

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Paclitaxel Accord 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jeder Milliliter 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 25 ml enthält 150 mg Paclitaxel.

Eine Durchstechflasche mit 50 ml enthält 300 mg Paclitaxel.

Eine Durchstechflasche mit 100 ml enthält 600 mg Paclitaxel.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Polyoxyl Rizinusöl (Macrogolglycerolricinoleat (Ph.Eur.)) (35 EO Einheiten) 527,0 mg/ml, und Ethanol 391 mg/ml

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile; siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Paclitaxel 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist eine klare, farblose bis schwach gelbe Lösung frei von sichtbaren Partikeln mit einem pH Bereich von 3,0 – 5,5 und einer Osmolarität von > 4000 mosm/l.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

**Ovarialkarzinom:** Zur First-line-Chemotherapie des Ovarialkarzinoms ist Paclitaxel Accord indiziert für die Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom oder einem Resttumor (>1 cm) nach vorausgegangener Laparotomie in Kombination mit Cisplatin.

Zur Second-line-Chemotherapie des Ovarialkarzinoms ist Paclitaxel Accord indiziert für die Behandlung des metastasierten Ovarialkarzinoms nach Versagen einer Standardtherapie mit platinhaltigen Arzneimitteln.

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

Paclitaxel Accord ist indiziert zur Erstbehandlung bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom entweder in Kombination mit einem Anthracyclin bei Patientinnen, für die eine Anthracyclin-Therapie angezeigt ist, oder in Kombination mit Trastuzumab, wenn

HER2 gemäß immunhistochemischer Bestimmung als 3+ eingestuft und wenn eine anthracyclinhaltige Therapie nicht angezeigt ist (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

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

**Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom:** Paclitaxel Accord in Kombination mit Cisplatin ist indiziert für die Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) bei Patienten, für die potenziell kurative chirurgische Maßnahmen und/oder Strahlentherapie nicht angezeigt sind.

**AIDS-assoziiertes Kaposi-Sarkom:** Paclitaxel Accord ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit AIDS-assoziiertem fortgeschrittenem Kaposi-Sarkom (KS), bei denen die vorausgegangene liposomale Anthracyclin-Therapie erfolglos blieb.

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

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung****Dosierung**

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

Bei allen Patienten muss vor der Anwendung von Paclitaxel Accord eine Prämedikation mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H<sub>2</sub>-Antagonisten erfolgen, z. B.

Siehe Tabelle 1.

**First-line Chemotherapie des Ovarialkarzinoms:**

Obwohl verschiedene Dosierungsschemata in Untersuchung sind, wird eine Kombinationsbehandlung mit Paclitaxel Accord und Cisplatin empfohlen. Abhängig von der Infusionsdauer werden zwei Dosierungen empfohlen: Paclitaxel Accord 175 mg/m<sup>2</sup>, intravenös angewendet über 3 Stunden, gefolgt von Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup>, in Intervallen von 3 Wochen, oder Pacli-

taxel Accord 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 Accord ist 175 mg/m<sup>2</sup>, angewendet über 3 Stunden, mit 3 Wochen Pause zwischen den Therapiezyklen.

**Adjuvante Chemotherapie des Mammakarzinoms:**

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

**First-line-Chemotherapie des Mammakarzinoms:**

Bei Kombination mit Doxorubicin (50 mg/m<sup>2</sup>) sollte Paclitaxel Accord 24 Stunden nach Doxorubicin angewendet werden. Die empfohlene Dosierung für Paclitaxel Accord ist 220 mg/m<sup>2</sup>, intravenös gegeben über 3 Stunden mit 3 Wochen Pause zwischen den Therapiezyklen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). Bei Kombination mit Trastuzumab ist die empfohlene Dosierung von Paclitaxel Accord 175 mg/m<sup>2</sup>, intravenös angewendet über 3 Stunden, mit 3 Wochen Pause zwischen den Therapiezyklen (siehe Abschnitt 5.1).

Die Paclitaxel Accord-Infusion kann am Tag nach der ersten Trastuzumab-Dosis begonnen werden, oder unmittelbar nach einer Folgedosis von Trastuzumab, wenn die vorhergehende Trastuzumab-Dosis gut vertragen wurde (zu Einzelheiten der Anwendung von Trastuzumab siehe Fachinformation für Herceptin).

**Second-line Chemotherapie des Mammakarzinoms:**

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

**Behandlung von fortgeschrittenem NSCLC:**

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

**Tabelle 1**

Arzneimittel	Dosis	Verabreichung vor Paclitaxel
Dexamethason	20 mg oral* oder i.v.	Bei oraler Gabe: ca. 12 und 6 Stunden oder bei i.v. Gabe: 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 Antihistamin wie z. B. Chlorpheniramin

**Behandlung von AIDS-assoziiertem KS:**

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

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

Paclitaxel Accord sollte erst wieder angewendet werden, wenn die Neutrophilenzahl  $\geq 1.500/\text{mm}^3$  ( $\geq 1.000/\text{mm}^3$  bei KS-Patienten) und die Thrombozytenzahl  $\geq 100.000/\text{mm}^3$  ( $\geq 75.000/\text{mm}^3$  bei KS-Patienten) beträgt. Bei Patienten, bei denen eine schwere Neutropenie (Zahl der Neutrophilen  $< 500/\text{mm}^3$  für eine Woche oder länger) oder eine schwere periphere Neuropathie auftritt, sollte bei nachfolgenden Behandlungszyklen eine Dosisreduktion um 20 % erfolgen (25 % bei KS-Patienten) (siehe Abschnitt 4.4).

**Patienten mit Leberfunktionsstörung:**

Die unzureichende Datenlage erlaubt keine Empfehlung für eine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung dürfen nicht mit Paclitaxel Accord behandelt werden.

**Kinder und Jugendliche**

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

**Art der Anwendung**

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. vor der Anwendung des Arzneimittels

Das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss vor der Anwendung verdünnt werden und darf nur intravenös angewendet werden (siehe Abschnitt 6.6). Paclitaxel Accord muss über einen In-line Filter mit einer Mikroporenmembran mit einem Porendurchmesser von  $\leq 0,22 \mu\text{m}$  intravenös infundiert werden (siehe Abschnitt 6.6).

**4.3 Gegenanzeigen**

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

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

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

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

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

Paclitaxel Accord sollte unter Aufsicht eines in der Zytostatikatherapie erfahrenen Arztes angewendet werden. Da es zu erheblichen Überempfindlichkeitsreaktionen kommen kann, soll eine Ausrüstung für die Notfallbehandlung vorhanden sein.

Wegen der Möglichkeit einer Extravasation empfiehlt es sich, die Infusionsstelle während der Verabreichung des Arzneimittels engmaschig auf eine mögliche Infiltration zu überwachen.

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

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

**Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen**, charakterisiert durch behandlungsbedürftige Dyspnoe und Hypotonie, Angioödem und generalisierte Urtikaria, sind unter Paclitaxel Accord bei  $< 1 \%$  der Patienten nach geeigneter Prämedikation aufgetreten. Diese Reaktionen sind möglicherweise histaminabhängig. Im Falle von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen sollte die Paclitaxel Accord-Infusion sofort abgesetzt werden, eine symptomatische Behandlung sollte eingeleitet werden und der Patient sollte nicht wieder mit dem Arzneimittel behandelt werden.

**Knochenmarksuppression** (vorwiegend Neutropenie) ist die dosislimitierende Toxizität. Häufige Blutbildkontrollen sollten durchgeführt werden. Die Patienten sollten erstwieder behandelt werden, wenn die Zahl der Neutrophilen  $\geq 1.500/\text{mm}^3$  ( $\geq 1.000/\text{mm}^3$  bei KS-Patienten) und die Zahl der Thrombozyten wieder  $\geq 100.000/\text{mm}^3$  ( $\geq 75.000/\text{mm}^3$  bei KS-Patienten) erreicht haben. In der klinischen Studie zu KS wurde den meisten Patienten Granulozyten-koloniestimulierender Faktor (G-CSF) gegeben.

Bei **Patienten mit Leberfunktionsstörung** ist das Toxizitätsrisiko von Paclitaxel Accord, vor allem einer Myelosuppression Grad 3 – 4, erhöht. Es gibt keine Hinweise, dass bei Patienten mit geringfügig eingeschränkter Leberfunktion die Toxizität von Paclitaxel Accord bei einer Infusion über 3 Stunden erhöht ist. Bei langsamerer Infusion kann bei Patienten mit mäßig bis schwer eingeschränkter Leberfunktion verstärkt Myelosuppression beobachtet werden. Diese Patienten sollten bezüglich einer sich entwickelnden Myelosuppression sorgfältig beobachtet werden (siehe Abschnitt 4.2). Die unzureichende Datenlage erlaubt keine Empfehlung für eine Dosisanpassung bei leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 5.2).

Für Patienten mit einer schweren, vorbestehenden Cholestase gibt es keine Daten. Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung dürfen nicht mit Paclitaxel Accord behandelt werden.

**Schwere Herzüberleitungsstörungen** wurden unter Paclitaxel Accord als Monotherapie selten berichtet. Wenn Patienten während der Paclitaxel Accord-Anwendung deutliche Überleitungsstörungen entwickeln, sollte eine geeignete Therapie eingeleitet werden und die weitere Paclitaxel Accord-Behandlung unter ständigem Monitoring der Herzfunktion durchgeführt werden. Hypotonie, Hypertonie und Bradykardie wurden während einer Paclitaxel Accord-Anwendung beobachtet, die Patienten zeigten im Allgemeinen keine Symptome und benötigten keine Behandlung. Insbesondere während der ersten Stunde der Paclitaxel Accord-Infusion wird eine häufige Kontrolle der Vitalfunktionen empfohlen. Schwere kardiovaskuläre Ereignisse wurden häufiger bei Patienten mit NSCLC als mit Mamma- oder Ovarialkarzinom beobachtet. In der klinischen Studie zu AIDS-KS wurde ein Fall einer Herzinsuffizienz beobachtet, der mit der Behandlung mit Paclitaxel Accord in Zusammenhang gebracht wurde.

Wenn Paclitaxel Accord in Kombination mit Doxorubicin oder Trastuzumab zur Initialtherapie des metastasierten Mammakarzinoms angewendet wird, sollte die Herzfunktion sorgfältig überwacht werden. Wenn Patienten für die Behandlung mit Paclitaxel Accord in diesen Kombinationen geeignet sind, sollte zu Beginn der Therapie eine kardiologische Untersuchung einschließlich Anamnese, körperlicher Untersuchung, EKG, Echokardiogramm und/oder MUGA-Scan durchgeführt werden. Die Herzfunktion sollte während der Behandlung weiter überwacht werden (z. B. alle drei Monate). Die sorgfältige Überwachung kann dazu beitragen, Patienten zu identifizieren, die Herzfunktionsstörungen entwickeln. Zur Bestimmung der Untersuchungshäufigkeit der ventrikulären Funktion sollten die behandelnden Ärzte sorgfältig die kumulative Dosis (mg/m<sup>2</sup>) des angewendeten Anthracyclins bestimmen. Wenn die Untersuchung eine Verschlechterung der Herzfunktion, auch asymptomatisch, zeigt, sollten die behandelnden Ärzte den klinischen Nutzen einer Therapiefortsetzung gegenüber der möglichen Schädigung des Herzens, einschließlich der Entstehung eines irreversiblen Herzschadens, sorgfältig abwägen. Wenn die Therapie fortgesetzt wird, sollte die Herzfunktion engmaschiger (z. B. alle 1 – 2 Therapiezyklen) überwacht werden. Weitere Einzelheiten siehe Fachinformation für Herceptin bzw. Doxorubicin.

Obwohl **periphere Neuropathien** häufig vorkommen, sind schwere Symptome selten. In schweren Fällen wird empfohlen, die Dosis in allen folgenden Paclitaxel Accord-Zyklen um 20% (25% bei KS-Patienten) zu reduzieren.

Bei Patienten mit NSCLC und bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, die Paclitaxel Accord im Rahmen der first-line Chemotherapie erhielten, führte eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel Accord (angewendet als Infusion über drei Stunden) und Cisplatin zu einer höheren Inzidenz von schwerer Neurotoxizität als eine Paclitaxel Accord-Monotherapie oder eine Therapie mit Cyclophosphamid gefolgt von Cisplatin.

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

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

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

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

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

Sexuell aktive und fertile Patienten und Patientinnen sollten während der Behandlung und bis zu sechs Monate nach deren Abschluss eine wirkungsvolle Kontrazeption durchführen (siehe Abschnitt 4.6). Eine hormonelle Kontrazeption ist bei Hormonrezeptorpositiven Malignitäten kontraindiziert.

#### Warnhinweise zu Hilfsstoffen:

Dieses Arzneimittel enthält 391 mg Alkohol (Ethanol) in jedem ml. Die Menge dieses Arzneimittels (bei einer Höchstdosis von 220 mg/m<sup>2</sup>) entspricht 646 ml Bier oder 258 ml Wein.

Eine Dosis von 220 mg/m<sup>2</sup> dieses Arzneimittels, die einem 70 kg schweren Erwachsenen verabreicht wird, würde zu einer Exposition gegenüber 368,66 mg/kg Ethanol führen, was einen Anstieg der Blutalkoholkonzentration (BAK) von etwa 61,44 mg/100 ml verursachen kann. Zum Vergleich: Bei einem Erwachsenen, der ein Glas Wein oder 500 ml Bier trinkt, liegt die BAK wahrscheinlich bei etwa 50 mg/100 ml. Die gleichzeitige Verabreichung mit Arzneimitteln, die z. B. Propylenglykol oder Ethanol enthalten, kann zu einer Anreicherung von Ethanol führen und unerwünschte Wirkungen hervorrufen. Da dieses Arzneimittel in der Regel langsam über einen Zeitraum von 3-24 Stunden verabreicht wird, kann die Wirkung von Alkohol abgeschwächt werden.

Paclitaxel-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält Macroglyceroletricinoleat (Ph.Eur.) (35), das schwere allergische Reaktionen hervorrufen kann.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Für die First-line-Chemotherapie des Ovarialkarzinoms wird empfohlen, Paclitaxel Accord vor Cisplatin anzuwenden. Wenn Paclitaxel Accord vor Cisplatin gegeben wird, ist die Verträglichkeit mit einer Paclitaxel Accord Monotherapie vergleichbar. Wird Paclitaxel Accord nach Cisplatin angewendet, zeigten die Patienten eine stärker ausgeprägte Myelosuppression und eine Abnahme der Paclitaxel-Clearance um ca. 20 %. Patienten, die mit Paclitaxel Accord und Cisplatin behandelt werden, können ein höheres Risiko für ein Nierenversagen haben, als nach alleiniger Cisplatin-Behandlung von gynäkologischen Tumoren.

Da die Ausscheidung von Doxorubicin und seiner aktiven Metaboliten reduziert sein kann, wenn Paclitaxel und Doxorubicin in kürzeren Zeitabständen angewendet werden, sollte Paclitaxel Accord in der first-line Chemotherapie des metastasierten Mammarkarzinoms 24 Stunden nach Doxorubicin angewandt werden (siehe Abschnitt 5.2).

Der Stoffwechsel von Paclitaxel wird zum Teil durch die Cytochrom-P450-Isoenzyme CYP2C8 und CYP3A4 katalysiert. Deshalb ist angesichts des Fehlens einer Studie zur Erfassung pharmakokinetischer Arzneimittel-Wechselwirkungen Vorsicht geboten, wenn Paclitaxel zusammen mit anderen Arzneimitteln angewendet wird, die entweder CYP2C8 oder CYP3A4 hemmen (z. B. Ketoconazol und andere Imidazol-Antimykotika, Erythromycin, Fluoxetin, Gemfibrozil, Clopidogrel, Cimetidin, Ritonavir, Saquinavir, Indinavir und Nelfinavir), da die Toxizität von Paclitaxel aufgrund der höheren Paclitaxel-Exposition erhöht sein kann. Die Anwendung von Paclitaxel zusammen mit anderen Arzneimitteln, die entweder CYP2C8 oder CYP3A4 induzieren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Efavirenz, Nevirapin), ist nicht empfohlen, da die Wirksamkeit aufgrund der geringeren Paclitaxel-Exposition beeinträchtigt sein kann.

Klinische Studien haben gezeigt, dass der durch CYP2C8 vermittelte Metabolismus von Paclitaxel in 6 $\alpha$ -Hydroxypaclitaxel der wichtigste Stoffwechselweg beim Menschen ist. Die gleichzeitige Verabreichung von Ketoconazol, einem bekanntermaßen starken Inhibitor von CYP3A4, hemmt die Ausscheidung von Paclitaxel bei Patienten nicht; die beiden Arzneimittel können daher zusammen verabreicht werden, ohne dass eine Dosisanpassung erforderlich ist.

Studien mit KS-Patienten, die eine umfangreiche Begleitmedikation erhielten, lassen vermuten, dass die

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

Die Impfung mit einem Lebendimpfstoff bei einem Patienten, der Paclitaxel einnimmt, kann zu einer schweren Infektion führen. Die Antikörperreaktion des Patienten auf Impfstoffe kann vermindert sein. Eine Impfung mit Lebendvirusimpfstoffen sollte daher während der Therapie vermieden werden. Es wird empfohlen, Lebendvirusimpfstoffe nach Beendigung der Chemotherapie mit Vorsicht zu verwenden, und nicht früher als 3 Monate nach der letzten Chemotherapie zu impfen.

Lebendimpfstoffe sollten vermieden und individueller fachlicher Rat eingeholt werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Lebendimpfstoffen besteht ein erhöhtes Risiko einer tödlichen systemischen Impfkrankheit.

Lebendimpfstoffe werden bei immunsupprimierten Patienten nicht empfohlen.

Die Clearance von Paclitaxel wird durch die Prämedikation mit Cimetidin nicht beeinträchtigt.

Für die Anwendung von Paclitaxel in Kombination mit anderen Therapien konsultieren Sie bitte die Fachinformation von Cisplatin, Doxorubicin oder Trastuzumab für Informationen über die Anwendung dieser Arzneimittel.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis zu sechs Monate nach der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden.

Männlichen Patienten, die mit Paclitaxel behandelt werden, wird empfohlen, während und bis zu sechs Monate nach der Behandlung kein Kind zu zeugen.

##### Schwangerschaft

Es gibt keine oder nur begrenzte Daten über die Anwendung von Paclitaxel bei schwangeren Frauen. Es besteht der Verdacht, dass eine Anwendung von Paclitaxel während der Schwangerschaft schwerwiegende Schädigungen des Ungeborenen auslösen kann. Paclitaxel ist genotoxisch und tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Paclitaxel sollte während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksame Empfängnisverhütung praktizieren, nicht angewendet werden, es sei denn, eine Behandlung mit Paclitaxel ist aufgrund des klinischen Zustandes der Mutter erforderlich.

**Stillzeit**

Paclitaxel und/oder seine Metaboliten wurden in die Milch von säugenden Ratten ausgeschieden (siehe Abschnitt 5.3). Paclitaxel wird auch beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden. Wegen möglicher schwerwiegender Nebenwirkungen bei gestillten Säuglingen ist Paclitaxel während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Mütter sollten nach der Anwendung von Paclitaxel für mindestens 6 bis 10 Tage nicht stillen.

**Fruchtbarkeit**

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 Accord Alkohol enthält (siehe Abschnitt 4.4).

Angesichts des Alkoholgehalts dieses Arzneimittels kann die Befähigung zum Lenken eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen herabgesetzt sein.

**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 Accord.

Die häufigste schwerwiegende Nebenwirkung war **Knochenmarksuppression**. Schwere Neutropenie (<500 Zellen/mm<sup>3</sup>) ohne fiebrige Episoden trat bei 28 % der Patienten auf. Nur 1 % der Patienten hatten für ≥7 Tage eine schwere Neutropenie.

Eine **Thrombozytopenie** wurde bei 11 % der Patienten berichtet. Drei Prozent der Patienten hatten mindestens einmal während der Studie einen Thrombozytennadir <50.000/mm<sup>3</sup>. Anämie wurde bei 64 % der Patienten beobachtet, war aber nur bei 6 % schwer (Hb <5 mmol/l). Die Inzidenz und die Schwere der Anämie sind abhängig vom Hämoglobin-Ausgangswert.

**Neurotoxizität**, hauptsächlich **periphere Neuropathie**, schien häufiger und in schwererer Form aufzutreten, wenn 175 mg/m<sup>2</sup> in 3 Stunden (85 % Neurotoxizität, 15 % schwer) an Stelle von 135 mg/m<sup>2</sup> in 24 Stunden (25 % periphere Neuropathie, 3 % schwer) jeweils in Kombination mit Cisplatin angewendet wurden. Bei NSCLC-Patienten und bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, die Paclitaxel über 3 Stunden gefolgt von Cisplatin erhielten, war die Inzidenz von schwerer Neurotoxizität offensichtlich höher. Periphere Neuropathie kann schon während des ersten 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. Darüber hinaus 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, Schmerzen, Erythem und Verhärtung führen. Gelegentlich kann Paravasation zu einer Cellulitis führen. Eine Hautabschuppung und/oder Hautablösung wurde berichtet, manchmal im Zusammenhang mit einer Paravasation. Es kann auch zu einer Depigmentierung der Haut kommen. Ein Wiederauftreten von Hautreaktionen an der Stelle einer vorhergegangenen Paravasation, wenn Paclitaxel an einer anderen Stelle injiziert wird (ein so genannter „Recall“), wurde selten berichtet. Eine spezifische Behandlung solcher Reaktionen, die durch Paravasation auftreten, ist zurzeit nicht bekannt.

In einigen Fällen traten Reaktionen an der Injektionsstelle während einer verlängerten Infusion oder 1 Woche bis 10 Tage verzögert auf.

Alopezie wurde bei 87 % der Patienten beobachtet, die mit Paclitaxel behandelt wurden und sie trat abrupt auf. Bei den meisten Patienten, bei denen es zu Alopezie kommt, ist mit einem ausgeprägten Haarverlust von ≥ 50 % zu rechnen.

Es wurde über disseminierte intravaskuläre Koagulation (DIK), häufig im Zusammenhang mit Sepsis oder Multiorganversagen, berichtet.

In der folgenden Übersicht sind Nebenwirkungen gelistet, die im Zusammenhang mit einer Paclitaxel-Monotherapie (angewendet als Infusion über 3 Stunden, im metastasierten Stadium, 812 Patienten in klinischen Studien) beobachtet wurden oder die seit Markteinführung\* berichtet wurden. Letztere können unabhängig vom Behandlungsschema auf Paclitaxel zurückgeführt werden.

Die im Folgenden aufgeführte Häufigkeit der Nebenwirkungen ist unter Berücksichtigung der folgenden Kriterien definiert:

Sehr häufig (≥1/10); häufig (≥1/100, <1/10); gelegentlich (≥1/1.000, <1/100); selten (≥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 2 auf der folgenden Seite.

Tabelle 2

Systemorganklasse	Häufigkeit/Nebenwirkungen
Infektionen und Infestationen:	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 intravaskuläre Gerinnung
Erkrankungen des Immunsystems:	Sehr häufig: leichte Überempfindlichkeitsreaktionen (zumeist starker Flush und Hautausschlag) Gelegentlich: erhebliche und behandlungsbedürftige Überempfindlichkeitsreaktionen (wie Hypotonie, Angioödem, Atemnot, generalisierte Urtikaria, Schüttelfrost, Rückenschmerzen, Thoraxschmerzen, Tachykardie, Bauchschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten, Diaphoresis und Hypertonie) Selten*: anaphylaktische Reaktionen Sehr selten*: anaphylaktischer Schock Nicht bekannt*: Bronchospasmus
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:	Sehr selten: Anorexie Nicht bekannt*: Tumorlysesyndrom
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
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, Glaskörpertrübungen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:	Sehr selten*: Verlust des Hörvermögens, Ototoxizität, Tinnitus, Vertigo
Herzkrankungen:	Häufig: Bradykardie Gelegentlich: Myokardinfarkt, AV-Block und Synkope, Kardiomyopathie, asymptotische ventrikuläre Tachykardie, Tachykardie mit Bigeminie Selten: Herzinsuffizienz Sehr selten*: Vorhofflimmern, supraventrikuläre Tachykardie
Gefäßerkrankungen:	Sehr häufig: Hypotonie Gelegentlich: Thrombose, Hypertonie, Thrombophlebitis Sehr selten*: Schock Nicht bekannt*: Phlebitis
Respirationstrakt, Brust- und Bauchraum:	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
Störungen der Leber und Gallenblase:	Sehr selten*: hepatische Nekrose, hepatische Enzephalopathie (beide mit Fällen mit letalem Ausgang)
Erkrankungen von Haut und Unterhautgewebe:	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) Nicht bekannt*: Sklerodermie, Palmar-plantares Erythrodyästhesiesyndrom*
Muskel-/Skelettsystem und Bindegewebe:	Sehr häufig: Arthralgie, Myalgie Nicht bekannt*: systemischer Lupus erythematodes
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:	Häufig: Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich lokalisierendem Ödem, Schmerzen, Erythem, Induration; gelegentlich kann Paravasation zu einer Cellulitis, Hautfibrose und -nekrose führen) Selten*: Pyrexie, Dehydratation, Asthenie, Ödem, allgemeines Unwohlsein
Laboruntersuchungen:	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.

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 firstline Chemotherapie des Ovarialkarzinoms (Paclitaxel+Cisplatin: mehr als 1050 Patientinnen),
- auf zwei Phase III-Studien zur firstline 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 Anwendung von Cyclophosphamid gefolgt von Cisplatin.

In der first-line Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms traten Neutropenie, Anämie, periphere Neuropathie, Arthralgie/ Myalgie, Asthenie, Fieber und Diarrhöe nach Paclitaxel-Therapie (220 mg/m<sup>2</sup> als 3-stündige Infusion 24 Stunden nach Doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup>) häufiger und schwerwiegender auf als nach Standard FAC-Therapie (5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>, Doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup>, Cyclophosphamid 500 mg/m<sup>2</sup>). Übelkeit und Erbrechen schienen mit dem Paclitaxel (220 mg/m<sup>2</sup>) / Doxorubicin (50 mg/m<sup>2</sup>)-Dosierungsschema weniger häufig und mit geringerem Schweregrad als mit dem Standard FAC-Schema aufzutreten. Der Einsatz von Kortikosteroiden kann zur geringeren Häufigkeit und Schwere von Übelkeit und Erbrechen in der Paclitaxel Accord/ 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 %), Diarrhöe (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 Accord-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 Anthracyclinen 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/mm<sup>3</sup>). Über den gesamten Behandlungszeitraum wurde bei 39 % der Patienten eine schwere Neutropenie beobachtet.

Bei 41 % der Patienten dauerte die Neutropenie > 7 Tage und bei 8 % der Patienten zwischen 30 – 35 Tagen an. Bei allen nachbeobachteten Patienten klang die Neutropenie innerhalb von 35 Tagen ab. Die Inzidenz einer mindestens 7 Tage dauernden Grad-4-Neutropenie betrug 22 %.

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

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

### 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, Webseite: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

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

Bei pädiatrischen Patienten kann eine Überdosis mit akuter Ethanol-Toxizität verbunden sein.

#### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

##### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel (Taxane), ATC-Code: L01CD01.

Paclitaxel ist ein antimikrotubulärer Wirkstoff, der die Zusammenlagerung der Mikrotubuli aus den Tubulindimeren fördert und die Mikrotubuli stabilisiert, indem er ihre Depolymerisation hemmt. Diese Stabilisierung führt zu einer Hemmung der normalen dynamischen Reorganisation des mikrotubulären Netzwerkes, das für die vitale Interphase und die mitotischen Zellfunktionen wesentlich ist. Zudem induziert Paclitaxel eine abnormale Anordnung oder Bündelstruktur der Mikrotubuli während des Zellzyklus und erzeugt multiple Astern während der Mitose.

##### Ovarialkarzinom

In der First-line-Chemotherapie des Ovarialkarzinoms wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von Paclitaxel in zwei großen kontrollierten, randomisierten klinischen Studien untersucht (vs. Cyclophosphamid 750 mg/m<sup>2</sup> / Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup>). In der Intergroup Studie (BMS CA139 – 209) erhielten über 650 Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom des Stadiums IIb–c, III oder IV entweder bis zu 9 Behandlungszyklen mit Paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> über 3 Stunden) gefolgt von Cisplatin (75 mg/m<sup>2</sup>) oder die Vergleichsmedikation.

In der zweiten großen klinischen Studie (GOG-111/BMS CA139 – 022) wurden maximal 6 Behandlungszyklen entweder mit Paclitaxel (135 mg/m<sup>2</sup> über 24 Stunden) gefolgt von Cisplatin (75 mg/m<sup>2</sup>) oder mit Vergleichsmedikation bei über 400 Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom Stadium III/IV und einem Resttumor >1 cm nach vorausgegangener Laparotomie oder mit Fernmetastasen bewertet. Zwar wurden die beiden unterschiedlichen Paclitaxel -Dosierungen nicht direkt miteinander verglichen, jedoch hatten in beiden Studien die Patientinnen, die mit Paclitaxel in Kombination mit Cisplatin behandelt wurden, eine signifikant höhere Response-Rate sowie eine signifikante Verlängerung der progressionsfreien Zeit und der Überlebenszeit im Vergleich zur Standardtherapie. Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom, die Paclitaxel als Infusion über 3 Stunden gefolgt von Cisplatin erhielten, zeigten im Vergleich zu Patientinnen,

die mit Cyclophosphamid/Cisplatin behandelt wurden, eine erhöhte Neurotoxizität sowie Arthralgie/Myalgie, jedoch eine verringerte Myelosuppression.

##### Mammakarzinom

Zur adjuvanten Behandlung des Mammakarzinoms wurden 3.121 Patientinnen mit nodal-positivem Mammakarzinom im Anschluss an vier Therapiezyklen mit Doxorubicin und Cyclophosphamid mit adjuvanter Paclitaxel -Therapie oder ohne weitere Chemotherapie behandelt (CALGB 9344, BMS CA139 – 223). Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 69 Monate. Insgesamt hatten Paclitaxel-Patientinnen ein signifikant um 18 % verringertes Risiko für ein Rezidiv der Erkrankung (p=0,0014), und ein signifikant um 19 % verringertes Sterberisiko (p=0,0044) als Patientinnen, die nur eine AC-Therapie erhielten. Retrospektive Analysen belegen den Nutzen für alle Patientensubgruppen.

Bei Patientinnen mit Tumoren mit negativem oder unbekanntem Hormon-Rezeptor-Status betrug die Risiko-Reduktion für ein Rezidiv der Erkrankung 28 % (95% CI: 0,59 – 0,86). In der Patientensubgruppe mit Hormon-Rezeptor-positiven Tumoren betrug die Reduktion des Risikos für ein Rezidiv der Erkrankung 9 % (95%CI: 0,78 – 1,07). Die Studie war jedoch nicht angelegt, einen Effekt einer über 4 Zyklen hinaus verlängerten AC-Therapie zu untersuchen.

Auf der Basis dieser Studie allein kann nicht ausgeschlossen werden, dass die beobachteten Effekte zum Teil auf einem Unterschied der Dauer der Chemotherapie zwischen den beiden Studienarmen beruhen (AC 4 Zyklen; AC + Paclitaxel 8 Zyklen).

Die adjuvante Therapie mit Paclitaxel sollte daher als Alternative zu einer verlängerten AC-Therapie angesehen werden.

In einer zweiten großen klinischen Studie zur adjuvanten Behandlung des nodal-positivem Mammakarzinoms mit vergleichbarem Design wurden 3.060 Patientinnen randomisiert, die entweder eine höhere Paclitaxel-Dosis (225 mg/m<sup>2</sup>) oder keine zusätzliche Therapie im Anschluss an vier AC-Zyklen erhielten (NSABP B-28, BMS CA139 – 270). Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 64 Monaten hatten die mit Paclitaxel behandelten Patientinnen ein signifikant um 17 % verringertes Risiko für ein Rezidiv der Erkrankung (p=0,006) als Patientinnen, die nur nach dem AC-Schema behandelt wurden.

Die Paclitaxel -Behandlung war mit einem um 7% verringerten Sterberisiko verbunden (95% CI: 0,78 – 1,12). Alle Subgruppenanalysen zeigten einen Vorteil für den Paclitaxel - Arm. In dieser Studie betrug die Reduktion des Risikos für ein Rezidiv der Erkrankung bei Patientinnen mit Hormon-Rezeptor-positiven Tumoren 23% (95%CI:0,6 – 0,92), in der Subgruppe mit Patientinnen mit Tumoren mit negativem Hormon- Rezeptor-Status 10% (95%CI: 0,7–1,11).

- Die Wirksamkeit und Sicherheit von Paclitaxel in der First-line-Therapie des metastasierten Mammakarzinoms wurden in zwei randomisierten und kontrollierten, unverblindeten Zulassungsstudien der Phase III untersucht. In der ersten Studie (BMS CA139 – 278) wurde die Kombination von Doxorubicin (50 mg/m<sup>2</sup> als Bolus) nach 24 Stunden gefolgt von Paclitaxel (220 mg/m<sup>2</sup> Infusion über 3 Stunden) (AT-Schema) verglichen mit dem Standard FAC-Dosierungsschema (5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>, Doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup>, Cyclophosphamid 500 mg/m<sup>2</sup>), beide angewendet alle drei Wochen über acht Therapiezyklen. In dieser randomisierten Studie waren 267 Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom eingeschlossen, die entweder keine vorherige Chemotherapie oder nur eine anthracyclinfreie adjuvante Chemotherapie erhalten hatten. Die Ergebnisse zeigten einen signifikanten Unterschied in der Zeit bis zur Progression zwischen nach dem AT-Schema und nach dem FAC Schema behandelten Patientinnen (8,2 vs. 6,2 Monate; p=0,029). Die mediane Überlebenszeit zeigte einen Vorteil von Paclitaxel/Doxorubicin im Vergleich zu FAC (23,0 vs. 18,3 Monate; p=0,004). Im AT-Arm erhielten 44 % der Patientinnen second-line Chemotherapie, im FAC Arm 48%, davon erhielten 7% (AT Arm) bzw. 50% (FAC-Arm) auch Taxane. Die Gesamtansprechrate war im AT-Arm auch signifikant höher als im FAC-Arm (68% vs. 55%). Komplettes Ansprechen wurde bei 19% der Patientinnen im Paclitaxel/Doxorubicin-Arm gegenüber 8% der Patientinnen im FAC-Arm beobachtet. Alle Ergebnisse zur Wirksamkeit wurden durch eine verblindete unabhängige Überprüfung bestätigt.
- In der zweiten Zulassungsstudie wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Paclitaxel in Kombination mit Herceptin in einer geplanten Subgruppenanalyse der Studie HO648 g (Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, die adjuvant mit Anthracyclinen vorbehandelt waren) bestimmt. Die Wirksamkeit von Herceptin in Kombination mit Paclitaxel bei Patientinnen, die nicht mit Anthracyclinen adjuvant vorbehandelt worden waren, wurde nicht nachgewiesen. Die Kombination von Trastuzumab (4 mg/kg Loading- Dose, danach 2 mg/kg wöchentlich) und Paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>, 3-stündige Infusion alle 3 Wochen) wurde bei 188 Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, die HER2 überexprimierten (2+ oder 3+; immunhistochemisch gemessen) und mit Anthracyclinen vorbehandelt waren, mit einer Paclitaxel -Monotherapie (175 mg/m<sup>2</sup>, 3-stündige Infusion alle 3 Wochen) verglichen. Paclitaxel wurde alle 3 Wochen über mindestens 6 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 Ansprechrate (41 % vs. 17 %) und der Dauer des Ansprechens (10,5 vs. 4,5 Monate). Die bedeutsamste unter der Paclitaxel / Trastuzumab-Kombination beobachtete Toxizität war eine Herzfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.8).

#### Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

In der Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC wurde die Kombination von Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> gefolgt von Cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> in zwei Phase III-Studien untersucht (367 Patienten erhielten Paclitaxel-haltige Regime). Beide Studien waren randomisiert, eine Studie verglich mit einer Behandlung mit Cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup>, die andere Studie verwendete Teniposid 100 mg/m<sup>2</sup> gefolgt von Cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> als Vergleich (367 Patienten erhielten die Vergleichsmedikation). Die Ergebnisse der beiden Studien waren ähnlich. Bezüglich des primären Endpunktes Mortalität bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Paclitaxel-haltigem Regime und der Vergleichsmedikation (mittlere Überlebenszeit 8,1 und 9,5 Monate unter Paclitaxel-haltigem Regime,

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

#### AIDS-assoziiertes Kaposi-Sarkom

Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Paclitaxel in der Behandlung des AIDS-assoziierten KS wurde in einer nicht-vergleichenden Studie bei Patienten mit fortgeschrittenem KS untersucht, die zuvor eine systemische Chemotherapie erhalten hatten. Primärer Endpunkt war das optimale Ansprechen des Tumors auf die Behandlung. 63 von 107 Probanden wurden als resistent gegenüber liposomalen Anthracyclinen eingestuft. Diese Untergruppe galt als die Kerngruppe bezüglich der Wirksamkeit der Therapie. Die Gesamt-Erfolgsquote (vollständige oder teilweises Ansprechen) bei den gegenüber liposomalen Anthracyclinen resistenten Patienten lag nach 15 Behandlungszyklen bei 57 % (CI 44 – 70 %). Bei mehr als 50 % wurde ein Ansprechen nach den ersten 3 Behandlungszyklen beobachtet. In der Gruppe der gegenüber liposomalen Anthracyclinen resistenten Patienten war die Ansprechrate bei Patienten, die nie einen Proteasehemmer erhalten hatten (55,6 %) vergleichbar zu der Ansprechrate bei Patienten, die vor der Behandlung mit Paclitaxel mindestens 2 Monate einen Proteasehemmer erhalten hatten (60,9 %). Die mediane Zeit bis zur

Progression betrug in der Kerngruppe 468 Tage (95 %, CI 257-NE). Die mediane Überlebenszeit konnte nicht berechnet werden, aber die untere 95%-Grenze lag in der Kerngruppe bei 617 Tagen.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Absorption

Nach intravenöser Anwendung zeigt Paclitaxel eine biphasische Abnahme der Plasmakonzentration.

Die Pharmakokinetik von Paclitaxel wurde nach Anwendung einer Dosis von 135 mg/m<sup>2</sup> und 175 mg/m<sup>2</sup> über 3 und 24 Stunden Infusionsdauer bestimmt. Die durchschnittliche terminale Eliminationshalbwertszeit wird zwischen 3,0 und 52,7 Stunden geschätzt. Die mittlere Gesamtkörper-Clearance, nicht Kompartiment-bezogen, liegt im Bereich von 11,6 bis 24,0 l/h/m<sup>2</sup> und scheint mit der Höhe der Plasmakonzentration von Paclitaxel abzunehmen. Das durchschnittliche Steady-State-Verteilungsvolumen beträgt zwischen 198 und 688 l/m<sup>2</sup>, ein Hinweis auf eine hohe extravaskuläre Verteilung und/oder Gewebebindung. Bei einer Infusionszeit von 3 Stunden kommt es bei steigenden Dosen zu einer nichtlinearen Pharmakokinetik. Bei Erhöhung der Dosis um 30 % von 135 mg/m<sup>2</sup> auf 175 mg/m<sup>2</sup> erhöhen sich die Werte für C<sub>max</sub> und AUC<sub>0-∞</sub> um 75 % bzw. 81 %.

### Verteilung

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

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

### Biotransformation

Die Verteilung von Paclitaxel im menschlichen Organismus ist nicht voll aufgeklärt. Die durchschnittliche kumulative Wiederfindung von nicht metabolisiertem Arzneistoff im Harn betrug zwischen 1,3 und 12,6 % der angewendeten Dosis, ein Hinweis auf eine beträchtliche nicht-renale Ausscheidung. Verstoffwechslung in der Leber und Ausscheidung mit der Galle sind möglicherweise die Hauptmechanismen für den Metabolismus von

Paclitaxel. Paclitaxel scheint vorrangig über Cytochrom P450-Enzyme metabolisiert zu werden. Nach Anwendung von radioaktiv markiertem Paclitaxel wurden im Durchschnitt jeweils 26 %, 2 % und 6 % der Radioaktivität über die Faeces als 6α-Hydroxy-paclitaxel, 3'-p-Hydroxy-paclitaxel und 6α-3'-p-Dihydroxy-paclitaxel ausgeschieden. Die Bildung dieser hydroxylierten Metaboliten wird jeweils durch CYP2C8, -3A4 bzw. beide, -2C8 und -3A4, katalysiert. Die Auswirkung einer renalen oder hepatischen Dysfunktion auf die Verstoffwechslung von Paclitaxel nach einer Infusion über 3 Stunden wurde formal nicht untersucht. Pharmakokinetische Parameter, die von einem Patienten gewonnen wurden, der sich einer Hämodialyse unterzog und gleichzeitig Paclitaxel als Infusion über 3 Stunden (135 mg/m<sup>2</sup>) erhielt, waren im gleichen Bereich wie die von Patienten, die unter keiner Dialysebehandlung standen.

### Elimination

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

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Untersuchungen zum karzinogenen Potential von Paclitaxel liegen nicht vor. Ausgehend von der veröffentlichten Literatur ist Paclitaxel jedoch aufgrund seines pharmakodynamischen Wirkmechanismus in klinischen Dosen ein potenziell karzinogener und genotoxischer Wirkstoff. Paclitaxel erwies sich im Rahmen von *in-vitro* und *in-vivo* Untersuchungen an Säugetierzellsystemen als mutagen.

Paclitaxel zeigte sowohl embryotoxische als fetotoxische Eigenschaften bei Kaninchen und reduzierte die Fertilität bei Ratten. Paclitaxel wird in die Milch von laktierenden Ratten ausgeschieden.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ethanol

Polyoxyl-Rizinusöl (Macrogolglycerolricinoleat (Ph.Eur.)) (35 EO Einheiten)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Macrogolglycerolricinoleat kann zu einer Freisetzung von Bis(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) aus Behältnissen führen, die mit Polyvinylchlorid (PVC) plastifiziert sind. Die freigesetzte Menge ist zeit- und konzentrationsabhängig. Herstellung, Aufbewahrung und Verabreichung von verdünnten Paclitaxel-Lösungen sollten deswegen mit Behältnissen oder mit medizinischen Gerätschaften erfolgen, die kein PVC enthalten.



Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden, außer den in Abschnitt 6.6 angegebenen.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

**Ungeöffnete Durchstechflasche:**  
24 Monate

#### Nach Anbruch vor Verdünnung

Die chemische und physikalische Stabilität wurde nach mehrmaligem Einstechen und mehrfachen Entnahmen für 28 Tage bei 25 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht kann das einmal geöffnete Produkt maximal 28 Tage bei 25 °C aufbewahrt werden. Abweichende Lagerungszeiten und -bedingungen liegen in der Verantwortung des Anwenders.

#### Nach Verdünnung

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde für 7 Tage bei 5 °C und bei 25 °C nach Verdünnung mit Glucose 50 mg/ml (5%) Injektionslösung und für 14 Tage nach Verdünnen mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) Injektionslösung nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Lösung sofort verwendet werden. Bei nicht sofortiger Verwendung liegen Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung vor Gebrauch in der Verantwortung des Anwenders. Normalerweise dürfen 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschritten werden, außer wenn die Verdünnung unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattfand.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

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

Einfrieren führt nicht zu einer Beeinträchtigung der ungeöffneten Durchstechflaschen.

Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Durchstechflaschen aus Glas, Typ I, (verschlossen mit Gummi plus OmniFlex-Überzug Stopfen und versiegelt mit einer Aluminium-Flipp-off-Kappe) enthalten 30 mg Paclitaxel in 5 ml Lösung, 100 mg in 16,7 ml Lösung, 150 mg in 25 ml Lösung, 300 mg in 50 ml Lösung oder 600 mg in 100 ml Lösung.

Die Durchstechflaschen sind separat in einem Umkarton verpackt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

**Handhabung:** Wie allgemein beim Umgang mit Zytostatika ist auch bei der Handhabung von Paclitaxel höchste Vorsicht geboten. Die Verdünnung sollte unter aseptischen Bedingungen durch geschultes Personal in einem dafür bestimmten Bereich durchgeführt werden.

Es müssen geeignete Schutzhandschuhe getragen werden. Haut- und Schleimhautkontakte sind unbedingt zu vermeiden. Bei Hautkontakt muss der betroffene Bereich mit Wasser und Seife gereinigt werden. Nach topischem Kontakt wurden Kribbeln, Brennen und Rötungen beobachtet. Falls die Paclitaxel-Lösung mit Schleimhaut in Berührung kommt, muss eine sorgfältige Spülung mit Wasser erfolgen. Bei Inhalation wurden Dyspnoe, Brustschmerz, Brennen im Rachen und Übelkeit mitgeteilt. Bei Lagerung der ungeöffneten Flaschen im Kühlschrank kann sich ein Niederschlag bilden, der sich bei Raumtemperatur durch leichtes Schütteln oder von selbst löst. Die Qualität des Arzneimittels ist dadurch nicht beeinträchtigt. Wenn Schlieren bestehen bleiben oder ein nicht löslicher Niederschlag festgestellt wird, sollte die Durchstechflasche entsorgt werden. Nach mehrmaligen Einstichen und mehrfachen Entnahmen bleibt die mikrobiologische, chemische und physikalische Stabilität bis zu 28 Tage bei 25 °C aufrechterhalten. Abweichende Lagerungszeiten und -bedingungen liegen in der Verantwortung des Anwenders. Die Chemo-Dispensing Pin™ oder vergleichbare Medizinprodukte mit Spikes sollten nicht verwendet werden, da dies zu Kollabieren des Verschluss-Stopfens der Durchstechflasche und Verlust der Sterilität führen kann.

#### Herstellung der Infusionslösung:

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

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde für 7 Tage bei 5 °C und bei 25 °C nach Verdünnung mit 5%iger Glukose-Lösung und für 14 Tage nach Verdünnen mit 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Lösung sofort verwendet werden. Falls eine sofortige Verwendung nicht vorgesehen ist, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders. Normalerweise dürfen 24 Stunden bei 2 bis 8 °C nicht überschritten werden, es sei denn, die Zubereitung fand unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen statt.

Nach dem Verdünnen ist das Arzneimittel nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Bei der Zubereitung können die Lösungen Schlieren bilden, was auf das Lösungsmittel im Konzentrat zurückzuführen ist und sie lassen sich durch Filtrieren nicht zu beseitigen. Paclitaxel 6 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, sollte über In-Line-Filter mit einer Mikroporenmembran mit einem Porendurchmesser von  $\leq 0,22 \mu\text{m}$  infundiert werden. Experimentell wurden mit einem entsprechenden Infusionssystem mit In-Line-Filtern keine relevanten Verluste der Wirksamkeit festgestellt.

In seltenen Fällen wurden Niederschläge, meist gegen Ende einer 24-stündigen Infusion, beobachtet. Auch wenn die Ursache nicht geklärt wurde, sind diese Niederschläge möglicherweise auf Übersättigung der verdünnten Lösung zurückzuführen. Paclitaxel sollte nach Verdünnung möglichst bald verabreicht werden, um das Risiko einer Niederschlagsbildung zu verringern. Übermäßiges Bewegen, Vibrationen oder Schütteln sollte vermieden werden. Die Infusionssets sollten vor der Anwendung sorgfältig gespült werden.

Während der Infusion sollte das Aussehen der Lösung regelmäßig kontrolliert werden und die Infusion sollte, falls sich ein Niederschlag bildet, abgebrochen werden.

Um Patienten in möglichst geringem Umfang DEHP auszusetzen, das aus PVC-Infusionsbeuteln, -sets oder anderen medizinischen Instrumenten freigesetzt werden kann, sollten Paclitaxel Zubereitungen nur in nicht-PVC-haltigen Flaschen (Glas, Polypropylen) oder Kunststoffbeuteln (Polypropylen, Polyolefin) gelagert werden und durch polyethylenverkleidete Infusionssets verabreicht werden. Verwendung von Filtervorrichtungen (wie z. B. IVEX-2), die ein kurzes Einlass- oder Auslass-Stück aus PVC haben, führten zu keiner signifikanten Freisetzung von DEHP.

**Entsorgung:** Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

#### Anleitungen für Schutzmaßnahmen beim Ansetzen von Paclitaxel Infusionslösungen

1. Arbeiten sind an einer Sicherheitswerkbank für Zytostatika durchzuführen und es sind Schutzhandschuhe ebenso wie ein Schutzkitzel 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 Leitlinien für die Handhabung von SONDERABFALL entsorgt werden.

4. Bei einer unbeabsichtigten Freisetzung ist den unten stehenden 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 abzusputzen. 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 auszusuchen.
6. Sollte Paclitaxel in die Augen gelangen, muss mit reichlich kaltem Wasser gespült und sofort ein Augenarzt aufgesucht werden.

#### 7. INHABER DER ZULASSUNG

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526 KV Utrecht  
Niederlande

#### 8. ZULASSUNGSNUMMER

74624.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:  
15. Oktober 2012

Datum der letzten Verlängerung der  
Zulassung: 25. November 2015

#### 10. STAND DER INFORMATION

10/2023

#### 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig