

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bendatax 6 mg/ ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

1 Durchstechflasche mit 5 ml Konzentrat enthält 30 mg Paclitaxel

1 Durchstechflasche mit 16,7 ml Konzentrat enthält 100 mg Paclitaxel

1 Durchstechflasche mit 25 ml Konzentrat enthält 150 mg Paclitaxel

1 Durchstechflasche mit 50 ml Konzentrat enthält 300 mg Paclitaxel

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Dieses Arzneimittel enthält 385 mg Alkohol (Ethanol) pro ml entsprechend 38,5 % w/v, und Macrogolglycerolricinoleat 35 (Ph. Eur.) 527 mg pro ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Klare, farblose bis hellgelbe, leicht viskose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ovarialkarzinom

Zur First-line Chemotherapie des Ovarialkarzinoms ist Paclitaxel angezeigt zur 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 angezeigt zur Behandlung des metastasierenden Ovarialkarzinoms nach Versagen einer platinhaltigen Standardtherapie.

Mammakarzinom

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

Paclitaxel ist angezeigt zur First-line Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Mammakarzinom 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- epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor 2) (3+ mittels immunhistochemischer Untersuchung) und für die eine Therapie mit Anthrazyklin nicht geeignet ist (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

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

AIDS assoziiertes Kaposi Sarkom

Paclitaxel 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

Dosierung

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

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

Wirkstoff	Dosis	Anwendung vor Paclitaxel
Dexamethason	20 mg oral* oder i.v.	Bei oraler Anwendung: ca. 12 und 6 Stunden oder bei i.v.-Anwendung: 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, z. B. Chlorpheniramin

Bendatax 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss vor der Anwendung verdünnt (siehe Abschnitt 6.6) und darf nur intravenös gegeben werden.

Bendatax Infusionslösung sollte über einen In-Line-Filter mit einer mikroporösen Membran, deren Porengröße maximal 0,22 µm betragen sollte, verabreicht werden (siehe Abschnitt 6.6).

First-line Chemotherapie des Ovarialkarzinoms

Obwohl derzeit andere Dosierungsschemata untersucht werden, wird eine Kombinationsbehandlung mit Paclitaxel und Cisplatin empfohlen. Abhängig von der Infusionsdauer werden für Paclitaxel zwei Dosierungsschemata empfohlen:

Paclitaxel 175 mg/m² als eine dreistündige 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 Dosierung von Paclitaxel ist 175 mg/m², verabreicht als dreistündige intravenöse Infusion in dreiwöchigem Abstand.

Adjuvante Chemotherapie des Mammakarzinoms

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

First-Line Chemotherapie des Mammakarzinoms

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

Bei der Kombination mit Trastuzumab beträgt die empfohlene Paclitaxel-Dosis 175 mg/m², verabreicht als dreistündige intravenöse Infusion in dreiwöchigem Abstand (siehe Abschnitt 5.1). Die Infusion von Paclitaxel 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-Dosis beträgt 175 mg/m², verabreicht als dreistündige intravenöse Infusion in dreiwöchigem Abstand.

Behandlung des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC)

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

Behandlung von AIDS assoziierten Kaposi-Sarkoms (KS)

Die empfohlene Paclitaxel-Dosis beträgt 100 mg/m², verabreicht als eine dreistündige intravenöse Infusion in zweiwöchigem Abstand.

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

Behandlungszyklen mit Paclitaxel dürfen solange 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 Blutplättchenzahl $\geq 100.000/\text{mm}^3$ ($\geq 75.000/\text{mm}^3$ 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-Therapie sollte für die folgenden Behandlungszyklen eine Dosisreduktion um 20 % (25 % für AIDS-KS-Patienten) erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

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 behandelt werden.

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.

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 Macrogolglycerolricinoleat (polyoxyethyliertes Rizinusöl) (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Paclitaxel 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 mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H₂-Rezeptorantagonisten vorbehandelt sein (siehe Abschnitt 4.2).

Paclitaxel 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 $< 1\%$ der Patienten auf, die nach entsprechender Prämedikation mit Paclitaxel behandelt wurden. Die Reaktionen sind wahrscheinlich durch Histamin vermittelt. Im Fall einer schweren Überempfindlichkeitsreaktionen ist die Paclitaxel-Infusion sofort zu beenden und eine symptomatische Behandlung einzuleiten. Der Patient darf nicht erneut mit Paclitaxel behandelt werden.

Knochenmarksuppression (insbesondere Neutropenie) ist die dosislimitierende Nebenwirkung. Das Blutbild sollte häufig kontrolliert werden. Patienten dürfen solange 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 benötigten 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 Mammakarzinoms 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 drei 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 irreversiblen Schäden, abwägen. Wird die Behandlung fortgesetzt, sollte die Herzfunktion häufiger kontrolliert werden (z. B. alle 1 - 2 Behandlungszyklen). Einzelheiten entnehmen Sie bitte der Fachinformationen für Trastuzumab (Herceptin®) oder 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 *interstitiellen Pneumonitis* beitragen.

Bei **Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion** kann ein erhöhtes Toxizitätsrisiko bestehen, insbesondere für Myelosuppression von Grad 2 - 4. Es gibt keine Hinweise, dass die Toxizität von Paclitaxel erhöht wird, wenn das Arzneimittel Patienten mit leichter Beeinträchtigung der Leberfunktion in Form einer dreistündigen 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 Ausgangswertbeurteilung liegen keine Daten vor. Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung 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 Differenzialdiagnose von Fällen schwerer oder persistierender Diarrhöe 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 Hormonrezeptorpositiven Malignitäten kontraindiziert.

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

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 385 mg Alkohol (Ethanol) pro ml entsprechend 38,5 % w/v. Die Menge in 50 ml dieses Arzneimittels entspricht 482 ml Bier oder 200 ml Wein.

Diese Menge ist für Alkoholkranke schädlich.

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

Eine Dosis von 50 ml dieses Arzneimittels, angewendet bei einem Erwachsenen mit einem Körpergewicht von 70 kg, würde einer Exposition von 275 mg Ethanol/kg Körpergewicht entsprechen, was zu einem Anstieg der Blutalkoholkonzentration von ungefähr 50 mg/100 ml führen kann.

Da dieses Arzneimittel für gewöhnlich langsam über 3 Stunden gegeben wird, können die Wirkungen von Ethanol weniger stark ausgeprägt sein.

Das Arzneimittel enthält zudem Macrogolglycerolricinoleat 35 (Ph. Eur.) (polyoxyethyliertes Rizinusöl), das schwere allergische Reaktionen hervorrufen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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 seiner 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 Alkoholmenge in diesem Arzneimittel kann die Wirkung anderer Arzneimittel verändern.

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 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 mit Paclitaxel 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 Fähigkeiten zum Bedienen von Maschinen oder die Verkehrstüchtigkeit beeinträchtigen kann.

Allerdings ist zu beachten, dass Paclitaxel Alkohol enthält (siehe 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 präsentiert.

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 der Paclitaxel-Therapie.

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

Eine **Thrombozytopenie** wurde bei 11 % der Patienten berichtet. 3 % der Patienten hatten mindestens einmal während der Studie einen Thrombozytennadir < 50.000/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 ist abhängig vom Hämoglobin-Ausgangswert.

Neurotoxizität, hauptsächlich **periphere Neuropathie**, schien häufiger und in schwererer Form aufzutreten bei 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 Behandlungskurses auftreten und sich mit der Häufigkeit der Paclitaxel-Anwendung verstärken. Periphere Neuropathie war bei einigen Patienten die Ursache für ein Absetzen von Paclitaxel. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass periphere Neuropathien über 6 Monate nach dem Absetzen von Paclitaxel hinaus fortbestehen können. Empfindungsstörungen besserten sich bzw. verschwanden im Allgemeinen innerhalb einiger Monate nach Absetzen von Paclitaxel. Eine bereits vorbeste-

hende Neuropathie, als Folge früherer Therapien, stellt keine Kontraindikation für Paclitaxel dar.

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

Reaktionen an der Injektionsstelle während der intravenösen Anwendung können zu lokalisiertem 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 im Zusammenhang mit einer Paclitaxel-Monotherapie - angewendet als Infusion über 3 Stunden, in metastasiertem Stadium (812 Patienten in klinischen Studien) - 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.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	<i>Sehr häufig:</i> Infektionen (hauptsächlich der Harnwege und der oberen Atemwege), mit Mitteilungen über letale Fälle <i>Gelegentlich:</i> septischer Schock <i>Selten*:</i> Sepsis, Peritonitis, Pneumonie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	<i>Sehr häufig:</i> Myelosuppression, Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Blutungen <i>Selten*:</i> Febrile Neutropenie <i>Sehr selten*:</i> akute myeloische Leukämie, myelodysplastisches Syndrom <i>Nicht bekannt:</i> disseminierte intravasale Koagulation

Erkrankungen des Immunsystems	<i>Sehr häufig:</i> leichte Überempfindlichkeitsreaktionen (zumeist Flush und Hautausschlag) <i>Gelegentlich:</i> erhebliche und behandlungsbedürftige Überempfindlichkeitsreaktion (wie Hypotonie, Angioödem, Atemnot, generalisierte Urtikaria, Schüttelfrost, Rückenschmerzen, Brustschmerzen, Tachykardie, Unterleibsschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten, Diaphoresis und Hypertonie) <i>Selten*:</i> anaphylaktische Reaktionen <i>Sehr selten*:</i> anaphylaktischer Schock
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	<i>Sehr selten*:</i> Anorexie <i>Nicht bekannt*:</i> Tumor-Lyse-Syndrom
Psychiatrische Erkrankungen	<i>Sehr selten*:</i> Verwirrheitszustände
Erkrankungen des Nervensystems	<i>Sehr häufig:</i> Neurotoxizität (hauptsächlich periphere Neuropathie**) <i>Selten*:</i> motorische Neuropathie (mit resultierender geringfügiger distaler Schwäche) <i>Sehr selten*:</i> Grand-mal-Anfälle, autonome Neuropathie (in paralytischem Ileus und orthostatischer Hypotonie resultierend), Enzephalopathie, Konvulsionen, Schwindel, Ataxie, Kopfschmerz
Augenerkrankungen	<i>Sehr selten*:</i> Störungen am Sehnerv und/oder Sehstörungen (Flimmerskotomata), vor allem bei Patienten, die höhere als die empfohlenen Dosierungen erhielten <i>Nicht bekannt*:</i> Makulaödem, Photopsie, Glaskörpertrübung
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	<i>Sehr selten*:</i> Verlust des Hörvermögens, Ototoxizität, Tinnitus, Vertigo
Herzerkrankungen	<i>Häufig:</i> Bradykardie <i>Gelegentlich:</i> Myokardinfarkt, AV-Block und Synkope, Kardiomyopathie, asymptomatische ventrikuläre Tachykardie, Tachykardie mit Bigeminie <i>Selten:</i> Herzversagen <i>Sehr selten*:</i> Vorhofflimmern, supraventrikuläre Tachykardie
Gefäßerkrankungen	<i>Sehr häufig:</i> Hypotonie <i>Gelegentlich:</i> Thrombose, Hypertonie, Thrombophlebitis <i>Sehr selten*:</i> Schock <i>Nicht bekannt*:</i> Phlebitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums	<i>Selten*:</i> Ateminsuffizienz, Lungenembolie, Lungenfibrose, interstitielle Pneumonie, Dyspnoe, Pleuraerguss <i>Sehr selten*:</i> Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<i>Sehr häufig:</i> Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, Mukositis <i>Selten*:</i> Obstruktion im Dickdarmbereich, Dickdarm-Perforation, ischämische Kolitis, Pankreatitis <i>Sehr selten*:</i> Mesenteriale Thrombose, pseudomembranöse Kolitis, neutropene Kolitis, Aszites, Ösophagitis, Obstipation
Leber- und Gallenerkrankungen	<i>Sehr selten*:</i> hepatische Nekrose, hepatische Enzephalopathie (beide mit Fällen mit letalem Ausgang)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<i>Sehr häufig:</i> Alopezie <i>Häufig:</i> vorübergehende und leichte Veränderungen an Nägeln und Haut <i>Selten*:</i> Pruritus, Hautausschlag, Erythem <i>Sehr selten*:</i> Stevens-Johnson-Syndrom, epidermale Nekro-

	lyse, Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, Urtikaria, Onycholyse (unter der Behandlung sollten Patienten Hände und Füße vor Sonnenlicht schützen) <i>Nicht bekannt*</i> : Sklerodermie, Palmar-plantares Erythrodys-ästhesiesyndrom
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	<i>Sehr häufig</i> : Arthralgie, Myalgie <i>Nicht bekannt*</i> : Systemischer Lupus erythematodes
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<i>Häufig</i> : Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich lokalisiertem Ödem, Schmerzen, Erythem, Induration, gelegentlich kann Extravasation zu einer Cellulitis, Hautfibrose und Hautnekrose führen) <i>Selten*</i> : Pyrexie, Dehydratation, Asthenie, Ödeme, allgemeines Unwohlsein
Untersuchungen	<i>Häufig</i> : starke Erhöhung der AST (SGOT), starke Erhöhung der alkalischen Phosphatase <i>Gelegentlich</i> : starke Erhöhung des Bilirubins <i>Selten*</i> : Anstieg des Kreatinin-Spiegels im Blut

* Wie im Rahmen der Überwachung nach Zulassung berichtet.

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

Mammakarzinom-Patientinnen, die Paclitaxel zur adjuvanten Chemotherapie im Anschluss an die AC-Therapie erhielten, zeigten häufiger neurosensorische Toxizität, Überempfindlichkeitsreaktionen, Arthralgie/Myalgie, Anämie, Infektionen, Fieber, Übelkeit/Erbrechen und Durchfall als Patientinnen, die nur 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: mehr als 1.050 Patientinnen);
- auf zwei Phase III-Studien zur First-line Therapie des metastasierenden Mammakarzinoms: in der einen wurde die Kombination mit Doxorubicin (Paclitaxel + Doxorubicin: 267 Patienten), in der anderen die Kombination mit Trastuzumab (eine geplante Subgruppenanalyse Paclitaxel + Trastuzumab: 188 Patientinnen) untersucht 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 metastasierenden Mammakarzinoms traten Neutropenie, Anämie, periphere Neuropathie, Arthralgie/Myalgie, Asthenie, Fieber und Diarrhöe 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 dreistündige 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-Monotherapie zurückzuführen sein. Schwere Nebenwirkungen wurden für Paclitaxel/Trastuzumab und Paclitaxel-Monotherapie ähnlich häufig berichtet.

Bei Anwendung von Doxorubicin in Kombination mit Paclitaxel bei metastasierendem Mammakarzinom wurde eine **Anomalie der Herzkontraktion** (≥ 20 % Verringerung der linksventrikulären Ejektionsfraktion) 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 länger als 7 Tage und bei 8 % der Patienten 30 - 35 Tage an. Bei allen nachbeobachteten Patienten klang die Neutropenie innerhalb von 35 Tagen ab. Die Inzidenz einer mindestens 7 Tage dauernden Grad-4-Neutropenie betrug 22 %.

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

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

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

Leber- und Gallenerkrankungen

Unter den Patienten (mehr als 50 % 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-35 (Ph. Eur.) 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 Falle einer Überdosierung muss der Patient engmaschig überwacht werden. Die Behandlung soll sich gegen die primär erwarteten Toxizitäten richten. Die primär erwarteten Komplikationen bei einer Überdosierung sind Knochenmarkdepression, 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

Wirkmechanismus

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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 Intergroup-Studie (BMS CA 139-209) 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 CA 139-022) evaluierte ein Maximum von 6 Behandlungszyklen entweder mit Paclitaxel (135 mg/m² über 24 Stunden) gefolgt von Cisplatin (75 mg/m²) oder mit 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 die 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 im Anschluss an 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 % CI: 0,59 - 0,86). In der Untergruppe der Patientinnen mit hormonrezeptorpositiven Tumoren betrug die Reduktion des Rezidivrisikos 9 % (95 % CI: 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 3060 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 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 % CI: 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 % CI:

0,6 - 0,92); in der Untergruppe der Patientinnen mit hormonrezeptornegativen Tumoren betrug die Reduktion des Rezidivrisikos 10 % (95 % CI: 0,7 - 1,11).

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

- In der ersten Studie (BMS CA139-278) wurde die Kombination von Doxorubicin-Bolus (50 mg/m^2) gefolgt von Paclitaxel nach 24 Stunden (220 mg/m^2 als 3-stündige Infusion) (AT-Schema) mit dem FAC-Standardregime (5-FU 500 mg/m^2 , Doxorubicin 50 mg/m^2 , Cyclophosphamid 500 mg/m^2) 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 (23,0 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 wurde die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Kombination aus Paclitaxel und Herceptin® in einer geplanten Subgruppenanalyse (Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom, die adjuvant 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 Loading-Dose und anschließend 2 mg/kg wöchentlich) und Paclitaxel (175 mg/m^2) als 3-stündige Infusion alle 3 Wochen wurde mit der Monotherapie mit Paclitaxel (175 mg/m^2) als 3-stündige Infusion alle 3 Wochen bei 188 Patientinnen mit metastasierendem 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. 3,0 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/m^2 gefolgt von Cisplatin 80 mg/m^2 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/m^2 , in der anderen mit Teniposid 100 mg/m^2 gefolgt von Cisplatin 80 mg/m^2 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 Überlebenszeit 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-assozierten 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 von 107 Patienten wurde eine Resistenz gegenüber liposomalen Anthrazyklinen festgestellt. Diese Untergruppe galt als die Kerngruppe bezüglich der Wirksamkeit der Therapie. Insgesamt lag die Erfolgsquote (vollständiges/partielles Ansprechen) bei den Patienten mit Resistenzen gegenüber liposomalen Anthrazyklinen (vollständiges oder teilweise Ansprechen) nach 15 Behandlungszyklen bei 57 % (CI 44 - 70 %). In mehr als der Hälfte der Fälle wurde ein Erfolg nach den ersten drei Behandlungszyklen 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 %, CI 257 - NE). Die mediane Überlebenszeit konnte nicht berechnet werden, jedoch lag die untere 95 %-Grenze in der Kerngruppe bei 617 Tagen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

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

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

Das *Steady-State*-Verteilungsvolumen betrug im Mittel 198 bis 688 l/m² und weist auf eine umfangreiche extravaskuläre Verteilung und/oder Gewebebindung hin.

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

Biotransformation und Elimination

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 3,0 bis 52,7 Stunden und die mittleren, nicht Kompartiment-bezogenen Werte für die Gesamtkörper-Clearance lagen zwischen 11,6 bis 24,0 l/Std./m²; die Gesamtkörper-Clearance schien mit höheren Plasmakonzentrationen von Paclitaxel abzunehmen.

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 und 12,6 % der Dosis und weisen auf eine umfangreiche nicht-renale Elimination hin. Hepatische Metabolisierung und biliäre Exkretion könnte 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 hydro-

xylierten 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.

Linearität/Nicht-Linearität

Bei 3-stündigen Infusionen führen höhere Dosen zu einer nicht-linearen Pharmakokinetik. Bei einer Erhöhung der Dosis um 30 % von 135 mg/m² auf 175 mg/m² stiegen die Werte für C_{max} und AUC_{0-x} um 75 % bzw. 81 %.

Pharmakokinetik bei Patienten mit Kaposi-Sarkom

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 bis 2.860 ng/ml) und die mittlere AUC 5.619 ng•h/ml (Range: 2.609 bis 9.428 ng•h/ml). Die Clearance lag bei 20,6 l/h/m² (Range: 11 bis 38 l/h/m²) und das Verteilungsvolumen bei 291 l/m² (Range: 121 bis 638 l/m²). Die terminale Eliminationshalbwertszeit lag im Mittel bei 23,7 Stunden (Range: 12 bis 33 Stunden).

In klinischen Studien, in denen Paclitaxel in Kombination mit Doxorubicin gegeben wurden, 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 karzinogenen Potenzial von Paclitaxel liegen nicht vor. Ausgehend von der veröffentlichten Literatur ist Paclitaxel jedoch aufgrund seines pharmakodynamischen Wirkmechanismus eine potenziell karzinogene und genotoxische 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 verminderte 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 verwiesen intrauterine Mortalität, verstärkte Absorption und vermehrtes Absterben der Feten auf Embryo- und Fetotoxizität. Bei Dosierungen unter einer maternalen Toxizität wurden beim Kaninchen teratogene Effekte festgestellt. Bei lactierenden 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

Zitronensäure (zur pH-Wert-Einstellung)
Macrogolglycerolricinoleat 35 (Ph. Eur.)
Ethanol

6.2 Inkompatibilitäten

Polyoxyethyliertes Rhizinusöl (Macrogolglycerolricinoleat) 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 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

Durchstechflasche vor dem Öffnen
3 Jahre.

Nach Anbruch, vor der Verdünnung

Entsprechend der chemisch-physikalischen Stabilität des Konzentrats kann das Arzneimittel nach dem erstmaligen Öffnen bis maximal 28 Tage bei 25 °C aufbewahrt werden. Für andere Aufbewahrungszeiten und -bedingungen ist der Anwender verantwortlich.

Nach der Verdünnung

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Infusionslösung wurde bei 5 °C und bei 25 °C für einen Zeitraum von 7 Tagen bei Verdünnung mit 5 %iger Glucoselösung und 5 %iger Glucose in Ringer Lösung zur Injektion nachgewiesen, sowie über 14 Tage bei Verdünnung mit 0,9 %iger Natriumchloridlösung zur Injektion.

Unter mikrobiologischen Gesichtspunkten sollte die gebrauchsfertige Lösung sofort verwendet werden. Wenn sie nicht sofort verwendet wird, liegt die Verantwortung für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung beim Anwender. Diese sollten normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 - 8 °C liegen, wenn die Verdünnung unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden hat.

Nach der Verdünnung ist die Lösung nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Einfrieren wirkt sich nicht auf die Zubereitung aus. Kühlung kann zur Ausfällung führen, welche sich jedoch bei Raumtemperatur durch leichtes oder bereits ohne Schütteln wieder auflöst. Bleibt die Lösung trübe oder bildet sich ein nicht löslicher Niederschlag, sollte die Durchstechflasche verworfen werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch und nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Glas-Durchstechflasche (Type I Ph. Eur.) mit Bromobutyl-Gummistopfen und Metallkappe (Aluminium) mit Polypropylenscheibe.

Packungsgrößen

- 1 Durchstechflasche mit 5 ml (30 mg Paclitaxel)
- 1 Durchstechflasche mit 16,7 ml (100 mg Paclitaxel)
- 1 Durchstechflasche mit 25 ml (150 mg Paclitaxel)
- 1 Durchstechflasche mit 50 ml (300 mg Paclitaxel)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Handhabung

Wie bei allen zytotoxischen Substanzen ist bei der Handhabung von Bendatax Vorsicht geboten. Die Verdünnung sollte unter aseptischen Bedingungen durch geschultes Personal und in einem dafür vorgesehenen Bereich erfolgen. Es sind entsprechende Vorsichtsmaßnahmen zu treffen, um einen Kontakt mit der Haut und den Schleimhäuten zu vermeiden. Bei Hautkontakt wurde Kribbeln, Brennen und Rötung beobachtet. Bei Inhalation wurde über Atemnot, Schmerzen in der Brust, Gefühl von Brennen im Rachen und Übelkeit berichtet.

Vorsichtsmaßnahmen bei Herstellung/Verdünnung von Bendatax Infusionslösung

1. Um die Patienten in möglichst geringem Ausmaß dem Weichmacher DEHP auszusetzen, das sich aus PVC-haltigen Infusionsbeuteln, Infusionssets oder anderen medizinischen Instrumenten herauslösen kann, sollten verdünnte Paclitaxel-Lösungen in Flaschen, die nicht aus PVC sind (Glas, Polypropylen) oder in Plastikbeuteln (Polypropylen, Polyolefin) aufbewahrt werden 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, führten zu keiner bedeuteten Herauslösung von DEHP (siehe Abschnitt 6.2).
2. 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.
3. Dieses Arzneimittel darf von schwangeren oder gebärfähigen Frauen nicht gehandhabt werden.
4. Geöffnete Behältnisse wie Durchstech und Infusionsflaschen und -beutel sowie verwendete Kanülen, Spritzen, Katheter, Infusionsschläuche und Zytostatikareste sind als gefährliche Abfälle einzustufen und müssen in Übereinstimmung mit den nationalen Richtlinien für die Handhabung von SONDERABFALL entsorgt werden.
5. 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.
6. 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.
7. Sollte Paclitaxel in die Augen gelangen, muss mit reichlich kaltem Wasser gespült und sofort ein Augenarzt aufgesucht werden.

Herstellung der Infusionslösung

Sogenannte „geschlossene Systeme“, z. B. ein Chemo-Pin oder ähnliche Instrumente sollen zur Entnahme der Dosis aus der Durchstechflasche nicht verwendet werden, da sie durch Eindrücken des Gummistopfens in die Durchstechflasche oder durch Beschädigung des Stopfens einen Sterilitätsverlust verursachen können.

Herstellung, Lagerung und Anwendung müssen mit nicht PVC-haltigen Materialien durchgeführt werden (siehe Abschnitt 6.2).

Vor der Infusion muss Bendatax unter aseptischen Bedingungen verdünnt werden. Die folgenden Infusionslösungen können zur Verdünnung verwendet werden:

- Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Infusionslösung und/oder
- Cellulose 50 mg/ml (5 %) Infusionslösung oder
- Dextrose 50 mg/ml (5 %) Ringer-Lösung.

Paclitaxel kann bis zu einem finalen Konzentrat von 0,3 - 1,2 mg/ml verdünnt werden.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die zubereitete 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. Die Aufbewahrungsdauer sollte normalerweise nicht mehr als 24 Stunden bei 2 - 8 °C betragen, es sei denn, die Herstellung/Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.

Nach der Verdünnung ist die Lösung nur zum einmaligen Gebrauch anzuwenden.

Nach der Zubereitung kann die Lösung eine Trübung aufweisen, die auf die Trägerlösung zurückzuführen ist und sind nicht durch Filtration entfernen lässt. Paclitaxel sollte über einen In-line-Filter mit einer mikroporösen Membran, dessen Porengröße maximal 0,22 µm beträgt, verabreicht werden. Unter Versuchsbedingungen mit Abgabe der Lösung über einen IV-Schlauch mit In-line-Filter kam es nicht zu einem bedeutenden Wirkverlust.

Die Infusionslösung sollte vor der Infusion visuell auf Änderungen und Verfärbungen überprüft 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 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 Erscheinungsbild der Lösung regelmäßig kontrolliert und die Infusion beendet werden, wenn es zu Ausfällungen kommt.

Entsorgung

Alle Materialien, die zur Verdünnung oder Anwendung verwendet wurden oder die auf andere Weise mit Paclitaxel in Kontakt gekommen sind, müssen gemäß den üblichen Standards für zytostatische Wirkstoffe entsprechend entsorgt werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel, Lösung oder Abfallmaterialien müssen gemäß den nationalen Richtlinien entsorgt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bendalis GmbH
Keltenring 17
82041 Oberhaching

8. ZULASSUNGSNUMMER

69664.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 30. April 2010
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 08. Dezember 2014

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig