Bristol Myers Squibb®

Abraxane® 5 mg/ml
Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Abraxane® 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion.
Die rekonstituierte Dispersion 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.

Abraxane ist in Kombination mit Carboplatin indiziert für die Erstlinienbehandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen keine potentiell kurative Operation und/oder Strahlentherapie möglich ist.

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/m², gegeben als intravenöse Infusion über 30 Minuten alle 3 Wochen.

Dosisanpassung während der Behandlung des Mammakarzinoms

Bei Patienten mit schwerer Neutropenie (Neutrophilenzahl < 500 Zellen/mm³ 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/m² reduziert werden. Bei Wiederauftreten einer schweren Neutropenie oder einer schweren sensorischen Neuropathie sollte die Dosis auf 180 mg/m² herabgesetzt werden. Abraxane sollte nicht angewendet werden, bis sich die Neutrophilenzahl auf > 1.500 Zellen/mm³ 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 ist die Dosis zu reduzieren.

Adenokarzinom des Pankreas

Die in Kombination mit Gemcitabin empfohlene Dosis von Abraxane beträgt 125 mg/m², 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/m² 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

Siehe Tabellen 1 und 2 und Tabelle 3 auf Seite 2

Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom:

Die empfohlene Dosis von Abraxane beträgt 100 mg/m², verabreicht als intravenöse Infusion über 30 Minuten an den Tagen 1, 8 und 15 eines jeden 21-Tage-Zyklus. Die empfohlene Dosis von Carboplatin beträgt AUC = 6 mg • min/ml, verabreicht nur an Tag 1 eines jeden 21-Tage-Zyklus, wobei mit der Verabreichung unmittelbar im Anschluss an die Abraxane-Gabe begonnen wird.

Dosisanpassungen während der Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms:

Abraxane sollte an Tag 1 eines Zyklus erst verabreicht werden, wenn die absolute Neutrophilenzahl (ANZ) ≥ 1.500 Zellen/mm³ und die Thrombozytenzahl ≥ 100.000 Zellen/mm³ beträgt. Für jede der nachfolgenden wöchentlichen Abraxane-Gaben muss die ANZ ≥ 500 Zellen/mm³ und die Thrombozytenzahl > 50.000 Zellen/mm³ betragen; andernfalls ist die Dosis auszusetzen bis sich das Blutbild entsprechend erholt hat. Wenn sich das Blutbild erholt hat, wird die Dosierung in der folgenden Woche

Tabelle 1: Dosisstufenreduktionen bei Patienten mit Adenokarzinom des Pankreas

Dosisstufe	Abraxane-Dosis (mg/m²)	Gemcitabin-Dosis (mg/m²)
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

Zyklustag	ANZ (Zellen/mm³)		Thrombozytenzahl (Zellen/mm³)	Abraxane-Dosis	Gemcitabin-Dosis
Tag 1	< 1.500	ODER	< 100.000	Verabreichung der Dosen bis zur Erholung verschieben	
Tag 8	≥ 500 aber < 1.000	ODER	≥ 50.000 aber < 75.000	Dosen um 1 Dosisstufe reduzieren	
	< 500	ODER	< 50.000	Dosen nicht verabreichen	
Tag 15: Sofern die Dosen an Tag 8 ohne Modifikation verabreicht wurden:					
Tag 15	≥ 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	
Tag 15: Sofern die Dosen an Tag 8 reduziert wurden:					
Tag 15	≥ 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	
	≥ 500 aber < 1.000	ODER	≥ 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	

Fortsetzung auf Seite 2

Fortsetzung Tabelle 2

Zyklus-tag	ANZ (Zellen/mm³)		Thrombo-zytenzahl (Zellen/mm³)	Abraxane-Dosis	Gemcitabin-Dosis
Tag 15: Sofern die Dosen an Tag 8 nicht verabreicht wurden:					
Tag 15	≥ 1.000	UND	≥ 75.000	Wieder mit der Dosisstufe von Tag 1 behandeln, anschließend Leukozyten-Wachstumsfaktoren ODER Dosen gegenüber Dosen von Tag 1 um 1 Dosisstufe reduzieren	
	≥ 500 aber < 1.000	ODER	≥ 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
Febrile Neutropenie: Grad 3 oder 4	Dosen so lange nicht verabreichen, bis sich das Fieber zurückgebildet hat und die ANZ wieder ≥ 1.500 beträgt; Behandlung mit nächstniedrigerer Dosisstufe wiederaufnehmen[a]	
Periphere Neuropathie: Grad 3 oder 4	Dosis bis Besserung auf ≤ Grad 1 nicht verabreichen; Behandlung mit nächstniedrigerer Dosisstufe wiederaufnehmen[a]	Mit derselben Dosis behandeln
Kutane Toxizität: Grad 2 oder 3	Dosen auf nächstniedrigere Dosisstufe reduzieren[a]; bei Persistieren der UAW Behandlung absetzen	
Gastrointestinale Toxizität: Mukositis oder Diarrhoe Grad 3	Dosen bis Besserung auf ≤ Grad 1 nicht verabreichen; Behandlung mit nächstniedrigerer Dosisstufe wiederaufnehmen[a]	

[a] Dosisstufenreduktionen siehe Tabelle 1

Tabelle 4: Dosisreduktionen wegen hämatologischer Toxizitäten bei Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom

Hämatologische Toxizität	Auftreten	Abraxane-Dosis (mg/m²)[1]	Carboplatin-Dosis (AUC mg • min/ml)[1]
Nadir der ANZ < 500/mm³ mit neutropenischem Fieber > 38 °C ODER Verschieben des nächsten Zyklus wegen persistierender Neutropenie[2] (Nadir der ANZ < 1.500/mm³) ODER Nadir der ANZ < 500/mm³ über > 1 Woche	Erstes	75	4,5
	Zweites	50	3,0
	Drittes	Absetzen der Behandlung	
Nadir der Thrombozytenzahl < 50.000/mm³	Erstes	75	4,5
	Zweites	Absetzen der Behandlung	

[1] An Tag 1 des 21-Tage-Zyklus ist die Dosis von Abraxane und Carboplatin gleichzeitig zu reduzieren. An Tag 8 oder 15 des 21-Tage-Zyklus ist die Dosis von Abraxane zu reduzieren; die Dosis von Carboplatin ist im folgenden Zyklus zu reduzieren

[2] Maximal 7 Tage nach der vorgesehenen Tag 1-Dosis des nächsten Zyklus.

nach den Kriterien in Tabelle 4 wiederaufgenommen. Die nachfolgende Dosis ist nur dann zu reduzieren, wenn die Kriterien in Tabelle 4 erfüllt sind.

Bei kutaner Toxizität Grad 2 oder 3, Diarrhoe Grad 3 oder Mukositis Grad 3 ist die Behandlung zu unterbrechen bis eine Besserung der Toxizität auf ≤ Grad 1 erreicht ist, anschließend wird die Behandlung nach den Vorgaben in Tabelle 5 wiederaufgenommen. Bei peripherer Neuropathie ≥ Grad 3 ist die Behandlung zu unterbrechen bis eine Rückbildung auf ≤ Grad 1 erreicht ist. Die Behandlung kann in nachfolgenden Zyklen nach den Vorgaben in Tabelle 5 mit der nächstniedrigeren Dosisstufe wiederaufgenommen werden. Bei jeder anderen nicht-hämatologischen Toxizität Grad 3 oder 4 ist die Behandlung zu unterbrechen bis eine Besserung der Toxizität auf ≤ Grad 2 erreicht ist, anschließend wird die Behandlung nach den Vorgaben in Tabelle 5 wiederaufgenommen.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Gesamtbilirubin > 1 bis ≤ 1,5 × ULN und Aspartataminotransferase [AST] ≤ 10 × 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 sowie bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom, die eine mäßig bis stark eingeschränkte Leberfunktion (Gesamtbilirubin > 1,5 bis ≤ 5 × ULN und AST ≤ 10 × ULN) haben, 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 × ULN oder AST > 10 × ULN liegen keine ausreichenden Daten für Dosierungsempfehlungen vor, unabhängig vom Anwendungsgebiet (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (geschätzte Kreatinin-Clearance ≥ 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 % ≥ 65 Jahre und 2 % ≥ 75 Jahre alt waren, zeigte bei Patienten ≥ 65 Jahre jedoch eine höhere

Tabelle 5: Dosisreduktionen wegen nicht-hämatologischer Toxizitäten bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom

Nicht-hämatologische Toxizität	Auftreten	Abraxane-Dosis (mg/m²)[1]	Carboplatin-Dosis (AUC mg • min/ml)[1]
Kutane Toxizität Grad 2 oder 3 Diarrhoe Grad 3 Mukositis Grad 3 Periphere Neuropathie ≥ Grad 3 Jede andere nicht-hämatologische Toxizität Grad 3 oder 4	Erstes	75	4,5
	Zweites	50	3,0
	Drittes	Absetzen der Behandlung	
Kutane Toxizität, Diarrhoe oder Mukositis Grad 4	Erstes	Absetzen der Behandlung	

[1] An Tag 1 des 21-Tage-Zyklus ist die Dosis von Abraxane und Carboplatin gleichzeitig zu reduzieren. An Tag 8 oder 15 des 21-Tage-Zyklus ist die Dosis von Abraxane zu reduzieren; die Dosis von Carboplatin ist im folgenden Zyklus zu reduzieren.

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).

Von den 514 Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom in der randomisierten Studie, die Abraxane in Kombination mit Carboplatin erhielten, waren 31 % mindestens 65 Jahre und 3,5 % mindestens 75 Jahre alt. Myelosuppressionen, periphere Neuropathien und Arthralgien waren bei Patienten ab 65 Jahren häufiger als bei Patienten unter 65 Jahren. Es liegen begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Abraxane/Carboplatin bei Patienten ab 75 Jahren vor.

Ein pharmakokinetisches/pharmakodynamisches Modell unter Verwendung der Daten von 125 Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren zeigt, dass Patienten ≥ 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 unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden. Es gibt im Anwendungsgebiet des metastasierten Mammakarzinoms bzw. des Adenokarzinoms des Pankreas bzw. des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms keinen relevanten Nutzen von Abraxane bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung
Verabreichen Sie die rekonstituierte Abraxane-Dispersion intravenös mittels eines Infusionsbestecks mit integriertem 15-µm-Filter. Es wird empfohlen, den Infusionsschlauch nach der Verabreichung mit isotonischer Natriumchloridlösung für Injektionszwecke zu spülen, um sicherzustellen, dass die vollständige Dosis verabreicht wird.

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/mm³.

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/mm³ angestiegen ist und die Thrombozytenzahl wieder auf > 100.000 Zellen/mm³ 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 ≥ 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). Entwickelt sich bei kombinierter Anwendung von Abraxane und Carboplatin eine periphere Neuropathie Grad 3 oder höher, ist die Behandlung bis zur Besserung auf Grad 0 oder 1 auszusetzen, mit anschließender Dosisreduktion für alle nachfolgenden Abraxane/Carboplatin-Zyklen (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 ≥ 1.500 Zellen/mm³ 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 × ULN oder AST > 10 × ULN. Ferner wird Abraxane nicht empfohlen bei Patienten mit metasta-

siertem Adenokarzinom des Pankreas, die eine mäßig bis stark eingeschränkte Leberfunktion (Gesamtbilirubin > 1,5 × ULN und AST ≤ 10 × 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 Anthracycline 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.

Augenerkrankungen
Zystoides Makulaödem (CMÖ) ist bei Patienten berichtet worden, die mit Abraxane behandelt wurden. Patienten mit beeinträchtigtem Sehvermögen sollten einer sofortigen und vollständigen ophthalmologischen Untersuchung unterzogen werden. Falls ein CMÖ diagnostiziert wird, sollte die Abraxane-Behandlung abgebrochen und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.8).

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 (≥ 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
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 100 mg, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Der Stoffwechsel von Paclitaxel wird zum Teil durch die Cytochrom-P450-Isoenzyme CYP2C8 und CYP3A4 katalysiert (siehe Abschnitt 5.2). Deshalb ist angesichts des Fehlens einer Studie zur Erfassung pharmakokinetischer Arzneimittel-Wechselwirkungen Vorsicht geboten, wenn Paclitaxel zusammen mit anderen Arzneimitteln angewendet wird, die entweder CYP2C8 oder CYP3A4 hemmen (z. B. Ketoconazol und andere Imidazol-Antimykotika, Erythromycin, Fluoxetin, Gemfibrozil, Clopidogrel, Cimetidin, Ritonavir, Saquinavir, Indinavir und Nelfinavir), da die Toxizität von Paclitaxel aufgrund der höheren Paclitaxel-Exposition erhöht sein kann. Die Anwendung von Paclitaxel zusammen mit anderen Arzneimitteln, die entweder CYP2C8 oder CYP3A4 induzieren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Efavirenz, Nevirapin), ist nicht empfohlen, da die Wirksamkeit aufgrund der geringeren Paclitaxel-Exposition beeinträchtigt sein kann.

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 Cytidindeaminase inaktiviert und anschließend mit dem Urin ausgeschieden wird. Pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen Abraxane und Gemcitabin wurden beim Menschen nicht untersucht.

Bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom wurde eine pharmakokinetische Studie mit Abraxane und Carboplatin durchgeführt. Dabei wurden zwischen Abraxane und Carboplatin keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen festgestellt.

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

Kinder und Jugendliche
Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Kontrazeption bei Männern und Frauen
Gebärfähige Frauen sollten während der Behandlung und für mindestens sechs Monate nach der letzten Dosis Abraxane eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Männlichen Patienten mit weiblichen Partnern im konzeptionsfähigen Alter wird angeraten, während der Behandlung mit Abraxane und für mindestens drei Monate nach der letzten Dosis Abraxane eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden und es zu vermeiden, ein 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). Bei gebärfähigen Frauen ist vor Beginn der Behandlung mit Abraxane ein Schwangerschaftstest durchzuführen. 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
Paclitaxel und/oder seine Metaboliten gingen in die Milch laktierender Ratten über (siehe Abschnitt 5.3). Es ist nicht bekannt, ob Paclitaxel beim Menschen 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). Aufgrund von Beobachtungen bei Tieren kann sowohl die männliche als auch die weibliche Fertilität beeinträchtigt werden. 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.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
In Tabelle 6 sind die Nebenwirkungen aufgeführt, die in Verbindung mit Abraxane als Monotherapie bei jeder Dosis und Indikation in klinischen Studien aufgetreten sind

(N = 789) sowie mit Abraxane in Kombination mit Gemcitabin beim Adenokarzinom des Pankreas in der klinischen Phase-III-Studie (N = 421), mit Abraxane in Kombination mit Carboplatin beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom in der Phase-III-Studie (N = 514) und bei der Anwendung von Abraxane nach der Zulassung.
Die Häufigkeitsangaben sind definiert als: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 6

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
Dieser Abschnitt enthält die häufigsten Nebenwirkungen mit klinischer Relevanz, welche in Verbindung mit Abraxane auftraten.

Es wurden Nebenwirkungen von 229 Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom bewertet, die in der pivotalen klinischen Phase-III-Studie einmal alle drei Wochen mit 260 mg/m^2 Abraxane behandelt wurden (Monotherapie mit Abraxane).

Es wurden Nebenwirkungen von 421 Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom bewertet, welche mit Abraxane in Kombination mit Gemcitabin behandelt wurden (an den Tagen 1, 8 und 15 eines jeden 28-Tage-Zyklus mit jeweils 125 mg/m^2

Tabelle 6: Nebenwirkungen, die unter Abraxane berichtet wurden

	Monotherapie (N = 789)	**Kombinationstherapie mit Gemcitabin (N = 421)**	**Kombinationstherapie mit Carboplatin (N = 514)**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Häufig:	Infektion, Harnwegsinfektion, Follikulitis, Infektion der oberen Atemwege, Candidiasis, Sinusitis	Sepsis, Pneumonie, orale Candidose	Pneumonie, Bronchitis, Infektion der oberen Atemwege, Harnwegsinfektion
Gelegentlich:	Sepsis[1], neutropenische Sepsis[1], Pneumonie, orale Candidose, Nasopharingitis, Zellulitis, Herpes simplex, Virusinfektion, Herpes zoster, Pilzinfektion, katheterbedingte Infektion, Infektion an der Injektionsstelle		Sepsis, orale Candidose
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			
Gelegentlich:	Tumornekrose, Metastasenschmerz		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Sehr häufig:	Knochenmarksuppression, Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Leukopenie, Lymphopenie	Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie	Neutropenie[3], Thrombozytopenie[3], Anämie[3], Leukopenie[3]
Häufig:	Febrile Neutropenie	Panzytopenie	Febrile Neutropenie, Lymphopenie
Gelegentlich:		Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura	Panzytopenie
Selten:	Panzytopenie		
Erkrankungen des Immunsystems			
Gelegentlich:	Überempfindlichkeit		Arzneimittelüberempfindlichkeit, Überempfindlichkeit
Selten:	Schwere Überempfindlichkeit[1]		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Sehr häufig:	Anorexie	Dehydratation, verminderter Appetit, Hypokaliämie	verminderter Appetit
Häufig:	Dehydratation, verminderter Appetit, Hypokaliämie		Dehydratation
Gelegentlich:	Hypophosphatämie, Flüssigkeitsretention, Hypoalbuminämie, Polydipsie, Hyperglykämie, Hypokalzämie, Hypoglykämie, Hyponatriämie		
Nicht bekannt:	Tumorlysesyndrom[1]		
Psychiatrische Erkrankungen			
Sehr häufig:		Depression, Schlaflosigkeit	
Häufig:	Depression, Schlaflosigkeit, Angst	Angst	Schlaflosigkeit
Gelegentlich:	Unruhe		
Erkrankungen des Nervensystems			
Sehr häufig:	Periphere Neuropathie, Neuropathie, Hypästhesie, Parästhesie	Periphere Neuropathie, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Dysgeusie	Periphere Neuropathie
Häufig:	Periphere sensorische Neuropathie, Schwindelgefühl, periphere motorische Neuropathie, Ataxie, Kopfschmerzen, Gefühlsstörung, Somnolenz, Dysgeusie		Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Dysgeusie
Gelegentlich:	Polyneuropathie, Areflexie, Synkope, orthostatischer Schwindel, Dyskinesie, Hyporeflexie, Neuralgie, neuropathischer Schmerz, Tremor, Sinnesempfindungsverlust	Lähmung des siebten Hirnnervs	
Nicht bekannt:	Multiple Hirnnervenlähmungen [1]		

Fortsetzung auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle 6

	Monotherapie (N = 789)	**Kombinationstherapie mit Gemcitabin (N = 421)**	**Kombinationstherapie mit Carboplatin (N = 514)**
Augenerkrankungen			
Häufig:	Verschwommenes Sehen, Tränensekretion verstärkt, trockenes Auge, Keratokonjunktivitis sicca, Madarosis	Tränensekretion verstärkt	Verschwommenes Sehen
Gelegentlich:	Verminderte Sehschärfe, anomales Sehen, Augenreizung, Augenschmerzen, Konjunktivitis, Sehstörung, Augenjucken, Keratitis	Zystoides Makulaödem	
Selten:	Zystoides Makulaödem[1]		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			
Häufig:	Vertigo		
Gelegentlich:	Tinnitus, Ohrschmerzen		
Herzerkrankungen			
Häufig:	Arrhythmie, Tachykardie, supraventrikuläre Tachykardie	Stauungsinsuffizienz, Tachykardie	
Selten:	Herzstillstand, Stauungsinsuffizienz, Funktionsstörung des linken Ventrikels, atrioventrikulärer Block[1], Bradykardie		
Gefäßerkrankungen			
Häufig:	Hypertonie, Lymphödem, Flush, Hitzewallungen	Hypotonie, Hypertonie	Hypotonie, Hypertonie
Gelegentlich:	Hypotonie, Orthostasesyndrom, peripheres Kältegefühl	Flush	Flush
Selten:	Thrombose		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Sehr häufig:		Dyspnoe, Epistaxis, Husten	Dyspnoe
Häufig:	Interstitielle Pneumonitis[2], Dyspnoe, Epistaxis, Pharyngolaryngealschmerzen, Husten, Rhinitis, Rhinorrhoe	Pneumonitis, Nasenverstopfung	Hämoptoe, Epistaxis, Husten
Gelegentlich:	Lungenembolie, pulmonale Thromboembolie, Pleuraerguss, Belastungsdyspnoe, Sinus Sekretstau, verminderte Atemgeräusche, Husten mit Auswurf, allergische Rhinitis, Heiserkeit, Nasenverstopfung, trockene Nasenschleimhaut, Giemen	Halstrockenheit, trockene Nasenschleimhaut	Pneumonitis
Nicht bekannt:	Stimmbandparese[1]		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Sehr häufig:	Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Obstipation, Stomatitis	Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Obstipation, Abdominalschmerz, Schmerzen Oberbauch	Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Obstipation
Häufig:	Gastroösophageale Refluxerkrankung, Dyspepsie, Abdominalschmerz, Abdominale Distension, Schmerzen Oberbauch, orale Hypoästhesie	Darmobstruktion, Kolitis, Stomatitis, Mundtrockenheit	Stomatitis, Dyspepsie, Dysphagie, Abdominalschmerz
Gelegentlich:	Rektalblutung, Dysphagie, Flatulenz, Glossodynie, Mundtrockenheit, schmerzendes Zahnfleisch, lockerer Stuhlgang, Ösophagitis, Schmerzen Unterbauch, Mundulzeration, Mundschmerzen		
Leber- und Gallenerkrankungen			
Häufig:		Cholangitis	Hyperbilirubinämie
Gelegentlich:	Hepatomegalie		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
Sehr häufig:	Alopezie, Ausschlag	Alopezie, Ausschlag	Alopezie, Ausschlag
Häufig:	Pruritus, trockene Haut, Nagelerkrankung, Erythem, Fingernagelpigmentation/ Nagelverfärbung, Hauthyperpigmentierung, Onycholyse, Nagelveränderungen	Pruritus, trockene Haut, Nagelerkrankung	Pruritus, Nagelerkrankung

Fortsetzung auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle 6

	Monotherapie (N = 789)	**Kombinationstherapie mit Gemcitabin (N = 421)**	**Kombinationstherapie mit Carboplatin (N = 514)**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
Gelegentlich:	Lichtempfindlichkeitsreaktion, Urtikaria, Hautschmerzen, generalisierter Pruritus, Ausschlag mit Juckreiz, Hauterkrankung, Pigmentierungsstörung, Hyperhidrose, Onychomadesis, erythematöser Ausschlag, generalisierter Ausschlag, Dermatitis, nächtliche Schweißausbrüche, makulopapulöser Ausschlag, Vitiligo, Hypotrichose, Schmerzhaftigkeit des Nagelbetts, Nagelbeschwerden, makulöser Ausschlag, papulöser Ausschlag, Hautläsion, aufgeschwollenes Gesicht		Exfoliation der Haut, allergische Dermatitis, Urtikaria
Sehr selten:	Stevens-Johnson-Syndrom[1], Epidermolysis acuta toxica [1]		
Nicht bekannt:	Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom[1, 4], Sklerodermie[1]		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
Sehr häufig:	Arthralgie, Myalgie	Arthralgie, Myalgie, Schmerz in einer Extremität	Arthralgie, Myalgie
Häufig:	Rückenschmerzen, Schmerz in einer Extremität, Knochenschmerzen, Muskelkrämpfe, Gliederschmerzen	Muskuläre Schwäche, Knochenschmerzen	Rückenschmerzen, Schmerz in einer Extremität, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems
Gelegentlich:	Brustwandschmerz, muskuläre Schwäche, Nackenschmerzen, Leistenschmerzen, Muskelspasmen, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Flankenschmerz, Gliederbeschwerden, Muskelschwäche		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
Häufig:		Akutes Nierenversagen	
Gelegentlich:	Hämaturie, Dysurie, Pollakisurie, Nykturie, Polyurie, Harninkontinenz	Hämolytisch-urämisches Syndrom	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			
Gelegentlich:	Brustschmerz		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Sehr häufig:	Ermüdung, Asthenie, Fieber	Ermüdung, Asthenie, Fieber, peripheres Ödem, Schüttelfrost,	Ermüdung, Asthenie, peripheres Ödem
Häufig:	Unwohlsein, Lethargie, Schwäche, peripheres Ödem, Schleimhautentzündung, Schmerz, Rigor, Ödem, verschlechterter Allgemeinzustand, Brustkorbschmerz, grippeähnliche Erkrankung, Hyperpyrexie	Reaktion an der Infusionsstelle	Fieber, Brustkorbschmerz
Gelegentlich:	Brustkorbbeschwerden, anomaler Gang, Schwellung, Reaktion an der Injektionsstelle		Schleimhautentzündung, Extravasat an der Infusionsstelle, Entzündung an der Infusionsstelle, Ausschlag an der Infusionsstelle
Selten:	Extravasat		
Untersuchungen			
Sehr häufig:		Gewicht erniedrigt, erhöhte Alaninaminotransferase	
Häufig:	Gewicht erniedrigt, erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase, erniedrigter Hämatokrit, erniedrigte Erythrozytenzahl, erhöhte Körpertemperatur, erhöhte Gamma-Glutamyltransferase, erhöhte alkalische Phosphatase im Blut	Erhöhte Aspartatamino-transferase, erhöhtes Bilirubin im Blut, erhöhtes Kreatinin im Blut	Gewicht erniedrigt, erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase, erhöhte alkalische Phosphatase im Blut
Gelegentlich:	Erhöhter Blutdruck, erhöhtes Gewicht, erhöhte Laktatdehydrogenase im Blut, erhöhtes Kreatinin im Blut, Glucose im Blut erhöht, Phosphor im Blut erhöht, Kalium im Blut erniedrigt, erhöhtes Bilirubin		

Fortsetzung auf Seite 8

Fortsetzung Tabelle 6

	Monotherapie (N = 789)	**Kombinationstherapie mit Gemcitabin (N = 421)**	**Kombinationstherapie mit Carboplatin (N = 514)**
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
Gelegentlich:	Kontusion		
Selten:	Radiation-Recall-Syndrom, strahlenbedingte Pneumonitis		

[1] Wie im Rahmen der Überwachung von Abraxane nach Zulassung berichtet.
[2] 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.
[3] Anhand von Laboruntersuchungen erhoben: höchster Grad der Myelosuppression (behandeltes Kollektiv).
[4] Bei einigen Patienten, die früher mit Capecitabin behandelt wurden.

Abraxane in Kombination mit Gemcitabin in einer Dosierung von 1.000 mg/m^2) und von 402 mit einer Gemcitabin-Monotherapie behandelten Patienten, die eine systemische Erstlinienbehandlung bei einem metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas erhielten (Abraxane/Gemcitabin).

Es wurden Nebenwirkungen von 514 Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom bewertet, die mit Abraxane in Kombination mit Carboplatin (100 mg/m^2 Abraxane an den Tagen 1, 8 und 15 eines jeden 21-Tage-Zyklus in Kombination mit Carboplatin, welches an Tag 1 eines jeden Zyklus gegeben wurde) in der randomisierten, kontrollierten klinischen Phase-III-Studie behandelt wurden (Abraxane/Carboplatin). Die Beurteilung der Taxan-Toxizität anhand der von den Patienten gemachten Angaben erfolgte mithilfe der 4 Unterskalen des Fragebogens „Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT)-Taxane“. Bei der Analyse für wiederholte Messungen fielen die Ergebnisse auf 3 der 4 Unterskalen (periphere Neuropathie, Schmerzen an Händen/Füßen und Hörvermögen) zugunsten von Abraxane in Kombination mit Carboplatin aus ($p \leq 0{,}002$). Für die weitere Unterskala (Ödeme) wurde kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen
Abraxane/Gemcitabin
Über Sepsis wurde mit einer Rate von 5 % berichtet bei Patienten mit oder ohne Neutropenie, die Abraxane in Kombination mit Gemcitabin im Rahmen einer klinischen Studie beim Adenokarzinom des Pankreas erhielten. Von den 22 Sepsis-Fällen, die unter Behandlung mit Abraxane in Kombination mit Gemcitabin berichtet wurden, verliefen 5 tödlich. 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 ≥ 1.500 Zellen/mm^3 angestiegen ist, anschließend ist die Behandlung mit reduzierten Dosisstufen wiederaufzunehmen (siehe Abschnitt 4.2).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Monotherapie mit Abraxane – metastasiertes Mammakarzinom
Bei Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom war Neutropenie 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^3) 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.

Abraxane/Gemcitabin
In Tabelle 7 sind die Häufigkeit und der Schweregrad pathologischer Blutbildwerte bei Patienten, die mit Abraxane in Kombination mit Gemcitabin bzw. nur mit Gemcitabin behandelt wurden, aufgeführt.

Siehe Tabelle 7

Abraxane/Carboplatin
Über Anämie und Thrombozytopenie wurde im Abraxane/Carboplatin-Arm häufiger als im Taxol/Carboplatin-Arm berichtet (54 % versus 28 % bzw. 45 % versus 27 %).

Erkrankungen des Nervensystems
Monotherapie mit Abraxane – metastasiertes Mammakarzinom
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.

Abraxane/Gemcitabin
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.

Abraxane/Carboplatin
Unter der Behandlung von Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom mit Abraxane in Kombination mit Carboplatin lag die mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer behandlungsbedingten peripheren Neuropathie Grad 3 bei 121 Tagen, und die mediane Zeit bis zur Besserung der behandlungsbedingten peripheren Neuropathie von Grad 3 auf Grad 1 betrug 38 Tage. Bei keinem der mit Abraxane in Kombination mit Carboplatin behandelten Patienten kam es zu einer peripheren Neuropathie Grad 4.

Augenerkrankungen
Während der Überwachung nach Zulassung wurde unter der Behandlung mit Abraxane selten über eine verminderte Sehschärfe infolge eines zystoiden Makulaödems berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle 7: Pathologische Blutbildwerte in der Studie an Patienten mit Adenokarzinom des Pankreas

	Abraxane (125 mg/m^2)/ Gemcitabin		**Gemcitabin**	
	Grad 1–4 (%)	**Grad 3–4 (%)**	**Grad 1–4 (%)**	**Grad 3–4 (%)**
Anämie[a,b]	97	13	96	12
Neutropenie[a,b]	73	38	58	27
Thrombozytopenie[b,c]	74	13	70	9

[a] 405 beurteilte Patienten in der mit Abraxane/Gemcitabin behandelten Gruppe
[b] 388 beurteilte Patienten in der mit Gemcitabin behandelten Gruppe
[c] 404 beurteilte Patienten in der mit Abraxane/Gemcitabin behandelten Gruppe.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Abraxane/Gemcitabin
Zu Pneumonitis kam es bei 4 % der Patienten unter Abraxane in Kombination mit Gemcitabin. Von den 17 Fällen von Pneumonitis, die bei Patienten gemeldet wurden, die mit Abraxane in Kombination mit Gemcitabin behandelt wurden, hatten 2 einen tödlichen Ausgang. 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).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Monotherapie mit Abraxane – metastasiertes Mammakarzinom
Übelkeit trat bei 29 % und Diarrhoe bei 25 % der Patienten auf.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Monotherapie mit Abraxane – metastasiertes Mammakarzinom
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 Knochenerkrankungen
Monotherapie mit Abraxane – metastasiertes Mammakarzinom
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
Monotherapie mit Abraxane – metastasiertes Mammakarzinom
Asthenie/Fatigue wurde bei 40 % der Patienten gemeldet.

Kinder und Jugendliche
Die Studie umfasste 106 Patienten, von diesen waren 104 pädiatrische Patienten im Alter von 6 Monaten bis unter 18 Jahren (siehe Abschnitt 5.1). Bei jedem Patienten trat mindestens 1 Nebenwirkung auf. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Neutropenie, Anämie, Leukopenie und Fieber. Schwerwiegende Nebenwirkungen, die für mehr als 2 Patienten berichtet wurden, waren Fieber, Rückenschmerzen, peripheres Ödem und Erbrechen. Bei der begrenzten Anzahl der mit Abraxane behandelten pädiatrischen Patienten, wurden keine neuen Sicherheitssignale identifiziert und das Sicherheitsprofil ähnelte dem der erwachsenen Population.

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 anzuzeigen am:
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

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^2 gegeben wurde. In der zweiten Studie wurde eine Dosis von 300 mg/m^2 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 betrugen 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^2; 95 % CI: 4,6 – 6,2 Monate) und 6,1 Monate (300 mg/m^2; 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^2 als 3-stündige Infusion mit Prämedikation zur Verhütung einer allergischen Reaktion (N = 225) oder in Form von Abraxane 260 mg/m^2 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.

Siehe Tabelle 8 auf Seite 10

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 Be-

Tabelle 8: Ergebnisse für allgemeine Ansprechrate, mediane Zeit bis zum Fortschreiten der Krankheit und progressionsfreies Überleben laut Beurteilung des Prüfarztes

Wirksamkeitsvariable	Abraxane (260 mg/m²)	Lösungsmittelhaltiges Paclitaxel (175 mg/m²)	p-Wert
Ansprechrate [95 % KI] (%)			
> First-Line-Therapie	26,5 [18,98; 34,05] (n = 132)	13,2 [7,54; 18,93] (n = 136)	0,006[a]
**Mediane Zeit bis zur Krankheitsprogression [95 % KI] (Wochen)*			
> First-Line-Therapie	20,9 [15,7; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 19,3] (n = 135)	0,011[b]
**Medianes progressionsfreies Überleben [95 % KI] (Wochen)*			
> First-Line-Therapie	20,6 [15,6; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 18,3] (n = 135)	0,010[b]
**Überleben [95 % KI] (Wochen)*			
> First-Line-Therapie	56,4 [45,1; 76,9] (n = 131)	46,7 [39,0; 55,3] (n = 136)	0,020[b]

* Diese Daten basieren auf dem klinischen Studienbericht: CA012-0 Zusatz, endgültige Fassung (23. März 2005)
[a] Chi-Quadrat-Test
[b] Log-Rank-Test

handlungskursen 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 mg/m² gefolgt von Gemcitabin als intravenöse Infusion über 30 – 40 Minuten in einer Dosis von 1.000 mg/m² 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 mg/m²) als im Gemcitabin-Arm (9.000 mg/m²).

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

Siehe Tabelle 9 auf Seite 11

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.

Siehe Abbildung 1 auf Seite 11

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.

Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom
Eine multizentrische, randomisierte, unverblindete Studie wurde an 1052 Chemotherapie-naiven Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom Stadium IIIb/IV durchgeführt. Verglichen wurde in der Studie Abraxane in Kombination mit Carboplatin versus lösungsmittelhaltiges Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin als Erstlinienbehandlung bei Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom. Über 99 % der Patienten hatten einen ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)-Leistungsstatus von 0 oder 1. Patienten mit vorbestehender Neuropathie ≥ Grad 2 oder schwerwiegenden medizinischen Risikofaktoren, die eines der wichtigen Organsysteme betrafen, waren von der Teilnahme ausgeschlossen. Abraxane wurde den Patienten (N = 521) als intravenöse Infusion über 30 Minuten in einer Dosis von 100 mg/m² an den Tagen 1, 8 und 15 eines jeden 21-Tage-Zyklus ohne Steroid-Prämedikation und ohne Prophylaxe mit Granulozyten-Kolonien-stimulierendem Faktor verabreicht. Unmittelbar nach dem Ende der Abraxane-Gabe wurde Carboplatin in einer Dosis von AUC = 6 mg • min/ml nur an Tag 1 eines jeden 21-Tage-Zyklus intravenös verabreicht. Lösungsmittelhaltiges Paclitaxel wurde den Patienten (N = 531) als intravenöse Infusion über 3 Stunden in einer Dosis von 200 mg/m² mit Standard-Prämedikation verabreicht; unmittelbar im Anschluss daran wurde Carboplatin in einer Dosis von AUC = 6 mg • min/ml intravenös verabreicht. Beide Arzneimittel wurden an Tag 1 eines jeden 21-Tage-Zyklus verabreicht. In beiden Studienarmen wurde die Behandlung bis zum Progress oder bis zur Entwicklung einer inakzeptablen Toxizität fortgeführt. Die Patienten erhielten in beiden Studienarmen im Median 6 Behandlungszyklen.

Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die Gesamtansprechrate, definiert als der prozentuale Anteil von Patienten, die – basierend auf einer unabhängigen, zentralen, verblindeten radiologischen Befundung anhand der RECIST-Leitlinien (Version 1.0) – eine objektive bestätigte komplette oder partielle Remission erreichten. Die Patienten im Abraxane/Carboplatin-Arm wiesen eine im Vergleich zu den Patienten im Kontrollarm signifikant höhere Gesamtansprechrate auf: 33 % versus 25 %, p = 0,005 (Tabelle 10). Bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom mit Plattenepithel-Histologie bestand ein signifikanter Unterschied in der Gesamtansprechrate im Abraxane/Carboplatin-Arm verglichen mit dem Kontrollarm (N = 450, 41 % vs. 24 %, p < 0,001), dieser Unterschied schlug sich jedoch nicht in einem Unterschied hinsichtlich PFS oder OS nieder. Bei Patienten mit vom Plattenepithelkarzinom abweichender Histologie bestand zwischen den Behandlungsarmen kein Unterschied in Bezug auf ORR (N = 602, 26 % vs. 25 %, p = 0,808).

Tabelle 9: Wirksamkeitsergebnisse aus der randomisierten Studie an Patienten mit Adenokarzinom des Pankreas (Intent-to-treat-Kollektiv)

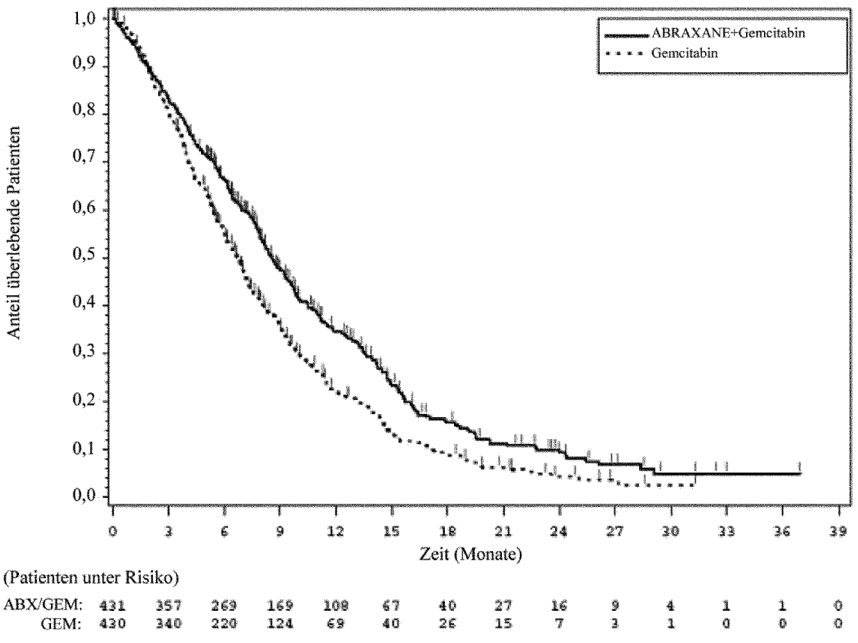
	Abraxane (125 mg/m²)/ Gemcitabin (N = 431)	**Gemcitabin (N = 430)**
Gesamtüberleben		
Anzahl Todesfälle (%)	333 (77)	359 (83)
Mediane Gesamtüberlebenszeit, Monate (95 %-KI)	**8,5** (7,89; 9,53)	**6,7** (6,01; 7,23)
$HR_{A+G/G}$ (95 %-KI)[a]	0,72 (0,617; 0,835)	
p-Wert[b]	< 0,0001	
Überlebensrate in % (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
Progressionsfreies Überleben		
Tod oder Progression, n (%)	277 (64)	265 (62)
Mediane progressionsfreie Überlebenszeit, Monate (95 %-KI)	**5,5** (4,47; 5,95)	**3,7** (3,61; 4,04)
$HR_{A+G/G}$ (95 %-KI)[a]	0,69 (0,581; 0,821)	
p-Wert[b]	< 0,0001	
Gesamtansprechrate		
Bestätigte komplette oder partielle Remissionen insgesamt, n (%)	**99** (23)	**31** (7)
95 %-KI	19,1; 27,2	5,0; 10,1
p_{A+G}/p_G (95 %-KI)	3,19 (2,178; 4,662)	
p-Wert (χ^2-Test)	< 0,0001	

KI = Konfidenzintervall, $HR_{A+G/G}$ = Hazard Ratio Abraxane + Gemcitabin/Gemcitabin, p_{A+G}/p_G = Quotient der Ansprechraten unter Abraxane + Gemcitabin/Gemcitabin

[a] Stratifiziertes Proportional-Hazards-Modell nach Cox

[b] 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).

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



Zwischen den beiden Behandlungsarmen bestand beim progressionsfreien Überleben (PFS; erhoben durch verblindete radiologische Befundung) und Gesamtüberleben (OS) kein statistisch signifikanter Unterschied. Für PFS und OS wurde eine Nichtunterlegenheitsanalyse mit einer vorab festgelegten Nichtunterlegenheitsmarge von 15 % durchgeführt. Das Nichtunterlegenheitskriterium wurde sowohl für PFS als auch für OS erfüllt, wobei die Obergrenze des 95 %-Konfidenzintervalls für die zugehörigen Hazard Ratios unter 1,176 lag (Tabelle 11).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 4.2).

Die Studie ABI-007-PST-001, eine multizentrische, offene Dosisfindungsstudie der Phase I/II zur Beurteilung der Sicherheit, Verträglichkeit und vorläufigen Wirksamkeit von wöchentlich verabreichtem Abraxane bei Kindern und Jugendlichen mit rezidivierenden oder refraktären soliden Tumoren, umfasste insgesamt 106 Patienten im Alter von ≥ 6 Monaten bis ≤ 24 Jahren.

Der Phase-I-Abschnitt der Studie umfasste insgesamt 64 Patienten im Alter von 6 Monaten bis unter 18 Jahren. In diesem Abschnitt wurde die maximal verträgliche Dosis (*maximum tolerated dose*, MTD) auf 240 mg/m² festgelegt, verabreicht als intravenöse, 30-minütige Infusion an den Tagen 1, 8 und 15 eines jeden 28-Tage-Zyklus.

Im Phase-II-Abschnitt wurden unter Verwendung eines zweistufigen Minimax-Designs nach Simon 42 Patienten, zwischen 6 Monate und 24 Jahre mit rezidivierendem oder refraktärem Ewing-Sarkom, Neuroblastom oder Rhabdomyosarkom, eingeschlossen, um die Antitumorwirkung, anhand der Gesamtansprechrate (*overall response rate*, ORR), zu beurteilen. Von den 42 Patienten war 1 Patient < 2 Jahre alt, 27 waren zwischen ≥ 2 und < 12 Jahre alt, 12 waren zwischen ≥ 12 und < 18 Jahre alt und 2 erwachsene Patienten waren zwischen ≥ 18 und 24 Jahre alt.

Die Patienten wurden für eine mediane Dauer von 2 Zyklen mit der MTD behandelt. Von den 41 Patienten, die für die Wirksamkeitsbeurteilung in Stufe 1 infrage kamen, wurde bei einem Patienten in der Gruppe mit Rhabdomyosarkom (n = 14) ein partielles Ansprechen (*partial response*, PR) bestätigt, was in einer ORR von 7,1 % (95 %-KI: 0,2; 33,9) resultierte. Weder in der Gruppe mit Ewing-Sarkom (n = 13) noch in der Gruppe mit Neuroblastom (n = 14) wurde ein bestätigtes vollständiges Ansprechen (*complete response*, CR) oder PR beobachtet. Keiner der Studienarme wurde in Stufe 2 fortgesetzt, da die im Prüfplan definierte Voraussetzung von ≥ 2 Patienten mit einem bestätigten Ansprechen nicht erfüllt wurde.

Die Ergebnisse des medianen Gesamtüberlebens, einschließlich des 1-jährigen Nachbeobachtungszeitraums, betrugen 32,1 Wochen (95 %-KI: 21,4; 72,9), 32,0 Wochen (95 %-KI: 12; nicht ermittelt) und 19,6 Wochen (95 %-KI: 4; 25,7) für die Gruppe mit

Tabelle 10: Gesamtansprechrate in der randomisierten Studie an Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (Intent-to-treat-Kollektiv)

Wirksamkeitsparameter	Abraxane (100 mg/m²/Woche) + Carboplatin (N = 521)	Lösungsmittelhaltiges Paclitaxel (200 mg/m² alle 3 Wochen) + Carboplatin (N = 531)
Gesamtansprechrate (unabhängige Befundung)		
Bestätigte komplette oder partielle Remission insgesamt, n (%)	170 (33 %)	132 (25 %)
95 %-KI (%)	28,6; 36,7	21,2; 28,5
p_A/p_T (95,1 %-KI)	1,313 (1,082; 1,593)	
p-Wert[a]	0,005	

KI = Konfidenzintervall; $HR_{A/T}$ = Hazard Ratio Abraxane+Carboplatin / lösungsmittelhaltiges Paclitaxel+Carboplatin; p_A/p_T = Quotient der Ansprechraten unter Abraxane+Carboplatin / lösungsmittelhaltiges Paclitaxel+Carboplatin.
[a] p-Wert basiert auf einem χ^2-Test.

Tabelle 11: Nichtunterlegenheitsanalysen zum progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben in der randomisierten Studie an Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (Intent-to-treat-Kollektiv)

Wirksamkeitsparameter	Abraxane (100 mg/m²/Woche) + Carboplatin (N = 521)	Lösungsmittelhaltiges Paclitaxel (200 mg/m² alle 3 Wochen) + Carboplatin (N = 531)
Progressionsfreies Überleben[a] (unabhängige Befundung)		
Tod oder Progression, n (%)	429 (82 %)	442 (83 %)
Medianes PFS (95 %-KI) (Monate)	6,8 (5,7; 7,7)	6,5 (5,7; 6,9)
$HR_{A/T}$ (95 %-KI)	0,949 (0,830; 1,086)	
Gesamtüberleben		
Anzahl Todesfälle, n (%)	360 (69 %)	384 (72 %)
Medianes OS (95 %-KI) (Monate)	12,1 (10,8; 12,9)	11,2 (10,3; 12,6)
$HR_{A/T}$ (95,1 %-KI)	0,922 (0,797; 1,066)	

KI = Konfidenzintervall; $HR_{A/T}$ = Hazard Ratio Abraxane+Carboplatin / lösungsmittelhaltiges Paclitaxel+Carboplatin; p_A/p_T = Quotient der Ansprechraten unter Abraxane+Carboplatin / lösungsmittelhaltiges Paclitaxel+Carboplatin.
[a] Nach den methodologischen Erwägungen der EMA für den Endpunkt PFS: fehlende Werte oder Beginn einer neuen Folgetherapie wurden nicht zur Zensierung herangezogen.

Ewing-Sarkom, Neuroblastom und Rhabdomyosarkom.

Das Gesamtsicherheitsprofil von Abraxane bei Kindern und Jugendlichen entsprach dem bekannten Sicherheitsprofil von Abraxane bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.8). Basierend auf diesen Ergebnissen kam man zu dem Schluss, dass Abraxane als Monotherapie keine bedeutsame klinische Aktivität oder einen Überlebensvorteil erzielte, die eine weitere Entwicklung bei Kindern und Jugendlichen rechtfertigen würde.

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/m² 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/m².

In einer Studie mit Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren wurden die pharmakokinetischen Eigenschaften von Paclitaxel nach intravenöser 30-minütiger Infusion von 260 mg/m² Abraxane mit den Werten nach einer 3-stündigen Injektion von 175 mg/m² lösungsmittelhaltigem Paclitaxel verglichen. Basierend auf einer kompartimentfreien 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/m² intravenös gegeben wurde, betrug die intra-individuelle Schwankung der AUC 19 % (Bereich = 3,21 % bis 37,70 %). 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 paravasale Verteilung und/oder Gewebebindung von Paclitaxel hin.

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

Nach einer 30-minütigen Infusion von 260 mg/m² 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 6α-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/m² liegt die mittlere Plasmaclearance von Paclitaxel zwischen 13 und 30 l/h/m² 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 ≤ 1,5 × ULN) keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf

die Pharmakokinetik von Paclitaxel hat. Patienten mit mäßig (Gesamtbilirubin > 1,5 bis ≤ 3 × ULN) oder stark (Gesamtbilirubin > 3 bis ≤ 5 × 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 × 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 ≥ 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
Die populationspharmakokinetische Analyse von Abraxane bezog Patienten im Alter von 24 bis 85 Jahren ein 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 ≥ 65 Jahre möglicherweise anfälliger für die Entstehung einer Neutropenie während des ersten Behandlungszyklus sind, obwohl die Paclitaxel-Plasmaexposition vom Alter nicht beeinflusst wird.

Kinder und Jugendliche
Die Pharmakokinetik von Paclitaxel wurde in der Phase I einer Phase I/II-Studie mit 64 Patienten (im Alter von 2 Jahren bis ≤ 18 Jahren) mit rezidivierten oder refraktären pädiatrischen soliden Tumoren nach 30-minütiger intravenöser Infusion im Dosisbereich von 120 mg/m² bis 270 mg/m² bestimmt. Nach einer Dosissteigerung von 120 bis 270 mg/m² lag die mittlere $AUC_{(0\text{-}inf)}$ bei 8867 bis 14361 ng*h/ml bzw. die C_{max} bei 3488 bis 8078 ng/ml.

Die dosisnormierten Spitzenplasmaspiegel waren über den untersuchten Dosisbereich hinweg vergleichbar, jedoch waren die dosisnormierten Gesamtplasmakonzentrationen nur über den Dosisbereich von 120 mg/m² bis 240 mg/m² vergleichbar, während die dosisnormierte AUC_{∞} bei einer Dosis von 270 mg/m² niedriger war. Bei der MTD von 240 mg/m² lag die mittlere CL bei 19,1 l/h und die mittlere terminale Halbwertszeit betrug 13,5 Stunden.

Bei Kindern und Jugendlichen stieg die Paclitaxel-Exposition mit höheren Dosen, und die wöchentliche Arzneimittelexposition war höher als bei Erwachsenen.

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 kanzerogenen Potential von Paclitaxel liegen nicht vor. Ausgehend von der veröffentlichten Literatur ist Paclitaxel jedoch aufgrund seines pharmakodynamischen Wirkmechanismus in klinischen Dosen ein potenziell kanzerogener 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 ovarialen Zellen des chinesischen Hamsters.

Paclitaxel führte bei Ratten in Dosierungen unterhalb der menschlichen therapeutischen Dosis zu einer herabgesetzten Fertilität, wenn es männlichen und weiblichen Ratten vor oder während der Paarung verabreicht wurde, sowie zu fetaler Toxizität. Tierversuche zeigten irreversible toxische Wirkungen auf die männlichen Fortpflanzungsorgane bei klinisch relevanten Expositionsspiegeln.

Paclitaxel und/oder seine Metaboliten gingen in die Milch laktierender Ratten über. Nach intravenöser Verabreichung von radioaktiv markiertem Paclitaxel an Ratten an den Tagen 9 bis 10 nach der Geburt waren die Konzentrationen von Radioaktivität in der Milch höher als im Plasma und sanken parallel zu den Plasmakonzentrationen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Albuminlösung vom Menschen (enthält 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 Dispersion in der Durchstechflasche
Die chemische und physikalische Stabilität wurde bei 2 °C – 8 °C im Originalkarton und vor Licht geschützt über 24 Stunden nachgewiesen.

Stabilität der rekonstituierten Dispersion im Infusionsbeutel
Die chemische und physikalische Stabilität wurde bei 2 °C – 8 °C und vor Licht geschützt über 24 Stunden und für weitere 4 Stunden bei 25 °C, ebenfalls vor Licht geschützt, nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel jedoch unverzüglich nach der Rekonstitution und dem Befüllen der Infusionsbeutel verwendet werden, es sei denn die Methode zur Rekonstitution und zum Befüllen schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus.

Wenn es nicht unverzüglich verwendet wird, liegen Lagerungszeit und -bedingungen der gebrauchsfertigen Dispersion in der Verantwortung des Anwenders.

Die gesamte Aufbewahrungszeit in der Durchstechflasche und im Infusionsbeutel beträgt 24 Stunden, wenn das rekonstituierte Arzneimittel gekühlt und vor Licht geschützt wird. Im Anschluss daran kann die Dispersion im Infusionsbeutel für 4 Stunden unter 25 °C gelagert werden.

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 Dispersion
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.

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 antikanzerogenes Arzneimittel, und wie auch bei ande-

ren potenziell toxischen Stoffen ist beim Umgang mit Abraxane Vorsicht geboten. Es wird empfohlen, Handschuhe, Schutzbrille und Schutzkleidung zu tragen. Wenn die Dispersion 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 Paravasation 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 Dispersion 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.

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 Redispergierung des Pulvers erfolgt ist. Eine Schaumbildung muss vermieden werden. Im Falle eines Schäumens oder Klumpens die Dispersion mindestens 15 Minuten stehenlassen, bis sich der Schaum gesetzt hat.

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

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

Das für den Patienten notwendige exakte Gesamtdosisvolumen der 5 mg/ml-Dispersion 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.

Es wird empfohlen, den Infusionsschlauch nach der Verabreichung mit isotonischer Natriumchloridlösung für Injektionszwecke zu spülen, um sicherzustellen, dass die vollständige Dosis verabreicht wird.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/428/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
11. Januar 2008
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14. Januar 2013

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2026

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Arnulfstraße 29
80636 München
Medizinische Information
Telefon: 0800 0752002
E-Mail: medwiss.info@bms.com
www.bmsmedinfo.de

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt