen/mm<sup>3</sup>) bei 20 % der Patienten auf. Über den gesamten Behandlungszeitraum wurde schwere Neutropenie bei 39 % der Patienten 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 beobachteten Patienten klang die Neutropenie innerhalb von 35 Tagen ab. Die Inzidenz einer Neutropenie 4. Grades, die  $\geq 7$  Tage anhielt, betrug 22 %.

Neutropenisches Fieber im Zusammenhang mit Paclitaxel wurde bei 14 % der Patienten und in 1,3 % der Behandlungszyklen beobachtet. Während der Paclitaxel-Anwendung kam es im Zusammenhang mit dem Arzneimittel zu 3 septischen Episoden (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  $< 75 000$  Zellen/mm<sup>3</sup>. Von Blutungen im Zusammenhang mit Paclitaxel wurde bei  $< 3$  % der Patienten berichtet, die hämorrhagischen 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). Transfusionen von roten Blutkörperchen wurden bei 21 % der Patienten erforderlich.

**Leber- und Gallenerkrankungen:** Unter den Patienten ( $> 50$  % erhielten Proteasehemmer) 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.

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.

# Paclitaxel-GRY<sup>®</sup> 6 mg/ml

teva

## Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

### 4.9 Überdosierung

Es gibt kein bekanntes Antidot gegen eine Paclitaxel-Überdosierung. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient engmaschig überwacht werden. Die Behandlung sollte auf die zu erwartenden Haupttoxizitäten Knochenmarkdepression, periphere Neurotoxizität und Mukositis ausgerichtet sein. Eine Überdosierung bei Kindern und Jugendlichen kann mit einer Ethanol-Vergiftung verbunden sein.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: antineoplastische Mittel (Taxane)

ATC-Code: L01CD01

#### Wirkmechanismus

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 Bündelstruktur der Mikrotubuli während des Zellzyklus und erzeugt multiple Aster der Mikrotubuli während der Mitose.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

##### Ovarialkarzinom

In der First-line-Chemotherapie des Ovarialkarzinoms wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von Paclitaxel in zwei großen randomisierten, kontrollierten (vs. Cyclophosphamid 750 mg/m<sup>2</sup>/Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup>) klinischen Studien untersucht. In der Intergroup-Studie (BMS CA139-209) erhielten über 650 Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom, Stadium II<sub>b-c</sub>, III oder IV, entweder bis zu 9 Behandlungszyklen mit Paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>, Infusion 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 Behandlungszyklen entweder mit Paclitaxel (135 mg/m<sup>2</sup> über 24 Stunden) gefolgt von Cisplatin (75 mg/m<sup>2</sup>) oder Vergleichsmedikation bei über 400 Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom, Stadium III/IV, mit einem Resttumor > 1 cm nach vorausgegangener Laparotomie oder mit peripheren Metastasen ausgewertet. Zwar wurden die beiden unterschiedlichen Paclitaxel-Dosierungen nicht direkt miteinander verglichen, aber in beiden Studien hatten die Patientinnen, die mit Paclitaxel in Kombination mit Cisplatin behandelt wurden, eine signifikant höhere Response-Rate, eine längere progressionsfreie Zeit und eine längere Überlebenszeit im Vergleich zur Standardtherapie. Erhöhte Neurotoxizität und Arthralgie/Myalgie aber verringerte Myelosuppression wurde bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom beobachtet, denen Paclitaxel als Infusion über 3 Stunden in Kombination mit Cisplatin verabreicht wurde, im Vergleich zu Patientinnen, die Cyclophosphamid/Cisplatin erhielten.

##### Mammakarzinom

In der adjuvanten Behandlung des Mammakarzinoms wurden 3121 Patientinnen mit Lymphknoten-positivem Mammakarzinom adjuvant mit Paclitaxel oder keiner Chemotherapie im Anschluss an 4 Zyklen Doxorubicin und Cyclophosphamid behandelt (CALGB 9344, BMS CA 139-223). Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 69 Monate. Insgesamt hatten die Paclitaxel-Patientinnen eine signifikante Reduktion des Risikos für ein Wiederauftreten der Erkrankung (um 18 %) im Vergleich zu Patientinnen, die nur AC erhielten (p = 0,0014) und eine signifikante Reduktion für das Risiko zu versterben um 19 % (p = 0,0044) im Vergleich zu Patientinnen, die nur AC erhielten. Retrospektive Analysen belegen den Nutzen für alle Patientensubgruppen. Bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-negativen oder unbekanntem Tumoren betrug die Risiko-Reduktion für ein Rezidiv der Erkrankung 28 % (95%-KI: 0,59-0,86). In der Patientensubgruppe mit Hormonrezeptor-positiven Tumoren betrug die Reduktion des Risikos für ein Rezidiv der Erkrankung 9 % (95%-KI: 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 Lymphknoten-positiven Mammakarzinoms mit ähnlichem Design wurden 3060 Patientinnen randomisiert, im Anschluss an 4 Zyklen AC Paclitaxel in einer höheren Dosierung von 225 mg/m<sup>2</sup> über 4 Zyklen zu erhalten oder nicht (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 Wiederauftreten der Erkrankung (p = 0,006) als Patientinnen, die nur nach dem AC-Schema behandelt wurden. Die Paclitaxel-Behandlung war mit einem um 7 % verringerten Risiko zu versterben verbunden (95%-KI: 0,78-1,12). Alle Subgruppenanalysen zeigten einen Vorteil für den Paclitaxel-Arm. In dieser Studie betrug die Reduktion des Risikos für ein Wiederauftreten der Erkrankung bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiven Tumoren 23 % (95%-KI: 0,6-0,92), in der Subgruppe mit Patientinnen mit Tumoren mit negativen Hormon-Rezeptor-Status 10 % (95%-KI: 0,7-1,11).

# Paclitaxel-GRY<sup>®</sup> 6 mg/ml

**teva**

## Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

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

In der ersten Studie (BMS CA139-278) wurde die Kombination von Doxorubicin (50 mg/m<sup>2</sup> als Bolus) gefolgt nach 24 Stunden 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 Therapiezyklen. 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 für Patientinnen, die AT erhielten im Vergleich zu denjenigen, die FAC (8,2 vs. 6,2 Monate; p = 0,029).

Die mediane Überlebenszeit war unter Paclitaxel/Doxorubicin besser als unter FAC (23,0 vs. 18,3 Monate; p = 0,004). Im AT-Arm und FAC-Behandlungsarm erhielten 44 % bzw. 48 % eine nachfolgende Chemotherapie, die in 7 % bzw. 50 % Taxane einschloss. Die Gesamtansprechrate war ebenfalls signifikant höher im AT-Arm 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 Wirksamkeitsergebnisse wurden anschließend durch eine verblindete, unabhängige Überprüfung bestätigt.

In einer zweiten pivotalen Studie wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Paclitaxel in Kombination mit Trastuzumab in einer geplanten Subgruppen-Analyse der Studie HO648g (Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom, die adjuvant mit Anthracyclinen vorbehandelt waren) beurteilt. Die Wirksamkeit von Trastuzumab in Kombination mit Paclitaxel bei Patientinnen, die nicht mit Anthracyclinen adjuvant vorbehandelt worden waren, ist nicht nachgewiesen. Die Kombination von Trastuzumab (4 mg/kg Loading-Dose, danach 2 mg/kg wöchentlich) und Paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) als 3-stündige Infusion, alle drei Wochen, wurde bei 188 Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom, die HER2 (2+ oder 3+; immunhistochemisch gemessen) überexprimierten und mit Anthracyclinen vorbehandelt worden waren, mit der Paclitaxel-Monotherapie (175 mg/m<sup>2</sup>) als 3-stündige Infusion, alle drei Wochen, verglichen. Paclitaxel wurde alle drei Wochen über mindestens sechs Therapiezyklen 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 Toxizität, die unter der Paclitaxel/Trastuzumab-Kombination beobachtet wurde waren Herzfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.8).

### *Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom*

Bei 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 zwei Phase-III-Studien untersucht (367 Patienten erhielten Paclitaxel-haltige Regime). Beide Studien waren randomisiert. In einer der Studien erhielt die Kontrollgruppe Cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup>, in einer anderen Studie wurde die Kontrollgruppe mit Teniposid 100 mg/m<sup>2</sup>, gefolgt von Cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> behandelt (367 Patienten in der Kontrollgruppe). Die Ergebnisse der beiden Studien waren ähnlich. Bezüglich des primären Endpunktes Mortalität bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Paclitaxel-haltigem Regime und der Vergleichsmedikation (mediane 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 signifikant besser. Die Ergebnisse zur Lebensqualität weisen darauf hin, dass es mit dem Paclitaxel-haltigen Regime seltener zu Appetitlosigkeit kommt, die Inzidenz von peripherer Neuropathie (p < 0,008) jedoch erhöht ist.

### *AIDS-assoziiertes Kaposi-Sarkom*

Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Paclitaxel in der Behandlung des AIDS-assoziierten Kaposi-Sarkoms wurde in einer nicht-vergleichenden Studie bei Patienten mit fortgeschrittenem Kaposi-Sarkom untersucht, die zuvor eine systemische Chemotherapie erhalten hatten. Primärer Endpunkt war die beste Tumor-Response. Von den 107 Patienten wurden 63 als resistent gegenüber liposomalen Anthracyclinen eingestuft. Diese Untergruppe kam als Population zur Festlegung der Kernwirksamkeit in Frage. Die Gesamt-Erfolgsrate (Komplett-, Teil-Response) bei den gegenüber liposomalen Anthracyclinen resistenten Patienten lag nach 15 Behandlungszyklen bei 57 % (CI 44-70 %). In über 50 % der Fälle wurde ein Ansprechen nach den ersten 3 Behandlungszyklen beobachtet. Bei Patienten, die gegenüber liposomalen Anthracyclinen resistent waren, war die Response-Rate von Patienten, die nie einen Protease-Inhibitor (55,6 %) erhalten hatten vergleichbar mit denen, die mindestens 2 Monate vor der Behandlung mit Paclitaxel einen erhalten hatten (60,9 %). Die Durchschnittszeit bis zur Progression betrug in der Kernpopulation 468 Tage (95 % CI 257-NE). Die mediane Überlebenszeit konnte nicht errechnet werden, aber die untere 95 %-Grenze betrug bei den Kernpatienten bei 617 Tagen.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach intravenöser Verabreichung zeigt Paclitaxel eine biphasische Abnahme der Plasmakonzentration.

# Paclitaxel-GRY<sup>®</sup> 6 mg/ml

teva

## Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Die Pharmakokinetik von Paclitaxel wurde nach Verabreichung einer Dosis von 135 mg/m<sup>2</sup> und 175 mg/m<sup>2</sup> über 3 und 24 Stunden Infusionsdauer bestimmt. Die mittlere Halbwertszeit betrug zwischen 3,0 und 52,7 Stunden. Die mittlere, nicht Kompartiment-bezogene Gesamtkörper-Clearance lag im Bereich von 11,6 bis 24,0 l/h/m<sup>2</sup> und scheint mit höheren Plasmakonzentrationen 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 Gewebefindung.

Bei steigenden Dosen und einer Infusionszeit von 3 Stunden 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 die maximale Plasmakonzentration um 75 % und für die Fläche unter der Plasmaspiegel-Zeit-Kurve (AUC) um 81 %.

### Resorption

Nach einer intravenösen Dosis von 100 mg/m<sup>2</sup>, die als 3-stündige Infusion 19 KS-Patienten verabreicht wurde, war die durchschnittliche C<sub>max</sub> 1530 ng/ml (761-2860 ng/ml) und die durchschnittliche 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 l/m<sup>2</sup> (121-638 l/m<sup>2</sup>). Die Halbwertszeit für die Endausscheidung 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 Therapiezyklen.

### Verteilung

*In-vitro*-Studien zur Bindung an menschliches Serumalbumin zeigen, dass 89-98 % des Arzneimittels gebunden sind. Cimetidin, Ranitidin, Dexamethason oder Diphenhydramin hatten keinen Einfluss auf die Eiweißbindung von Paclitaxel.

### Biotransformation

Die Verteilung von Paclitaxel im menschlichen Organismus ist noch nicht vollständig geklärt. Die durchschnittliche kumulative Wiederfindung von unverändertem Arzneistoff im Urin betrug zwischen 1,3 und 12,6 % der verabreichten Dosis, was ein Hinweis auf eine beachtliche nicht-renale Clearance ist. Verstoffwechslung in der Leber und Ausscheidung mit der Galle sind möglicherweise die Hauptmechanismen für die Ausscheidung von Paclitaxel. Paclitaxel scheint vorrangig über Cytochrom P450-Enzyme metabolisiert zu werden. Im Durchschnitt wurden 26 % einer radioaktiv markierten Dosis von Paclitaxel über den Faeces als 6 $\alpha$ -Hydroxypaclitaxel, 2 % als 3'-p-Hydroxypaclitaxel und 6 % als 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 untersucht. Pharmakokinetische Parameter eines Hämodialysepatienten waren bei einer Verabreichungsrate von 135 mg/m<sup>2</sup> Paclitaxel als Infusion über 3 Stunden den Werten von Nicht-Dialysepatienten ähnlich.

### Elimination

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

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

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Untersuchungen zum karzinogenen Potential von Paclitaxel liegen nicht vor. Paclitaxel zählt jedoch auf Grund seines pharmakodynamischen Wirkmechanismus zu den potentiell karzinogenen und genotoxischen Wirkstoffen. Paclitaxel erwies sich im Rahmen von *in-vitro*- und *in-vivo*-Untersuchungen an Säugetierzellsystemen als mutagen.

Paclitaxel zeigte sowohl embryotoxische als auch fetotoxische Eigenschaften bei Kaninchen und reduzierte die Fertilität bei Ratten.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Sonstige Bestandteile

Wasserfreies Ethanol (396 mg/ml)

Citronensäure

Macrogolglycerolricinoleat 35 (Ph.Eur.) (527 mg/ml)

# Paclitaxel-GRY<sup>®</sup> 6 mg/ml

**teva**

## Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

### 6.2 Inkompatibilitäten

Macroglyglycerolricinoleat 35 (Ph.Eur.) kann zu einer Freisetzung von DEHP (Bis[(RS)-2-ethylhexyl]phthalat) aus Behältern, die mit Polyvinylchlorid (PVC) plastifiziert sind, führen. Die freigesetzte Menge steigt mit Einwirkungsdauer und mit der Konzentration. Daher muss die Herstellung, Aufbewahrung und Verabreichung von verdünnten Paclitaxel-Lösungen mittels Behältnissen bzw. mit medizinischen Geräten, die kein PVC enthalten, erfolgen.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

#### Ungeöffnete Durchstechflaschen:

2 Jahre

#### Nach Öffnen, vor Verdünnung:

Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde nach mehrfachem Anstechen und mehrfacher Produktentnahme über einen Zeitraum von 28 Tagen bei einer Temperatur unter 25 °C nachgewiesen.

Unter mikrobiologischen Gesichtspunkten kann das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung nach dem erstmaligen Öffnen bis maximal 28 Tage bei Temperaturen unter 25 °C aufbewahrt werden. Andere Lagerzeiten und -bedingungen nach Anbruch liegen in der Verantwortung des Anwenders.

#### Nach Verdünnung:

Die chemische und physikalische Stabilität der zubereiteten Infusionslösung wurde für 27 Stunden bei einer Temperatur von 25 °C belegt, wenn diese mit einer Mischung aus 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung und 50 mg/ml (5 %) Glucoselösung oder Ringerlösung, die 50 mg/ml (5 %) Glucose enthält, hergestellt wurde.

Die chemische und physikalische Stabilität der zubereiteten Infusionslösung wurde bei 5 °C und 25 °C für 14 Tage belegt, wenn diese mit 50 mg/ml (5 %) Glucoselösung oder 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung hergestellt wurde.

Die mikrobiologische Stabilität der zubereiteten Infusionslösung wurde für 27 Stunden bei einer Temperatur von 25 °C nachgewiesen.

Andere Lagerzeiten und -bedingungen liegen in der Verantwortung des Anwenders.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Lagerungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen aus farblosem Glas, Typ I, mit teflonbeschichtetem Brombutylstopfen, Aluminium-Bördelkappe und Kunststoff-Schnappdeckel.

Durchstechflaschen mit 5 ml, 16,7 ml, 25 ml und 50 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.



# Paclitaxel-GRY<sup>®</sup> 6 mg/ml

**teva**

## Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

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

#### Handhabung

Wie bei allen antineoplastischen Arzneimitteln muss die Handhabung von Paclitaxel-GRY<sup>®</sup> mit Vorsicht erfolgen. Schwangere dürfen nicht mit zytotoxischen Substanzen arbeiten (siehe auch unter Abschnitt 4.6).

Verdünnungen sind unter aseptischen Bedingungen von erfahrenen Personen und in besonders ausgewiesenen Räumen vorzunehmen. Geeignete Schutzhandschuhe sind zu verwenden. Es sind Vorsichtsmaßnahmen zu treffen, um einen Kontakt mit Haut und Schleimhaut zu verhindern. Falls es zu einem Hautkontakt kommt, muss die Haut mit Seife und Wasser gespült werden. Nach Hautkontakt wurden Kribbeln, Brennen und Rötung beobachtet. Falls das Arzneimittel mit Schleimhaut in Berührung kommt, muss eine sorgfältige Spülung mit Wasser erfolgen. Bei Inhalation wurde über Dyspnö, Brustschmerz, Brennen im Rachen und Übelkeit berichtet.

Falls ungeöffnete Durchstechflaschen gekühlt oder gefroren werden, können Ausfällungen auftreten, die sich bei Raumtemperatur durch leichtes Schütteln bzw. von selbst wieder lösen. Die Qualität des Arzneimittels ist dadurch nicht beeinträchtigt. Wenn die Lösung trüb bleibt oder wenn ein unlöslicher Niederschlag verbleibt, ist die Durchstechflasche zu verwerfen.

Die Durchstechflaschen sind auch nach mehrfachem Anstechen und mehrfacher Produktentnahme mikrobiell, chemisch und physikalisch bei 25 °C bis zu 28 Tage stabil. Andere Lagerzeiten und -bedingungen nach Anbruch liegen in der Verantwortung des Anwenders.

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-GRY<sup>®</sup> unter aseptischen Bedingungen mit 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchloridlösung zur Herstellung einer Infusionslösung oder 50 mg/ml (5%iger) Glucoselösung zur Herstellung einer Infusionslösung oder einer Mischung aus 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchloridlösung zur Herstellung einer Infusionslösung und 50 mg/ml (5%iger) Glucoselösung zur Herstellung einer Infusionslösung oder Ringerlösung, die 50 mg/ml (5 %) Glucose enthält, auf eine Endkonzentration von 0,3 bis 1,2 mg/ml verdünnt werden.

Für Angaben zur mikrobiellen, chemischen und physikalischen Stabilität der gebrauchsfertigen Infusionslösung siehe Abschnitt 6.3.

Bei der Zubereitung kann die Lösung Schlieren bilden, die auf das Lösungsmittel im Konzentrat zurückzuführen und nicht durch Filtration zu entfernen sind. Paclitaxel-GRY<sup>®</sup> muss durch einen In-line-Filter mit einer Mikroporen-Membran der Porengröße  $\leq 0,22 \mu\text{m}$  infundiert werden. Im Versuch mit einem Infusionssystem mit einem In-Line-Filter (0,22  $\mu\text{m}$ ) 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 zwar unklar, aber man geht davon aus, dass sie mit einer Übersättigung der verdünnten Infusionslösung im Zusammenhang stehen. Um die Gefahr von Ausfällungen zu verringern, sollte Paclitaxel-GRY<sup>®</sup> sobald wie möglich nach Verdünnung verabreicht werden und übermäßiges Schwenken, Rütteln oder Schütteln sollte vermieden werden. Die Infusionssets sind vor Gebrauch gründlich zu spülen. Während der Infusion muss das Aussehen der Lösung regelmäßig überprüft werden und die Infusion beim Auftreten von Ausfällungen abgebrochen werden.

Um die Exposition des Patienten gegenüber DEHP (Bis[(RS)-2-ethylhexyl]phthalat), das aus Infusionsmaterialien aus PVC herausgelöst werden kann, möglichst gering zu halten, sind verdünnte Paclitaxel-Lösungen in Flaschen (Glas, Polypropylen) oder in Kunststoffbeuteln (Polypropylen, Polyolefin) aufzubewahren, die **kein PVC** enthalten und mit Hilfe von Polyethylen-beschichteten Infusionssets zu verabreichen. Die Verwendung von Filtervorrichtungen mit inkorporierten, kurzen Zu- und/oder Abflussschläuchen aus PVC führte zu keiner signifikanten Freisetzung von DEHP.

#### Entsorgung

Alle Gegenstände, die zur Herstellung und Verabreichung verwendet werden oder anderweitig mit Paclitaxel-GRY<sup>®</sup> in Kontakt kommen, müssen gemäß den nationalen Richtlinien für die Entsorgung von zytotoxischen Substanzen entsorgt werden.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

---

# Paclitaxel-GRY<sup>®</sup> 6 mg/ml

## Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

---

teva

### 8. ZULASSUNGSNUMMER

62763.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. September 2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. September 2008

### 10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2024

### 11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/ APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig