

metabolisiert. Es gibt Hinweise, daß auch beim Menschen primär ein hepatischer Metabolismus erfolgt. Die Auswirkung einer Nieren- bzw. Leberinsuffizienz auf die Ausscheidung von Paclitaxel ist nicht untersucht worden.

Anwendungsgebiete

TAXOL ist indiziert zur Behandlung des metastasierenden Ovarial- und Mamma-Karzinoms, nach Versagen der Standardtherapie.

Art der Anwendung

Die Anwendung hat streng intravenös zu erfolgen, da es bei paravenöser und intraarterieller Applikation zu lokalen Gewebsreizungen und Gefäßwandschäden kommen kann.

Beim Umgang mit TAXOL sollten, wie bei allen zytotoxisch wirksamen Medikamenten entsprechende Vorsichtsmaßnahmen beachtet werden. Die Verwendung von Schutzhandschuhen wird empfohlen, Vorsichtsmaßnahmen sollten getroffen werden, um einen Kontakt mit Haut und Schleimhaut zu verhindern. Falls TAXOL-Lösung mit der Haut in Kontakt kommt, muß die Haut sofort und sorgfältig mit Seife und Wasser gesäubert werden, bei Schleimhautkontakt muß eine sorgfältige Spülung mit Wasser erfolgen.

Herstellung der Infusionslösung:

TAXOL-Konzentrat zur Infusionsbereitung muß für die Anwendung verdünnt werden.

Die Ampulle ist nur zur einmaligen Entnahme vorgesehen.

TAXOL-Konzentrat sollte bis zu einer Endkonzentration von 0,3 bis 1,2 mg Paclitaxel/ml mit einem der nachfolgend aufgeführten Lösungsmittel verdünnt werden:

0,9%ige NaCl-Lösung für Infusionszwecke

5 %ige Glukoselösung für Infusionszwecke

0,9%ige NaCl-Lösung für Infusionszwecke und 5 % ige Glukoselösung für Infusionszwecke

5 % Glukose in Ringerlösung für Infusionszwecke

Die so zubereitete Infusionslösung ist chemisch und physikalisch bis zu 27 Stunden (einschließlich Herstellung und Verabreichung) bei Zimmertemperatur (ca. 25° C) und Tageslicht haltbar. Bei allen Manipulationen ist auf die Gefahr einer mikrobiellen Kontamination zu achten.

Anwendungshinweise

Ungeöffnete Ampullen sind bei Lagerung in der Originalpackung zwischen 15° und 30°C bis zum angegebenen Ablaufdatum stabil. Bei Einfrieren kann es zu Ausfällungen kommen, die sich mit oder ohne Schütteln unter Erreichen der Raumtemperatur wieder auflösen. Die Ampulle ist zu verwerfen, falls die Lösung trüb bleibt oder sich die Ausfällungen nicht lösen. Einfrieren beeinträchtigt die Haltbarkeit nicht.

Bei der Zubereitung kann die Lösung Schlieren bilden, welche auf das Lösungsmittel im Infusionskonzentrat zurückzuführen sind. Die Schlieren verschwinden beim Schütteln. Je nach Konzentrationsverhältnissen kann die Lösung auch nach dem Filtrieren schwach opaleszierend sein. Dies hat keinen Einfluß auf Wirksamkeit und Verträglichkeit. TAXOL-Infusionslösung sollte über ein Filter (In-Line-Filter, z.B. Ivox-2) mit einer Membran (Porenweite max. 0,22 µ) infundiert werden. Während der Verabreichung über ein Infusionssystem mit einem In-Line-Filter wurde unter Laborbedingungen kein relevanter Wirkstoffverlust festgestellt.

Inkompatibilitäten:

Der Hilfsstoff Poly (oxyethylen)-35-Rizinusöl (Cremophor EL) in TAXOL-Konzentrat kann zur Freisetzung von Phthalat aus Polyvinylchlorid (PVC)-Behältnissen führen. Die freigesetzte Menge ist zeit- und konzentrationsabhängig. Daher sollte die Verdünnung, Aufbewahrung und Verabreichung von TAXOL-Lösungen nicht in Polyvinylchlorid-Behältnissen erfolgen, die den Weichmacher Di-(2-ethoxyhexyl)phthalat (DEHP) enthalten. Um Patienten in möglichst geringen Ausmaß dem Weichmacher DEHP auszusetzen, der aus PVC-Infusionsbeuteln oder -sets herausgelöst werden kann, sollte auch verdünnte TAXOL-Lösung in nicht PVC-hältigen Flaschen (Glas, Polypropylen) oder Plastikbehältnissen (Polypropylen, Polyolefin) aufbewahrt werden und mittels Infusionssets mit Polyethylenauskleidung verabreicht werden. Filter (z.B. Ivox-2), die einen kurzen Einlaß- bzw. Auslaß-Teil aus PVC haben, führten zu keiner deutlichen Freisetzung von DEHP.

Dosierung

TAXOL-Konzentrat darf nur unter Aufsicht eines Arztes angewendet werden, der in der Chemotherapie von Tumoren erfahren ist. Da schwere Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten können, muß eine entsprechende Ausrüstung für den Notfall vorhanden sein.

Die empfohlene Dosis für TAXOL beträgt 175 mg/m² Körperoberfläche, verabreicht als intravenöse Infusion. TAXOL sollte über 3 Stunden infundiert werden, mit einem dreiwöchigen Intervall zwischen den Therapiekursen.

In klinischen Studien wurde TAXOL auch über 24 Stunden infundiert, wobei im besonderen Knochenmarksdepression wesentlich häufiger auftrat als bei der 3 Stunden Infusion.

TAXOL sollte erst wieder verabreicht werden, wenn die Neutrophilen-Zahl wenigstens 1.500/mm³ und die Blutplättchen-Zahl wenigstens 100.000/mm³ beträgt. Falls Patienten eine schwere Neutropenie (Neutrophile < 500/mm³) bzw. eine schwere periphere Neuropathie entwickeln, sollte bei den nachfolgenden Behandlungskursen eine Dosisreduktion um 20% erfolgen.

Bei allen Patienten ist vor der TAXOL-Behandlung eine Prämedikation mit Corticosteroiden, Antihistaminika und H₂-Antagonisten durchzuführen, z.B. Dexamethason 20 mg oral ungefähr 12 und 6 Stunden vor der TAXOL-Verabreichung, Diphenhydramin 50 mg und Cimetidin 300 mg oder Ranitidin 50 mg intravenös 30-60 Minuten vor der TAXOL-Verabreichung (siehe "Besondere Warnhinweise"). TAXOL sollte über ein Mikropor-Filter, Porengröße 0,22µ (In-line-Filter) verabreicht werden (siehe Anwendungshinweise).

Dosierungsempfehlung für Patienten mit eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion wegen derzeit nicht vor.

Gegenanzeigen

TAXOL ist kontraindiziert bei Patienten mit anamnestisch bekannten schweren Unverträglichkeitsreaktionen gegenüber

TAXOL oder einem anderen Bestandteil der Zubereitung, insbesondere gegenüber Cremophor EL (Poly(oxyethylen)-35-Rizinusöl).

TAXOL sollte nicht angewendet werden bei Patienten mit einer Neutrophilenzahl $< 1.500/\text{mm}^3$ vor Therapiebeginn.

Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (siehe Besondere Warnhinweise etc.)

Schwangerschaft und Stillperiode:

TAXOL ist während der Schwangerschaft und Stillperiode kontraindiziert.

Nebenwirkungen

Die folgenden klinischen Sicherheitsdaten beziehen sich auf 812 Patienten in Phase I bis III Studien, die wegen Ovarial-, Mamma-, Bronchial-, Kopf- und Halstumoren, Melanom, Lymphom, etc. behandelt wurden. In dieser Auflistung sind alle Ereignisse, die während der Behandlung mit TAXOL, unabhängig vom Kausalzusammenhang aufgetreten sind, enthalten. Es wurden Dosierungen von $135 \text{ mg}/\text{m}^2$ bis $250 \text{ mg}/\text{m}^2$ über einen Zeitraum von 3 bis 24 Stunden verabreicht.

Häufigkeit und Schwere der Nebenwirkungen waren dosis-korreliert und abhängig vom Ausgangszustand des Patienten.

Keine der beobachteten Nebenwirkungen war eindeutig vom Alter abhängig.

Blutbildendes System:

Bei der 3-stündigen Infusion waren Häufigkeit und Dauer (siehe auch Dosierung) der Knochenmarksdepression im Vergleich zur 24-stündigen Infusion geringer. Die in dieser Rubrik (blutbildendes System) in Klammer gesetzten Prozentwerte entsprechen den Nebenwirkungsraten bei 3-stündiger Infusionsdauer.

Die häufigste signifikante Nebenwirkung von TAXOL war eine Knochenmarksdepression. Neutropenien mit Werten $< 2000/\text{mm}^3$ traten bei 90% der Patienten auf, schwere Neutropenie ($< 500 \text{ Zellen}/\text{mm}^3$) trat bei 52% (27% bei 3-stündiger Infusion) der Patienten auf, wobei kein Zusammenhang mit dem Auftreten von Fieber bestand. Lediglich 7% (1%) der Patienten zeigten schwere Neutropenie über 7 Tage oder länger.

30% (18%) der Patienten entwickelten Infektionszeichen. Über schwere Sepsis mit schwerer Neutropenie in Zusammenhang mit TAXOL wurde berichtet, jedoch zeigten sich bei einer Dosierung von $175 \text{ mg}/\text{m}^2$ über 3 Stunden keine schweren Infektionen oder Sepsis.

Thrombozytopenie trat bei 20% (6%) der Patienten auf. 7% (1%) hatten einen Nadir $< 50.000 \text{ Zellen}/\text{mm}^3$. Anämie wurde bei 78% (62%) der Patienten beobachtet, war jedoch lediglich in 16% (6%) der Fälle schwer (Hb $< 8 \text{ g}/\text{dl}$). Die Häufigkeit und Schwere war abhängig von den Hämoglobin-Ausgangswerten.

Überempfindlichkeitsreaktionen:

Bei 2% der Patienten trat eine signifikante Überempfindlichkeitsreaktion auf (definiert als behandlungsbedürftige Hypotonie, Angioödem, Atemnot, die mit einem Bronchodilatator behandelt werden mußte, oder generalisierte Urtikaria). 39% der Patienten (20% aller Behandlungszyklen) zeigten geringfügige Überempfindlichkeitsreaktionen. Diese waren vorwiegend Flush und Hautausschlag, die weder eine spezifische therapeutische Maßnahme noch das Absetzen der TAXOL-Behandlung erforderten.

Herz-Kreislauf:

Hypotonie bzw. Bradykardie wurden bei 21 bzw. 8% aller Patienten beobachtet und verliefen in allen Fällen asymptomatisch.

Bei 1% der Patienten traten ernste kardiovaskuläre Zwischenfälle auf, und zwar ventrikuläre Tachykardie, AV-Block, Synkopen, Hypotonie, die in einem Fall zum Tod führten.

Nervensystem:

Periphere Neuropathie, vorwiegend manifest als Parästhesie, zeigten 60% der Patienten, allerdings war sie nur bei 3% schwer. Eine periphere Neuropathie kann während des ersten Behandlungskurses auftreten und kann sich mit der Häufigkeit der TAXOL-Anwendung verschlechtern. Diese Erscheinung war bei 3 Fällen die Ursache für das Absetzen von TAXOL. Empfindungsstörungen besserten sich bzw. verschwanden innerhalb weniger Monate nach Absetzen von TAXOL. Eine bereits vorhandene Neuropathie, als Folge früherer Behandlungen, stellt keine Kontraindikation für TAXOL dar, allerdings kann TAXOL bereits vorhandene Symptome im Sinne eines kumulativ toxischen Effekts verstärken.

Arthralgie oder Myalgie wurde bei 60% der Patienten beobachtet, bei 8% war sie schwer.

Leber:

Signifikante Erhöhungen (> 5 fache der Normalwerte) von AST (SGOT) (19% der Patienten), alkalischer Phosphatase (22%) und von Bilirubin (7%) wurden beobachtet.

Magen-Darm-Trakt:

Gastrointestinale Nebenwirkungen waren im allgemeinen nur wenig oder geringfügig ausgeprägt. Brechreiz/Erbrechen, Durchfall bzw. Mukositis wurden bei 52%, 38% bzw. 19% der Patienten berichtet. Andere gastrointestinale Nebenwirkungen waren Anorexie (25%), Obstipation (18%) und Darmverschluss (4%).

Andere bemerkenswerte Nebenwirkungen waren peripheres Ödem (10%) und Reaktionen an der Injektionsstelle (13%).

Alopezie wurde bei fast allen Patienten beobachtet.

Wechselwirkungen

Medikamente, die gleichzeitig mit TAXOL verabreicht werden (z.B. Corticosteroide, Antihistaminika und H_2 -Antagonisten) scheinen keine nachteiligen Wechselwirkungen zu zeigen, allerdings liegen keine klinisch-pharmakologischen Daten dazu vor. In drei klinischen Studien wurde eine Reduktion der Clearance von TAXOL, verbunden mit der bekannten Hemmung von Cytochrom P450 in der Leber durch Cimetidin, beobachtet. Auf die Wirksamkeit von TAXOL scheint dieser Effekt keinen Einfluß zu haben.

Es liegen keine Untersuchungen über die möglichen Wechselwirkungen von TAXOL mit anderen gleichzeitig verabreichten Medikamenten vor.

Besondere Warnhinweise zur sicheren Anwendung

Die Patienten sind mit Corticosteroiden, Antihistaminika und H_2 -Antagonisten vorzubehandeln. Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, charakterisiert durch Dyspnoe und behandlungsbedürftige Hypotonie, Angioödem und generalisierte Urtikaria sind bei Patienten unter TAXOL mit entsprechender Vorbehandlung selten aufgetreten. Zu diesen Reaktionen kam es möglicherweise durch eine Histaminfreisetzung durch die Substanz selbst oder durch den Hilfsstoff Cremophor EL. Im Falle von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen muß die TAXOL-Infusion sofort abgebrochen und eine symptomatische Therapie eingeleitet werden. Eine Wiederaufnahme der Behandlung mit diesem Arzneimittel sollte bei diesen Patienten vermieden werden (siehe Nebenwirkungen).

Geringfügige Überempfindlichkeitsreaktionen, wie Flush, Hautreaktionen, Dyspnoe, Hypotonie oder Tachykardie erfordern keine Therapieunterbrechung.

Knochenmarksdepression (primär Neutropenie) ist dosislimitierend. Häufige Kontrollen des Blutbildes sollten während einer TAXOL-Behandlung stattfinden. Die Patienten sollten erst wieder behandelt werden, wenn sich die Neutrophilenzahl auf einen Wert über $1.500/\text{mm}^3$ und die Blutplättchen auf einen Wert über $100.000/\text{mm}^3$ erholt haben.

Selten wurde über schwere Herzüberleitungsstörungen berichtet. Wenn Patienten deutliche Überleitungsstörungen während der TAXOL-Behandlung entwickeln, sollte eine geeignete Behandlung eingeleitet werden und eine Kontrolle der

andere bemerkenswerte Nebenwirkungen waren peripheres Ödem (10%) und Reaktionen an der Injektionsstelle (13%). Alopecie wurde bei fast allen Patienten beobachtet.

Wechselwirkungen

Medikamente, die gleichzeitig mit TAXOL verabreicht werden (z.B. Corticosteroide, Antihistaminika und H₂-Antagonisten) scheinen keine nachteiligen Wechselwirkungen zu zeigen, allerdings liegen keine klinisch-pharmakologischen Daten dazu vor. In drei klinischen Studien wurde eine Reduktion der Clearance von TAXOL, verbunden mit der bekannten Hemmung von Cytochrom P450 in der Leber durch Cimetidin, beobachtet. Auf die Wirksamkeit von TAXOL scheint dieser Effekt keinen Einfluß zu haben.

Es liegen keine Untersuchungen über die möglichen Wechselwirkungen von TAXOL mit anderen gleichzeitig verabreichten Medikamenten vor.

Besondere Warnhinweise zur sicheren Anwendung

Die Patienten sind mit Corticosteroiden, Antihistaminika und H₂-Antagonisten vorzubehandeln. Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, charakterisiert durch Dyspnoe und behandlungsbedürftige Hypotonie, Angioödem und generalisierte Urtikaria sind bei Patienten unter TAXOL mit entsprechender Vorbehandlung selten aufgetreten. Zu diesen Reaktionen kam es möglicherweise durch eine Histaminfreisetzung durch die Substanz selbst oder durch den Hilfsstoff Cremophor EL. Im Falle von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen muß die TAXOL-Infusion sofort abgebrochen und eine symptomatische Therapie eingeleitet werden. Eine Wiederaufnahme der Behandlung mit diesem Arzneimittel sollte bei diesen Patienten vermieden werden (siehe Nebenwirkungen).

Geringfügige Überempfindlichkeitsreaktionen, wie Flush, Hautreaktionen, Dyspnoe, Hypotonie oder Tachykardie erfordern keine Therapieunterbrechung.

Knochenmarksdepression (primär Neutropenie) ist dosislimitierend. Häufige Kontrollen des Blutbildes sollten während einer TAXOL-Behandlung stattfinden. Die Patienten sollten erst wieder behandelt werden, wenn sich die Neutrophilenzahl auf einen Wert über 1.500/mm³ und die Blutplättchen auf einen Wert über 100.000/mm³ erholt haben.

Selten wurde über schwere Herzüberleitungsstörungen berichtet. Wenn Patienten deutliche Überleitungsstörungen während der TAXOL-Behandlung entwickeln, sollte eine geeignete Behandlung eingeleitet werden und eine Kontrolle der Herzfunktion ständig auch während der späteren Behandlungskurse mit TAXOL durchgeführt werden. Eine ständige Herzüberwachung ist normalerweise nicht erforderlich, ausgenommen bei Patienten mit schweren Herzüberleitungsstörungen. Hypotonie und Bradykardie wurden während der TAXOL-Behandlung beobachtet, erforderten aber keine Behandlung. Eine häufige Überwachung der vitalen Parameter, insbesondere während der ersten Stunde der TAXOL-Infusion wird empfohlen.

Obwohl es häufig zu einer peripheren Neuropathie kommt, ist die Entwicklung schwerwiegender Symptome ungewöhnlich. Eine Dosisreduktion um 20% wird in solchen Fällen für die folgenden Behandlungskurse mit TAXOL empfohlen. Eine dosislimitierende kumulative Neurotoxizität kann vor allem nach Vorbehandlung mit anderen neurotoxischen Substanzen auftreten.

TAXOL wird bei schwerer eingeschränkter Leberfunktion nicht empfohlen. Es gibt keinen Hinweis, daß die Toxizität von TAXOL bei Patienten mit abnormen Leberfunktionswerten erhöht ist, jedoch liegen keine Daten von Patienten mit schwerer Cholestase bei Therapiebeginn vor.

Das unverdünnte Konzentrat und verdünnte TAXOL-Lösungen sollten nicht mit PVC-Behältnissen bzw. medizinischen Geräten aus PVC in Kontakt kommen (siehe Anwendungshinweise).

Dieses Arzneimittel enthält pro mittlerer Einzeldosis ca. 18 g Alkohol. Besondere Vorsicht ist geboten bei Alkoholkranken, Patienten mit Leberschäden, Epilepsie und Hirnschäden.

Achtung: Dieses Arzneimittel kann die Reaktionsfähigkeit und Verkehrstüchtigkeit beeinträchtigen.

Diphenhydramin kann die Wirkung von Alkohol verstärken.

Überdosierung:

Für eine Überdosierung mit TAXOL ist kein Antidot bekannt. Als erste mögliche Anzeichen einer Überdosierung ist Knochenmarksdepression, periphere Neuropathie und Mukositis anzunehmen.

Packungsgrößen: 1 x 5 ml

Haltbarkeit: 18 Monate

Lagerungshinweise

Zwischen 15° und 30°C lagern. Vor Licht geschützt aufbewahren.

Einfrieren beeinträchtigt die Haltbarkeit nicht (siehe Anwendungshinweise).

Nach Vorschrift zubereitete Infusionslösungen sind bei Zimmertemperatur und Tageslicht bis 27 Stunden haltbar (siehe Anwendungshinweise).

Abgabe: NR, apothekenpflichtig.