

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Paclitaxel onkavis 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 6 mg Paclitaxel.

Eine Durchstechflasche mit 5 ml enthält 30 mg Paclitaxel.

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

Eine Durchstechflasche mit 50 ml enthält 300 mg Paclitaxel.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Ethanol 395 mg/ml (50,17 % (v/v))

Macrogolglycerolricinoleat-35 (Ph. Eur.)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Klare, gelbliche, viskose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ovarialkarzinom:

In der First-line-Chemotherapie des Ovarialkarzinoms ist Paclitaxel onkavis angezeigt zur Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom oder mit einem Resttumor (> 1 cm) nach vorausgegangener Laparotomie in Kombination mit Cisplatin.

In der Second-line-Chemotherapie des Ovarialkarzinoms ist Paclitaxel onkavis angezeigt zur Behandlung des metastasierenden Ovarialkarzinoms nach Versagen einer platinhaltigen Standardtherapie.

Mammakarzinom:

Im Rahmen einer adjuvanten Therapie ist Paclitaxel onkavis angezeigt zur Behandlung von Patientinnen mit Lymphknoten-positivem Mammakarzinom nach Behandlung mit Anthrazyklin und Cyclophosphamid (AC). Die adjuvante Therapie mit Paclitaxel onkavis sollte als Alternative zur verlängerten AC-Therapie gesehen werden.

Paclitaxel onkavis ist angezeigt zur First-line-Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Mammakarzinoms entweder in Kombination mit einem Anthrazyklin bei Patientinnen, für die eine Anthrazyklin-Therapie geeignet ist oder in Kombination mit Trastuzumab bei Patientinnen mit Überexpression des HER-2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2) (3+ mittels immunohistochemischer Untersuchung) und für die eine Therapie mit Anthrazyklinen nicht geeignet ist (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Als Monotherapie ist Paclitaxel onkavis angezeigt zur Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms bei Patientinnen, die nicht auf eine anthrazyklinhaltige Standardtherapie angesprochen haben oder nicht dafür in Frage kommen.

Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom:

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

AIDS-assoziiertes Kaposi-Sarkom:

Paclitaxel onkavis ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem AIDS-assoziiertem Kaposi-Sarkom (KS), bei denen eine vorausgegangene liposomale Anthrazyklin-Therapie 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

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

Vor der Anwendung von Paclitaxel onkavis müssen alle Patienten mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H₂-Rezeptorantagonisten z. B. entsprechend dem nachstehenden Schema vorbehandelt werden.

Siehe Tabelle unten

Paclitaxel onkavis muss vor der Anwendung verdünnt (siehe Abschnitt 6.6) und darf nur intravenös gegeben werden.

Paclitaxel onkavis sollte über einen In-line-Filter mit einer mikroporösen Membran, deren Porengröße maximal 0,22 µm betragen sollte, gegeben werden (siehe Abschnitt 6.6).

First-line-Chemotherapie des Ovarialkarzinoms:

Obwohl derzeit andere Dosierungsschemata untersucht werden, wird eine Kombinationsbehandlung mit Paclitaxel onkavis und Cisplatin empfohlen. Abhängig von der Infusionsdauer werden für Paclitaxel zwei Dosierungsschemata empfohlen: Paclitaxel 175 mg/m² als eine 3-stündige intravenöse Infusion, gefolgt von Cisplatin 75 mg/m², in dreiwöchigem Abstand oder Paclitaxel 135 mg/m² als eine 24-stündige Infusion, gefolgt von Cisplatin 75 mg/m² in dreiwöchigem Abstand (siehe Abschnitt 5.1).

Second-line-Chemotherapie des Ovarialkarzinoms:

Die empfohlene Paclitaxel-onkavis-Dosis beträgt 175 mg/m², verabreicht als 3-stün-

dige intravenöse Infusion in dreiwöchigem Abstand.

Adjuvante Chemotherapie des Mammakarzinoms:

Die empfohlene Paclitaxel-onkavis-Dosis beträgt 175 mg/m², verabreicht als 3-stündige intravenöse Infusion in dreiwöchigem Abstand über vier Behandlungszyklen im Anschluss an eine AC-Therapie.

First-line-Chemotherapie des Mammakarzinoms:

Bei der Kombination mit Doxorubicin (50 mg/m²) sollte Paclitaxel onkavis 24 Stunden nach Doxorubicin verabreicht werden. Die empfohlene Paclitaxel-onkavis-Dosis beträgt 220 mg/m², verabreicht als 3-stündige intravenöse Infusion in dreiwöchigem Abstand (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Bei der Kombination mit Trastuzumab beträgt die empfohlene Paclitaxel-onkavis-Dosis 175 mg/m², verabreicht als 3-stündige intravenöse Infusion in dreiwöchigem Abstand (siehe Abschnitt 5.1). Die Infusion von Paclitaxel onkavis kann am Tag nach der ersten Trastuzumab-Dosis begonnen werden oder unmittelbar nach den darauffolgenden Dosen von Trastuzumab, wenn die erste Dosis gut vertragen wurde (Einzelheiten zur Dosierung von Trastuzumab entnehmen Sie bitte der Fachinformation für Herceptin®).

Second-line-Chemotherapie des Mammakarzinoms:

Die empfohlene Paclitaxel-onkavis-Dosis beträgt 175 mg/m², verabreicht als 3-stündige intravenöse Infusion in dreiwöchigem Abstand.

Behandlung des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC):

Die empfohlene Paclitaxel-onkavis-Dosis beträgt 175 mg/m², verabreicht als 3-stündige intravenöse Infusion gefolgt von Cisplatin 80 mg/m² in dreiwöchigem Abstand.

Behandlung des AIDS-assoziierten Kaposi-Sarkoms:

Die empfohlene Paclitaxel-onkavis-Dosis beträgt 100 mg/m², verabreicht als 3-stündige intravenöse Infusion in zweiwöchigem Abstand.

Nachfolgende Infusionen von Paclitaxel onkavis richten sich nach der Verträglichkeit beim einzelnen Patienten.

Behandlungszyklen mit Paclitaxel onkavis dürfen so lange nicht wiederholt werden, bis die Anzahl der neutrophilen Granulozyten $\geq 1.500/\text{mm}^3$ (mindestens $\geq 1.000/\text{mm}^3$ für AIDS-KS-Patienten) und die Blutplättchen-

Arzneimittel	Dosis	Anwendung vor Paclitaxel onkavis
Dexamethason	20 mg oral* oder i. v.	Zum Einnehmen: etwa 12 und 6 Stunden oder zur intravenösen Gabe: 30 bis 60 Minuten
Diphenhydramin**	50 mg i. v.	30 bis 60 Minuten
Cimetidin <u>oder</u> Ranitidin	300 mg i. v. 50 mg i. v.	30 bis 60 Minuten

* 8–20 mg für Patienten mit Kaposi-Sarkom

** oder ein entsprechendes Antihistaminikum wie z. B. Chlorpheniramin

zahl $\geq 100.000/\text{mm}^3$ ($\geq 75.000/\text{mm}^3$ für AIDS-KS-Patienten) beträgt. Bei Patienten mit schwerer Neutropenie (neutrophile Granulozyten $< 500/\text{mm}^3$ über einen Zeitraum von einer Woche oder länger) oder schweren peripheren Neuropathien während der Paclitaxel-onkovis-Therapie sollte für die folgenden Behandlungszyklen eine Dosisreduktion um 20 % (25 % für AIDS-KS-Patienten) erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche:

Bezüglich der Unbedenklichkeit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren liegen keine Untersuchungen vor. Daher wird Paclitaxel nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen empfohlen.

Patienten mit Leberfunktionsstörung:

Es gibt keine ausreichenden Daten für die Empfehlung einer Dosisanpassung bei Patienten mit leichter bis mäßiger Beeinträchtigung der Leberfunktion (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen sollten nicht mit Paclitaxel onkovis behandelt werden.

Art der Anwendung

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, insbesondere gegen Macroglyglycerolricinoleat-35 (polyoxyethylertes Rizinusöl) (siehe Abschnitt 4.4).

Paclitaxel onkovis sollte bei Patienten mit Neutrophilen-Ausgangswerten von $< 1.500/\text{mm}^3$ ($< 1.000/\text{mm}^3$ bei AIDS-KS-Patienten) nicht angewendet werden.

Paclitaxel onkovis ist auch kontraindiziert bei AIDS-KS-Patienten mit bestehenden, schwerwiegenden und nicht behandelten Infektionen.

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Paclitaxel onkovis sollte unter der Aufsicht eines mit der Anwendung von Zytostatika erfahrenen Onkologen verabreicht werden. Da schwere Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten können, sollte eine geeignete Ausrüstung für die Notfallbehandlung verfügbar sein. Es wird empfohlen, aufgrund der Möglichkeit einer Extravasation, die Infusionsstelle während der Verabreichung sorgfältig auf eine mögliche Infiltration zu überwachen. Patienten müssen vor der Behandlung mit Paclitaxel onkovis mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H_2 -Rezeptorantagonisten vorbehandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Paclitaxel onkovis sollte vor Cisplatin verabreicht werden, wenn diese in Kombination verwendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, gekennzeichnet durch behandlungsbedürftige Dyspnoe und Hypotonie, Angioödem und generalisierte Urtikaria traten bei $< 1\%$ der Patienten auf, die nach entsprechender Prämedikation mit Paclitaxel behandelt

wurden. Die Reaktionen sind wahrscheinlich durch Histamin vermittelt. Im Fall einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion ist die Paclitaxel-Infusion sofort zu beenden und eine symptomatische Behandlung einzuleiten. Der Patient darf nicht erneut mit Paclitaxel behandelt werden.

Knochenmarkdepression (insbesondere Neutropenie) ist die dosislimitierende Nebenwirkung. Das Blutbild sollte häufig kontrolliert werden. Patienten dürfen so lange keine erneute Paclitaxel-Behandlung erhalten, bis die Anzahl der neutrophilen Granulozyten wieder auf einen Wert von $\geq 1.500/\text{mm}^3$ ($\geq 1.000/\text{mm}^3$ bei AIDS-KS-Patienten) und die der Blutplättchen auf einen Wert von mindestens $\geq 100.000/\text{mm}^3$ ($\geq 75.000/\text{mm}^3$ bei AIDS-KS-Patienten) angestiegen ist. In der klinischen AIDS-KS-Studie erhielt die Mehrzahl der Patienten Granulozyten-koloniestimulierenden-Faktor (G-CSF).

Schwere kardiale Erregungsüberleitungsstörungen wurden nur selten unter Monotherapie mit Paclitaxel beobachtet. Patienten, die während der Behandlung mit Paclitaxel schwere Überleitungsstörungen entwickeln, müssen eine entsprechende Behandlung erhalten und die Herzfunktion muss während der folgenden Therapiezyklen kontinuierlich überwacht werden. Hypotonie, Hypertonie und Bradykardie wurden während der Anwendung von Paclitaxel beobachtet; die Patienten sind jedoch gewöhnlich symptomfrei und benötigen in der Regel keine Behandlung. Es wird eine engmaschige Überwachung der Vitalzeichen, insbesondere in der ersten Stunde der Paclitaxel-Infusion empfohlen. Schwere kardiovaskuläre Ereignisse wurden häufiger bei Patienten mit NSCLC als bei Patientinnen mit Mamma- oder Ovarialkarzinom beobachtet. Ein einziger Fall einer Herzinsuffizienz, die der Behandlung mit Paclitaxel zuzuschreiben ist, wurde in der klinischen AIDS-KS-Studie beobachtet.

Wenn Paclitaxel in Kombination mit Doxorubicin oder Trastuzumab zur initialen Behandlung eines metastasierenden Mamma- oder Ovarialkarzinoms angewendet wird, sollte die Herzfunktion sorgfältig überwacht werden. Bei Patienten, die für die Behandlung mit Paclitaxel in diesen Kombinationen in Frage kommen, sollte vor der Behandlung eine Untersuchung der Herzfunktion durchgeführt werden, einschließlich Krankengeschichte, körperliche Untersuchung, EKG, Echokardiogramm und/oder Multiple Gated Acquisition (MUGA)-Scan. Die Herzfunktion sollte auch während der Behandlung weiter überwacht werden (z. B. alle 3 Monate). Durch die Überwachung der Herzfunktion können Patienten, die eine Störung der Herzfunktion entwickeln, identifiziert werden. Die behandelnden Ärzte sollten bei der Entscheidung, wie häufig die Herzfunktion untersucht werden soll, die kumulative Dosis (mg/m^2) des verabreichten Anthrazyklins sorgfältig bestimmen. Wenn die Tests auf eine Verschlechterung der Herzfunktion hinweisen, auch eine asymptomatische, sollten die behandelnden Ärzte den klinischen Nutzen der Weiterbehandlung sorgfältig gegen eine mögliche Entwicklung eines Herzschadens, einschließlich potentiell irreversibler Schäden, abwägen. Wird die Behandlung fort-

gesetzt, sollte die Herzfunktion häufiger kontrolliert werden (z. B. alle 1–2 Behandlungszyklen). Einzelheiten entnehmen Sie bitte den Fachinformationen für Herceptin® und Doxorubicin.

Periphere Neuropathie tritt häufig auf, aber es kommt nur selten zu schweren Symptomen. In schweren Fällen wird eine Senkung der Dosis von Paclitaxel für alle folgenden Behandlungszyklen um 20 % (25 % für AIDS-KS-Patienten) empfohlen. Bei der Behandlung des NSCLC und bei der First-line-Behandlung des Ovarialkarzinoms führte die Infusion von Paclitaxel über 3 Stunden in Kombination mit Cisplatin zu einer höheren Inzidenz von Fällen mit schwerer Neurotoxizität als eine Monotherapie mit Paclitaxel und als eine Therapie mit Cyclophosphamid, gefolgt von Cisplatin.

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

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

Bei **Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion** kann ein erhöhtes Toxizitätsrisiko bestehen, insbesondere für Myelosuppression von Grad 3–4. Es gibt keine Hinweise, dass die Toxizität von Paclitaxel erhöht wird, wenn das Medikament Patienten mit leichter Beeinträchtigung der Leberfunktion in Form einer 3-stündigen Infusion verabreicht wird. Bei Verabreichung mit einer längeren Infusionszeit kann die Myelosuppression bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung erhöht sein. Die Patienten sollten engmaschig auf die Entstehung einer starken Myelosuppression überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2). Die verfügbaren Daten sind nicht ausreichend für die Empfehlung einer Dosisanpassung bei Patienten mit leichter bis mäßiger Beeinträchtigung der Leberfunktion (siehe Abschnitt 5.2).

Für Patienten mit schwerer Gallenstauung bei der Ausgangswertenerhebung liegen keine Daten vor. Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen sollten nicht mit Paclitaxel behandelt werden.

In seltenen Fällen wurde über eine **pseudomembranöse Kolitis** berichtet, u. a. bei Patienten, die nicht gleichzeitig mit Antibiotika behandelt wurden. Diese Reaktion sollte bei der Differentialdiagnose von Fällen schwerer oder persistierender Diarrhö berücksichtigt werden, die während oder kurz nach der Behandlung mit Paclitaxel auftreten.

In vielen experimentellen Systemen hat sich Paclitaxel als teratogen, embryotoxisch und mutagen erwiesen.

Daher sollten Frauen und Männer im fortpflanzungsfähigen Alter und/oder deren Partner/Partnerinnen während der Behandlung und bis zu 6 Monate nach der Behandlung mit Paclitaxel weiter Verhütungsmittel anwenden (siehe Abschnitt 4.6). Eine hormonelle Kontrazeption ist bei Hormonrezeptor-positiven Malignitäten kontraindiziert.

Bei AIDS-KS-Patienten ist eine schwere **Mukositis** selten. Wenn schwere Reaktionen auftreten, sollte die Paclitaxel-Dosis um 25 % gesenkt werden.

Dieses Arzneimittel enthält 50,17 Vol.-% Alkohol.

Das sind 20 g Ethanol für eine Dosis von 300 mg/50 ml, entsprechend 450 ml Bier oder 175 ml Wein.

Ein gesundheitliches Risiko besteht u. a. bei Leberkranken, Alkoholkranken, Epileptikern, Patienten mit organischen Erkrankungen des Gehirns, Schwangeren, Stillenden und Kindern.

Da Paclitaxel onkovic Ethanol (395 mg/ml) enthält, kann es zu Auswirkungen auf das ZNS sowie zu anderen Auswirkungen kommen.

Dieses Arzneimittel enthält Macrogolglycerolricinoleat-35, das schwere allergische Reaktionen hervorrufen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wenn Paclitaxel zur First-line-Chemotherapie des Ovarialkarzinoms gegeben wird, wird empfohlen, Paclitaxel vor der Cisplatingabe zu verabreichen. Wenn Paclitaxel vor der Cisplatingabe verabreicht wird, entspricht die Verträglichkeit der, die über Paclitaxel als Monotherapie berichtet wurde. Wenn Paclitaxel nach der Cisplatingabe verabreicht wurde, zeigten die Patienten eine stärker ausgeprägte Myelosuppression und eine Abnahme der Paclitaxel-Clearance um ca. 20 %. Bei Patienten, die mit Paclitaxel und Cisplatin behandelt werden, kann das Risiko eines Nierenversagens im Vergleich zur Monotherapie mit Cisplatin bei gynäkologischen Tumoren erhöht sein.

Da die Elimination von Doxorubicin und seinen aktiven Metaboliten bei einer zeitlich näheren Gabe von Paclitaxel und Doxorubicin vermindert sein kann, sollte Paclitaxel zur First-line-Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms 24 Stunden nach Doxorubicin verabreicht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Der Metabolismus von Paclitaxel wird teilweise von den Cytochrom-P450-Isoenzymen CYP2C8 und CYP3A4 katalysiert. 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. Ketoconazol und andere Imidazol-Antipilzmittel, 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.

Die Clearance von Paclitaxel wird durch eine Prämedikation mit Cimetidin nicht beeinflusst.

Studien mit AIDS-KS-Patienten, die Paclitaxel und zahlreiche Begleitmedikamente erhielten, lassen annehmen, 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 Proteasehemmern liegen keine ausreichenden Informationen vor. Folglich ist bei der Verabreichung von Paclitaxel an Patienten, die Proteasehemmer als Begleitmedikation erhalten, Vorsicht geboten.

Die Wirkung anderer Arzneimittel kann durch den Alkohol in diesem Arzneimittel verändert werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine ausreichenden Daten über die Anwendung von Paclitaxel bei schwangeren Frauen. Paclitaxel verursacht vermutlich schwerwiegende Schädigungen des Ungeborenen, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird. Paclitaxel zeigte sowohl embryotoxische als auch fetotoxische Eigenschaften bei Kaninchen und reduzierte die Fertilität bei Ratten. Wie andere zytotoxische Arzneimittel kann Paclitaxel zu Schäden des Fötus führen, wenn es bei schwangeren Frauen angewendet wird. Daher darf Paclitaxel nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Paclitaxel sollte auch nicht bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksame Empfängnisverhütung praktizieren, angewendet werden, außer die Behandlung der Mutter mit Paclitaxel ist unumgänglich.

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung mit Paclitaxel eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Männliche Patienten, die mit Paclitaxel behandelt werden, sind angewiesen, während der Behandlung und bis zu 6 Monate nach der Behandlung kein Kind zu zeugen.

Stillzeit

Paclitaxel ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Es ist nicht bekannt, ob Paclitaxel in die Muttermilch ausgeschieden wird. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Paclitaxel in die Milch übertritt (siehe Abschnitt 5.3). Für die Dauer der Behandlung sollte das Stillen unterbrochen werden.

Fertilität

Bei männlichen Ratten verursachte Paclitaxel Unfruchtbarkeit (siehe Abschnitt 5.3). Die Relevanz für den Menschen ist nicht bekannt. Männliche Patienten sollten sich vor der Behandlung über eine Spermakonservierung beraten lassen, da durch die Therapie mit Paclitaxel die Möglichkeit einer irreversiblen Unfruchtbarkeit besteht.

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

Es wurde nicht gezeigt, dass Paclitaxel die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Allerdings ist zu beachten, dass Paclitaxel

onkovic Alkohol enthält (siehe Abschnitte 4.4 und 6.1).

Im Straßenverkehr und bei der Bedienung von Maschinen kann aufgrund des Alkoholgehalts dieses Arzneimittels das Reaktionsvermögen beeinträchtigt werden.

4.8 Nebenwirkungen

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

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

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

Die häufigste schwerwiegende Nebenwirkung war **Knochenmarksuppression**. Schwere Neutropenie (< 500/mm³) ohne fiebrige Episoden trat bei 28 % der Patienten auf. Nur 1 % der Patienten hatte für ≥ 7 Tage eine schwere Neutropenie.

Eine **Thrombozytopenie** wurde bei 11 % der Patienten berichtet. Drei Prozent der Patienten hatten mindestens einmal während der Studie einen Thrombozytennadir < 50.000/mm³.

Anämie wurde bei 64 % der Patienten beobachtet, war aber nur bei 6 % schwer (Hb < 5 mmol/l). Die Inzidenz und die Schwere der Anämie sind abhängig vom Hämoglobin-Ausgangswert.

Neurotoxizität, hauptsächlich **periphere Neuropathie**, schien häufiger und in schwererer Form aufzutreten, wenn 175 mg/m² in 3 Stunden (85 % Neurotoxizität, 15 % schwer) an Stelle von 135 mg/m² in 24 Stunden (25 % periphere Neuropathie, 3 % schwer) jeweils in Kombination mit Cisplatin angewendet wurden. Bei NSCLC-Patienten und bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, die Paclitaxel über 3 Stunden gefolgt von Cisplatin erhielten, war die Inzidenz von schwerer Neurotoxizität offensichtlich höher. Periphere Neuropathie kann schon während des ersten Behandlungszyklus auftreten und sich mit der Häufigkeit der Paclitaxel-Anwendung verstärken. Periphere Neuropathie war bei einigen Patienten die Ursache für ein

Absetzen von Paclitaxel. Empfindungsstörungen besserten sich bzw. verschwanden im Allgemeinen innerhalb einiger Monate nach Absetzen von Paclitaxel. Eine bereits vorbestehende Neuropathie, als Folge früherer Therapien, stellt keine Kontraindikation für Paclitaxel dar. Im Rahmen der Überwachung nach der Zulassung wurde gezeigt, dass periphere Neuropathien über 6 Monate nach dem Absetzen von Paclitaxel hinaus fortbestehen können.

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

Reaktionen an der Injektionsstelle während der intravenösen Anwendung können zu lokalisierendem Ödem, Schmerz, 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 solcher Reaktionen, die durch Extravasation auftreten, ist zurzeit nicht bekannt.

In einigen Fällen setzte eine Reaktion an der Injektionsstelle entweder während einer länger dauernden Infusion ein oder war um eine Woche bis 10 Tage verzögert.

Alopezie wurde bei 87 % der 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.

In der folgenden Übersicht sind Nebenwirkungen gelistet, die in klinischen Studien (im Zusammenhang mit einer Paclitaxel-Monotherapie, verabreicht als Infusion über 3 Stunden, im metastasierten Stadium, 812 Patienten) und nach der Zulassung* beobachtet wurden. 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 jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle

Mammakarzinom-Patientinnen, die Paclitaxel zur adjuvanten Chemotherapie im Anschluss an eine AC-Therapie erhielten, zeigten häufiger neurosensorische Toxizität, Überempfindlichkeitsreaktionen, Arthralgie/Myalgie,

Anämie, Infektionen, Fieber, Übelkeit/Erbrechen und Durchfall als Patientinnen, die nur eine AC-Therapie erhielten. Die Häufigkeit dieser Ereignisse war jedoch in Übereinstimmung mit der oben berichteten Anwendung von Paclitaxel als Monotherapie.

Kombinationsbehandlung

Die folgenden Angaben beziehen sich

- auf zwei große klinische Studien zur First-line-Chemotherapie des Ovarialkarzinoms (Paclitaxel + Cisplatin: 1.050 Patientinnen),
- auf zwei Phase-III-Studien zur First-line-Therapie des metastasierten Mammakarzinoms: in der einen wurde die Kombination mit Doxorubicin (Paclitaxel + Doxorubicin: 267 Patienten), in der anderen die Kombination mit Trastuzumab (eine geplante Subgruppenanalyse Paclitaxel + Trastuzumab: 188 Patientinnen) untersucht und
- auf zwei Phase-III-Studien zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC (Paclitaxel + Cisplatin: mehr als 360 Patienten) (siehe Abschnitt 5.1).

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

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig:	Infektionen (hauptsächlich der Harnwege und der oberen Atemwege), mit Mitteilungen über letale Fälle
	Gelegentlich:	Septischer Schock
	Selten*:	Sepsis, Peritonitis, Pneumonie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig:	Myelosuppression, Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Blutungen
	Selten*:	Febrile Neutropenie
	Sehr selten*:	Akute myeloische Leukämie, myelodysplastisches Syndrom
	Nicht bekannt*:	Disseminierte intravasale Koagulation
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr häufig:	Leichte Überempfindlichkeitsreaktionen (zumeist Flush und Hautausschlag)
	Gelegentlich:	Erhebliche und behandlungsbedürftige Überempfindlichkeitsreaktionen (wie Hypotonie, Angioödem, Atemnot, generalisierte Urtikaria, Schüttelfrost, Rückenschmerzen, Brustschmerzen, Tachykardie, Unterleibsschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten, Diaphoresis und Hypertonie)
	Selten*:	Anaphylaktische Reaktionen
	Sehr selten*:	Anaphylaktischer Schock
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr selten*:	Anorexie
	Nicht bekannt*:	Tumor-Lyse-Syndrom
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr selten*:	Verwirrheitszustände
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig:	Neurotoxizität (hauptsächlich: periphere Neuropathie**)
	Selten*:	Motorische Neuropathie (mit resultierender geringfügiger distaler Schwäche)
	Sehr selten*:	Grand-mal-Anfälle, autonome Neuropathie (in paralytischem Ileus und orthostatischer Hypotonie resultierend), Enzephalopathie, Konvulsionen, Schwindel, Ataxie, Kopfschmerz

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Augenerkrankungen	Sehr selten*:	Störungen am Sehnerv und/oder Sehstörungen (Flimmerskotom), vor allem bei Patienten, die höhere als die empfohlenen Dosierungen erhielten
	Nicht bekannt*:	Makulaödem, Photopsie, Glaskörpertrübung
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Sehr selten*:	Verlust des Hörvermögens, Ototoxizität, Tinnitus, Vertigo
Herzkrankungen	Häufig:	Bradykardie
	Gelegentlich:	Myokardinfarkt, AV-Block und Synkope, Kardiomyopathie, asymptomatische ventrikuläre Tachykardie, Tachykardie mit Bigeminie
	Selten:	Herzversagen
	Sehr selten*:	Vorhofflimmern, supraventrikuläre Tachykardie
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig:	Hypotonie
	Gelegentlich:	Thrombose, Hypertonie, Thrombophlebitis
	Sehr selten*:	Schock
	Nicht bekannt*:	Phlebitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Selten*:	Ateminsuffizienz, Lungenembolie, Lungenfibrose, interstitielle Pneumonie, Dyspnoe, Pleuraerguss
	Sehr selten*:	Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig:	Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, Mukositis
	Selten*:	Obstruktion im Dickdarmbereich, Dickdarm-Perforation, ischämische Kolitis, Pankreatitis
	Sehr selten*:	Mesenteriale Thrombose, pseudomembranöse Kolitis, neutropene Kolitis, Aszites, Ösophagitis, Obstipation
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr selten*:	Hepatische Nekrose, hepatische Enzephalopathie (beide mit Fällen mit letalem Ausgang)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Sehr häufig:	Haarausfall
	Häufig:	Vorübergehende und leichte Veränderungen an Nägeln und Haut
	Selten*:	Pruritus, Hautausschlag, Erythem
	Sehr selten*:	Stevens-Johnson-Syndrom, epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, Urtikaria, Onycholyse (unter der Behandlung sollten Patienten Hände und Füße vor Sonnenlicht schützen)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr häufig:	Arthralgie, Myalgie
	Nicht bekannt*:	Systemischer Lupus erythematoses
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig:	Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich lokalisiertem Ödem, Schmerzen, Erythem, Induration; gelegentlich kann Extravasation zu einer Cellulitis, Hautfibrose und -nekrose führen)
	Selten*:	Pyrexie, Dehydratation, Asthenie, Ödem, allgemeines Unwohlsein
Untersuchungen	Häufig:	Starke Erhöhung der AST (SGOT), starke Erhöhung der alkalischen Phosphatase
	Gelegentlich:	Starke Erhöhung des Bilirubins
	Selten:	Anstieg des Kreatinin-Spiegels im Blut*

* Wie im Rahmen der Überwachung nach der Zulassung berichtet

** Kann mehr als 6 Monate nach dem Absetzen von Paclitaxel fortbestehen

wendung von Cyclophosphamid gefolgt von Cisplatin.

In der First-line-Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms traten Neutropenie, Anämie, periphere Neuropathie, Arthralgie/Myalgie, Asthenie, Fieber und Diarrhö nach Paclitaxel-Therapie (220 mg/m² als 3-stündige Infusion 24 Stunden nach Doxorubicin 50 mg/m²) häufiger und schwerwiegender auf als nach Standard FAC-Therapie (5-FU 500 mg/m², Doxorubicin 50 mg/m², Cyclophosphamid 500 mg/m²). Übelkeit und Erbrechen schienen mit dem Paclitaxel (220 mg/m²)/Doxorubicin (50 mg/m²)-Dosierungsschema weniger häufig und mit geringerem Schweregrad als mit dem Standard

FAC-Schema aufzutreten. Der Einsatz von Kortikosteroiden kann zur geringeren Häufigkeit und Schwere von Übelkeit und Erbrechen in der Paclitaxel/Doxorubicin-Gruppe beigetragen haben.

Wenn Paclitaxel als 3-stündige Infusion in Kombination mit Trastuzumab zur First-line-Therapie des metastasierten Mammakarzinoms angewendet wurde, wurden die 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 %), Diarrhö (45 % vs. 30 %), Hypertonie (11 % vs. 3 %), Nasenbluten (18 % vs. 4 %), Akne (11 % vs. 3 %), Herpes simplex (12 % vs. 3 %), unbeabsichtigte Verletzungen (13 % vs. 3 %), Schlaflosigkeit (25 % vs. 13 %), Rhinitis (22 % vs. 5 %), Sinusitis (21 % vs. 7 %) und Reaktionen an der Injektionsstelle (7 % vs. 1 %).

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

Trastuzumab und Paclitaxel-Monotherapie ähnlich häufig berichtet.

Bei Anwendung von Doxorubicin in Kombination mit Paclitaxel bei metastasiertem Mammakarzinom wurde eine **Anomalie der Herzkontraktion** ($\geq 20\%$ Verringerung der 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. Wenn Trastuzumab in Kombination mit Paclitaxel bei Patientinnen, die zuvor mit Anthrazyklinen behandelt wurden, angewandt wurde, erhöhte sich die Häufigkeit und Schwere einer **Herzfunktionsstörung** im Vergleich zur Paclitaxel-Monotherapie (NYHA-Klasse I/II 10 % vs. 0 %; NYHA-Klasse III/IV 2 % vs. 1 %) und wurde selten mit Todesfällen in Verbindung gebracht (siehe Fachinformation für Trastuzumab). Außer in diesen seltenen Fällen sprachen alle Patienten auf eine geeignete medizinische Behandlung an.

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

AIDS-assoziiertes Kaposi-Sarkom

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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Knochenmarksuppression war die häufigste dosislimitierende Toxizität. Neutropenie ist die wichtigste hämatologische Toxizität. Während des ersten Behandlungszyklus kam es bei 20 % der Patienten zu einer schweren Neutropenie (< 500 Zellen/mm³). Über den gesamten Behandlungszeitraum wurde bei 39 % der Patienten eine schwere Neutropenie beobachtet. Bei 41 % der Patienten dauerte die Neutropenie > 7 Tage und bei 8 % der Patienten zwischen 30–35 Tagen an. Bei allen nachbeobachteten Patienten klang die Neutropenie innerhalb von 35 Tagen ab. Die Inzidenz einer mindestens 7 Tage dauernden Grad-4-Neutropenie betrug 22 %.

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

Thrombozytopenie wurde bei 50 % der Patienten beobachtet, bei 9 % in schwerer Form (< 50.000 Zellen/mm³). Nur bei 14 % der Patienten kam es im Verlauf der Behandlung mindestens einmal zu einem Abfall der Blutplättchenzahl unter 75.000 Zellen/mm³. Von Blutungen im Zusammenhang mit Paclitaxel wurde bei $< 3\%$ der Patienten berichtet, hämorrhagische Zwischenfälle traten jedoch lokalisiert auf.

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

Leber- und Gallenerkrankungen:

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

Macrogolglycerolricinoleat kann schwere allergische Reaktionen hervorrufen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt kein bekanntes Antidot gegen eine Paclitaxel-Überdosierung. Im Fall einer Überdosierung sollte der Patient engmaschig überwacht werden. Die Behandlung soll sich gegen die primär erwarteten Toxizitäten richten. Die primär erwarteten Komplikationen bei einer Überdosierung sind Knochenmarksuppression, periphere Neurotoxizität und Mukositis.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen kann eine Überdosierung mit einer akuten Ethanol-Vergiftung einhergehen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel (Pflanzenalkaloide und andere natürliche Mittel), Taxane, ATC-Code: L01C D01

Paclitaxel ist ein antimikrotubulärer Wirkstoff, der die Zusammenlagerung der Mikrotubuli aus den Tubulindimeren fördert und diese durch Hemmung der Depolymerisation stabilisiert. Die 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 die Bildung von abnormalen Mikrotubulianordnungen oder Mikrotubulibündeln während des Zellzyklus und erzeugt multiple Aster in der Mitose.

Ovarialkarzinom

Die Wirksamkeit und die Unbedenklichkeit von Paclitaxel zur First-line-Behandlung des Ovarialkarzinoms wurden in zwei großen, randomisierten, kontrollierten Studien (verglichen mit Cyclophosphamid 750 mg/m²/

Cisplatin 75 mg/m²) evaluiert. In der Intergrup-Studie (BMS CA139-209) erhielten über 650 Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom des Stadiums II_{b,c}, III oder IV entweder ein Maximum von 9 Behandlungszyklen mit Paclitaxel (175 mg/m² über 3 Stunden) gefolgt von Cisplatin (75 mg/m²) oder die Vergleichsmedikation. Die zweite große Studie (GOG-111/BMS CA139-022) evaluierte ein Maximum von 6 Behandlungszyklen entweder mit Paclitaxel (135 mg/m² über 24 Stunden) gefolgt von Cisplatin (75 mg/m²) oder mit einer Vergleichsmedikation bei über 400 Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom des Stadiums III/IV und einem Resttumor > 1 cm nach vorausgegangener Laparotomie oder mit Fernmetastasen. Obgleich die zwei verschiedenen Paclitaxel-Dosierungen nicht direkt miteinander verglichen wurden, hatten in beiden Studien Patientinnen, die mit Paclitaxel in Kombination mit Cisplatin behandelt wurden, eine signifikant höhere Ansprechrate, längere Zeit bis zur Progression und eine längere Überlebenszeit im Vergleich zur Standardtherapie. Bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom, denen eine 3-stündige Infusion von Paclitaxel/Cisplatin verabreicht wurde, wurde im Vergleich zu Patientinnen, die Cyclophosphamid/Cisplatin erhielten, eine erhöhte Inzidenz von Neurotoxizität, Arthralgie/Myalgie, aber eine verringerte Inzidenz von Myelosuppression beobachtet.

Mammakarzinom

Zur adjuvanten Behandlung des Mammakarzinoms wurden 3.121 Patientinnen mit Lymphknoten-positivem Mammakarzinom nach vier Behandlungszyklen mit Doxorubicin und Cyclophosphamid zusätzlich mit Paclitaxel behandelt oder erhielten keine Chemotherapie (CALGB 9344, BMS CA 139-223). Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 69 Monate. Insgesamt zeigte sich bei den Patientinnen unter Behandlung mit Paclitaxel im Vergleich zu Patientinnen, die nur AC erhielten, eine signifikante Reduktion des Rezidivrisikos um 18 % ($p = 0,0014$) und eine signifikante Reduktion des Todesrisikos um 19 % ($p = 0,0044$). Retrospektive Analysen zeigen einen Nutzen in allen Untergruppen. Bei Patientinnen mit hormonrezeptornegativen/unbekannten Tumoren betrug die Reduktion des Rezidivrisikos 28 % (95 % KI: 0,59–0,86). In der Untergruppe der Patientinnen mit hormonrezeptorpositiven Tumoren betrug die Reduktion des Rezidivrisikos 9 % (95 % KI: 0,78–1,07).

Der Effekt einer verlängerten AC-Therapie über 4 Behandlungszyklen hinaus wurde in der Studie jedoch nicht untersucht. Gestützt auf diese Studie allein kann nicht ausgeschlossen werden, dass die beobachteten Effekte zum Teil auf Unterschiede hinsichtlich der Behandlungsdauer zwischen den beiden Behandlungsarmen (AC: 4 Zyklen; AC + Paclitaxel: 8 Zyklen) zurückzuführen sind. Die adjuvante Behandlung mit Paclitaxel sollte deshalb als Alternative zur verlängerten AC-Therapie betrachtet werden.

In einer zweiten groß angelegten klinischen Studie zur adjuvanten Behandlung des Lymphknoten-positiven Mammakarzinoms mit einem ähnlichen Design wurden 3.060 Patientinnen randomisiert und erhielten 4 Behandlungszyklen Paclitaxel unter

der höheren Dosis von 225 mg/m² nach 4 Behandlungszyklen mit AC oder kein Paclitaxel (NSABP B-28, BMS CA139-270). Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 64 Monaten zeigte sich bei den Patientinnen, die Paclitaxel erhalten hatten, im Vergleich zu den Patientinnen, die nur AC erhalten hatten, eine signifikante Reduktion des Rezidivrisikos um 17 % ($p = 0,006$); die Behandlung mit Paclitaxel war mit einer Reduktion des Todesrisikos von 7 % verbunden (95 % KI: 0,78–1,12). Alle Analysen der Untergruppen fielen zugunsten von Paclitaxel aus. In dieser Studie kam es bei den Patientinnen mit hormonrezeptorpositiven Tumoren zu einer Reduktion des Rezidivrisikos von 23 % (95 % KI: 0,6–0,92); in der Untergruppe der Patientinnen mit hormonrezeptornegativen Tumoren betrug die Reduktion des Rezidivrisikos 10 % (95 % KI: 0,7–1,11).

Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Paclitaxel in der First-line-Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms wurden in zwei randomisierten, kontrollierten, offenen Pivotalstudien der Phase III evaluiert.

In der ersten Studie (BMS CA139-278) wurde die Kombination aus Doxorubicin-Bolus (50 mg/m²) gefolgt von Paclitaxel nach 24 Stunden (220 mg/m² als 3-stündige Infusion) (AT) mit dem FAC-Standardregime (5-FU 500 mg/m², Doxorubicin 50 mg/m², Cyclophosphamid 500 mg/m²) verglichen. Beide Behandlungen erfolgten über 8 Zyklen im Abstand von jeweils 3 Wochen. In diese randomisierte Studie aufgenommen wurden 267 Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom, die entweder zuvor keine Chemotherapie oder nur eine nicht-anthrazyklinhaltige Chemotherapie im Rahmen einer adjuvanten Behandlung erhalten hatten. Die Ergebnisse zeigten einen signifikanten Unterschied bezogen auf die Zeit bis zur Progression bei Patientinnen unter AT-Behandlung im Vergleich zu denen, die FAC erhielten (8,2 vs. 6,2 Monate; $p = 0,029$). Die mediane Überlebenszeit war unter Paclitaxel/Doxorubicin günstiger als unter FAC (23 vs. 18,3 Monate; $p = 0,004$). In den AT- und FAC-Behandlungsarmen erhielten 44 % bzw. 48 % der Patientinnen anschließend eine Chemotherapie, darunter bei 7 % bzw. 50 % der Patientinnen auch Taxane. Auch die Gesamtansprechrate war im AT-Behandlungsarm signifikant höher als im FAC-Behandlungsarm (68 % vs. 55 %). Ein vollständiges Ansprechen wurde bei 19 % der Patientinnen unter Behandlung mit Paclitaxel/Doxorubicin und bei 8 % der Patientinnen unter FAC-Therapie beobachtet. Alle Ergebnisse zur Wirksamkeit wurden anschließend in einer verblindeten, unabhängigen Prüfung bestätigt.

In der zweiten Pivotalstudie wurden die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Kombination aus Paclitaxel und Herceptin® in einer geplanten Subgruppenanalyse (Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom, die mit Anthrazyklinen adjuvant vorbehandelt waren) der HO648g-Studie evaluiert. Die Wirksamkeit von Herceptin® in Kombination mit Paclitaxel bei Patientinnen, die zuvor keine adjuvante Behandlung mit Anthrazyklinen erhalten hatten, wurde nicht nachgewiesen. Die Kombination von Trastuzumab (4 mg/kg Ladedosis und anschließend 2 mg/

kg wöchentlich) und Paclitaxel (175 mg/m²) als 3-stündige Infusion alle 3 Wochen wurde mit der Monotherapie mit Paclitaxel (175 mg/m²) als 3-stündige Infusion alle 3 Wochen bei 188 Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom und HER-2-Überexpression (2+ oder 3+ mittels immunhistochemischer Untersuchung) verglichen, die zuvor Anthrazykline erhalten hatten. Paclitaxel wurde alle 3 Wochen über mindestens 6 Zyklen verabreicht, während Trastuzumab wöchentlich bis zur Progression der Erkrankung gegeben wurde. Die Studie zeigte einen signifikanten Vorteil der Kombination aus Paclitaxel/Trastuzumab bezogen auf die Zeit bis zur Progression (6,9 vs. 3 Monate), Ansprechrate (41 % vs. 17 %) und Dauer des Ansprechens (10,5 vs. 4,5 Monate) gegenüber der Monotherapie mit Paclitaxel. Die schwerste Nebenwirkung, die unter der Paclitaxel/Trastuzumab-Kombination beobachtet wurde, waren Störungen der Herzfunktion (siehe Abschnitt 4.8).

Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

Zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC wurde Paclitaxel 175 mg/m² gefolgt von Cisplatin 80 mg/m² in 2 Phase-III-Studien untersucht (367 Patienten erhielten Behandlungsregime mit Paclitaxel). Beide Studien waren randomisiert. In der einen Studie wurde die Behandlung mit Cisplatin 100 mg/m², in der anderen mit Teniposid 100 mg/m² gefolgt von Cisplatin 80 mg/m² als Vergleichsmedikation verglichen (367 Patienten erhielten die Vergleichsmedikation). Die Ergebnisse der beiden Studien waren ähnlich. Bezüglich der Mortalität bestand kein signifikanter Unterschied zwischen dem Behandlungsregime mit Paclitaxel und der Vergleichsmedikation (mediane Überlebenszeiten 8,1 und 9,5 Monate bzw. 8,6 und 9,9 Monate). Auch hinsichtlich der progressionsfreien Überlebenszeit zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Es zeigte sich ein bedeutender Vorteil hinsichtlich der klinischen Ansprechrate. Die Ergebnisse bezüglich der Lebensqualität weisen auf einen Nutzen der Behandlungsregime mit Paclitaxel bezogen auf Appetitlosigkeit hin und geben eindeutige Hinweise auf die Inferiorität der Behandlungsregime mit Paclitaxel hinsichtlich peripherer Neuropathien ($p < 0,008$).

AIDS-assoziiertes Kaposi-Sarkom

Bei der Behandlung des AIDS-assoziierten Kaposi-Sarkoms wurden die Wirksamkeit und die Unbedenklichkeit von Paclitaxel in einer nicht-vergleichenden Studie mit Patienten mit fortgeschrittenem KS untersucht, die zuvor eine systemische Chemotherapie erhalten hatten. Der primäre Endpunkt war ein optimales Ansprechen des Tumors auf die Behandlung. Bei 63 der 107 Patienten wurde eine Resistenz gegenüber liposomalen Anthrazyklinen festgestellt. Diese Untergruppe galt als die Kerngruppe bezüglich der Wirksamkeit der Therapie. Insgesamt lag die Erfolgsrate (vollständiges/partielles Ansprechen) bei den Patienten mit Resistenzen gegenüber liposomalen Anthrazyklinen (vollständiges oder teilweises Ansprechen) nach 15 Behandlungszyklen bei 57 % (KI 44–70 %). In mehr als der Hälfte der Fälle wurde ein Erfolg nach den ersten drei Be-

handlungszyklen beobachtet. Bei den Patienten mit Resistenzen gegenüber liposomalen Anthrazyklinen wurde bei denen, die nie einen Proteasehemmer erhalten hatten (55,6 %) und denen, die mindestens 2 Monate vor der Behandlung mit Paclitaxel einen Proteasehemmer erhalten hatten (60,9 %), ein vergleichbares Ansprechen auf die Behandlung beobachtet. Die mediane Zeit bis zum Fortschreiten der Krankheit betrug in der Kerngruppe 468 Tage (95 % KI 257–NE). Die mittlere Überlebenszeit konnte nicht berechnet werden, jedoch lag die untere 95 %-Grenze in der Kerngruppe bei 617 Tagen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach intravenöser Anwendung nimmt die Plasmakonzentration von Paclitaxel nach einem zweiphasigen Schema ab.

Die Pharmakokinetik von Paclitaxel wurde nach 3- und 24-stündigen Infusionen von 135 mg/m² und 175 mg/m² bestimmt. Die terminale Eliminationshalbwertszeit betrug im Mittel 3 bis 52,7 Stunden und die mittleren, nicht kompartimentbezogenen Werte für die Gesamtkörper-Clearance lagen zwischen 11,6 und 24 l/h/m²; die Gesamtkörper-Clearance schien mit höheren Plasmakonzentrationen von Paclitaxel abzunehmen. Das Steady-state-Verteilungsvolumen betrug im Mittel 198 bis 688 l/m² und weist auf eine umfangreiche extravaskuläre Verteilung und/oder Gewebefixierung hin. Bei 3-stündigen Infusionen führen höhere Dosen zu einer nicht-linearen Kinetik. Bei einer Erhöhung der Dosis um 30 % von 135 mg/m² auf 175 mg/m² stiegen die Werte für die C_{max} und AUC_{0–∞} um 75 % bzw. 81 %.

Nach intravenöser Gabe von 100 mg/m² als 3-stündige Infusion an 19 AIDS-KS-Patienten betrug die mittlere C_{max} 1.530 ng/ml (Range: 761–2.860 ng/ml) und die mittlere AUC 5.619 ng·h/ml (Range: 2.609–9.428 ng·h/ml). Die Clearance lag bei 20,6 l/h/m² (Range: 11–38) und das Verteilungsvolumen bei 291 l/m² (Range: 121–638). Die terminale Eliminationshalbwertszeit lag im Mittel bei 23,7 Stunden (Range: 12–33).

Die intraindividuelle Variabilität der systemischen Verfügbarkeit von Paclitaxel war minimal. Es gab keinen Hinweis auf eine Akkumulation von Paclitaxel nach wiederholten Behandlungszyklen.

In-vitro-Studien zur Proteinbindung beim Menschen zeigen, dass 89–98 % der Substanz an Proteine bindet. Cimetidin, Ranitidin, Dexamethason und Diphenhydramin haben keinen Einfluss auf die Proteinbindung von Paclitaxel.

Die Elimination von Paclitaxel beim Menschen ist nicht vollständig geklärt. Die mittleren Werte für die kumulierte renale Elimination der unveränderten Substanz liegen bei 1,3 bis 12,6 % der Dosis und weisen auf eine umfangreiche, nicht renale Elimination hin. Hepatische Metabolisierung und biliäre Exkretion könnten der Haupteliminationsweg sein. Paclitaxel scheint primär über Cytochrom-P450-Isoenzyme metabolisiert zu werden. Nach Gabe von radioaktiv markiertem Paclitaxel wurden durchschnittlich 26 %, 2 % bzw. 6 % der Radioaktivität mit dem

Stuhl in Form von 6 α -Hydroxypaclitaxel, 3'-para-Hydroxypaclitaxel und 6 α -3'-para-Dihydroxypaclitaxel ausgeschieden. Die Bildung dieser hydroxylierten Metabolite wird über CYP2C8, CYP3A4 bzw. CYP2C8 und CYP3A4 katalysiert. Der Einfluss einer Nieren- oder Leberfunktionsstörung auf die Elimination von Paclitaxel nach 3-stündiger Infusion wurde nicht formell untersucht. Die pharmakokinetischen Parameter, die bei einem Hämodialysepatienten erhoben wurden, dem eine 3-stündige Paclitaxel-Infusion mit 135 mg/m² gegeben wurde, waren innerhalb der Spannbreite derer, die bei Nichtdialysepatienten beobachtet wurden.

In klinischen Studien, in denen Paclitaxel in Kombination mit Doxorubicin gegeben wurde, waren Verteilung und Elimination von Doxorubicin und seinen Metaboliten verlängert. Die Gesamtverfügbarkeit im Plasma von Doxorubicin war um 30 % höher, wenn Paclitaxel unmittelbar nach Doxorubicin verabreicht wurde als nach einem Abstand von 24 Stunden zwischen den Behandlungen.

Für die Kombination von Paclitaxel mit anderen Behandlungen entnehmen Sie bitte entsprechende Hinweise zur Anwendung von Cisplatin, Doxorubicin und Trastuzumab den Fachinformationen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Untersuchungen zum kanzerogenen Potential von Paclitaxel liegen nicht vor. Ausgehend von der veröffentlichten Literatur ist Paclitaxel jedoch aufgrund seines pharmakodynamischen Wirkmechanismus eine potentiell kanzerogene und gentoxische Substanz. Paclitaxel erwies sich sowohl in *In-vitro*- als auch in *In-vivo*-Säugetier-Testsystemen als mutagen.

Paclitaxel erwies sich bei Kaninchen auch als embryotoxisch und fetotoxisch und minderte bei Ratten die Fertilität.

Bei niedrigen Dosierungen wurde eine nachteilige Wirkung auf die männlichen Reproduktionsorgane beobachtet, eine Beeinträchtigung der männlichen und weiblichen Fertilität ergab sich bei toxischen Dosen. Bei Verabreichung toxischer Dosen an weibliche Ratten und Kaninchen verwies intrauterine Mortalität, verstärkte intrauterine Absorption und vermehrtes Absterben der Feten auf Embryo- und Fetotoxizität. Bei Dosierungen unter einer maternalen Toxizität wurden beim Kaninchen teratogene Effekte festgestellt. Bei laktierenden Ratten trat Paclitaxel in begrenztem Umfang in die Muttermilch über. Paclitaxel zeigte sich nicht als mutagen, führte jedoch *in vitro* und *in vivo* zu Chromosomenaberrationen. Das kanzerogene Potential von Paclitaxel ist nicht untersucht worden. Nach wiederholter Dosisapplikation manifestierten sich verzögerte neurotoxische Effekte bei histopathologischen Untersuchungen ohne oder mit nur geringen Hinweisen auf Erholung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ethanol (395 mg/ml)
 Macroglyglycerolricinoleat-35 (Ph. Eur.)
 Citronensäure

6.2 Inkompatibilitäten

Polyoxyethyliertes Rizinusöl (Macroglyglycerolricinoleat) kann zu einer Herauslösung von DEHP [Di-(2-ethylhexyl)phthalat] aus Behältnissen führen, die Polyvinylchlorid (Weich-PVC) enthalten. Dies geschieht in Mengen, die mit der Zeit und mit der Konzentration ansteigen. Daher werden für die Zubereitung, Aufbewahrung und Gabe von verdünntem Paclitaxel onkovis nur PVC-freie Behältnisse und Verabreichungssets empfohlen.

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Originalpackung

3 Jahre.

Haltbarkeit der zubereiteten Lösung

Die chemische und physikalische Stabilität der Lösung nach Verdünnung mit 0,9%iger Natriumchlorid-Infusionslösung, 5%iger Glukose-Infusionslösung, 5%iger Glukose-Infusionslösung/0,9%iger Natriumchlorid-Infusionslösung (1:1) oder 5%iger Glukose-Infusionslösung in Ringer-Lösung (1:1) wurde für 72 Stunden bei 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Lösung sofort verwendet werden. Wird die Lösung nicht sofort verwendet, liegt die Verantwortung für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung der gebrauchsfertigen Lösung beim Anwender.

Verdünnte Lösungen dürfen nicht im Kühlschrank aufbewahrt werden.

Haltbarkeit (unverdünnt, aber mit mehrfachem Durchstechen und mehrfacher Produktentnahme)

300 mg Durchstechflasche: Paclitaxel-onkovis-Durchstechflaschen zur Mehrfachentnahme sind auch nach mehrfachem Durchstechen und mehrfacher Produktentnahme mikrobiell, chemisch und physikalisch bei 25 °C bis zu 28 Tage stabil. Für davon abweichende Aufbewahrungszeiten und -bedingungen ist der Anwender verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung und Anbruch, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

8 ml, 20 ml oder 50 ml Durchstechflaschen (Ph. Eur. Typ I-Glas mit einem PTFE überzogenem Butylkautschukstopfen).

Faltschachtel mit 1 Durchstechflasche mit 30 mg Paclitaxel in 5 ml Lösung

Faltschachtel mit 1 Durchstechflasche mit 100 mg Paclitaxel in 16,7 ml Lösung

Faltschachtel mit 1 Durchstechflasche mit 300 mg Paclitaxel in 50 ml Lösung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Handhabung:

Wie bei allen zytotoxischen Substanzen ist bei der Handhabung von Paclitaxel onkovis Vorsicht geboten. Die Verdünnung sollte unter aseptischen Bedingungen durch geschultes Personal in einem dafür vorgesehenen Bereich erfolgen. Es sind entsprechende Schutzhandschuhe zu tragen und entsprechende Vorsichtsmaßnahmen zu treffen, um einen Kontakt mit der Haut und den Schleimhäuten zu vermeiden. Kommt es zu einem Kontakt mit der Haut, ist der betroffene Bereich mit Seife und Wasser zu waschen. Nach topischer Exposition wurden Kribbeln, Brennen und Rötung beobachtet. Kommt es zu einem Kontakt mit Schleimhäuten, sollten diese sorgfältig mit Wasser gespült werden. Nach Inhalation wurde über Atemnot, Schmerzen in der Brust, Gefühl von Brennen im Rachen und Übelkeit berichtet.

Bei Aufbewahrung der ungeöffneten Durchstechflaschen im Kühlschrank kann sich ein Niederschlag bilden, der sich bei Erreichen der Raumtemperatur durch leichtes Bewegen oder von selbst wieder auflöst. Die Qualität des Arzneimittels wird nicht beeinträchtigt. Bleibt die Lösung trüb oder löst sich der Niederschlag nicht auf, ist die Durchstechflasche zu verwerfen.

300 mg Durchstechflasche

Paclitaxel-onkovis-Durchstechflaschen zur Mehrfachentnahme sind auch nach mehrfachem Durchstechen und mehrfacher Produktentnahme mikrobiell, chemisch und physikalisch bei 25 °C bis zu 28 Tage stabil. Für davon abweichende Aufbewahrungszeiten und -bedingungen ist der Anwender verantwortlich.

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

Zubereitung für die intravenöse Anwendung:

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

Die chemische und physikalische Stabilität der Lösung nach Verdünnung mit 0,9%iger Natriumchlorid-Infusionslösung, 5%iger Glukose-Infusionslösung, 5%iger Glukose-Infusionslösung/0,9%iger Natriumchlorid-Infusionslösung (1:1) oder 5%iger Glukose-Infusionslösung in Ringer-Lösung (1:1) wurde für 72 Stunden bei 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Lösung sofort verwendet werden. Wird die Lösung nicht sofort verwendet, liegt die Verantwortung für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung der gebrauchsfertigen Lösung beim Anwender.

Verdünnte Lösungen dürfen nicht im Kühl-schrank aufbewahrt werden.

Nach der Zubereitung kann die Lösung eine Trübung aufweisen, die auf die Trägerlösung zurückzuführen ist und sich nicht durch Filtration entfernen lässt.

Die zubereitete Paclitaxel-onkavis-Infusionslösung sollte über einen In-line-Filter mit einer mikroporösen Membran, deren Porengröße maximal 0,22 µm beträgt, verabreicht werden.

In seltenen Fällen wurde über Ausfällungen während der Infusion von Paclitaxel berichtet, in der Regel gegen Ende einer 24-stündigen Infusion. Obwohl die Ursache für diese Ausfällungen nicht geklärt ist, sind diese wahrscheinlich auf eine Übersättigung der verdünnten Infusionslösung zurückzuführen. Paclitaxel onkavis sollte nach der Verdünnung so bald wie möglich verwendet werden, um das Risiko für die Bildung von Ausfällungen zu reduzieren. Übermäßiges Bewegen, Vibrationen oder Schütteln sollten vermieden werden. Die Infusionssets sollten vor der Verwendung gründlich gespült werden. Während der Infusion sollte das Aussehen der Lösung regelmäßig kontrolliert und die Infusion beendet werden, wenn es zu Ausfällungen kommt.

Um die Patienten in möglichst geringem Ausmaß dem Weichmacher DEHP auszusetzen, der sich aus PVC-haltigen Infusionsbeuteln, Infusionssets oder anderen medizinischen Instrumenten herauslösen kann, sollten verdünnte Paclitaxel-onkavis-Lösungen in Flaschen, die nicht aus PVC sind (Glas, Polypropylen) oder in Plastikbeuteln (Polypropylen, Polyolefin) aufbewahrt und über Infusionssets gegeben werden, die mit Polyethylen ausgekleidet sind. Die Verwendung von Filtervorrichtungen (z. B. Ivex-2®) mit integrierten, kurzen PVC-beschichteten Zu- und Abflussschläuchen führte zu keiner bedeutenden Herauslösung von DEHP (siehe Abschnitt 6.2).

Anleitungen für Schutzmaßnahmen beim Ansetzen von Paclitaxel Infusionslösungen

1. Arbeiten sind an einer Sicherheitswerkbank für Zytostatika durchzuführen und es sind Schutzhandschuhe ebenso wie ein Schutzkittel zu tragen. Falls keine Sicherheitswerkbank zur Verfügung steht, sind Mundschutz und Schutzbrille anzulegen.
2. Dieses Arzneimittel darf von schwangeren oder gebärfähigen Frauen nicht gehandhabt werden.
3. Geöffnete Behältnisse wie Durchstechflaschen und Infusionsflaschen sowie verwendete Kanülen, Spritzen, Katheter, Infusionsschläuche und Zytostatikaresten sind als gefährliche Abfälle einzustufen und müssen in Übereinstimmung mit den nationalen Richtlinien für die Handhabung von SONDERABFALL entsorgt werden.
4. Bei einer unbeabsichtigten Freisetzung ist den untenstehenden Anleitungen zu folgen: Es muss Schutzkleidung getragen werden. Glasscherben sind einzusammeln und in den Behälter für SONDERABFALL zu geben. Verunreinigte Oberflächen sind sorgfältig und gründlich mit reichlich kaltem Wasser abzuspülen. Die so gereinigten Flächen sollten daraufhin gründlich

abgewischt werden und die genutzten Wischmaterialien sind als SONDERABFALL zu entsorgen.

5. Falls Paclitaxel mit der Haut in Berührung kommt, muss der betroffene Bereich mit reichlich Wasser abgespült und anschließend mit Wasser und Seife abgewaschen werden. Bei einem Schleimhautkontakt ist eine gründliche Reinigung mit Wasser erforderlich. Bei Beschwerden ist ärztliche Hilfe aufzusuchen.
6. Sollte Paclitaxel in die Augen gelangen, muss mit reichlich kaltem Wasser gespült und sofort ein Augenarzt aufgesucht werden.

Entsorgung:

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

onkavis GmbH
Grube 45
82377 Penzberg
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Zul.-Nr.: 77226.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

29.05.2009 / 16.12.2013

10. STAND DER INFORMATION

01/2023

12. VERKAUFSABGGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt