

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Abraxane 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension.

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Paclitaxel als an Albumin gebundene Nanopartikel-Formulierung.

Jede Durchstechflasche enthält 250 mg Paclitaxel als an Albumin gebundene Nanopartikel-Formulierung.

Nach der Rekonstitution enthält jeder ml der Suspension 5 mg Paclitaxel als an Albumin gebundene Nanopartikel-Formulierung.

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jeder ml des Konzentrats enthält 0,183 mmol Natrium bzw. 4,2 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension.

Die rekonstituierte Suspension hat einen pH-Wert von 6-7,5 und eine Osmolalität von 300-360 mOsm/kg.

Die Farbe des Pulvers ist weiß bis gelb.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Abraxane-Monotherapie ist indiziert für die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen die Erstlinientherapie der metastasierten Erkrankung fehlgeschlagen ist und für die eine standardmäßige Anthracyclin-enthaltende Therapie nicht angezeigt ist (siehe Abschnitt 4.4).

Abraxane ist in Kombination mit Gemcitabin indiziert für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Anwendung von Abraxane sollte nur unter Aufsicht eines qualifizierten Onkologen in Einrichtungen, die auf Therapien mit Zytostatika spezialisiert sind, erfolgen. Es soll nicht als Ersatz für andere Paclitaxel-Formulierungen verwendet und auch nicht durch solche Formulierungen ersetzt werden.

#### Dosierung

##### Mammakarzinom

Die empfohlene Dosis für Abraxane beträgt 260 mg/m<sup>2</sup>, gegeben als intravenöse Infusion über 30 Minuten alle 3 Wochen.

### *Dosisanpassung während der Behandlung des Mammakarzinoms*

Bei Patienten mit schwerer Neutropenie (Neutrophilenzahl < 500 Zellen/mm<sup>3</sup> über einen Zeitraum von einer Woche oder länger) oder schwerer sensorischer Neuropathie während der Abraxane-Therapie sollte die Dosis in den nachfolgenden Zyklen auf 220 mg/m<sup>2</sup> reduziert werden. Bei Wiederauftreten einer schweren Neutropenie oder einer schweren sensorischen Neuropathie sollte die Dosis auf 180 mg/m<sup>2</sup> herabgesetzt werden. Abraxane sollte nicht angewendet werden, bis sich die Neutrophilenzahl auf > 1.500 Zellen/mm<sup>3</sup> erholt hat. Bei einer sensorischen Neuropathie Grad 3 ist die Behandlung zu unterbrechen bis eine Besserung auf Grad 1 oder 2 erreicht wird, und bei allen nachfolgenden Zyklen muss die Dosis reduziert werden.

### *Adenokarzinom des Pankreas*

Die in Kombination mit Gemcitabin empfohlene Dosis von Abraxane beträgt 125 mg/m<sup>2</sup>, verabreicht als intravenöse Infusion über 30 Minuten an den Tagen 1, 8 und 15 eines jeden 28-Tage-Zyklus. Die empfohlene Dosis des Kombinationspartners Gemcitabin beträgt 1.000 mg/m<sup>2</sup> als intravenöse Infusion über 30 Minuten unmittelbar im Anschluss an die Abraxane-Gabe an den Tagen 1, 8 und 15 eines jeden 28-Tage-Zyklus.

### *Dosisanpassungen während der Behandlung des Adenokarzinoms des Pankreas*

**Tabelle 1: Dosisstufenreduktionen bei Patienten mit Adenokarzinom des Pankreas**

Dosisstufe	Abraxane-Dosis (mg/m <sup>2</sup> )	Gemcitabin-Dosis (mg/m <sup>2</sup> )
Volle Dosis	125	1.000
1. Dosisstufenreduktion	100	800
2. Dosisstufenreduktion	75	600
Falls eine weitere Dosisreduktion erforderlich wird	Absetzen der Behandlung	Absetzen der Behandlung

**Tabelle 2: Dosismodifikationen bei Neutropenie und/oder Thrombozytopenie zu Beginn oder während eines Zyklus bei Patienten mit Adenokarzinom des Pankreas**

Zyklus-tag	ANZ (Zellen/mm <sup>3</sup> )		Thrombozytenzahl (Zellen/mm <sup>3</sup> )	Abraxane-Dosis	Gemcitabin-Dosis
<b>Tag 1</b>	< 1.500	ODER	< 100.000	Verabreichung der Dosen bis zur Erholung verschieben	
<b>Tag 8</b>	≥ 500 aber < 1.000	ODER	≥ 50.000 aber < 75.000	Dosen um 1 Dosisstufe reduzieren	
	< 500	ODER	< 50.000	Dosen nicht verabreichen	
<b>Tag 15: SOFERN die Dosen an Tag 8 ohne Modifikation verabreicht wurden:</b>					
<b>Tag 15</b>	≥ 500 aber < 1.000	ODER	≥ 50.000 aber < 75.000	Mit der Dosisstufe von Tag 8 behandeln, anschließend Leukozyten-Wachstumsfaktoren ODER Dosen gegenüber Dosen von Tag 8 um 1 Dosisstufe reduzieren	
	< 500	ODER	< 50.000	Dosen nicht verabreichen	
<b>Tag 15: SOFERN die Dosen an Tag 8 reduziert wurden:</b>					
<b>Tag 15</b>	≥ 1.000	UND	≥ 75.000	Wieder mit den Dosisstufen von Tag 1 behandeln, anschließend Leukozyten-Wachstumsfaktoren ODER	

				Mit denselben Dosen wie an Tag 8 behandeln
	$\geq 500$ aber $< 1.000$	ODER	$\geq 50.000$ aber $< 75.000$	Mit den Dosisstufen von Tag 8 behandeln, anschließend Leukozyten-Wachstumsfaktoren ODER Dosen gegenüber Dosen von Tag 8 um 1 Dosisstufe reduzieren
	$< 500$	ODER	$< 50.000$	Dosen nicht verabreichen
<b>Tag 15: SOFERN die Dosen an Tag 8 nicht verabreicht wurden:</b>				
<b>Tag 15</b>	$\geq 1.000$	UND	$\geq 75.000$	Wieder mit der Dosisstufe von Tag 1 behandeln, anschließend Leukozyten-Wachstumsfaktoren ODER Dosen gegenüber Dosen von Tag 1 um 1 Dosisstufe reduzieren
	$\geq 500$ aber $< 1.000$	ODER	$\geq 50.000$ aber $< 75.000$	Dosen um 1 Dosisstufe reduzieren, anschließend Leukozyten-Wachstumsfaktoren ODER Dosen gegenüber Dosen von Tag 1 um 2 Dosisstufen reduzieren
	$< 500$	ODER	$< 50.000$	Dosen nicht verabreichen

Abkürzungen: ANZ = Absolute Neutrophilenzahl (ANC=Absolute Neutrophil Count); Leukozyten (WBC=white blood cell)

**Tabelle 3: Dosismodifikationen wegen anderer unerwünschter Arzneimittelwirkungen bei Patienten mit Adenokarzinom des Pankreas**

Unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW)	Abraxane-Dosis	Gemcitabin-Dosis
<b>Febrile Neutropenie:</b> Grad 3 oder 4	Dosen so lange nicht verabreichen, bis sich das Fieber zurückgebildet hat und die ANZ wieder $\geq 1.500$ beträgt; Behandlung mit nächstniedrigerer Dosisstufe wiederaufnehmen <sup>a</sup>	
<b>Periphere Neuropathie:</b> Grad 3 oder 4	Dosis bis Besserung auf $\leq$ Grad 1 nicht verabreichen; Behandlung mit nächstniedrigerer Dosisstufe wiederaufnehmen <sup>a</sup>	Mit derselben Dosis behandeln
<b>Kutane Toxizität:</b> Grad 2 oder 3	Dosen auf nächstniedrigere Dosisstufe reduzieren <sup>a</sup> ; bei Persistieren der UAW Behandlung absetzen	
<b>Gastrointestinale Toxizität:</b> Mukositis oder Diarrhoe Grad 3	Dosen bis Besserung auf $\leq$ Grad 1 nicht verabreichen; Behandlung mit nächstniedrigerer Dosisstufe wiederaufnehmen <sup>a</sup>	

<sup>a</sup>Dosisstufenreduktionen siehe Tabelle 1

## Besondere Patientengruppen

### *Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion*

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Gesamtbilirubin  $> 1$  bis  $\leq 1,5$  x ULN und Aspartataminotransferase [AST]  $\leq 10$  x ULN) sind unabhängig vom Anwendungsgebiet keine Dosisanpassungen erforderlich. Die Patienten sind mit derselben Dosis zu behandeln wie Patienten mit normaler Leberfunktion.

Bei Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom und mäßig bis stark eingeschränkter Leberfunktion (Gesamtbilirubin  $> 1,5$  bis  $\leq 5$  x ULN und AST  $\leq 10$  x ULN) wird eine Dosisreduktion um 20 % empfohlen. Sofern der Patient die Behandlung über mindestens zwei Zyklen verträgt, kann die reduzierte Dosis auf die für Patienten mit normaler Leberfunktion vorgesehene Dosis gesteigert werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Bei Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas, die eine mäßig bis stark eingeschränkte Leberfunktion haben, liegen keine ausreichenden Daten für Dosierungsempfehlungen vor (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Bei Patienten mit einem Gesamtbilirubin  $> 5$  x ULN oder AST  $> 10$  x ULN liegen keine ausreichenden Daten für Dosierungsempfehlungen vor, unabhängig vom Anwendungsgebiet (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

### *Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (geschätzte Kreatinin-Clearance  $\geq 30$  bis  $< 90$  ml/min) ist keine Anpassung der Initialdosis von Abraxane erforderlich. Es gibt keine ausreichenden Daten zur Empfehlung von Dosisanpassungen von Abraxane bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz (geschätzte Kreatinin-Clearance  $< 30$  ml/min) (siehe Abschnitt 5.2).

### *Ältere Patienten*

Neben den für alle Patienten geltenden Dosisreduktionen gibt es für Patienten ab 65 Jahren keine zusätzlichen Dosisempfehlungen.

Von den 229 in der randomisierten Studie mit der Abraxane-Monotherapie wegen Mammakarzinom behandelten Patienten waren 13 % mindestens 65 Jahre alt und  $< 2$  % waren mindestens 75 Jahre alt. Bei den mindestens 65 Jahre alten Patienten, die Abraxane erhielten, traten Toxizitäten nicht deutlich häufiger auf. Eine nachfolgende Analyse von 981 Patienten, die eine Abraxane-Monotherapie zur Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms erhielten und von denen 15 %  $\geq 65$  Jahre und 2 %  $\geq 75$  Jahre alt waren, zeigte bei Patienten  $\geq 65$  Jahre jedoch eine höhere Inzidenz von Epistaxis, Diarrhoe, Dehydratation, Fatigue und peripheren Ödemen.

Von den 421 Patienten mit Adenokarzinom des Pankreas in der randomisierten Studie, die Abraxane in Kombination mit Gemcitabin erhielten, waren 41 % mindestens 65 Jahre und 10 % mindestens 75 Jahre alt. Bei den mindestens 75 Jahre alten Patienten, die Abraxane und Gemcitabin erhielten, kam es mit höherer Inzidenz zu schwerwiegenden Nebenwirkungen sowie Nebenwirkungen, welche zum Absetzen der Behandlung führten (siehe Abschnitt 4.4). Patienten ab einem Alter von 75 Jahren mit Adenokarzinom des Pankreas sollten sorgfältig untersucht werden, bevor eine Behandlung erwogen wird (siehe Abschnitt 4.4).

Ein pharmakokinetisches/pharmakodynamisches Modell unter Verwendung der Daten von 125 Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren zeigt, dass Patienten  $\geq 65$  Jahre möglicherweise anfälliger für die Entstehung einer Neutropenie während des ersten Behandlungszyklus sind.

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Abraxane bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 17 Jahren ist nicht erwiesen. Es gibt im Anwendungsgebiet des metastasierten Mammakarzinoms bzw.

des Adenokarzinoms des Pankreas keinen relevanten Nutzen von Abraxane bei Kindern und Jugendlichen.

#### Art der Anwendung

Verabreichen Sie die rekonstituierte Abraxane-Suspension intravenös mittels eines Infusionsbestecks mit integriertem 15-µm-Filter.

Hinweise zur Rekonstitution 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.

Stillen (siehe Abschnitt 4.6).

Patienten mit einem Ausgangswert der Neutrophilenzahl von  $< 1.500$  Zellen/mm<sup>3</sup>.

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

Abraxane ist eine Albumin-gebundene Nanopartikel-Formulierung von Paclitaxel, die wesentlich andere pharmakologische Merkmale als andere Formulierungen von Paclitaxel aufweisen dürfte (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2). Es soll deshalb nicht als Ersatz für andere Paclitaxel-Formulierungen verwendet und auch nicht durch solche Formulierungen ersetzt werden.

#### Überempfindlichkeit

In seltenen Fällen wurden schwere Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet, einschließlich sehr selten auftretender anaphylaktischer Reaktionen mit tödlichem Ausgang. Wenn eine Überempfindlichkeitsreaktion auftritt, muss das Arzneimittel sofort abgesetzt und eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden, und der Patient darf nicht erneut mit Paclitaxel behandelt werden.

#### Hämatologie

Knochenmarksuppression (insbesondere Neutropenie) tritt unter Abraxane-Therapie häufig auf. Neutropenie ist dosisabhängig und eine dosisbegrenzende Toxizität. Während der Abraxane-Therapie muss das Blutbild regelmäßig kontrolliert werden. Die Patienten sollten daher keine erneuten Abraxane-Behandlungszyklen erhalten, bis die Neutrophilenzahl wieder auf  $> 1.500$  Zellen/mm<sup>3</sup> angestiegen ist und die Thrombozytenzahl wieder auf  $> 100.000$  Zellen/mm<sup>3</sup> angestiegen ist (siehe Abschnitt 4.2).

#### Neuropathie

Sensorische Neuropathie tritt unter Abraxane-Therapie häufig auf, die Entwicklung schwerer Symptome ist weniger häufig. Das Auftreten einer sensorischen Neuropathie Grad 1 oder 2 erfordert normalerweise keine Dosisreduktion. Entwickelt sich unter einer Monotherapie mit Abraxane jedoch eine sensorische Neuropathie Grad 3, muss die Behandlung bis zur Besserung auf Grad 1 oder 2 eingestellt werden. Für die nachfolgenden Abraxane-Zyklen wird eine Reduzierung der Dosis empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Entwickelt sich bei kombinierter Anwendung von Abraxane und Gemcitabin eine periphere Neuropathie  $\geq$  Grad 3, ist Abraxane auszusetzen; die Behandlung mit Gemcitabin ist mit derselben Dosis fortzusetzen. Bei Besserung der peripheren Neuropathie auf Grad 0 oder 1 ist die Behandlung mit Abraxane in reduzierter Dosis wiederaufzunehmen (siehe Abschnitt 4.2).

#### Sepsis

Über Sepsis wurde bei Patienten mit oder ohne Neutropenie, die Abraxane in Kombination mit Gemcitabin erhielten, mit einer Rate von 5 % berichtet. Komplikationen infolge der Grunderkrankung Pankreaskarzinom, insbesondere Gallenobstruktion oder das Vorhandensein eines Gallenstents, wurden als erhebliche begünstigende Faktoren identifiziert. Wenn sich bei einem Patienten Fieber

entwickelt (unabhängig von der Neutrophilenzahl), sollte eine Behandlung mit Breitbandantibiotika begonnen werden. Bei febriler Neutropenie ist die Behandlung mit Abraxane und Gemcitabin auszusetzen, bis sich das Fieber zurückgebildet hat und die ANZ auf  $\geq 1.500$  Zellen/mm<sup>3</sup> angestiegen ist, anschließend ist die Behandlung mit reduzierten Dosisstufen wiederaufzunehmen (siehe Abschnitt 4.2).

#### Pneumonitis

Zu Pneumonitis kam es bei 1 % der Patienten unter der Abraxane-Monotherapie und bei 4 % der Patienten unter Abraxane in Kombination mit Gemcitabin. Alle Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis engmaschig zu überwachen. Nach Ausschluss einer infektiösen Ätiologie und Stellung der Diagnose Pneumonitis ist die Behandlung mit Abraxane und Gemcitabin dauerhaft abzusetzen und unverzüglich mit einer angemessenen Behandlung und unterstützenden Maßnahmen zu beginnen (siehe Abschnitt 4.2).

#### Leberfunktionsstörung

Da die Toxizität von Paclitaxel bei eingeschränkter Leberfunktion erhöht sein kann, ist bei der Verabreichung von Abraxane bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen Vorsicht geboten. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion kann ein erhöhtes Toxizitätsrisiko bestehen, insbesondere für Myelosuppression. Diese Patienten müssen, bezogen auf die Entwicklung einer schweren Myelosuppression, engmaschig überwacht werden.

Abraxane wird nicht empfohlen bei Patienten mit einem Gesamtbilirubin  $> 5$  x ULN oder AST  $> 10$  x ULN. Ferner wird Abraxane nicht empfohlen bei Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas, die eine mäßig bis stark eingeschränkte Leberfunktion (Gesamtbilirubin  $> 1,5$  x ULN und AST  $\leq 10$  x ULN) haben (siehe Abschnitt 5.2).

#### Kardiotoxizität

In seltenen Fällen wurden bei Patienten unter Abraxane Stauungsinsuffizienz und linksventrikuläre Dysfunktion beobachtet. Die Mehrheit der betroffenen Patienten hatte zuvor kardiotoxische Arzneimittel wie Anthrazykline eingenommen oder wies eine kardiale Grunderkrankung auf. Deshalb ist bei den mit Abraxane behandelten Patienten eine strenge ärztliche Überwachung auf kardiale Ereignisse notwendig.

#### Metastasen im ZNS

Bei Patienten mit Metastasen im zentralen Nervensystem (ZNS) wurde die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Abraxane nicht nachgewiesen. ZNS-Metastasen sind generell durch eine systemische Chemotherapie nicht gut zu kontrollieren.

#### Gastrointestinale Symptome

Falls bei den Patienten nach der Gabe von Abraxane Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe eintreten, können diese mit den üblichen Antiemetika und obstipierenden Mitteln behandelt werden.

#### Patienten ab 75 Jahre

Bei Patienten ab 75 Jahre wurde für die Kombinationsbehandlung mit Abraxane und Gemcitabin gegenüber der Gemcitabin-Monotherapie kein Nutzen gezeigt. Bei sehr alten Patienten ( $\geq 75$  Jahre), die Abraxane und Gemcitabin erhielten, kam es mit höherer Inzidenz zu schwerwiegenden Nebenwirkungen sowie Nebenwirkungen, welche zum Absetzen der Behandlung führten, unter anderem zu hämatologischen Toxizitäten, peripherer Neuropathie, verringertem Appetit und Dehydratation. Bei Patienten ab einem Alter von 75 Jahren mit Adenokarzinom des Pankreas ist sorgfältig abzuklären, ob sie Abraxane in Kombination mit Gemcitabin tolerieren können. Dabei sind insbesondere der Performance-Status, Komorbiditäten und ein erhöhtes Infektionsrisiko zu berücksichtigen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

#### Sonstige Hinweise

Da nur begrenzte Daten vorliegen, wurde bei Patienten mit Adenokarzinom des Pankreas mit normalen CA 19-9-Spiegeln vor Beginn der Behandlung mit Abraxane und Gemcitabin hinsichtlich einer Verlängerung des Gesamtüberlebens kein eindeutiger Nutzen belegt (siehe Abschnitt 5.1).

Erlotinib sollte nicht zusammen mit Abraxane plus Gemcitabin gegeben werden (siehe Abschnitt 4.5).

#### Sonstige Bestandteile

Nach Rekonstitution enthält jeder ml des Abraxane-Konzentrats 0,183 mmol Natrium bzw. 4,2 mg Natrium. Dies ist bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/kochsalzreicher) Diät zu berücksichtigen.

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

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Der Stoffwechsel von Paclitaxel wird zum Teil durch die Cytochrom-P450-Isoenzyme CYP2C8 und CYP3A4 katalysiert (siehe Abschnitt 5.2). Deshalb ist 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, Cimetidin, Ritonavir, Saquinavir, Indinavir und Nelfinavir) oder induzieren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Efavirenz, Nevirapin).

Paclitaxel und Gemcitabin haben keinen gemeinsamen Stoffwechselweg. Die Paclitaxel-Clearance wird primär bestimmt durch die von CYP2C8 und CYP3A4 vermittelte Metabolisierung mit anschließender biliärer Exkretion, während Gemcitabin durch Cytidineaminase inaktiviert und anschließend mit dem Urin ausgeschieden wird. Pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen Abraxane und Gemcitabin wurden beim Menschen nicht untersucht.

Abraxane ist beim Mammakarzinom als Monotherapie bzw. beim Adenokarzinom des Pankreas in Kombination mit Gemcitabin indiziert (siehe Abschnitt 4.1). Abraxane sollte nicht in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Krebs angewendet werden.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Kontrazeption bei Männern und Frauen

Gebärfähige Frauen sollten während der Behandlung und bis zu einem Monat nach der Behandlung mit Abraxane eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Männlichen Patienten, die mit Abraxane behandelt werden, wird angeraten, während und bis zu sechs Monate nach der Behandlung kein Kind zu zeugen.

##### Schwangerschaft

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

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Paclitaxel in die Muttermilch übergeht. Aufgrund der potenziell schwerwiegenden Nebenwirkungen bei gestillten Säuglingen ist Abraxane während der Stillzeit kontraindiziert. Das Stillen muss während der Behandlung unterbrochen werden.

##### Fertilität

Bei männlichen Ratten verursachte Abraxane Unfruchtbarkeit (siehe Abschnitt 5.3). Männliche Patienten sollten sich vor der Behandlung über eine Spermakonservierung beraten lassen, da durch die Therapie mit Abraxane die Möglichkeit einer irreversiblen Unfruchtbarkeit besteht.



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

Abraxane hat geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Abraxane kann Nebenwirkungen verursachen wie Müdigkeit (sehr häufig) und Schwindel (häufig), die sich auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen auswirken können. Patienten sollten angewiesen werden, nicht Auto zu fahren oder Maschinen zu bedienen, wenn sie sich müde oder schwindlig fühlen.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten klinisch relevanten Nebenwirkungen, welche mit der Anwendung von Abraxane in Zusammenhang standen, waren Neutropenie, periphere Neuropathie, Arthralgie/Myalgie und gastrointestinale Erkrankungen.

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen, welche mit der Abraxane-Gabe in Zusammenhang standen, sind in Tabelle 4 (Abraxane als Monotherapie) und Tabelle 5 (Abraxane in Kombination mit Gemcitabin) aufgelistet.

Die Häufigkeitsangaben sind definiert als: 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 ( $< 1/10.000$ ). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

##### Mammakarzinom (Anwendung von Abraxane als Monotherapie)

##### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 4 sind die Nebenwirkungen aufgeführt, die in Verbindung mit der Gabe von Abraxane als Monotherapie bei jeder Dosis und Indikation in Studien aufgetreten sind (N = 789).

**Tabelle 4: Nebenwirkungen, die aus klinischen Studien unter Abraxane-Monotherapie unabhängig von der jeweils verabreichten Dosis berichtet wurden**

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	<i>Häufig:</i> Infektion, Harnwegsinfektion, Folliculitis, Infektion der oberen Atemwege, Candidiasis, Sinusitis  <i>Gelegentlich:</i> Orale Candidiasis, Nasopharyngitis, Cellulitis, Herpes simplex, Virusinfektion, Pneumonie, katheterbedingte Infektion, Pilzinfektion, Gürtelrose, Infektion an der Injektionsstelle, Sepsis <sup>2</sup> , neutropenische Sepsis <sup>2</sup>
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	<i>Gelegentlich:</i> Metastaseschmerzen, Tumornekrose
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	<i>Sehr häufig:</i> Neutropenie, Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Lymphopenie, Knochenmarksuppression  <i>Häufig:</i> Febrile Neutropenie  <i>Selten:</i> Panzytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	<i>Gelegentlich</i> <sup>1</sup> : Überempfindlichkeit  <i>Selten:</i> Schwere Überempfindlichkeit

**Tabelle 4: Nebenwirkungen, die aus klinischen Studien unter Abraxane-Monotherapie unabhängig von der jeweils verabreichten Dosis berichtet wurden**

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	<p><i>Sehr häufig:</i> Anorexie</p> <p><i>Häufig:</i> Dehydratation, verringerter Appetit, Hypokalämie</p> <p><i>Gelegentlich:</i> Hypophosphatämie, Flüssigkeitsretention, Hypoalbuminämie, Polydipsie, Hyperglykämie, Hypokalzämie, Hypoglykämie, Hyponaträmie</p>
Psychiatrische Erkrankungen	<p><i>Häufig:</i> Schlaflosigkeit, Depression, Angstzustände</p> <p><i>Gelegentlich:</i> Ruhelosigkeit</p>
Erkrankungen des Nervensystems	<p><i>Sehr häufig:</i> Periphere Neuropathie, Neuropathie, Hypästhesie, Parästhesie</p> <p><i>Häufig:</i> Periphere sensorische Neuropathie, Kopfschmerzen, Dysgeusie, Schwindel, periphere motorische Neuropathie, Ataxie, sensorische Störung, Somnolenz</p> <p><i>Gelegentlich:</i> Polyneuropathie, Areflexie, Dyskinesie, Hyporeflexie, Neuralgie, Verlust des Empfindens, Synkope, posturaler Schwindel, neuropathische Schmerzen, Tremor</p>
Augenerkrankungen	<p><i>Häufig:</i> Erhöhte Tränensekretion, verschwommene Sicht, Trockenes-Auge-Syndrom, Keratokonjunktivitis sicca, Madarosis</p> <p><i>Gelegentlich:</i> Augenreizung, Augenschmerzen, abnormales Sehen, verminderte Sehschärfe, Konjunktivitis, Sehstörungen, Juckreiz in den Augen, Keratitis</p> <p><i>Selten:</i> Zystoides Makulaödem<sup>2</sup></p>
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	<p><i>Häufig:</i> Schwindel</p> <p><i>Gelegentlich:</i> Ohrenscherzen, Ohrensausen</p>
Herzkrankungen	<p><i>Häufig:</i> Tachykardie, Arrhythmie, supraventrikuläre Tachykardie</p> <p><i>Selten:</i> Bradykardie, Herzstillstand, linksventrikuläre Dysfunktion, Stauungsinsuffizienz, atrioventrikulärer Block<sup>2</sup></p>
Gefäßerkrankungen	<p><i>Häufig:</i> Hautrötung mit Hitzegefühl (Flush), Hitzewallungen, Hypertonie, Lymphödem</p> <p><i>Gelegentlich:</i> Hypotonie, periphere Kälte, orthostatische Hypotonie</p> <p><i>Selten:</i> Thrombose</p>
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<p><i>Häufig:</i> Interstitielle Pneumonitis<sup>3</sup>, Dyspnoe, Epistaxis, pharyngolaryngeale Schmerzen, Husten, Rhinitis, Rhinorrhoe</p> <p><i>Gelegentlich:</i> Produktiver Husten, Belastungsdyspnoe, Verstopfung der Nasennebenhöhlen, abgeschwächtes Atemgeräusch, Pleuraerguss, allergische Rhinitis, Heiserkeit, verstopfte Nase, trockene Nase, Keuchen, Lungenembolie, pulmonale Thromboembolie</p>

**Tabelle 4: Nebenwirkungen, die aus klinischen Studien unter Abraxane-Monotherapie unabhängig von der jeweils verabreichten Dosis berichtet wurden**

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<p><i>Sehr häufig:</i> Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen, Verstopfung, Stomatitis</p> <p><i>Häufig:</i> Bauchschmerzen, abdominale Distension, Schmerzen im Oberbauch, Dyspepsie, gastroösophageale Refluxkrankheit, orale Hypästhesie</p> <p><i>Gelegentlich:</i> Dysphagie, Blähungen, Zungenbrennen, trockener Mund, schmerzendes Zahnfleisch, flüssiger Stuhlgang, Ösophagitis, Schmerzen im Unterbauch, Geschwüre im Mund, orale Schmerzen, rektale Blutungen</p>
Leber- und Gallenerkrankungen	<p><i>Gelegentlich:</i> Hepatomegalie</p>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<p><i>Sehr häufig:</i> Alopezie, Ausschlag</p> <p><i>Häufig:</i> Nagelkrankheiten, Pruritus, trockene Haut, Erythem, Nagelpigmentierung/-verfärbung, Hyperpigmentierung der Haut, Onycholyse, Nagelveränderungen</p> <p><i>Gelegentlich:</i> Druckempfindliches Nagelbett, Urtikaria, Hautschmerzen, Lichtempfindlichkeit, Pigmentierungsstörung, juckender Ausschlag, Hautkrankheit, Hyperhidrose, Onychomadese, erythematöser Ausschlag, generalisierter Ausschlag, Dermatitis, nächtliche Schweißausbrüche, makulopapulärer Ausschlag, Vitiligo, Hypotrichose, Unbehagen an den Fingernägeln, generalisierter Pruritus, makulärer Ausschlag, papulärer Ausschlag, Hautläsion, aufgeschwollenes Gesicht</p> <p><i>Sehr selten:</i> Stevens-Johnson-Syndrom<sup>2</sup>, toxische epidermale Nekrolyse<sup>2</sup></p>
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	<p><i>Sehr häufig:</i> Arthralgie, Myalgie</p> <p><i>Häufig:</i> Schmerzen in den Extremitäten, Knochenschmerzen, Rückenschmerzen, Muskelkrämpfe, Gliederschmerzen</p> <p><i>Gelegentlich:</i> Schmerzen in der Brustkorbwand, Schwäche der Muskulatur, Genickschmerzen, Leistenschmerzen, Muskelspasmen, Schmerzen in der Skelettmuskulatur, Flankenschmerzen, Unbehagen in den Gliedern, Muskelschwäche</p>
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	<p><i>Gelegentlich:</i> Dysurie, Pollakisurie, Hämaturie, Nykturie, Polyurie, Harninkontinenz</p>
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	<p><i>Gelegentlich:</i> Brustschmerzen</p>
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<p><i>Sehr häufig:</i> Fatigue, Asthenie, Pyrexie</p> <p><i>Häufig:</i> Periphere Ödeme, Schleimhautentzündung, Schmerzen, Rigor, Ödeme, Schwäche, verschlechterter Allgemeinzustand, Brustschmerzen, grippeähnliche Erkrankung, Unwohlsein, Lethargie, Hyperpyrexie</p> <p><i>Gelegentlich:</i> Unbehagen in der Brust, abnormaler Gang, Schwellung, Reaktion an der Injektionsstelle</p> <p><i>Selten:</i> Extravasation</p>

**Tabelle 4: Nebenwirkungen, die aus klinischen Studien unter Abraxane-Monotherapie unabhängig von der jeweils verabreichten Dosis berichtet wurden**

Untersuchungen	<p><i>Häufig:</i> Gewichtsabnahme, erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase, erniedrigte Hämatokritwerte, erniedrigte Erythrozytenzahl, erhöhte Körpertemperatur, erhöhte Gamma-Glutamyltransferase, erhöhte Alkalinphosphatase im Blut</p> <p><i>Gelegentlich:</i> erhöhter Blutdruck, Gewichtszunahme, erhöhte Laktatdehydrogenase im Blut, erhöhtes Kreatinin im Blut, erhöhter Blutzucker, erhöhter Phosphor im Blut, reduziertes Kalium im Blut, erhöhtes Bilirubin</p>
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	<p><i>Gelegentlich:</i> Prellung</p> <p><i>Selten:</i> Recall-Phänomen, Strahlungs-Pneumonitis</p>

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.

SMQ = Standardized MedDRA Query [standardisierte MedDRA-Abfrage]; bei einer SMQ-Abfrage soll mithilfe einer Gruppierung bevorzugter MedDRA-Begriffe ein bestimmtes medizinisches Konzept erfasst werden.

<sup>1</sup> Die Häufigkeit der Überempfindlichkeitsreaktionen wird basierend auf einem definitiv in Zusammenhang stehenden Fall in einer Population von 789 Patienten berechnet.

<sup>2</sup> Wie im Rahmen der Überwachung von Abraxane nach Zulassung berichtet.

<sup>3</sup> Die Berechnung der Pneumonitishäufigkeit erfolgte auf Basis gepoolter Daten von 1.310 Patienten, die im Rahmen klinischer Studien wegen Mammakarzinom oder anderer Indikationen eine Abraxane-Monotherapie erhielten, wobei die MedDRA-SMQ-Abfrage anhand des Begriffs „interstitielle Lungenerkrankung“ erfolgte. Siehe Abschnitt 4.4.

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Im Folgenden sind die häufigsten Nebenwirkungen mit klinischer Relevanz aufgeführt, welche bei 229 Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom auftraten, die in der pivotalen klinischen Phase-III-Studie einmal alle drei Wochen mit 260 mg/m<sup>2</sup> Abraxane behandelt wurden.

#### *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*

Neutropenie war die auffälligste wichtige hämatologische Toxizität (von 79 % der Patienten gemeldet) und war schnell reversibel und dosisabhängig; Leukopenie wurde von 71 % der Patienten gemeldet. Neutropenie Grad 4 (< 500 Zellen/mm<sup>3</sup>) trat bei 9 % der mit Abraxane behandelten Patienten auf. Febrile Neutropenie trat bei vier mit Abraxane behandelten Patienten auf. Anämie (Hb <10 g/dl) wurde bei 46 % der mit Abraxane behandelten Patienten beobachtet und war in drei Fällen schwer (Hb <8 g/dl). Lymphopenie wurde bei 45 % der Patienten beobachtet.

#### *Erkrankungen des Nervensystems*

Generell war die Häufigkeit und Schwere der Neurotoxizität bei den mit Abraxane behandelten Patienten dosisabhängig. Periphere Neuropathie (hauptsächlich sensorische Neuropathie Grad 1 oder 2) wurde bei 68 % der mit Abraxane behandelten Patienten beobachtet, 10 % hatten den Schweregrad 3. Es gab keinen Fall von Grad 4.

#### *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

Übelkeit trat bei 29 % und Diarrhoe bei 25 % der Patienten auf.

#### *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

Alopezie wurde bei > 80 % der mit Abraxane behandelten Patienten beobachtet. Die Mehrzahl der Alopezie-Ereignisse trat innerhalb von weniger als einem Monat nach Beginn der Behandlung mit Abraxane auf. Bei den meisten Patienten, bei denen es zu Alopezie kommt, ist mit einem ausgeprägten Haarverlust von ≥ 50 % zu rechnen.

### *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen*

Arthralgie trat bei 32 % der mit Abraxane behandelten Patienten auf und war in 6 % der Fälle schwerwiegend. Myalgie trat bei 24 % der mit Abraxane behandelten Patienten auf und war in 7 % der Fälle schwerwiegend. Die Symptome waren gewöhnlich vorübergehend, traten meist drei Tage nach der Gabe von Abraxane auf und verschwanden innerhalb einer Woche.

### *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*

Asthenie/Fatigue wurde bei 40 % der Patienten gemeldet.

### Adenokarzinom des Pankreas (Anwendung von Abraxane in Kombination mit Gemcitabin)

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen wurden erhoben bei 421 mit Abraxane in Kombination mit Gemcitabin behandelten Patienten und bei 402 mit einer Gemcitabin-Monotherapie behandelten Patienten, welche im Rahmen einer randomisierten, kontrollierten, unverblindeten Phase-III-Studie eine systemische Erstlinienbehandlung wegen metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas erhielten. In Tabelle 5 sind diejenigen Nebenwirkungen aufgelistet, die bei Patienten mit Adenokarzinom des Pankreas erhoben wurden, welche mit Abraxane in Kombination mit Gemcitabin behandelt wurden.

**Tabelle 5: Nebenwirkungen, die unter Abraxane in Kombination mit Gemcitabin berichtet wurden (N = 421)**

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	<i>Häufig:</i> Sepsis, Pneumonie, orale Candidiasis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	<i>Sehr häufig:</i> Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie <i>Häufig:</i> Panzytopenie <i>Gelegentlich:</i> Thrombotische thrombozytopenische Purpura
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	<i>Sehr häufig:</i> Dehydratation, verringerter Appetit, Hypokaliämie
Psychiatrische Erkrankungen	<i>Sehr häufig:</i> Schlaflosigkeit, Depression <i>Häufig:</i> Angstzustände
Erkrankungen des Nervensystems	<i>Sehr häufig:</i> Periphere Neuropathie <sup>a</sup> , Dysgeusie, Kopfschmerzen, Schwindel <i>Gelegentlich:</i> Fazialisparese
Augenerkrankungen	<i>Häufig:</i> Erhöhte Tränensekretion <i>Gelegentlich:</i> Zystoides Makulaödem
Herzerkrankungen	<i>Häufig:</i> Stauungsinsuffizienz, Tachykardie
Gefäßerkrankungen	<i>Häufig:</i> Hypotonie, Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<i>Sehr häufig:</i> Dyspnoe, Epistaxis, Husten <i>Häufig:</i> Pneumonitis, verstopfte Nase <i>Gelegentlich:</i> Trockener Rachen, trockene Nase
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<i>Sehr häufig:</i> Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen, Verstopfung, Bauchschmerzen, Oberbauchschmerzen <i>Häufig:</i> Stomatitis, Darmobstruktion, Kolitis, trockener Mund
Leber- und Gallenerkrankungen	<i>Häufig:</i> Cholangitis

**Tabelle 5: Nebenwirkungen, die unter Abraxane in Kombination mit Gemcitabin berichtet wurden (N = 421)**

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<i>Sehr häufig:</i> Alopezie, Ausschlag <i>Häufig:</i> Pruritus, trockene Haut, Nagelerkrankung, Flush
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	<i>Sehr häufig:</i> Schmerzen in den Extremitäten, Arthralgie, Myalgie <i>Häufig:</i> Schwäche der Muskulatur, Knochenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	<i>Häufig:</i> Akutes Nierenversagen <i>Gelegentlich:</i> Hämolytisch-urämisches Syndrom
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<i>Sehr häufig:</i> Fatigue, periphere Ödeme, Pyrexie, Asthenie, Schüttelfrost <i>Häufig:</i> Reaktion an der Infusionsstelle
Untersuchungen	<i>Sehr häufig:</i> Gewichtsabnahme, erhöhte Alaninaminotransferase <i>Häufig:</i> Erhöhte Aspartataminotransferase, erhöhtes Bilirubin im Blut, erhöhtes Kreatinin im Blut

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SMQ = Standardized MedDRA Query [standardisierte MedDRA-Abfrage] (bei einer SMQ-Abfrage soll mithilfe einer Gruppierung bevorzugter MedDRA-Begriffe ein bestimmtes medizinisches Konzept erfasst werden).

<sup>a</sup> Periphere Neuropathie beurteilt anhand der Standardized MedDRA Query („broad scope“).

Nebenwirkungen, die in dieser randomisierten, kontrollierten, unverblindeten Phase-III-Studie innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation tödlich verliefen, wurden bei 4 % der Patienten unter Abraxane in Kombination mit Gemcitabin und bei 4 % der Patienten unter der Gemcitabin-Monotherapie berichtet.

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Im Folgenden sind die häufigsten und wichtigsten Vorfälle von Nebenwirkungen aufgeführt, welche bei 421 Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas auftraten, die in der klinischen Phase-III-Studie an den Tagen 1, 8 und 15 eines jeden 28-Tage-Zyklus jeweils mit 125 mg/m<sup>2</sup> Abraxane in Kombination mit Gemcitabin in einer Dosis von 1.000 mg/m<sup>2</sup> behandelt wurden.

#### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

In Tabelle 6 sind die Häufigkeit und der Schweregrad pathologischer Blutbildwerte bei den Patienten, die mit Abraxane in Kombination mit Gemcitabin bzw. nur mit Gemcitabin behandelt wurden, aufgeführt.

**Tabelle 6: Pathologische Blutbildwerte in der Studie an Patienten mit Adenokarzinom des Pankreas**

	Abraxane (125 mg/m <sup>2</sup> )/ Gemitabin		Gemitabin	
	Grad 1 – 4 (%)	Grad 3 – 4 (%)	Grad 1 – 4 (%)	Grad 3 – 4 (%)
Anämie <sup>a,b</sup>	97	13	96	12
Neutropenie <sup>a,b</sup>	73	38	58	27
Thrombozytopenie <sup>b,c</sup>	74	13	70	9

<sup>a</sup> 405 beurteilte Patienten in der mit Abraxane/Gemitabin behandelten Gruppe

<sup>b</sup> 388 beurteilte Patienten in der mit Gemcitabin behandelten Gruppe

<sup>c</sup> 404 beurteilte Patienten in der mit Abraxane/Gemcitabin behandelten Gruppe.

#### *Periphere Neuropathie*

Unter der Behandlung mit Abraxane in Kombination mit Gemcitabin lag die mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer peripheren Neuropathie Grad 3 bei 140 Tagen. Die mediane Zeit bis zur Besserung um mindestens 1 Grad betrug 21 Tage, und die mediane Zeit bis zur Besserung einer peripheren Neuropathie Grad 3 auf Grad 0 oder 1 betrug 29 Tage. Von den Patienten, bei denen die Behandlung wegen peripherer Neuropathie unterbrochen wurde, konnten 44 % (31/70 Patienten) die Behandlung mit Abraxane in einer reduzierten Dosis wiederaufnehmen. Bei keinem der mit Abraxane in Kombination mit Gemcitabin behandelten Patienten kam es zu peripherer Neuropathie Grad 4.

#### *Sepsis*

Über Sepsis wurde bei Patienten mit oder ohne Neutropenie, die im Rahmen einer Studie in der Indikation Adenokarzinom des Pankreas Abraxane in Kombination mit Gemcitabin erhielten, mit einer Rate von 5 % berichtet. Komplikationen infolge der Grunderkrankung Pankreaskarzinom, insbesondere Gallenobstruktion oder das Vorhandensein eines Gallenstents, wurden als erhebliche begünstigende Faktoren identifiziert. Wenn sich bei einem Patienten Fieber entwickelt (unabhängig von der Neutrophilenzahl), sollte eine Behandlung mit Breitbandantibiotika begonnen werden. Bei febriler Neutropenie ist die Behandlung mit Abraxane und Gemcitabin auszusetzen, bis sich das Fieber zurückgebildet hat und die ANZ auf  $\geq 1.500$  Zellen/mm<sup>3</sup> angestiegen ist, anschließend ist die Behandlung mit reduzierten Dosisstufen wiederaufzunehmen (siehe Abschnitt 4.2).

#### *Pneumonitis*

Über Pneumonitis wurde unter der Anwendung von Abraxane in Kombination mit Gemcitabin mit einer Rate von 4 % berichtet. Von den 17 Pneumonitis-Fällen, über die unter der Behandlung mit Abraxane in Kombination mit Gemcitabin berichtet wurde, verliefen 2 tödlich. Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis engmaschig zu überwachen. Nach Ausschluss einer infektiösen Ätiologie und Stellung der Diagnose Pneumonitis ist die Behandlung mit Abraxane und Gemcitabin dauerhaft abzusetzen und unverzüglich mit einer angemessenen Behandlung und unterstützenden Maßnahmen zu beginnen (siehe Abschnitt 4.2).

#### Erfahrung nach Zulassung

Aus der Überwachung von Abraxane nach Zulassung wurde von kranialen Nervenlähmungen, Stimmbandlähmung und seltenen Meldungen von schweren allergischen Reaktionen berichtet.

Unter der Behandlung mit Abraxane wurde selten über verminderte Sehschärfe infolge eines zystoiden Makulaödems berichtet. Wird ein zystoides Makulaödem diagnostiziert, sollte die Behandlung mit Abraxane abgesetzt werden.

Im Rahmen der fortgesetzten Überwachung von Abraxane wurde bei einigen Patienten, die früher mit Capecitabin behandelt worden waren, palmar-plantare Erythrodyästhesie gemeldet. Da diese Ereignisse auf freiwilliger Basis während der klinischen Praxis gemeldet wurden, sind keine Schätzungen der tatsächlichen Häufigkeit möglich und es wurde kein kausaler Zusammenhang mit diesen Ereignissen festgestellt.

#### 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 über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Gegen eine Überdosierung mit Paclitaxel ist kein Antidot bekannt. Im Fall einer Überdosierung muss der Patient engmaschig überwacht werden. Die Behandlung sollte auf die am wichtigsten vorkommenden Toxizitäten wie Knochenmarkdepression, Mukositis und periphere Neuropathie gerichtet werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, pflanzliche Alkaloide und andere natürliche Mittel, Taxane, ATC-Code: L01CD01

#### Wirkmechanismus

Paclitaxel ist ein Antimikrotubuli-Wirkstoff, der die Zusammenlagerung der Mikrotubuli aus den Tubulindimeren fördert und die Mikrotubuli durch Hemmung ihrer 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 Mikrotubulibündeln während des Zellzyklus und erzeugt multiple Aster in der Mitose.

Abraxane enthält Paclitaxel, das an ca. 130 nm große Humanserumalbumin-Nanopartikel gebunden ist, so dass Paclitaxel in einem nicht-kristallinen, amorphen Zustand vorliegt. Nach intravenöser Verabreichung dissoziieren die Nanopartikel rasch zu löslichen, ca. 10 nm großen, an Albumin gebundenen Paclitaxel-Komplexen. Es ist bekannt, dass Albumin die kaveoläre Transzytose von Plasmakomponenten in die Endothelzellen vermittelt, und im Rahmen von *in-vitro*-Studien wurde nachgewiesen, dass die Gegenwart von Albumin in Abraxane den Transport von Paclitaxel durch die Endothelzellen fördert. Es wird angenommen, dass dieser verbesserte transendotheliale kaveoläre Transport durch den gp-60-Albuminrezeptor vermittelt wird und aufgrund des albuminbindenden Proteins Secreted Protein Acidic Rich in Cysteine (SPARC) eine verstärkte Paclitaxel-Akkumulation im Bereich des Tumors auftritt.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

##### Mammakarzinom

Die Anwendung von Abraxane für metastasiertes Mammakarzinom wird durch Daten von 106 Patienten in zwei einarmigen unverblindeten Studien und von 454 Patienten, die in einer randomisierten Phase-III-Vergleichsstudie behandelt wurden, unterstützt. Diese Information ist unten aufgeführt.

##### *Einarmige unverblindete Studien*

In einer Studie wurden 43 Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom mit Abraxane behandelt, welches in Form einer Infusion über 30 Minuten mit einer Dosis von 175 mg/m<sup>2</sup> gegeben wurde. In der zweiten Studie wurde eine Dosis von 300 mg/m<sup>2</sup> als Infusion über 30 Minuten an 63 Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom verwendet. Die Patienten wurden ohne vorherige Steroidgabe oder geplante G-CSF-Unterstützung behandelt. Die Zyklen wurden in Intervallen von 3 Wochen gegeben. Die Ansprechraten bei allen Patienten betragen jeweils 39,5 % (95 % CI: 24,9 % - 54,2 %) und 47,6 % (95 % CI: 35,3 % - 60,0 %). Die mediane Zeit bis zum Fortschreiten der Krankheit betrug 5,3 Monate (175 mg/m<sup>2</sup>; 95 % CI: 4,6-6,2 Monate) und 6,1 Monate (300 mg/m<sup>2</sup>; 95 % CI: 4,2-9,8 Monate).

##### *Randomisierte Vergleichsstudie*

Diese multizentrische Studie wurde bei Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom durchgeführt, die alle 3 Wochen eine Monotherapie mit Paclitaxel erhielten, entweder in Form von lösungsmittelhaltigem Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> als 3-stündige Infusion mit Prämedikation zur Verhütung



einer allergischen Reaktion (N = 225) oder in Form von Abraxane 260 mg/m<sup>2</sup> als 30-minütige Infusion ohne Prämedikation (N = 229).

Bei der Aufnahme in die Studie hatten 64 % der Patienten einen beeinträchtigten Allgemeinzustand (ECOG 1 oder 2), 79 % hatten viszerale Metastasen und 76 % hatten mehr als 3 Metastasestellen. 14 % der Patienten hatten vorher noch keine Chemotherapie erhalten, 27 % hatten nur eine adjuvante Chemotherapie, 40 % nur wegen Metastasierung und 19 % wegen Metastasierung und zur adjuvanten Behandlung. 59 % der Patienten erhielten das Studienarzneimittel als Zweitlinien-Therapie oder in späterer Therapielinie. 77 % der Patienten hatten früher bereits Anthracycline erhalten.

Die Ergebnisse für die allgemeine Ansprechrate und Zeit bis zum Fortschreiten der Krankheit sowie progressionsfreies Überleben und Überleben für Patienten, die > First-Line-Therapie erhielten, sind unten dargelegt.

**Tabelle 7: Ergebnisse für allgemeine Ansprechrate, mediane Zeit bis zum Fortschreiten der Krankheit und progressionsfreies Überleben laut Beurteilung des Prüfarztes**

Wirksamkeitsvariable	Abraxane (260 mg/m <sup>2</sup> )	Lösungsmittelhaltiges Paclitaxel (175 mg/m <sup>2</sup> )	p-Wert
<i>Ansprechrate [95 % KI] (%)</i>			
> First-Line-Therapie	26,5 [18,98; 34,05] (n = 132)	13,2 [7,54; 18,93] (n = 136)	0,006 <sup>a</sup>
<i>*Mediane Zeit bis zur Krankheitsprogression [95 % KI] (Wochen)</i>			
> First-Line-Therapie	20,9 [15,7; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 19,3] (n = 135)	0,011 <sup>b</sup>
<i>*Medianes progressionsfreies Überleben [95 % KI] (Wochen)</i>			
> First-Line-Therapie	20,6 [15,6; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 18,3] (n = 135)	0,010 <sup>b</sup>
<i>*Überleben [95 % KI] (Wochen)</i>			
> First-Line-Therapie	56,4 [45,1; 76,9] (n = 131)	46,7 [39,0; 55,3] (n = 136)	0,020 <sup>b</sup>

\*Diese Daten basieren auf dem klinischen Studienbericht: CA012-0 Zusatz, endgültige Fassung (23. März 2005)

<sup>a</sup> Chi-Quadrat-Test

<sup>b</sup> Log-Rank-Test

229 in der randomisierten, kontrollierten klinischen Studie mit Abraxane behandelte Patienten wurden auf Sicherheit hin evaluiert. Neurotoxizität gegenüber Paclitaxel wurde durch die Verbesserung um ein Grad für Patienten, die zu einem Zeitpunkt während der Therapie eine periphere Neuropathie Grad 3 erlebten, evaluiert. Der natürliche Verlauf von peripherer Neuropathie zum Abklingen auf Baseline aufgrund der kumulativen Toxizität von Abraxane nach >6 Behandlungskursen wurde nicht evaluiert und ist weiterhin unbekannt.

### Adenokarzinom des Pankreas

Eine multizentrische, multinationale, randomisierte, unverblindete Studie wurde an 861 Patienten durchgeführt, um Abraxane/Gemcitabin mit der Gemcitabin-Monotherapie als Erstlinienbehandlung bei Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas zu vergleichen. Abraxane wurde den Patienten (N = 431) als intravenöse Infusion über 30 – 40 Minuten in einer Dosis von  $125 \text{ mg/m}^2$  gefolgt von Gemcitabin als intravenöse Infusion über 30 – 40 Minuten in einer Dosis von  $1.000 \text{ mg/m}^2$  an den Tagen 1, 8 und 15 eines jeden 28-Tage-Zyklus verabreicht. Im Vergleichstherapie-Arm wurde die Gemcitabin-Monotherapie den Patienten (N = 430) entsprechend der empfohlenen Dosis und des empfohlenen Dosierungsschemas verabreicht. Die Behandlung wurde bis zum Progress oder bis zur Entwicklung einer inakzeptablen Toxizität fortgeführt. Von den 431 Patienten mit Adenokarzinom des Pankreas, die auf die Behandlung mit Abraxane in Kombination mit Gemcitabin randomisiert wurden, waren die meisten (93 %) weißer, 4 % schwarzer und 2 % asiatischer ethnischer Herkunft. 16 % der Patienten wiesen einen Karnofsky-Performance-Status (KPS) von 100, 42 % einen KPS von 90, 35 % einen KPS von 80, 7 % einen KPS von 70 und < 1 % einen KPS von unter 70 auf. Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko, anamnestisch bekannter peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/oder Bindegewebserkrankung und/oder interstitieller Lungenerkrankung waren von der Studie ausgeschlossen.

Die Patienten wurden im Abraxane/Gemcitabin-Arm im Median 3,9 Monate und im Gemcitabin-Arm 2,8 Monate lang behandelt. 32 % der Patienten im Abraxane/Gemcitabin-Arm gegenüber 15 % der Patienten im Gemcitabin-Arm wurden 6 oder mehr Monate lang behandelt. Im behandelten Kollektiv betrug die mediane relative Dosisintensität für Gemcitabin im Abraxane/Gemcitabin-Arm 75 % und im Gemcitabin-Arm 85 %. Die mediane relative Dosisintensität von Abraxane betrug 81 %. Im Abraxane/Gemcitabin-Arm wurde eine höhere mediane kumulative Gemcitabin-Dosis verabreicht ( $11.400 \text{ mg/m}^2$ ) als im Gemcitabin-Arm ( $9.000 \text{ mg/m}^2$ ).

Primärer Wirksamkeitsendpunkt war das Gesamtüberleben (OS). Die wichtigsten sekundären Endpunkte waren das progressionsfreie Überleben (PFS) und die Gesamtansprechrates (ORR), beide erhoben durch unabhängige, zentrale, verblindete radiologische Befundung anhand der RECIST-Leitlinien (Version 1.0).

### **Tabelle 8: Wirksamkeitsergebnisse aus der randomisierten Studie an Patienten mit Adenokarzinom des Pankreas (Intent-to-treat-Kollektiv)**

	<b>Abraxane (125 mg/m<sup>2</sup>)/Gemcitabin (N = 431)</b>	<b>Gemcitabin (N = 430)</b>
<b>Gesamtüberleben</b>		
Anzahl Todesfälle (%)	333 (77)	359 (83)
Mediane Gesamtüberlebenszeit, Monate (95 % - KI)	<b>8,5</b> (7,89; 9,53)	<b>6,7</b> (6,01; 7,23)
HR <sub>A+G/G</sub> (95 % - KI) <sup>a</sup>	0,72 (0,617; 0,835)	
p-Wert <sup>b</sup>	< 0,0001	
Überlebensrate in % (95 % - KI) nach		
1 Jahr	35 % (29,7; 39,5)	22 % (18,1; 26,7)
2 Jahren	9 % (6,2; 13,1)	4 % (2,3; 7,2)
75. Perzentile Gesamtüberlebenszeit (Monate)	14,8	11,4
<b>Progressionsfreies Überleben</b>		
Tod oder Progression, n (%)	277 (64)	265 (62)
Mediane progressionsfreie Überlebenszeit, Monate (95 % - KI)	<b>5,5</b> (4,47; 5,95)	<b>3,7</b> (3,61; 4,04)
HR <sub>A+G/G</sub> (95 % - KI) <sup>a</sup>	0,69 (0,581; 0,821)	
p-Wert <sup>b</sup>	< 0,0001	
<b>Gesamtansprechrates</b>		
Bestätigte komplette oder partielle Remissionen insgesamt, n (%)	<b>99</b> (23)	<b>31</b> (7)
95 % - KI	19,1; 27,2	5,0; 10,1
p <sub>A+G</sub> /p <sub>G</sub> (95 % - KI)	3,19 (2,178; 4,662)	
p-Wert (χ <sup>2</sup> -Test)	< 0,0001	

KI = Konfidenzintervall, HR<sub>A+G/G</sub> = Hazard Ratio Abraxane+Gemcitabin/Gemcitabin,

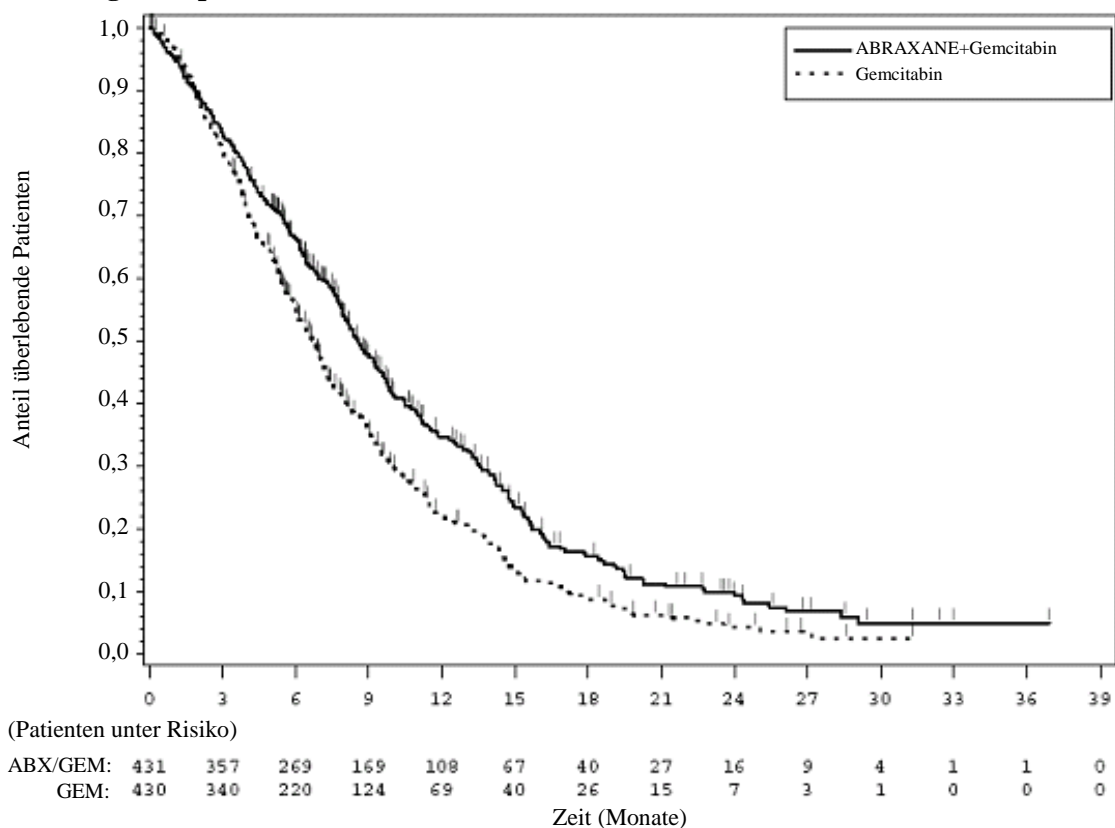
p<sub>A+G</sub>/p<sub>G</sub> = Quotient der Ansprechraten unter Abraxane+Gemcitabin/Gemcitabin

<sup>a</sup> Stratifiziertes Proportional-Hazards-Modell nach Cox

<sup>b</sup> Stratifizierter Log-Rank-Test mit Stratifizierung nach geographischer Region (Nordamerika versus Sonstige), KPS (70 bis 80 versus 90 bis 100) und Vorliegen einer Lebermetastasierung (ja versus nein).

Bei den mit Abraxane/Gemcitabin behandelten Patienten ergab sich gegenüber der Gemcitabin-Monotherapie eine statistisch signifikante Verbesserung des OS mit einer 1,8-monatigen Verlängerung des medianen OS, einer 28 %igen Gesamtreduktion des Sterberisikos, einer 59 %igen Verbesserung der 1-Jahres-Überlebensrate und einer 125 %igen Verbesserung der 2-Jahres-Überlebensrate.

**Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (Intent-to-treat-Kollektiv)**



Die Wirkungen der Behandlung auf das OS fielen für die Mehrzahl der nach bestimmten Kriterien (einschließlich Geschlecht, KPS, geographischer Region, primärer Lokalisierung des Pankreaskarzinoms, Stadium bei Diagnosestellung, Vorliegen von Lebermetastasen, Vorliegen einer Peritonealkarzinomatose, vorherige Whipple-Operation, Vorhandensein eines Gallenstents bei Baseline, Vorliegen von Lungenmetastasen und Anzahl der Metastasierungsorte) vorab festgelegten Subgruppen zugunsten des Abraxane/Gemcitabin-Arms aus. Die Hazard Ratio (HR) für das Überleben in den Abraxane/Gemcitabin- und Gemcitabin-Armen betrug bei den Patienten ab 75 Jahren 1,08 (95 % - KI: 0,653; 1,797). Bei Patienten mit normalen CA 19-9-Spiegeln bei Baseline betrug die Überlebens-HR 1,07 (95 % - KI: 0,692; 1,661).

Bei den mit Abraxane/Gemcitabin behandelten Patienten ergab sich gegenüber der Gemcitabin-Monotherapie eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS mit einer 1,8-monatigen Verlängerung des medianen PFS.

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Abraxane eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms und des Adenokarzinoms des Pankreas gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die Pharmakokinetik des Gesamt-Paclitaxel nach 30- und 180-minütigen Infusionen von Abraxane mit einer Dosis von 80 bis 375 mg/m<sup>2</sup> wurde in klinischen Studien ermittelt. Die Paclitaxel-Exposition (AUC) erhöhte sich linear von 2.653 auf 16.736 ng·h/ml analog zu einer Dosis von 80 bis 300 mg/m<sup>2</sup>.

In einer Studie mit Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren wurden die pharmakokinetischen Eigenschaften von Paclitaxel nach intravenöser 30-minütiger Infusion von 260 mg/m<sup>2</sup> Abraxane mit den Werten nach einer 3-stündigen Injektion von 175 mg/m<sup>2</sup> lösungsmittelhaltigem Paclitaxel

verglichen. Basierend auf einer kompartmentfreien PK-Analyse war die Plasmaclearance von Paclitaxel nach der Abraxane-Gabe höher (43 %) als nach einer lösungsmittelhaltigen Paclitaxel-Injektion, und auch das Verteilungsvolumen war bei Abraxane höher (53 %). Bezogen auf die terminale Halbwertszeit gab es keine Unterschiede.

In einer Studie mit wiederholter Verabreichung an 12 Patienten, denen Abraxane in einer Dosis von 260 mg/m<sup>2</sup> intravenös gegeben wurde, betrug die intra-individuelle Schwankung der AUC 19 % (Bereich = 3,21 % bis 27,70 %). Es gab keine Anzeichen für eine Akkumulation von Paclitaxel nach mehreren Behandlungszyklen.

#### Verteilung

Nach der Abraxane-Gabe bei Patienten mit soliden Tumoren wird Paclitaxel gleichmäßig in Blutzellen und Plasma verteilt und in hohem Maße an Plasmaproteine (94%) gebunden.

Die Proteinbindung von Paclitaxel nach der Verabreichung von Abraxane wurde in einer intra-individuellen Vergleichsstudie mittels Ultrafiltration ermittelt. Die Fraktion von freiem Paclitaxel war unter Abraxane signifikant höher (6,2 %) als unter lösungsmittelhaltigem Paclitaxel (2,3 %). Dies führte zu einer signifikant höheren Exposition gegenüber ungebundenem Paclitaxel bei Abraxane im Vergleich zu lösungsmittelhaltigem Paclitaxel, obwohl die Gesamtexposition vergleichbar ist. Dies ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass Paclitaxel nicht wie bei der lösungsmittelhaltigen Formulierung in Cremophor-EL-Mizellen eingeschlossen ist. Nach Angaben in der veröffentlichten Literatur über *in-vitro*-Studien zur Bindung von Humanserumproteinen (bei Verwendung von Paclitaxel in Konzentrationen von 0,1 bis 50 µg/ml) hatte die Gegenwart von Cimetidin, Ranitidin, Dexamethason oder Diphenhydramin keinerlei Auswirkung auf die Proteinbindung von Paclitaxel erkennen lassen.

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse beträgt das Gesamtverteilungsvolumen etwa 1741 l; das große Verteilungsvolumen weist auf eine ausgedehnte extravasale Verteilung und/oder Gewebefixierung von Paclitaxel hin.

#### Biotransformation und Elimination

In der veröffentlichten Literatur über *in-vitro*-Studien der humanen Lebermikrosome und Gewebeschnitten wird berichtet, dass Paclitaxel in erster Linie zu 6 $\alpha$ -Hydroxypaclitaxel und mit geringerem Anteil zu den zwei Metaboliten 3'-*p*-Hydroxypaclitaxel und 6 $\alpha$ -3'-*p*-Dihydroxypaclitaxel metabolisiert wird. Die Bildung dieser hydroxylierten Metaboliten erfolgt jeweils über CYP2C8, CYP3A4 bzw. beide, CYP2C8 und CYP3A4.

Nach einer 30-minütigen Infusion von 260 mg/m<sup>2</sup> Abraxane bei Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom betrug der Mittelwert für die kumulative Ausscheidung des unveränderten Wirkstoffs im Urin 4 % der verabreichten Gesamtdosis mit weniger als 1 % in Form der Metaboliten 6 $\alpha$ -Hydroxypaclitaxel und 3'-*p*-Hydroxypaclitaxel, was auf eine weitreichende nicht-renale Clearance hinweist. Der Haupteliminationsweg von Paclitaxel besteht in der hepatischen Metabolisierung und biliären Exkretion.

Im klinischen Dosisbereich von 80 bis 300 mg/m<sup>2</sup> liegt die mittlere Plasmaclearance von Paclitaxel zwischen 13 und 30 l/h/m<sup>2</sup> und die mittlere terminale Halbwertszeit zwischen 13 und 27 Stunden.

#### Eingeschränkte Leberfunktion

Der Einfluss einer eingeschränkten Leberfunktion auf die Populationspharmakokinetik von Abraxane wurde bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren untersucht. In diese Analyse wurden Patienten mit normaler Leberfunktion (n=130) und solche mit vorbestehender leichter (n=8), mäßiger (n=7) oder starker (n=5) Einschränkung der Leberfunktion (entsprechend den Kriterien der *NCI Organ Dysfunction Working Group*) einbezogen. Die Ergebnisse zeigen, dass eine leicht eingeschränkte Leberfunktion (Gesamtbilirubin > 1 bis  $\leq$  1,5 x ULN) keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Paclitaxel hat. Patienten mit mäßig (Gesamtbilirubin > 1,5 bis  $\leq$  3 x ULN) oder stark (Gesamtbilirubin > 3 bis  $\leq$  5 x ULN) eingeschränkter Leberfunktion weisen im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion eine Abnahme der maximalen Eliminationsrate von Paclitaxel um 22 % bis 26 % und eine Zunahme der mittleren AUC von Paclitaxel um etwa 20 % auf. Eine

Einschränkung der Leberfunktion hat keinen Einfluss auf die mittlere  $C_{\max}$  von Paclitaxel. Ferner zeigt die Elimination von Paclitaxel eine umgekehrte Korrelation mit Gesamtbilirubin und eine positive Korrelation mit Serumalbumin.

Ein pharmakokinetisches/pharmakodynamisches Modell weist nach Korrektur für die Abraxane-Exposition auf keine Korrelation zwischen Leberfunktion (gezeigt anhand des Albuminspiegels oder Gesamtbilirubinwerts in der Ausgangslage) und Neutropenie hin.

Für Patienten mit einem Gesamtbilirubin  $> 5 \times \text{ULN}$  und für Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas liegen keine Daten zur Pharmakokinetik vor (siehe Abschnitt 4.2).

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

In die populationspharmakokinetische Analyse wurden Patienten mit normaler Nierenfunktion ( $n=65$ ) und solche mit vorbestehender leichter ( $n=61$ ), mäßiger ( $n=23$ ) oder starker ( $n=1$ ) Einschränkung der Nierenfunktion (entsprechend den vorläufigen FDA-Guidance-Kriterien 2010) einbezogen. Eine leicht bis mäßig eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance  $\geq 30$  bis  $< 90$  ml/min) hat keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die maximale Eliminationsrate und systemische Exposition (AUC und  $C_{\max}$ ) von Paclitaxel. Für Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion sind die Daten zur Pharmakokinetik nicht ausreichend und für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz liegen keine Daten vor.

#### Ältere Patienten

In die populationspharmakokinetische Analyse von Abraxane wurden Patienten im Alter von 24 bis 85 Jahren einbezogen und zeigte, dass das Alter keinen signifikanten Einfluss auf die maximale Eliminationsrate und die systemische Exposition (AUC und  $C_{\max}$ ) von Paclitaxel hat.

Ein pharmakokinetisches/pharmakodynamisches Modell unter Verwendung der Daten von 125 Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren zeigt, dass Patienten  $\geq 65$  Jahre möglicherweise anfälliger für die Entstehung einer Neutropenie während des ersten Behandlungszyklus sind, obwohl die Paclitaxel-Plasmaexposition vom Alter nicht beeinflusst wird.

#### Weitere intrinsische Faktoren

Populationspharmakokinetische Analysen von Abraxane weisen darauf hin, dass Geschlecht, Ethnie (asiatisch vs. weiß) und Art der soliden Tumoren keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die systemische Exposition (AUC und  $C_{\max}$ ) von Paclitaxel haben. Patienten mit einem Körpergewicht von 50 kg hatten eine um ca. 25 % niedrigere AUC für Paclitaxel als Patienten mit einem Körpergewicht von 75 kg. Die klinische Relevanz dieses Ergebnisses ist unklar.

### **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 hat sich *in-vitro* (Chromosomaberrationen in menschlichen Lymphozyten) und *in-vivo* (Mikronukleustest in Mäusen) als clastogen erwiesen. Paclitaxel war *in-vivo* (Mikronukleustest in Mäusen) genotoxisch, induzierte jedoch keine Mutagenität im Ames-Test oder im Hypoxanthin-Guaninphosphoribosyltransferase-(CHO/HGPRT)-Genmutationsassay an ovariellen Zellen des chinesischen Hamsters.

Paclitaxel führte bei Ratten in Dosierungen unterhalb der menschlichen therapeutischen Dosis zu herabgesetzter Fertilität und fetaler Toxizität. Tierversuche zeigten irreversible toxische Wirkungen auf die männlichen Fortpflanzungsorgane bei klinisch relevanten Expositionsspiegeln.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Albuminlösung vom Menschen (enthält Natrium, Natriumcaprylat und N-Acetyltryptophan).

### **6.2 Inkompatibilitäten**

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

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

#### Ungeöffnete Durchstechflaschen

3 Jahre

#### Stabilität der rekonstituierten Suspension in der Durchstechflasche

Nach der ersten Rekonstitution sollte die Suspension sofort in einen Infusionsbeutel gefüllt werden. Die chemische und physikalische Stabilität wurde bei 2°C-8°C im Originalkarton und vor hellem Licht geschützt über 8 Stunden nachgewiesen. Im Reinraum kann auch ein anderer Lichtschutz verwendet werden.

#### Stabilität der rekonstituierten Suspension im Infusionsbeutel

Nach der Rekonstitution sollte die rekonstituierte Suspension im Infusionsbeutel sofort verwendet werden. Die chemische und physikalische Stabilität bis zur Anwendung wurde bei maximal 25°C über 8 Stunden nachgewiesen.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

#### Ungeöffnete Durchstechflaschen

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Die Stabilität des Arzneimittels wird weder durch Einfrieren noch durch Lagerung im Kühlschrank beeinträchtigt. Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

#### Rekonstituierte Suspension

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Durchstechflasche, 50 ml (Typ 1 Glas) mit Stopfen (Butylkautschuk), mit einer Dichtung (Aluminium) und 100 mg Paclitaxel als an Albumin gebundene Nanopartikel-Formulierung.

Durchstechflasche, 100 ml (Typ 1 Glas) mit Stopfen (Butylkautschuk), mit einer Dichtung (Aluminium) und 250 mg Paclitaxel als an Albumin gebundene Nanopartikel-Formulierung.

Packungsgröße: eine Durchstechflasche

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

#### Vorsichtsmaßnahmen für die Zubereitung und Anwendung

Paclitaxel ist ein zytotoxisches antikarzinogenes Arzneimittel, und wie auch bei anderen potenziell toxischen Stoffen ist beim Umgang mit Abraxane Vorsicht geboten. Es wird empfohlen, Handschuhe, Schutzbrille und Schutzkleidung zu tragen. Wenn die Suspension mit der Haut in Berührung kommt, sollte die Haut sofort gründlich mit Wasser und Seife gewaschen werden. Bei einem Kontakt mit den Schleimhäuten sollten die Schleimhäute gründlich mit Wasser gespült werden. Abraxane sollte nur

von Personal zubereitet und angewendet werden, das im Umgang mit Zytostatika angemessen geschult wurde. Schwangere Mitarbeiterinnen dürfen Abraxane nicht handhaben.

Wegen der Möglichkeit einer Extravasation empfiehlt es sich, die Infusionsstelle während der Verabreichung des Arzneimittels engmaschig auf eine mögliche Infiltration zu überwachen. Eine Begrenzung der Abraxane-Infusionsdauer auf 30 Minuten, wie angegeben, vermindert die Wahrscheinlichkeit infusionsbedingter Reaktionen.

#### Rekonstitution und Gabe des Arzneimittels

Abraxane wird als steriles lyophilisiertes Pulver geliefert und muss vor der Verwendung rekonstituiert werden. Nach der Rekonstitution enthält jeder ml der Suspension 5 mg Paclitaxel als an Albumin gebundene Nanopartikel-Formulierung.

Durchstechflasche mit 100 mg: Unter Verwendung einer sterilen Spritze werden langsam über einen Zeitraum von mindestens 1 Minute 20 ml einer 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Infusionslösung in eine Abraxane-Durchstechflasche injiziert.

Durchstechflasche mit 250 mg: Unter Verwendung einer sterilen Spritze werden langsam über einen Zeitraum von mindestens 1 Minute 50 ml einer 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Infusionslösung in eine Abraxane-Durchstechflasche injiziert.

Die Lösung muss gegen die Innenwand der Durchstechflasche gespritzt werden. Die Lösung darf nicht direkt auf das Pulver gespritzt werden, da dies zur Schaumbildung führt.

Nach vollständiger Zugabe der Lösung sollte die Durchstechflasche mindestens 5 Minuten ruhen, um eine gute Benetzung des Feststoffes zu gewährleisten. Dann sollte die Durchstechflasche für mindestens 2 Minuten langsam und vorsichtig geschwenkt und/oder invertiert werden, bis eine komplette Resuspension des Pulvers erfolgt ist. Eine Schaumbildung muss vermieden werden. Im Falle eines Schäumens oder Klumpens muss die Lösung mindestens 15 Minuten stehen gelassen werden, bis sich der Schaum gesetzt hat.

Die rekonstituierte Suspension sollte milchig und homogen sein und keine sichtbaren Ausfällungen aufweisen. Ein leichtes Absetzen der rekonstituierten Suspension kann auftreten. Falls Ausfällungen oder Sinkstoffe sichtbar sind, muss die Durchstechflasche erneut sanft invertiert werden, um vor der Anwendung eine komplette Resuspension zu erzielen.

Prüfen Sie die Suspension in der Durchstechflasche auf Fremdpartikel. Verabreichen Sie die rekonstituierte Suspension nicht, wenn in der Durchstechflasche sichtbare Fremdpartikel vorhanden sind.

Das für den Patienten notwendige exakte Gesamtdosisvolumen der 5 mg/ml-Suspension ist zu berechnen und die entsprechende Menge des rekonstituierten Abraxane in einen leeren, sterilen PVC-haltigen oder PVC-freien Infusionsbeutel zu injizieren.

Die Verwendung von Medizinprodukten, welche Silikonöl als Gleitmittel enthalten (d. h. Spritzen und Infusionsbeutel), zur Rekonstitution und Verabreichung von Abraxane kann zur Bildung proteinöser Fäden führen. Verabreichen Sie Abraxane mittels eines Infusionsbestecks mit integriertem 15-µm-Filter, um eine Verabreichung dieser Fäden zu vermeiden. Die Anwendung eines 15-µm-Filters entfernt die Fäden und verändert die physikalischen und chemischen Eigenschaften des rekonstituierten Produktes nicht.

Die Verwendung von Filtern mit einer Porengröße von weniger als 15 µm kann zum Verstopfen des Filters führen.

Eine Verwendung spezieller Di(2-Ethylhexyl)phthalat (DEHP)-freier Lösungsbehältnisse oder Infusionsbestecke ist für die Zubereitung oder Gabe der Abraxane-Infusionen nicht erforderlich.



Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

#### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Celgene Europe Limited  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Vereinigtes Königreich

#### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/07/428/001  
EU/1/07/428/002

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 11. Januar 2008  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11. Januar 2013

#### **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Celgene Europe Limited  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Vereinigtes Königreich

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Abraxane 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension

Paclitaxel

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Paclitaxel als an Albumin gebundene Nanopartikel-Formulierung.

Nach der Rekonstitution enthält jeder ml der Suspension 5 mg Paclitaxel als an Albumin gebundene Nanopartikel-Formulierung.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Albuminlösung vom Menschen (enthält Natrium, Natriumcaprylat und N-Acetyltryptophan)

Enthält Natrium, siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension

1 Durchstechflasche

100 mg/20 ml

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Intravenöse Anwendung

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Abraxane soll nicht als Ersatz für andere Paclitaxel-Formulierungen verwendet und auch nicht durch solche Formulierungen ersetzt werden.

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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

Nach der ersten Rekonstitution: 8 Stunden im Kühlschrank in der Durchstechflasche, wenn sie im Umkarton aufbewahrt wird, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Im Infusionsbeutel: bis zu 8 Stunden nicht über 25°C.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Celgene Europe Limited  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/07/428/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

## **16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.



## ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

Durchstechflasche

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Abraxane 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension

Paclitaxel

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Paclitaxel als an Albumin gebundene Nanopartikel-Formulierung.

Nach der Rekonstitution enthält jeder ml der Suspension 5 mg Paclitaxel.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Albuminlösung vom Menschen (enthält Natrium, Natriumcaprylat und N-Acetyltryptophan)

Enthält Natrium, siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension

1 Durchstechflasche

100 mg/20 ml

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Intravenöse Anwendung

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Celgene Europe Ltd  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/07/428/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Abraxane 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension

Paclitaxel

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 250 mg Paclitaxel, als an Albumin gebundene Nanopartikel-Formulierung.

Nach der Rekonstitution enthält jeder ml der Suspension 5 mg Paclitaxel als an Albumin gebundene Nanopartikel-Formulierung.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Albuminlösung vom Menschen (enthält Natrium, Natriumcaprylat und N-Acetyltryptophan)

Enthält Natrium, siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension

1 Durchstechflasche

250 mg/50 ml

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Intravenöse Anwendung

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Abraxane soll nicht als Ersatz für andere Paclitaxel-Formulierungen verwendet und auch nicht durch solche Formulierungen ersetzt werden.

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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

Nach der ersten Rekonstitution: 8 Stunden im Kühlschrank in der Durchstechflasche, wenn sie im Umkarton aufbewahrt wird, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Im Infusionsbeutel: bis zu 8 Stunden nicht über 25°C.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Celgene Europe Limited  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/07/428/002

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

## **16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

## ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

Durchstechflasche

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Abraxane 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension

Paclitaxel

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 250 mg Paclitaxel als an Albumin gebundene Nanopartikel-Formulierung.

Nach der Rekonstitution enthält jeder ml der Suspension 5 mg Paclitaxel.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Albuminlösung vom Menschen (enthält Natrium, Natriumcaprylat und N-Acetyltryptophan)

Enthält Natrium, siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension

1 Durchstechflasche

250 mg/50 ml

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Intravenöse Anwendung

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Celgene Europe Ltd  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/07/428/002

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

## **B. PACKUNGSBEILAGE**



## **Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

### **Abraxane 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension**

Paclitaxel

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Abraxane und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Abraxane bei Ihnen angewendet wird?
3. Wie ist Abraxane anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Abraxane aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Abraxane und wofür wird es angewendet?**

##### **Was ist Abraxane?**

Abraxane enthält als Wirkstoff Paclitaxel, das in Form kleiner, als Nanopartikel bezeichneter Teilchen an das menschliche Protein Albumin gebunden vorliegt. Paclitaxel gehört zur Gruppe der als „Taxane“ bezeichneten Arzneimittel, die bei Krebs angewendet werden.

- Paclitaxel ist der gegen den Krebs wirkende Bestandteil des Arzneimittels. Paclitaxel wirkt dadurch, dass es die Teilung der Krebszellen unterbindet, so dass diese absterben.
- Albumin ist derjenige Bestandteil des Arzneimittels, der Paclitaxel beim Lösungsvorgang im Blut und beim Durchtritt durch die Blutgefäßwände hilft, um in den Tumor zu gelangen. Dies bedeutet, dass keine anderen chemischen Substanzen benötigt werden, welche möglicherweise lebensbedrohliche Nebenwirkungen hervorrufen können. Solche Nebenwirkungen treten bei Abraxane deutlich seltener auf.

##### **Wofür wird Abraxane angewendet?**

Abraxane wird zur Behandlung der folgenden Krebserkrankungen angewendet:

##### **Brustkrebs**

- Brustkrebs, der bereits in andere Teile des Körpers gestreut hat (man spricht hierbei von „metastasiertem“ Brustkrebs).
- Abraxane wird bei metastasiertem Brustkrebs angewendet, wenn mindestens schon eine andere Behandlung angewendet wurde, jedoch nicht erfolgreich war, und wenn Sie nicht für Behandlungen in Frage kommen, die eine Gruppe von Wirkstoffen enthalten, welche als „Anthracycline“ bezeichnet werden.
- Bei Betroffenen mit metastasiertem Brustkrebs, die Abraxane erhielten, nachdem eine andere Therapie versagt hatte, kam es mit größerer Wahrscheinlichkeit zu einer Verminderung der Tumorgroße. Ihre Überlebenszeit war länger als bei Betroffenen, die eine alternative Behandlung erhielten.

## Bauchspeicheldrüsenkrebs

- Wenn Sie an metastasiertem Bauchspeicheldrüsenkrebs leiden, erhalten Sie Abraxane in Kombination mit einem als Gemcitabin bezeichneten Arzneimittel. Bei Betroffenen mit metastasiertem Bauchspeicheldrüsenkrebs (Bauchspeicheldrüsenkrebs, der bereits in andere Teile des Körpers gestreut hat), die im Rahmen einer klinischen Prüfung Abraxane zusammen mit Gemcitabin erhielten, war die Überlebenszeit länger als bei Betroffenen, die nur Gemcitabin erhielten.

## 2. Was sollten Sie beachten, bevor Abraxane bei Ihnen angewendet wird?

### **Abraxane darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch (überempfindlich) gegen Paclitaxel oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile von Abraxane sind;
- wenn Sie stillen;
- wenn Ihre weißen Blutkörperchen erniedrigt sind (Ausgangswerte der Neutrophilenzahl von  $< 1.500 \text{ Zellen/mm}^3$  – Ihr Arzt wird Sie darüber informieren).

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal bevor Sie Abraxane anwenden,

- wenn Sie eine eingeschränkte Nierenfunktion haben;
- wenn Sie unter schweren Leberproblemen leiden;
- wenn Sie Herzprobleme haben.

Falls es bei Ihnen unter der Behandlung mit Abraxane zu einem der folgenden Zustände kommt, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal. Ihr Arzt wird eventuell die Behandlung absetzen oder die Dosis reduzieren:

- wenn es bei Ihnen zu ungewöhnlichen blauen Flecken, Blutungen oder Anzeichen von Infektionen wie Halsschmerzen oder Fieber kommt;
- wenn es bei Ihnen zu Taubheitsgefühl, Kribbeln, einem prickelnden Gefühl, Berührungsempfindlichkeit oder Muskelschwäche kommt;
- wenn es bei Ihnen zu Atemproblemen wie Kurzatmigkeit oder trockenem Husten kommt.

### **Kinder und Jugendliche**

Dieses Arzneimittel wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht, da Brustkrebs und Bauchspeicheldrüsenkrebs in diesen Altersgruppen nicht auftritt.

### **Anwendung von Abraxane zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen oder kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel, einschließlich pflanzlicher Arzneimittel, handelt. Dies ist wichtig, weil Abraxane die Wirkung bestimmter anderer Arzneimittel beeinträchtigen kann. Umgekehrt können bestimmte andere Arzneimittel die Wirkung von Abraxane beeinträchtigen.

Seien Sie vorsichtig und sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Abraxane gleichzeitig mit einem der folgenden Arzneimittel anwenden:

- Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen (d. h. Antibiotika wie Erythromycin, Rifampicin usw.; fragen Sie Ihren Arzt, das medizinische Fachpersonal oder Ihren Apotheker, wenn Sie sich nicht sicher sind, ob das von ihnen angewendete Arzneimittel ein Antibiotikum ist); dazu gehören auch Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen (z. B. Ketoconazol)
- Arzneimittel zur Stabilisierung der Stimmungslage, welche auch als Antidepressiva bezeichnet werden (z. B. Fluoxetin)
- Arzneimittel zur Behandlung von Anfällen (Epilepsie) (z. B. Carbamazepin, Phenytoin)
- Arzneimittel zur Senkung der Blutfettwerte (z. B. Gemfibrozil)
- Arzneimittel gegen Sodbrennen oder Magengeschwüre (z. B. Cimetidin)

- Arzneimittel zur Behandlung von HIV und AIDS (z. B. Ritonavir, Saquinavir, Indinavir, Nelfinavir, Efavirenz, Nevirapin)

### **Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit**

Paclitaxel verursacht vermutlich schwerwiegende Schädigungen des Ungeborenen und sollte deshalb im Fall einer Schwangerschaft nicht verwendet werden.

Gebärfähige Frauen sollten während und bis zu 1 Monat nach der Behandlung mit Abraxane eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Während der Anwendung von Abraxane dürfen Sie nicht stillen, da nicht bekannt ist, ob der Wirkstoff Paclitaxel in die Muttermilch übergeht.

Männlichen Patienten, die mit Abraxane behandelt werden, wird angeraten, während und bis zu sechs Monate nach der Behandlung kein Kind zu zeugen. Außerdem sollten sie sich vor der Behandlung über eine Spermakonservierung beraten lassen, da durch die Abraxane-Behandlung die Möglichkeit einer bleibenden Unfruchtbarkeit besteht.

Fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Manche Menschen können sich nach der Gabe von Abraxane müde oder benommen fühlen. Wenn dies bei Ihnen der Fall ist, dürfen Sie kein Fahrzeug führen und keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

Wenn Sie im Rahmen Ihrer Behandlung auch andere Arzneimittel erhalten, sollten Sie sich in Bezug auf das Fahren oder Bedienen von Maschinen von Ihrem Arzt beraten lassen.

### **Abraxane enthält Natrium**

Jeder ml Abraxane enthält ca. 4,2 mg Natrium. Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.

## **3. Wie ist Abraxane anzuwenden?**

Abraxane wird Ihnen von einem Arzt oder einer Krankenschwester aus einem Infusionsbeutel in eine Vene gegeben. Die Dosis, die Sie erhalten, basiert auf der Größe Ihrer Körperoberfläche und auf den Ergebnissen der Blutuntersuchungen. Die übliche Dosis beträgt bei Brustkrebs  $260 \text{ mg pro m}^2$  Körperoberfläche, verabreicht über einen Zeitraum von 30 Minuten. Die übliche Dosis beträgt bei fortgeschrittenem Bauchspeicheldrüsenkrebs  $125 \text{ mg pro m}^2$  Körperoberfläche, verabreicht über einen Zeitraum von 30 Minuten.

### **Wie oft werden Sie Abraxane erhalten?**

Zur Behandlung des metastasierten Brustkrebses wird Abraxane normalerweise einmal alle drei Wochen (an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus) gegeben.

Zur Behandlung des fortgeschrittenen Bauchspeicheldrüsenkrebses wird Abraxane an den Tagen 1, 8 und 15 eines jeden 28-Tage-Behandlungszyklus gegeben, wobei Gemcitabin unmittelbar im Anschluss an Abraxane verabreicht wird.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die **sehr häufigen** Nebenwirkungen können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen:

- Haarausfall (Die Mehrzahl der Fälle von Haarausfall trat innerhalb von weniger als einem Monat nach Beginn der Behandlung mit Abraxane auf. Sofern es dazu kommt, ist der Haarausfall in der Mehrzahl der Fälle ausgeprägt (mehr als 50 %).)
- Hautausschlag
- Abnormale Senkung der Anzahl bestimmter weißer Blutkörperchen (neutrophile Granulozyten, Lymphozyten oder Leukozyten) im Blut
- Mangel an roten Blutkörperchen
- Abnahme der Blutplättchen im Blut
- Auswirkung auf die peripheren Nerven (Schmerzen und Taubheitsgefühl)
- Schmerzen in einem oder mehreren Gelenken
- Schmerzen in den Muskeln
- Übelkeit, Durchfall, Verstopfung, Entzündungen der Mundschleimhaut, Appetitverlust
- Erbrechen
- Schwäche und Müdigkeit, Fieber
- Innere Austrocknung (Dehydratation), Geschmacksstörungen, Gewichtsabnahme
- Erniedrigte Kaliumspiegel im Blut
- Depression, Schlafstörungen
- Kopfschmerzen
- Schüttelfrost
- Atemnot
- Schwindel
- Schwellung der Schleimhäute bzw. Weichteile
- Erhöhte Leberwerte
- Schmerzen in den Gliedmaßen
- Husten
- Bauchschmerzen
- Nasenbluten

Die **häufigen** Nebenwirkungen können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen:

- Jucken, trockene Haut, Nagelerkrankungen
- Infektion, Fieber mit Rückgang der Anzahl einer bestimmten Art der weißen Blutkörperchen (neutrophile Granulozyten) im Blut, Hautrötung mit Hitzegefühl, Soor, schwere Infektion des Blutes, die durch eine Abnahme der Anzahl weißer Blutkörperchen hervorgerufen werden kann
- Abnahme der Anzahl sämtlicher Blutkörperchen im Blut
- Brust-, Hals- oder Bauchschmerzen
- Verdauungsstörungen, Bauchbeschwerden
- Verstopfte Nase
- Rücken- oder Gliederschmerzen, Knochenschmerzen, Muskelkrämpfe
- Reduzierte Muskelkoordination oder Schwierigkeiten beim Lesen, verstärkter oder verminderter Tränenfluss, Ausfallen der Wimpern
- Veränderung in der Herzfrequenz oder im Herzrhythmus, Herzversagen
- Verminderter Blutdruck
- Rötung oder Schwellung an der Eintrittsstelle der Nadel in die Haut
- Angstzustände
- Infektionen der Lunge
- Darmverengung, Dickdarmentzündung, Gallengangentzündung
- Akutes Nierenversagen
- Trockener Mund

- Muskelschwäche

Die **gelegentlichen** Nebenwirkungen können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen:

- Erhöhter Blutdruck, Gewichtszunahme, Anstieg der Laktatdehydrogenase im Blut, beeinträchtigte Nierenfunktion, erhöhter Blutzuckerspiegel, erhöhter Phosphatspiegel im Blut, verringerter Kaliumspiegel im Blut
- Nervenstörungen, verringerte oder fehlende Reflexe, unwillkürliche Bewegungen, Schmerzen entlang eines Nervs, Verlust des Tastgefühls, Ohnmacht, Schwindelgefühl im Stehen, schmerzhaftes Taubheit oder Prickeln, Zittern, Lähmung des Gesichtsnervs
- Gereizte Augen, schmerzende Augen, rote Augen, juckende Augen, verschwommene oder doppelte Sicht, reduzierte Sehkraft oder Blitzlichtsehen, verschwommenes Sehen infolge Netzhautschwellung (zystoides Makulaödem)
- Ohrenschmerzen, Tinnitus
- Husten mit Auswurf, Kurzatmigkeit beim Gehen oder Treppensteigen, laufende Nase oder trockene Nase, reduzierte Atemgeräusche, Wasser in der Lunge, Verlust der Stimme, Atemschwierigkeiten, trockener Husten, Blutgerinnsel in der Lunge, trockener Rachen
- Schluckbeschwerden, Blähungen, flüssiger Stuhlgang, Sodbrennen, Magenkrämpfe, schmerzender oder wunder Mund oder schmerzendes oder wundes Zahnfleisch, Rektalblutung
- Schmerzhaftes Urinieren, häufiges Urinieren, Blut im Urin, Unfähigkeit, den Urin einzuhalten
- Fingernagelschmerzen; Fingernagelbeschwerden, Fingernagelausfall, Nesselsucht, Hautschmerzen, rote Haut durch Sonnenlicht, Hautverfärbung, roter Ausschlag, juckender Ausschlag, verstärktes Schwitzen, nächtliche Schweißausbrüche, weiße Bereiche auf der Haut, weniger Haarwuchs, allgemeines Jucken, Wundstellen, aufgeschwollenes Gesicht
- Verringerter Phosphorspiegel im Blut, Wasseransammlung, niedriger Albuminspiegel im Blut, verstärkter Durst, verringerter Kalziumspiegel im Blut, verringerter Blutzuckerspiegel, verringerter Natriumspiegel im Blut
- Mundsoor, Schmerzen und Schwellung in Nase und Hals, Hautinfektionen, Infektionen aufgrund des Katheters, Infektion
- Bluterguss
- Schmerzen an der Tumorstelle, Tumorabsterben
- Blutdruckabfall beim Aufstehen, kalte Hände und Füße
- Schmerzen oder Druck in der Brust, Gehschwierigkeiten, Schwellung
- Allergische Reaktion
- Verminderte Leberfunktion, vergrößerte Leber
- Schmerzen in der Brust
- Ruhelosigkeit
- Kleine Hauteinblutungen infolge von Blutgerinnseln
- Ein Zustand, bei dem es zum Zerfall roter Blutkörperchen und zu akutem Nierenversagen kommt

Die **seltenen** Nebenwirkungen können bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen:

- Hautreaktion auf eine andere Substanz oder Lungenentzündung nach Bestrahlung
- Blutgerinnsel
- Stark verlangsamter Puls, Herzinfarkt
- Austritt von Arzneimittel aus der Vene
- Eine Störung des elektrischen Reizleitungssystems des Herzens (atrioventrikulärer Block)

Die **sehr seltenen** Nebenwirkungen können bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen:

- Schwere Entzündung/schwerer Ausschlag der Haut und Schleimhäute (Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse)

### Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale](#)

**Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Abraxane aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Durchstechflasche nach ‚Verwendbar bis‘ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

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

Nach der ersten Rekonstitution sollte die Suspension sofort verwendet werden. Wenn sie nicht sofort verwendet wird, kann sie in der Durchstechflasche bis zu 8 Stunden im Kühlschrank (2°C-8°C) gelagert werden, wenn diese im Umkarton aufbewahrt wird, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Im Infusionsbeutel kann die rekonstituierte Suspension bei maximal 25°C bis zu 8 Stunden gelagert werden.

Ihr Arzt oder Apotheker ist für die fachgerechte Entsorgung von nicht verwendetem Abraxane zuständig.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Abraxane enthält**

Der Wirkstoff ist Paclitaxel.

Jede Durchstechflasche enthält 100 mg bzw. 250 mg Paclitaxel als an Albumin gebundene Nanopartikel-Formulierung.

Nach der Rekonstitution enthält jeder ml der Suspension 5 mg Paclitaxel als an Albumin gebundene Nanopartikel-Formulierung.

Der sonstige Bestandteil ist Albuminlösung vom Menschen (enthält Natrium, Natriumcaprylat und N-Acetyltryptophan).

### **Wie Abraxane aussieht und Inhalt der Packung**

Abraxane ist ein weißes bis gelbes Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension. Abraxane ist in gläsernen Durchstechflaschen mit 100 mg bzw. 250 mg Paclitaxel als an Albumin gebundene Nanopartikel-Formulierung, erhältlich.

Jede Packung enthält 1 Durchstechflasche.

### **Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

Celgene Europe Limited  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Vereinigtes Königreich

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem pharmazeutischen Unternehmer in Verbindung.

## **Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

---

### **Ärzte und medizinisches Fachpersonal**

Die folgenden Informationen sind für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:

### **Anweisungen zur Anwendung, Handhabung und Entsorgung**

#### **Vorsichtsmaßnahmen für die Zubereitung und Anwendung**

Paclitaxel ist ein zytotoxisches antikarzinogenes Arzneimittel und wie auch bei anderen potenziell toxischen Stoffen ist beim Umgang mit Abraxane Vorsicht geboten. Es sollten Handschuhe, Schutzbrille und Schutzkleidung verwendet werden. Wenn Abraxane mit der Haut in Berührung kommt, die Haut sofort gründlich mit Wasser und Seife waschen. Bei einem Kontakt von Abraxane mit den Schleimhäuten die Schleimhäute gründlich mit Wasser spülen. Abraxane sollte nur von Personal zubereitet und gegeben werden, das im Umgang mit Zytostatika angemessen geschult wurde. Schwangere Mitarbeiterinnen sollten Abraxane nicht handhaben.

Wegen der Möglichkeit einer Extravasation empfiehlt es sich, die Infusionsstelle während der Verabreichung des Arzneimittels engmaschig auf eine mögliche Infiltration zu überwachen. Eine Begrenzung der Abraxane-Infusionsdauer auf 30 Minuten, wie angegeben, vermindert die Wahrscheinlichkeit infusionsbedingter Reaktionen.

#### **Rekonstitution und Gabe des Arzneimittels**

Die Anwendung von Abraxane sollte nur unter Aufsicht eines qualifizierten Onkologen in Einrichtungen, die auf die Anwendung von Zytostatika spezialisiert sind, erfolgen.

Abraxane wird als steriles lyophilisiertes Pulver geliefert und muss vor der Anwendung rekonstituiert werden. Nach der Rekonstitution enthält jeder ml der Suspension 5 mg Paclitaxel als an Albumin gebundene Nanopartikel-Formulierung. Die rekonstituierte Abraxane-Suspension wird intravenös mittels eines Infusionsbestecks mit integriertem 15-µm-Filter verabreicht.

#### *Rekonstitution von 100 mg:*

Unter Verwendung einer sterilen Spritze sollten langsam über einen Zeitraum von mindestens 1 Minute 20 ml einer 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Infusionslösung in eine Abraxane-Durchstechflasche mit 100 mg injiziert werden.

#### *Rekonstitution von 250 mg:*

Unter Verwendung einer sterilen Spritze sollten langsam über einen Zeitraum von mindestens 1 Minute 50 ml einer 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Infusionslösung in eine Abraxane-Durchstechflasche mit 250 mg injiziert werden.

Die Lösung muss gegen die Innenwand der Durchstechflasche gespritzt werden. Die Lösung darf nicht direkt auf das Pulver gespritzt werden, da dies zur Schaumbildung führt.

Nach vollständiger Zugabe der Lösung sollte die Durchstechflasche mindestens 5 Minuten ruhen, um eine gute Benetzung des Feststoffes zu gewährleisten. Danach die Durchstechflasche für mindestens 2 Minuten langsam und vorsichtig schwenken und/oder invertieren, bis eine komplette Resuspension des Pulvers erfolgt ist. Eine Schaumbildung muss vermieden werden. Im Falle eines Schäumens oder Klumpens die Lösung mindestens 15 Minuten stehen lassen, bis sich der Schaum gesetzt hat.

Die rekonstituierte Suspension sollte milchig und homogen sein und keine sichtbaren Ausfällungen aufweisen. Ein leichtes Absetzen der rekonstituierten Suspension kann auftreten. Falls Ausfällungen

oder Sinkstoffe sichtbar sind, muss die Durchstechflasche erneut sanft invertiert werden, um vor der Anwendung eine komplette Resuspension zu erzielen.

Prüfen Sie die Suspension in der Durchstechflasche auf Fremdpartikel. Verabreichen Sie die rekonstituierte Suspension nicht, wenn in der Durchstechflasche sichtbare Fremdpartikel vorhanden sind.

Das für den Patienten notwendige exakte Gesamtdosisvolumen der 5 mg/ml-Suspension ist zu berechnen und die entsprechende Menge des rekonstituierten Abraxane in einen leeren, sterilen PVC-haltigen oder PVC-freien Infusionsbeutel zu injizieren.

Die Verwendung von Medizinprodukten, welche Silikonöl als Gleitmittel enthalten (d. h. Spritzen und Infusionsbeutel), zur Rekonstitution und Verabreichung von Abraxane kann zur Bildung proteinöser Fäden führen. Verabreichen Sie Abraxane mittels eines Infusionsbestecks mit integriertem 15-µm-Filter, um eine Verabreichung dieser Fäden zu vermeiden. Die Anwendung eines 15-µm-Filters entfernt die Fäden und verändert die physikalischen und chemischen Eigenschaften des rekonstituierten Produktes nicht.

Die Verwendung von Filtern mit einer Porengröße von weniger als 15 µm kann zum Verstopfen des Filters führen.

Eine Verwendung spezieller DEHP-freier Lösungsbehältnisse oder Infusionsbestecke ist für die Zubereitung oder Gabe der Abraxane-Infusionen nicht erforderlich.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

### **Stabilität**

Ungeöffnete Durchstechflaschen mit Abraxane sind bis zu dem auf der Verpackung angegebenen Datum stabil, wenn die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahrt wird, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Die Stabilität des Arzneimittels wird weder durch Einfrieren noch durch Lagerung im Kühlschrank beeinträchtigt. Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **Stabilität der rekonstituierten Suspension in der Durchstechflasche**

Nach der ersten Rekonstitution sollte die Suspension sofort in einen Infusionsbeutel gefüllt werden. Die chemische und physikalische Stabilität wurde bei 2°C-8°C im Originalkarton und vor hellem Licht geschützt über 8 Stunden nachgewiesen.

### **Stabilität der rekonstituierten Suspension im Infusionsbeutel**

Nach der Rekonstitution sollte die rekonstituierte Suspension im Infusionsbeutel sofort verwendet werden. Die chemische und physikalische Stabilität bis zur Anwendung wurde bei maximal 25°C über 8 Stunden nachgewiesen.