

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

Абраксан® 5 mg/ml прашок за дисперзија за инфузија

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја вијала содржи 100 mg паклитаксел врзан за албумински наночестички.
Секоја вијала содржи 250 mg паклитаксел врзан за албумински наночестички.
По растворање, секој милилитар од дисперзијата содржи 5 mg паклитаксел врзан за албумински наночестички.

За целата листа со екипиенси видете дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА НА ЛЕКОТ

Прашок за дисперзија за инфузија
Растворената дисперзија има pH 6-7,5 и осмоларност 300-360 mOsm/kg.
Прашокот е бело-жолта боја.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1. Терапевтски индикации

Монотерапијата со Абраксан® се препорачува за лекување на метастатски канцер на дојка кај возрасни пациенти кај кои не успеал првиот третман за метастатска болест и за кои не се препорачува терапија која содржи антрациклин (видете дел 4.4).

Абраксан®, во комбинација од гемцитабин, се препорачува за прво лекување на возрасни пациенти со метастатски аденокарцином на панкреасот.

Абраксан® во комбинација со карбопалтин е индициран како прва линија за третман на не-ситноклеточен карцином на белите дробови кај возрасни пациенти кај кои не е прифатливо потенцијално куративна хируршка интервенција и/или радиотерапија.

4.2. Посологија и метод на администрација

Абраксан® треба да се администрира само под надзор на квалификуван онколог во единици специјализирани за примање цитотоксични агенси. Не треба да се заменува за или со други формулации на паклитаксел.

Посологија

Канцер на дојка

Препорачаната доза на Абраксан® е 260 mg/m² администриран интравенозно 30 минути, секои 3 недели.

Приспособување на дозата за време на лекување канцер на дојка

На пациентите кои се соочуваат со тешка неутропенија (број на неутрофили < 500 клетки/mm³ за една недела или подолго) или тешка сензорна невропатија за време на терапијата со Абраксан® треба да им се намали дозата на 220 mg/m² за следните периоди. По повторна појава на тешка неутропенија или тешка сензорна невропатија, треба да се направи дополнително намалување на дозата на 180 mg/m². Абраксан® не треба да се употребува сè додека бројот на неутрофилите не закрепне на > 1500 клетки/mm³. За сензорна невропатија од 3. стадиум, одложете го лекувањето до решавање на 1. или 2. стадиум, проследен со намалување на дозата за сите последователно периоди на примање на лекот.

Панкреатичен аденокарцином



Препорачаната доза од Абраксан® во комбинација со гемцитабин е 125 mg/m² и се администрира интравенозно 30 минути 1., 8. и 15. ден од секој 28-дневен циклус. Истовремената препорачана доза од гемцитабин е 1000 mg/m² администриран интравенозно 30 минути веднаш по завршувањето на дозата на Абраксан® 1., 8. и 15. ден од секој 28-дневен циклус.

Приспособување на дозата за време на лекување панкреатичен аденокарцином

Табела 1: Намалување на нивото на доза за пациенти со панкреатичен аденокарцином

Ниво на доза	Доза од Абраксан® (mg/m ²)	Доза од гемцитабин (mg/m ²)
цела доза	125	1000
прво намалување на дозното ниво	100	800
второ намалување на дозното ниво	75	600
доколку е потребно дополнително намалување	прекинете го лекувањето	прекинете го лекувањето

Табела 2: Промена на доза за неутропенија и/или тромбоцитопенија на почетокот на циклусот или во рамките на циклусот за пациенти со панкреатичен аденокарцином

Ден од циклусот	Бр. на неутрофили (клетки/mm ³)		Бр. на тромбоцити (клетки/mm ³)	Доза од Абраксан®	Доза од гемцитабин
1. ден	< 1500	ИЛИ	< 100.000	одложете ја дозата до закрепнување	
8. ден	≥ 500 но < 1000	ИЛИ	≥ 50.000 но < 75.000	намалете ги дозите за 1 дозно ниво	
	< 500	ИЛИ	< 50.000	одложете ја дозата	
15. ден: Доколку дозите за 8. ден се дадени без измени:					
15. ден	≥ 500 но < 1000	ИЛИ	≥ 50.000 но < 75.000	третирајте со дозно ниво за 8. ден и следете ги факторите за раст на БКК ИЛИ намалете ја дозата за 1-но дозно ниво од дозите за 8. ден	
	< 500	ИЛИ	< 50.000	одложете ја дозата	
15. ден: Доколку се намалени дозите за 8. ден:					
15. ден	≥ 1000	И	≥ 75.000	вратете се на дозно ниво за 1. ден и следете ги факторите за раст на БКК ИЛИ третирајте со истите дози како за 8. ден	
	≥ 500 но < 1000	ИЛИ	≥ 50.000 но < 75.000	третирајте со дозно ниво за 8. ден и следете ги факторите за раст на БКК ИЛИ намалете ја дозата за 1 дозно ниво од дозите за 8. ден	



	< 500	ИЛИ	< 50.000	одложете ја дозата
15. ден: Доколку дозите за 8. ден се одложени:				
15. ден	≥ 1000	И	≥ 75.000	вратете се на дозно ниво за 1. ден и следете ги факторите за раст на БКК ИЛИ намалете ја дозата за 1 дозно ниво од дозите за 1. ден
	≥ 500 но < 1000	ИЛИ	≥ 50.000 но < 75.000	намалете ја дозата за 1. дозно ниво и следете ги факторите за раст на БКК ИЛИ намалете ја дозата за 2 дозни нивоа од дозите за 1. ден
	< 500	ИЛИ	< 50.000	Одложете ја дозата

Кратенки: БН = број на неутрофили; БКК = бели крвни клетки

Табела 3: Промена на дозата за други несакани реакции на лекот кај пациенти со панкреатичен аденокарцином

Несакани реакции на лекот (НДЛ)	Доза од Абраксан®	Доза од гемцитабин
Фебрилна неутропенија: стадиум 3 или 4	одложете ја дозата додека не помине треската и бројот на неутрофили не се симне на ≥ 1500 ; продолжете со следно пониско дозно ниво ^a	
Периферна невропатија: стадиум 3 или 4	одложете ја дозата додека не се подобри на $\leq$ стадиум 1; продолжете со следно пониско дозно ниво ^a	третирајте со истата доза
Кожна токсичност: стадиум 2 или 3	намалете го следното дозно ниво ^a , прекинете го лекувањето ако несаканите реакции на лекот перзистираат	
Гастроинтестинална токсичност: стадиум 3 мукозитис или дијареја	одложете ја дозата додека не се подобри на $\leq$ стадиум 1; продолжете со следно пониско дозно ниво ^a	

^a Видете табела 1 за намалување на дозното ниво

Не-ситноклеточен карцином на белите дробови:



Препорачаната доза на Абраксан® е 100 mg/m² администрирана како интравенска инфузија 30 минути 1., 8. и 15. ден на секој 21-дневен циклус. Препорачаната доза на карбоплатин е AUC=6 mg*min/ml на 1. ден на секој 21-дневен циклус, почнувајќи веднаш после завршување на администрацијата на Абраксан®.

Препорачана доза во третманот на не-ситноклеточен карцином на бели дробови:

Абраксан® не треба да се администрира во 1. ден од циклусот доколку апсолутниот број на неутрофили (ANC) е ≥ 1500 клетки/mm³ и бројот на тромбоцитите е $\geq 100,000$ клетки/mm³. За секоја наредна неделна доза на Абраксан®, пациентите мора да имаат ANC ≥ 500 клетки/mm³ и број на тромбоцити $> 50,000$ клетки/mm³ или дозата треба да се прекине додека вредностите не се вратат во нормала. Откако вредностите се вратат во нормала, дозирањето треба да биде во пропис со критериумите во табела 4. Намалување на наредната доза е возможно само доколку критериумите во табела 4 се исполнети.

Табела 4: Намалување на дозата за хематолошка токсичност кај пациенти со не-ситноклеточен карцином на белите дробови

Хематолошка токсичност	Појава	Доза на Абраксан® (mg/m ²) ¹	Доза на карбоплатин (AUC mg*min/ml) ¹
Најниска вредност ANC < 500 /mm ³ со неутропенична треска > 38 °C или Одложување на следниот циклус поради постојана неутропенија ² (најниска вредност ANC < 1500 /mm ³) или Најниска вредност ANC < 500 /mm ³ за > 1 недела	Прва	75	4,5
	Втора	50	3,0
	Трета	Прекинете го лекувањето	
Најниска вредност на тромбоцити < 50.000 /mm ³	Прва	75	4,5
	Втора	Прекинете го лекувањето	

¹ На 1. ден од 21-дневниот циклус намалете ја дозата на Абраксан® и карбоплатин истовремено. На 8. ден или 15. ден од 21-дневниот циклус намалете ја дозата на Абраксан®, и во последователните циклуси намалете ја дозата и на карбоплатин.

² Максимум 7 дена по денот определен за 1. ден од следниот циклус.

При стадиум 2 и 3 на кожна токсичност, стадиум 3 на дијареа или стадиум 3 мукозитис, прекинете со третманот се додека токсичноста не се подобри до $\leq$ стадиум 1, потоа повторно започнете со третманот според насоките во табела 5. При ≥ 3 . стадиум на периферна неутропатија, прекинете го третманот додека не се подобри состојбата до ≤ 1 . стадиум. Третманот може да продолжи со следната најниска доза во последователниот циклус според насоките во табела 5. При секој друг 3 и 4 стадиум на не-хематолошка токсичност, прекинете го третманот се додека токсичност не се врати до $\leq$ стадиум 2, и потоа повторно започнете со третманот според насоките во табела 5.

Табела 5: Препорачана доза за не-хематолошка токсичност кај пациенти со не-ситноклеточен карцином на белите дробови

Не-хематолошка токсичност	Појава	Доза на Абраксан® (mg/m ²) ¹	Доза на карбоплатин (AUC mg*min/ml) ¹
---------------------------	--------	---	--



Стадиум 2 и 3 на кожна токсичност Стадиум 3 на дијареа Стадиум 3 на мукозитис ≥ стадиум 3 на периферна неутропатија Секој друг стадиум 3 и 4 на не- хематолошка токсичност	Прва	75	4,5
	Втора	50	3,0
	Трета	Прекинето го лекувањето	
Стадиум 4 на кожна токсичност, дијареа, и мукозитис	Прва	Прекинето го лекувањето	

¹ На 1. ден од 21-дневниот циклус намалете ја дозата на Абраксан® и карбоплатин истовремено. На 8. и 15. ден на 21-дневниот циклус намалете ја дозата на Абраксан®, и намалете ја дозата на карбоплатин во последователниот циклус.

Посебни популации

Хепатални нарушувања

За пациенти со благи хепатални нарушувања (вкупен билирубин > 1 до $\leq 1,5$ x горна граница на нормалата (ULN) и аспартат аминотрансфераза [AST] ≤ 10 x ULN), не се потребни приспособувања на дозите, без оглед на индикациите. Третирајте со истите дози како кај пациенти со нормална хепатална функција.

За пациенти со метастатски канцер на дојка и не-ситноклеточен карцином на белите дробови со умерено до сериозно хепатално нарушување (вкупно билирубини $> 1,5$ до ≤ 5 x ULN и AST ≤ 10 x ULN), се препорачува намалување на дозата за 20%. Намалената доза може да се зголеми на дозата препорачана за пациенти со нормална хепатална функција доколку пациентот е толерантен на лекувањето на најмалку два циклуси (видете делови 4.4 и 5.2).

За пациенти со метастатски аденокарцином на панкреасот кои имаат умерени до сериозни хепатални нарушувања, нема доволно податоци за да се направат препораки за дозирање (видете делови 4.4 и 5.2).

За пациенти со вкупен билирубин > 5 x ULN или AST > 10 x ULN, нема доволно податоци за да се направат препораки за дозирање без оглед на индикациите (видете делови 4.4 и 5.2).

Ренални нарушувања:

Не е потребно приспособување на почетната доза на Абраксан® за пациенти со благо до умерено ренално нарушување (проценет креатинин клиренс ≥ 30 до < 90 ml/min). Нема доволно достапни податоци за измена на препорачана доза на Абраксан® кај пациенти со сериозно ренално нарушување или во крајна фаза на ренална болест (проценет креатинин клиренс < 30 ml/min) (видете дел 5.2).

Постари лица

Не се препорачува дополнително намалување на дозата за пациенти Абраксан® на возраст од 65 години и постари, освен онаа за сите пациенти.

Од 229-те пациенти во рандомизирана студија, кои примиле Абраксан® како монотерапија за канцер на дојка, 13% од нив биле најмалку на 65-годишна возраст, а $< 2\%$ биле 75 години и постари. Меѓу пациентите кои имале најмалку 65 години и кои примале Абраксан® не се појавила особено честа токсичност. Меѓутоа, последователна анализа кај 981 пациент кои примаат монотерапија Абраксан® за метастатски канцер на дојка, од кои 15% биле ≥ 65 години и 2% биле ≥ 75 години, покажала повисока инциденца на епистакса, дијареја, дехидрација, умор и периферен едем кај пациентите од ≥ 65 години.

Од 421 пациент со панкреатичен аденокарцином во рандомизирана студија кои примале Абраксан® во комбинација со гемцитабин, 41% биле на 65-годишна возраст и постари, а 10% биле на 75-годишна возраст и постари. Кај пациенти на 75-годишна возраст и постари кои примале Абраксан® со гемцитабин се покажала повисока инциденца на сериозни несакани реакции кои воделе до прекинување на лекувањето (видете дел 4.4). Пациентите со



панкреатичен аденокарцином на 75-годишна возраст и постари треба да бидат внимателно испитани пред да се размислува за вакво лекување (видете дел 4.4).

Од 514 пациенти со не-ситноклеточен карцином на белите дробови во рандомизирана студија кои примале Абраксан® во комбинација со карбоплатин, 31% од пациентите биле на возраст на 65 години и постари и 3,5% биле на возраст на 75 години и постари. Миелосупресивниот ефект, периферната неутропатија, и артралгија биле почести кај пациентите со 65 години во споредба со пациенти помлади од 65 години. Ограничени искуства има кај пациенти на 75 години и постари кои употребувале Абраксан® / карбоплатин.

Фармакокинетичко/фармакодинамичко моделирање кое користи податоци од 125 пациенти со напреднати цврсти тумори покажува дека пациентите ≥ 65 -годишна возраст и постари може да се повеќе подложни на развивање неутропениија за време на првиот циклус на лекување.

Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на Абраксан® кај деца и адолесценти на возраст 0 и помалку од 18 години не се потврдени. Моменталните податоци кои се на располагање се опишани во делот е 4.8, 5.1 и 5.2, но не може да се направи препорака за дозирање. Нема релевантна употреба на Абраксан® кај педијатриска популација за индикации на метастатски канцер на дојка или панкреатичен аденокарцином или не-ситноклеточен карцином на белите дробови.

Начин на употреба

Растворената дисперзија од Абраксан® администрирајте ја интравенозно, користејќи инфузионен сет кој содржи филтер од 15 μm . После администрација се препорачува интравенската линија да се исплакне со раствор за инјектирање 9 mg/ml на натриум хлорид (0,9%) за да се обезбеди давање на комплетната доза.

За упатство за растворање на медицинскиот производ пред употреба, видете дел 6.6.

4.3. Контраиндикации

Преосетливост кон активната супстанција или кој било друг екципиент наведен во дел 6.1.

Лактација (види дел 4.6).

Пациенти кои имаат основен број на неутрофили < 1500 клетки/ mm^3 .

4.4. Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Абраксан® е формулација на паклитаксел со наночестички врзани за албумин, кој може да има значително различни фармаколошки својства во споредба со други формулации на паклитаксел (видете делови 5.1 и 5.2). Не треба да се заменува за или со други формулации на паклитаксел.

Хиперсензитивност

Пријавена е ретка појава на сериозни хиперсензитивни реакции, вклучувајќи многу ретки настани на анафилактички реакции со смртен исход. Доколку се појави хиперсензитивни реакција, медицинскиот производ треба веднаш да се прекине, треба да се започне со симптоматско лекување и пациентот не треба повторно да се подложи на паклитаксел.

Хематологија

Со Абраксан® често се појавува супресија на коскената срцевина (главно неутропениија). Неутропениијата е токсичност зависна од доза и ограничувач на доза. За време на лекувањето со Абраксан® треба да се врши често следење на бројот на крвни клетки. Пациентите не треба повторно да се третираат со последователни циклуси на Абраксан® сè додека неутрофилите не закрепнат на > 1500 клетки/ mm^3 и закрепнување на тромбоцитите до > 100.000 клетки/ mm^3 (видете дел 4.2).

Невропатија



При употреба на Абраксан® често се јавува сензорна невропатија, иако развивањето на посериозни симптоми е поретко. Појавувањето на сензорна невропатија од 1 или 2 стадиум, генерално, не бара намалување на дозата. Кога Абраксан® се користи како монотерапија, доколку се развие сензорна невропатија во стадиум 3, се препорачува лекувањето да се одложи до решавање на стадиум 1 или 2 проследено со намалување на дозата за сите последователни циклуси на Абраксан® (видете дел 4.2). За комбинирана употреба на Абраксан® и гемцитабин, доколку се развие периферна невропатија во стадиум 3 или повисок стадиум, одложете го лекувањето со Абраксан®; продолжете го лекувањето со гемцитабин со истата доза. Продолжете со Абраксан® со намалена доза кога периферната невропатија ќе се подобри до стадиум 0 или 1 (видете дел 4.2). За комбинирана употреба на Абраксан® и карбоплатин, доколку се развие периферна невропатија во стадиум 3 или повисок, лекувањето треба да се прекине се додека нема подобрување до стадиум 0 или 1 проследено со намалување на дозата за сите последователни циклуси на Абраксан® и карбоплатин (види дел 4.2).

Сепса

Сепса била пријавена на стапка од 5% кај пациенти со или без неутропенија кои примале Абраксан® во комбинација со гемцитабин. Компликации како резултат на основниот панкреасен канцер, особено билијарна опструкција или присуство на билијарен стент, биле утврдени како значителни фактори кои придонесуваат за нејзино појавување. Доколку пациентот станува фербилен (без оглед на бројот на неутрофили), почнете лекување со широк спектар на антибиотици. За фебрилна неутропенија, одложете ја употребата на Абраксан® и гемцитабин додека не помине треската и додека $ANC \geq 1500$ клетки/ mm^3 , потоа продолжете со лекувањето со намалени дозни нивоа (видете дел 4.2).

Пневмонитис

Пневмонитис се појавил кај 1% од пациентите кој користеле Абраксан® како монотерапија и кај 4% од пациентите кога Абраксан® се користел во комбинација со гемцитабин. Внимателно следете ги пациентите за знаци и симптоми на пневмонитис. По укинувањето на инфективната етиологија и по поставувањето на дијагнозата за пневмонитис, трајно прекинете го лекувањето со Абраксан® и гемцитабин и веднаш почнете соодветно лекување и мерки за поддршка (видете дел 4.2).

Хепатално оштетување

Бидејќи токсичноста на паклитакселот може да се зголеми при хепатално оштетување, употребата на Абраксан® кај пациенти со хепатално оштетување треба да биде претпазлива. Пациентите со хепатално оштетување може да бидат подложени на зголемен ризик од тоскичност, особено од миелосупресија; таквите пациенти треба внимателно да се следат за да не дојде до развој на длабока миелосупресија.

Абраксан® не се препорачува за пациенти кои имаат вкупен билирубин $> 5 \times ULN$ или $AST > 10 \times ULN$. Понатаму, Абраксан® не се препорачува кај пациенти со метастатски аденокарцином на панкреас кои имаат умерено до тешко хепатално оштетување (вкупно билирубини $> 1,5 \times ULN$ и $AST \leq 10 \times ULN$) (видете дел 5.2).

Кардиотоксичност

Ретки случаи на конгестивна срцева слабост и лева вентрикуларна дисфункција биле забележани меѓу поединци кои примаат Абраксан®. Повеќето од пациентите претходно биле изложени на кардиотоксични медицински производи, како што се антрациклини или имале историја со срцеви заболувања. Така, пациентите кои примаат Абраксан® треба внимателно да се следат од страна на лекари во случај на појава на проблеми со срцето.

Метастази на централниот нервен систем

Ефективноста и безбедноста на Абраксан® кај пациенти со метастази на централниот нервен систем (ЦНС) не е утврдена. Метастазите на ЦНС генерално не се добро контролирани од страна на системска хемотерапија.

Гастроинтестинални симптоми

Ако кај пациентите, по употребата на Абраксан® се појави мачнина, повраќање и дијареја, тие можат да се третираат со најчесто користени антиеметици и агенси за запек.



Очни пореметувања

Кај пациенти третирани со Абраксан® бил пријавен Цистоиден макуларен едем (СМО). Пациентите со оштетен вид треба да подлежат на соодветна и комплетна офталмолошка проверка. Во случај да е дијагностициран СМО, терапијата со Абраксан® треба да се прекине и да се иницира соодветен третман (видете дел 4.8).

Пациенти на возраст од 75 години и постари

За пациенти на 75-годишна возраст и постари не е забележана никаква придобивка од комбинираното лекување со Абраксан® и гемцитабин во споредба со монотерапијата на гемцитабин. Кај доста постарите (≥ 75 години) кои примале Абраксан® и гемцитабин, забележана е повисока инциденца на сериозни несакани реакции и несакани реакции кои довеле до прекинување на лекувањето, вклучувајќи хематолошка токсичност, периферна невропатија, намален апетит и дехидратација. Пациентите со панкреатичен аденокарцином на возраст од 75 години и постари треба внимателно да се испитаат за да се утврди нивната толерантност на Абраксан® во комбинација со гемцитабин со посебно следење на статусот на ефикасност, коморбидитет и зголемен ризик од инфекции (видете дел 4.2 и 4.8).

Друго

Иако е достапен само ограничен број податоци, пред почетокот на лекувањето со Абраксан® и гемцитабин, не се забележани јасни придобивки во смисла на продолжено целокупно преживување кај пациенти со панкреатичен аденокарцином со нормални нивоа на СА 19-9 (види дел 5.1).

При употреба на Абраксан® гемцитабин, не треба да се употребува ерлотинб (видете дел 4.5).

Екципиенси

Овој лек содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) на 100 mg, што би значело во суштина 'без натриум'.

4.5. Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Метаболизмот на паклитакселот се катализира, делумно, од цитохромот P450 изоензимите CYP2C8 и CYP3A4 (видете дел 5.2). Според тоа, во отсуство на РК студии интеракција лек-лек, треба да се внимава при истовремена администрација на паклитаксел со лекови за кои е познато дека инхибираат CYP2C8 или CYP3A4 (на пр. кетоназол и други имидазолни антифунгали, еритромицин, флуоксетин, гемфиброзил, клопидрогел, циметидин, ритонавир, сакинавир, индинавир и нелфинавир) поради токсичноста на паклитаксел може да се зголеми изложеност на паклитакселот. Администрирање на паклитаксел истовремено со лекови кои се познати дека предизвикуваат CYP2C8 или CYP3A4 (на пр. рифампицин, карбамазепин, фенитоин, ефавиренц, невирапин) не се препорачува бидејќи ефикасност може да биде компромитирана поради пониската изложеност на паклитаксел.

Паклитаксел и гемцитабин не делат заеднички метаболички пат. Клиренсот на паклитакселот главно се утврдува од метаболизмот потпомогнат од CYP2C8 и CYP3A4 проследен со билијарна екскреција, додека гемцитабинот се инаktivира преку цитидин деаминаза проследена со уринарна екскреција. Фармакокинетичките интеракции меѓу Абраксан® и гемцитабин кај луѓето не се евалуирани.

Фармакокинетска студија биле спроведена со Абраксан® и карбоплатин кај пациенти со не-ситноклеточен карцином на белите дробови. Немало клинички релевантни фармакокинетски интеракции помеѓу Абраксан® и карбоплатин.

Абраксан® се препорачува како монотерапија за канцер на дојка во комбинација со гемцитабин за панкреатичен аденокарцином или во комбинација со карбоплатин кај не-ситноклеточен карцином на белите дробови (видете дел 4.1). Абраксан® не треба да се користи во комбинација со други антиканцер лекови.

Педијатриска популација



Студиите за интеракција се изведени само кај возрасни пациенти.

4.6. Плодност, бременост и лактација

Контрацепција кај мажите и жените

Жените во репродуктивен период треба да користат ефикасна контрацепција за време на третманот и најмалку шест месеци по последната доза Абраксан®. На мажите со женски партнерки во репродуктивен период им се препорачува да користат ефикасна контрацепција и избегнуваат да зачнуваат деца за време на третманот со Абраксан® и најмалку три месеци по завршувањето на последната доза Абраксан®.

Бременост

Има строго ограничени податоци за употреба на паклитаксел при бременост кај човекот. Постојат сомневања дека паклитакселот предизвикува сериозни вродени дефекти ако се употребува за време на бременост. Студиите кај животни покажале репродуктивна токсичност (видете дел 5.3). Жените кои имаат репродуктивен потенцијал треба да направат тест за бременост пред да започнат со терапија со Абраксан®. Абраксан® не треба да се користи за време на бременост и кај жени во репродуктивен период кои не користат ефикасна контрацепција, освен доколку клиничката состојба на мајката не бара лекување со паклитаксел.

Доење

Паклитаксел и/или неговите метаболити биле излачувани во млекото на стаорци во лактација. (види дел 5.3). Не е познато дали паклитакселот се излачува во мајчиното млеко. Поради можни сериозни несакани дејства врз доенчиња, Абраксан® не се препорачува за време на лактација. Доењето мора да се прекине за времетраењето на терапијата.

Плодност

Абраксан® предизвикал неплодност кај стаорците – женки (видете дел 5.3). Врз основа на наодите кај животните, машката и женската фертилизација може да бидат компромитирани. Пред лекувањето мажите треба да побараат совет за зачувување сперма заради можноста од појава на непоправлива неплодност како резултат од лекувањето со Абраксан®.

4.7. Влијание врз способноста за возење и ракување со машини

Абраксан® има мало до умерено влијание врз способноста за водење и ракување со машини. Абраксан® може да предизвика несакани реакции, како што се умор (многу често) и вртоглавица (често) што може да влијае врз способноста за возење или ракување со машини. Пациентите треба да се советуваат да не возат или ракуваат со машини доколку се чувствуваат изморени или имаат вртоглавица.

4.8. Несакани реакции

Резиме на профилот за безбедност

Најчестите клинички значителни несакани реакции поврзани со употребата на Абраксан® се неутропенија, периферна невропатија, артралгија/мијалгија и гастроинтестинални нарушувања.

Табеларен приказ на несакани реакции

Во табела 6 се наведени несаканите реакции поврзани со Абраксан® како монотерапија на секоја доза при секоја индикација за време на клинички студии (N = 789), Абраксан® во комбинација со гемцитабин за панкреатичен аденокарцином од клиничка студија фаза III (N = 421), Абраксан® во комбинација со карбоплатин за не-ситноклеточен карцином на белите дробови од фаза III клиничка студија (N = 514) и од пост маркетиншката употреба.

Фреквенциите се дефинирани како: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), невообичаени ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$), многу ретки ($< 1/10,000$), непознато (не може да се одреди од достапните податоци). Со секое групирање на фреквенциите, несаканите реакции се прикажани со опаѓачка сериозност.



Табела 6: Несакани реакции забележани со Абраксан®

	Монотерапија (N=789)	Комбинирана терапија со гемцитабин (N =421)	Комбинирана терапија со карбоплатин (N = 514)
Инфекции и инфестации			
<i>Чести:</i>	инфекција, инфекција на уринарен тракт, фоликулитис, инфекција на горни дишни патишта, кандидијаза, синуситис	сепса, пневмонија, орална кандидијаза	пневмонија, бронхитис, инфекции на горни дишни патишта, инфекции на уринарниот тракт
<i>Невообичаено:</i>	сепса ¹ , неутропенична сепса ¹ , пневмонија, орална кандидијаза, назофарингитис, целулитис, херпес симплекс, вирусна инфекција, херпес зостер, фунгална инфекција, инфекции поврзани од катетерот, инфекции на местото на инјекција		сепса, орална кандидијаза
Бенигни неоплазми, малигни и неспецифични (вклучувајќи цисти и полипи)			
<i>Невообичаено:</i>	туморна некроза, метастатска болка		
Blood and lymphatic system disorders			
<i>Многу чести:</i>	супресија на крвна срж, неутропенија, тромбоцитопенија, анемија, леукопенија, лимфопенија	неутропенија, тромбоцитопенија, анемија	неутропенија ³ , тромбоцитопенија ³ , анемија ³ , леукопенија ³
<i>Чести:</i>	фебрилна неутропенија	панцитопенија	фебрилна неутропенија, лимфопенија
<i>Невообичаено:</i>		тромботична тромбоцитопенична пурпура	панцитопенија
<i>Ретки:</i>	панцитопенија		
Пореметувања на имуниот систем			
<i>Невообичаено:</i>	преосетливост		преосетливост на лек, преосетливост
<i>Ретки:</i>	тешка преосетливост ¹		



Пореметувања на метаболизмот и исхраната			
Многу чести:	анорексија	дехидратација, намален апетит, хипокалемија	намален апетит
Чести:	дехидратација, намален апетит, хипокалемија		дехидратација
Невообичаено:	хипофосфатемија, задршка на течности, хипоалбуминемија, полидипсија, хипергликемија, хипокалцемија, хипогликемија, хипонатремија		
Непознато:	синдром на тумор лиза ¹		
Психијатриски пореметувања			
Многу чести:		депресија, инсомнија	
Чести:	депресија, инсомнија, анксиозност	анксиозност	инсомнија
Невообичаено:	немир		
Пореметувања на нервниот систем			
Многу чести:	периферна невропатија, невропатија, хипоестезија, парестезија	периферна невропатија, вртоглавица, главоболка, дизгезија	периферна невропатија
Чести:	периферна сензорна невропатија, вртоглавица, периферна моторна невропатија, атаксија, главоболка, сензорно пореметување, сомноленција, дизгезија		вертоглавица, главоболка, дизгезија
Невообичаено:	полиневропатија, арефлексија, синкопа, постурална вртоглавица, дискинезија, хипорефлексија, невралгија, невропатска болест, тремор, сензорен губиток	парализа на нерв VII th	
Непознато:	повеќекратни грчеви на кранијални нерви ¹		
Очни пореметувања			
Чести:	замаглен вид, зголемена лакримација, суво око, сув кератоконјуктивитис, мадароза	зголемена лакримација	замаглен вид



<i>Невообичае ни:</i>	намлена остринa на видот, абнормален вид, очна иритација, очна болка, конјуктивитис, визуелно пореметување, чешање на окото, кератитис	цистоидна макуларна едема	
<i>Ретки:</i>	цистоидна макуларна едема ¹		
Пореметувања на увото и лабиринтот			
<i>Чести:</i>	вертиго		
<i>Невообичае ни:</i>	тинитус, болка во увото		
Кардијални пореметувања			
<i>Чести:</i>	аритмија, тахикардија, суправентрикуларна тахикардија	конгестивна сцева слабост, тахикардија	
<i>Ретки:</i>	срцев застој, конгестивна сцева слабост, лево вентрикуларна дисфункција, атриовентрикуларен блок ¹ , брадикардија		
Васкуларни пореметувања			
<i>Чести:</i>	хипертензија, лимфоедема, црвенило, топли бранови	хипотензија, хипертензија	хипотензија, хипертензија
<i>Невообичае ни:</i>	хипотензија, ортостатска хипотензија, периферно студенило	црвенило	црвенило
<i>Ретки:</i>	тромбоза		
Респираторни, торакални и медијастинални пореметувања			
<i>Многу чести:</i>		диспнеа, епистакса, кашлица	диспнеа
<i>Чести:</i>	интерстицијален пневмонитис ² , диспнеа, епистакса, фаринголарингеална болка, кашлица, ринитис, ринореа	пневмонитис, назална конгестија	хемоптиза, епистакса, кашлица
<i>Невообичае ни:</i>	пулмонарна емболија, пулмонарен тромбоемболизам, плеврална ефузија, егзерционална диспнеа, синусна конгестија, намалени дишни звуци, продуктивна кашлица, алергиски ринит, засипнатост, назална конгестија, назална сувост, визинг	суво грло, назална сувост	пневмонитис



Непознато:	пареза на гласни жици ¹		
Гастроинтестинални пореметувања			
Многу чести:	дијареа, повраќање, наузеа, констипација, стоматитис	дијареа, повраќање, наузеа, констипација, абдоминална болка, болка во горниот абдомен	дијареа, повраќање, наузеа, констипација
Чести:	гастроезофагеална рефлуксна болест, диспепсија, абдоминална болка, абдоминална дистензија, болка во горниот абдомен, орална хипоестезија	интестинална обструкција, колитис, стоматитис, сува уста	стоматитис, диспепсија, дисфагија, абдоминална болка
Невообичае ни:	ректална хеморагија, дисфагија, флатуленција, глосидинија, сува уста, болка во гингивите, течни столици, озофагитис, болка во долниот абдомен, улцерација во устата, орална болка		
Хепатобилијарни пореметувања			
Чести:		холангитис	хипербилирубинемија
Невообичае ни:	хепатомегалија		
Преметувања на кожата и подкожното ткиво			
Многу чести:	алопеција, црвенило	алопеција, црвенило	алопеција, црвенило
Чести:	пруритус, сува кожа, пореметувања на ноктите, еритема, пигментација/дисколорација на ноктите, хиперпигментација на акожата, онихолиза, промени во ноктите	пруритус, сува кожа, пореметувања на ноктите	пруритус, пореметувања на ноктите



Невообичае ни:	реакции на фотосензитивност, уртикарија, кожна болка, генерализиран пруритус, пруритично црвенило, кожно пореметување, пигментациско пореметување, хиперхидроза, онихомадеза, еритематозно црвенило, генерализирано црвенило, дерматитис, нокно потење, макулопапуларно црвенило, витилиго, хипотрихоза, осетливост на ноктите, непријатност во ноктите, макуларно црвенило, папуларно црвенило, кожни лезии, отечено лице		кожна ексфолијација, алергиски дерматит, уртикарија
Многу ретки:	Stevens-Johnson-ов синдром ¹ , токсична епидермална некролиза ¹		
Непознато:	палмар плантарен еритродисестемијазен синдром ^{1, 4} , склеродерма ¹		

Пореметувања на мускулоскелетното и сврзно ткиво

Многу чести:	артралгија, мијалгија	артралгија, мијалгија, екстремна болка	артралгија, мијалгија
Чести:	болка во грбот, болка во екстремитетите, болка во коските, мускулни грчеви, болка во еден екстремитет	мускулна слабост, болка во коските	болка во грбот, болка во екстремитетите, мускулоскелетна болка
Невообичае ни:	болка во градниот кош, мускулна слабост, болка во вратот, болка во препоните, мускулни грчеви, мускулоскелетна болка, болка во слабината, непријатност во ногата, мускулна слабост		

Ренални и уринарни пореметувања

Чести:		акутна ренална слабост	
Невообичае ни:	хематурија, дисурија, полакиурија, ноктурија, полиурија, уринарна инконтиненција	хематолитичен уремичен синдром	

Пореметувања на репродуктивниот систем и дојките

Невообичае ни:	болка во дојките		
-------------------	------------------	--	--



Генерални пореметувања и состојби на местото на администрација			
Многу чести:	умор, астенија, пирексија	умор, астенија, пирексија, oedema периферна едема, треска	умор, астенија, oedema периферна едема
Чести:	истоштеност, летаргија, слабост, периферна едема, мукозна инфламација, болка, вкочанетост, едем, намален перформансиски статус, болка во градниот кош, болест слична на грип, хиперпирексија	реакции на местото на инфузија	пирексија, болка во градниот кош
Невообичаени:	непагодност во градниот кош, абнормално држење, отекување, реакции на местото на инјекција		мукозна инфламација, екстравазација на местото на инфузија, инфламација на местото на инфузија, црвенило на местото на инфузија
Ретки:	екстравазација		
Истражувања			
Многу чести:		намалување на тежина, покачена аланин аминокотрансфераза	
Чести:	намалување на тежина, покачена аланин аминокотрансфераза, покачена аспартат аминокотрансфераза, намален хематокрит, намален број на црвени крвни клетки, покачена телесна температура, покачена гама глутамилотрансфераза, покачена алкална фосфатаза во крв	покачена аспартат аминокотрансфераза, покачен билирубин во крв, покачен креатинин во крв	намалување на тежина, покачена аланин аминокотрансфераза, покачена аспартат аминокотрансфераза, покачена алкална фосфатаза во крв
Невообичаени:	покачен крвен притисок, покачена тежина, покачена лактат дехидрогеназа во крв, покачен креатинин во крв, покачена глукоза во крв, покачен фосфор во крв, намален калиум во крв, покачен билирубин		
Повреда, труење и процедурални компликации			



Невообичаени:	контузија		
Ретки:	повторливи реакции на кожата предизвикани од радијација, радијационен пневмонитис		

¹ Како што е објавено во пост-маркетиншкото следење на Абраксан®.

² Фреквентноста на пневмонитис се пресметува врз основа на збирни податоци од 1310 пациенти во клинички испитувања кои примале монотерапија со Абраксан® за канцер на дојка и за други индикации.

³ Базирано на лабораториски проверки: максимален степен на миелосупресија (третирана популација).

⁴ Кај некои пациенти предходно изложени на капецитабин.

Опис на избрани несакани реакции

Овој дел ги содржи најчестите и клинички релевантни несакани реакции поврзани со Абраксан®.

Несаканите реакции биле испитувани кај 229 пациенти со метастатски канцер на дојка кои биле лекувани со 260 mg/m² Абраксан® еднаш на секои три недели во клучната фаза III од клиничката студија (монотерапија со Абраксан®).

Несаканите реакции биле испитувани кај 421 пациенти со метастатичен канцер на панкреас кои биле третирани со Абраксан® во комбинација со гемцитабин (125 mg/m² Абраксан® во комбинација со гемцитабин при доза од 1000 mg/m² дадена на деновите 1, 8 и 15 од секој 28-дневен циклус) и 402 пациенти третирани со гемцитабин како монотерапија кои примале прволиниски системски третман за метастатски аденокарцином на панкреас (Абраксан®/гемцитабин).

Несаканите реакции биле оценети кај 514 пациенти со не-ситноклеточен канцер на бели дробови кои биле третирани со Абраксан® во комбинација со карбоплатин (100mg/m² Абраксан® даден на деновите 1, 8 и 15 од секој 21-дневен циклус во комбинација со карбоплатин даден на ден 1 од секој циклус) во фаза III рандомизирана, контролирана клиничка студија (Абраксан®/ карбоплатин). Пријавената токсичност од таксани кај пациенти била испитувана со употреба на 4 субскали на прашалникот за Функционално Испитување при Канцер Терапија - Таксани (FACT). Со употреба на повторени мерни анализи, 3 од 4 субскали (периферна невропатија, болки во рацете/стапалата и слух) одеа во прилог на Абраксан® и карбоплатин ($p \leq 0.002$). За останатите субскали (едем), немало разлика во ограниците на третманот.

Инфекции и инфестации

Абраксан®/гемцитабин

Сепса била пријавена на стапка од 5% кај пациенти со или без неутропенија кои примале Абраксан® во комбинација со гемцитабин за време на спроведување испитување на панкреатичен аденокарцином. Од 22 случаи на сепса пријавена кај пациенти третирани со Абраксан® во комбинација со гемцитабин, 5 биле со фатален исход. Компликации како резултат на панкреасен канцер, особено билијарна опструкција или присуство на билијарен стент, биле утврдени како значителни фактори кои придонесуваат за нејзино појавување. Доколку пациентот станува фербилен (без оглед на бројот на неутрофили), почнете лекување со широк спектар на антибиотици. За фебрилна неутропенија, одложете ја употребата на Абраксан® и гемцитабин додека не помине треската и додека ANC ≥ 1500 клетки/mm³, потоа продолжете со лекувањето со намалени дозни нивоа (видете дел 4.2).

Нарушувања на крвта и лимфниот систем



Абраксан® како монотерапија за метастатски канцер на дојки
 Кај пациенти со метастатски канцер на дојки неутропенија беше најзначајната хематолошка токсичност (забележана кај 79% од пациентите), и беше брзо реверзибилна и зависна од доза; леукопенија беше забележана кај 71% од пациентите. Неутропенија, стадиум 4 (< 500 клетки/mm³) се појавила кај 9% од пациентите третирани со Абраксан®. Фебрилна неутропенија се појавила кај четири пациенти на Абраксан®. Анемија (Hb < 10 g/dl) беше забележана кај 46% од пациентите на Абраксан® и тешка анемија (Hb < 8 g/dl) во три случаи. Лимфопенија беше забележана кај 45% од пациентите.

Абраксан®/гемцитабин

Табела 7: Откриени абнормалности на хематолошки лаборатории при испитување на панкреатичен аденокарцином

	Абраксан® (125 mg/m ²)/ гемцитабин		Гемцитабин	
	стадиум 1-4 (%)	стадиум 3-4 (%)	стадиум 1-4 (%)	стадиум 3-4 (%)
Анемија ^{a,б}	97	13	96	12
Неутропенија ^{a,б}	73	38	58	27
Тромбоцитопенија ^{б,в}	74	13	70	9

^a Набљудувани се 405 пациенти во групата пациенти третирани со Абраксан/гемцитабин

^б Набљудувани се 388 пациенти во групата пациенти третирани со гемцитабин

^в Набљудувани се 404 пациенти во групата пациенти третирани со Абраксан/гемцитабин

Абраксан®/карбоплатин

Анемија и тромбоцитопенија биле најчесто пријавувани во огранокот на Абраксан® и карбоплатин за разлика од огранокот на Таксол и карбоплатин огранокот (54% за разлика од 28% и 45% за разлика од 27% соодветно).

Нарушувања на нервниот систем

Абраксан® како монотерапија за метастатски канцер на дојки

Генерално, фреквенцијата и сериозноста на невротоксичноста беа зависни од дозата кај пациенти кои примаат Абраксан®. Периферна невропатија (главно сензорна невропатија, стадиум 1 или 2) беше забележана кај 68% од пациентите на Абраксан® со 10% во стадиум 3 и ниту еден случај во стадиум 4.

Абраксан®/гемцитабин

За пациенти лекувани со Абраксан® во комбинација со гемцитабин, просечното време до прва појава на периферна невропатија, стадиум 3, бил 140 дена. Просечното време до подобрување за барем 1 стадиум бил 21 ден, а просечното време до подобрување од стадиум 3 на периферна невропатија на стадиум 0 или 1 бил 29 дена. Од пациентите со прекинато лекување како резултат на периферна невропатија, 44% (31/70 пациенти) биле способни да продолжат со Абраксан® со намалена доза. Ниту еден пациент лекуван со Абраксан® во комбинација со гемцитабин немал периферна невропатија стадиум 4.

Абраксан®/карбоплатин

Кај пациентите со не-ситноклеточен карцином на белите дробови кои се третираат со Абраксан® и карбоплатин, средното време на првото појавување на стадиум 3 на периферна невропатија поврзана со третманот е 121 ден, додека средното време потребно за подобрување од стадиум 3 на периферна невропатија до стадиум 1 било 38 дена. Нема пациентите третирани со Абраксан® и карбоплатин кои што доживеале 4 стадиум на периферна невропатија.

Пореметувања на очите

За време на лекувањето со Абраксан® и постмаркетиншкото следење забележани се ретки случаи на намалена острина на видот како резултат на цистиден макуларен едем (видете дел 4.4).



*Респираторни, торакални и медијастинални пореметувања
Абраксан®/гемцитабин*

Појава на пневмотитис е забележана на стапка од 4% при употреба на Абраксан® во комбинација со гемцитабин. Од 17-те случаи на пневмонитис забележани кај пациенти лекувани со Абраксан® во комбинација со гемцитабин, 2 завршиле со фатален исход. Внимателно следете ги пациентите за знаци и симптоми на пневмонитис. По укинувањето на инфективната етиологија и по поставувањето на дијагнозата за пневмонитис, трајно прекинете го лекувањето со Абраксан® и гемцитабин и веднаш почнете соодветно лекување и мерки за поддршка (видете дел 4.2).

Гастроинтестинални нарушувања

Абраксан® како монотерапија за метастатски канцер на дојки
Гадење се јавило кај 29% од пациентите и дијареја кај 25%.

Нарушувања на кожата и поткожното ткиво

Абраксан® како монотерапија за метастатски канцер на дојки
Алопеција била забележана кај > 80% од пациентите третирани со Абраксан®. Поголемиот дел од случаите со алопеција се јавиле за помалку од еден месец по почнувањето на лекувањето со Абраксан®. Видливо губење на косата $\geq 50\%$, се очекува за поголемиот дел пациенти кои се соочуваат со алопеција.

Мускуло-скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво

Абраксан® како монотерапија за метастатски канцер на дојки
Артралгија се појавила кај 32% од пациентите на Абраксан® и била сериозна кај 6% од случаите. Мијалгија се појавила кај 24% од пациентите на Абраксан® и била сериозна кај 7% од случаите. Симптомите вообичаено се минливи, обично се појавувале три дена по употребата на Абраксан® и исчезнале за една недела.

Општи нарушувања и состојби на местото на администрација

Абраксан® како монотерапија за метастатски канцер на дојки
Астенија/замор биле пријавени од 40% од пациентите.

Педијатриска популација

Во студијата биле вклучени 106 пациенти, од кои 104 беа педијатриски пациенти на возраст од 6 месеци до помалку од 18 години (види дел 5.1). Секој пациент искусил најмалку една несакана реакција. Најчесто пријавени несакани реакции биле неутропенија, анемија, леукопенија и пирексија. Сериозни несакани реакции кои биле пријавени кај повеќе од двајца пациенти биле пирексија, болки во грбот, периферен едем и повраќање. Нема идентификувано нови безбедносни ефекти во ограничениот број на педијатриски пациенти третирани со Абраксан® и безбедносниот профил бил сличен со оној кај возрасната популација.

Пријавување на сомневање за несакани реакции

Пријавувањето на несакани дејства по одобрувањето на лекот е важно. Тоа овозможува континуирано следење на придобивките/ризикот од медицинскиот производ. Здравствените професионалци се замолени да пријавуваат какви било несакани реакции преку Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9. Предозирање

Не е познат антидот за предозирање со паклитаксел. Во случај на предозирање, пациентот треба внимателно да се набљудува. Лекувањето треба да биде насочено кон главната предвидена токсичност, кои се супресија на коскената срцевина, мукозитис и периферна невропатија.

5. ФАРМАКОЛОШКИ КАРАКТЕРИСТИКИ



5.1. Фармакодинамични карактеристики

Фармакотерапевтска група: Антинеопластични лекови, растителни алкалоиди и други природни материјали, таксани, АТC-код: L01CD01

Механизам на дејство

Паклитаксел е антимиотубулен агенс кој го забрзува спојувањето на микротубулите од тубулин димери и ги стабилизира микротубулите спречувајќи деполимеризација. Оваа стабилност резултира во инхибиција на нормалната динамичка реорганизација на микротубулната мрежа која е од суштинско значење за витална интерфаза и митотични клеточни функции. Понатаму, паклитакселот предизвикува абнормални низи или „пакети“ од микротубули за време на клеточниот циклус и повеќе астери на микротубули за време на митоза.

Абраксан® содржи паклитаксел врзан за наночестички од човечки албумин со големина од речиси 130 nm, каде паклитакселот е присутен во не-кристална, аморфна состојба. По интравенозната употреба, наночестичките брзо се оградуваат во растворливи комплекси на паклитаксел врзан со албумин со големина од речиси 10 nm. За албуминот е познато дека посредува во ендотелијалната кавеоларна трансцитоза на плазматски конституенти, а *ин витро* студии покажале дека присуството на албумин во Абраксан® го подобрува пренесувањето на паклитакселот низ ендотелијалните клетки. Се претпоставува дека ова подобро трансендотелијалното кавеоларно пренесување е потпомогнато од рецепторот на албумин gp60, и дека има подобрена акумулација на паклитаксел во областа на туморот како резултат на излачен кисел протеин богат со цистеин (SPARC) кој го врзува албуминот.

Клиничка ефикасност и безбедност

Канцер на дојка

Податоците од 106 пациенти кои учествувале во две отворени студии без контролна група и од 454 пациенти лекувани во рандомизирана компаративна студија, фаза III, се достапни за да се поддржи употребата на Абраксан® во метстатски канцер на дојка. Тие информации се дадени подолу.

Отворени студии без контролна група

Во една студија, Абраксан® бил употребуван како 30-минутна инфузија со доза од 175 mg/m² на 43 пациенти со метастатски канцер на дојка. Второто испитување користело доза од 300 mg/m² како 30-минутна инфузија кај 63 пациенти со метстатски канцер на дојка. Пациентите биле лекувани без претходен третман со стероиди или планирана поддршка на факторите на раст (G-CSF). Циклусите биле употребувани на интервали од 3-недели. Стапките на реакција кај сите пациенти била 39,5% (95% CI: 24,9%-54,2%) и 47,6% (95% CI: 35,3%-60,0%), соодветно. Просечното време за напредување на болеста било 5,3 месеци (175 mg/m²; 95% CI: 4,6-6,2 месеци) и 6,1 месеци (300 mg/m²; 95% CI: 4,2-9,8 месеци).

Рандомизирана компаративна студија

Ова мултицентрично испитување било спроведено кај пациенти со метастатски канцер на дојка, кои беа третирани секои 3 недели со монотерапија паклитаксел, или како паклитаксел базиран на растворувач 175 mg/m² даван како 3-часовна инфузија со премедикација за да се спречи хиперсензибилност (N = 225), или како Абраксан® 260 mg/m² давани како 30-минутна инфузија без премедикација (N = 229).

На почетокот на студијата, шеесет и четири проценти од пациентите имале статус на отежната ефикасност (ECOG 1 или 2); 79% имале висцерални метастази; и 76% имале > 3 места на метастази. Четиринаесет проценти од пациентите не примале претходна хемотерапија; 27% примале само адјувантна хемотерапија, 40% само за метастатска болест, а 19% и двата вида хемотерапија. Педесет и девет проценти примиле медицински производ како втора линија на терапија или поголема. Седумдесет и седум од пациентите претходни биле изложени на антрациклини.



Резултати за целокупната стапка на реакција и време на напредување на болеста, и преживување без напредок и преживување за пациенти кои примале > 1 линија на терапија, како што е прикажано подолу.

Табела 8: Резултати за целокупната стапка на реакција, просечно време до напредување на болеста и преживување без напредување како што е оценето од страна на истражувачот

Варијабилна ефикасност	Абраксан® (260 mg/m ²)	Паклитаксел базиран на растворувач (175 mg/m ²)	P- вредност
<i>Стапка на реакција [95% CI] (%)</i>			
> 1 линија на терапија	26,5 [18,98; 34,05] (n = 132)	13,2 [7,54; 18,93] (n = 136)	0,006 ^a
<i>*Просечно време до напредување на болеста [95% CI] (недели)</i>			
> 1 линија на терапија	20,9 [15,7; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 19,3] (n = 135)	0,011 ^b
<i>*Просечно преживување без напредок [95% CI] (недели)</i>			
> 1 линија на терапија	20,6 [15,6; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 18,3] (n = 135)	0,010 ^b
<i>*Преживување [95% CI] (недели)</i>			
> 1 линија на терапија	56,4 [45,1; 76,9] (n = 131)	46,7 [39,0; 55,3] (n = 136)	0,020 ^b

Овој податок е базиран на Извештај за клиничка студија: CA012-0, дополнено со датум (23 март-2005)

^a Хи квадрат тест

^b Логранков тест

Двесте дваесет и девет пациенти лекувани со Абраксан® во рандомизираното контролирано клиничко испитување биле оценети заради безбедност. Невротоксичноста на паклитаксел била оценета преку подобрување за еден стадиум кај пациенти кои за време на терапијата имале периферна невропатија стадиум 3. Природниот тек на периферната невропатија за решавање на основната линија како резултат на кумулативна токсичност од Абраксан® по > 6 циклуси на лекување не е оценет и останува непознат.

Панкреатичен аденокарцином

Мултицентрична, мултинационална, рандомизирана отворена студија била спроведена кај 861 пациенти за да се спореди Абраксан® /гемцитабин наспроти монотерапијата гемцитабин како прва линија на лекување кај пациенти со метастатки аденокарцином на панкреасот. Абраксан® бил даван на пациенти (N = 431) како интравенозна инфузија 30-40 минути со доза од 125 mg/m² проследена со гемцитабин како интравенозна инфузија 30-40 минути со доза од 1000 mg/m² дадена 1., 8. и 15. ден од секој 28-дневен циклус. Во компаративното лекување, монотерапијата со гемцитабин била давана на пациенти (N = 430) во согласност со препорачаната доза и режим. Терапијата се употребувала до напредување на болеста или развој на неприфатлива токсичност. Од 431 пациент со панкреатичен аденокарцином во рандомизирана студија кои примале Абраксан® во комбинација со гемцитабин, поголемиот дел



(93%) биле бели, 4% биле црни а 2% биле Азијци. Шеснаесет проценти имале Карнофскијева процена на општата состојба на пациентот (KPS) - 100; 42% имале KPS 90; 35% имале KPS 80; 7% имале KPS 70; и < 1% од пациентите имале KPS под 70. Пациентите со висок кардиоваскуларен ризик, историја на периферна артериска болест и/или нарушување на сврзното ткиво и/или интерстицијална белодробна болест биле исклучени од студијата.

Пациентите примале просечна терапија на Абраксан® /гемцитабин за време на 3,9 месеци и 2,8 месеци на гемцитабин. Триесет и два процента од оние кои примале Абраксан® /гемцитабин примале уште дополнителни 6 месеци или повеќе од терапијата за разлика од оние 15% од пациенти кои примале гемцитабин. За третираната популација, просечниот релативен интензитет на дозата за гемцитабин бил 75% кај оние на Абраксан® /гемцитабин и 85% кај оние на гемцитабин. Просечниот релативен интензитет на дозата на Абраксан® бил 81%. При споредба со пациентите кои примале гемцитабин (9000 mg/m²), добиена е повисока просечна кумулативна доза од гемцитабин кај оние кои примале Абраксан® /гемцитабин (11400 mg/m²).

Примарната крајна точка на ефикасност била вкупно преживување (OS). Клучните секундарни крајни точки биле преживување без напредување (PFS) и вкупна стапка на реакција (ORR) и двете оценети со независен, центричен слеп радиолошки преглед со употреба на упатствата на RECIST (верзија 1.0).

Табела 9: Резултати на ефикасност од рандомизирана студија кај пациенти со панкреатичен аденокарцином (популација наменета за лекување)

панкреатичен аденокарцином (популација наменета за лекување)		
	Абраксан® (125 mg/m ²)/гемцитабин (N=431)	Гемцитабин (N=430)
Вкупно преживување		
Број на смртни случаи (%)	333 (77)	359 (83)
Просечно вкупно преживување, месеци (95% CI)	8,5 (7,89; 9,53)	6,7 (6,01; 7,23)
HR _{A+G/G} (95% CI) ^a	0,72 (0,617; 0,835)	
P-вредност ^b	< 0,0001	
Стапка на преживување % (95% CI) на		
1 година	35% (29,7; 39,5)	22% (18,1; 26,7)
2 години	9% (6,2; 13,1)	4% (2,3; 7,2)
75 перцентил на вкупното преживување (месеци)	14,8	11,4
Преживување без напредување		
Смрт или напредување, n (%)	277 (64)	265 (62)
Просечно преживување без напредување на болеста, месеци (95% CI)	5,5 (4,47; 5,95)	3,7 (3,61; 4,04)
HR _{A+G/G} (95% CI) ^a	0,69 (0,581; 0,821)	
P-вредност ^b	< 0,0001	
Вкупна стапка на реакција		
Потврден целосна или делумна вкупна реакција, n (%)	99 (23)	31 (7)
95% CI	19,1; 27,2	5,0; 10,1
p _{A+G/pG} (95% CI)	3,19 (2,178; 4,662)	
P-вредност (Хи квадратен тест)	< 0,0001	

CI = интервал на доверба, HR_{A+G/G} = стапка на опасност од Абраксан® +гемцитабин/гемцитабин, p_{A+G/pG} = коефициент на стапка на реакција на Абраксан® +гемцитабин/гемцитабин

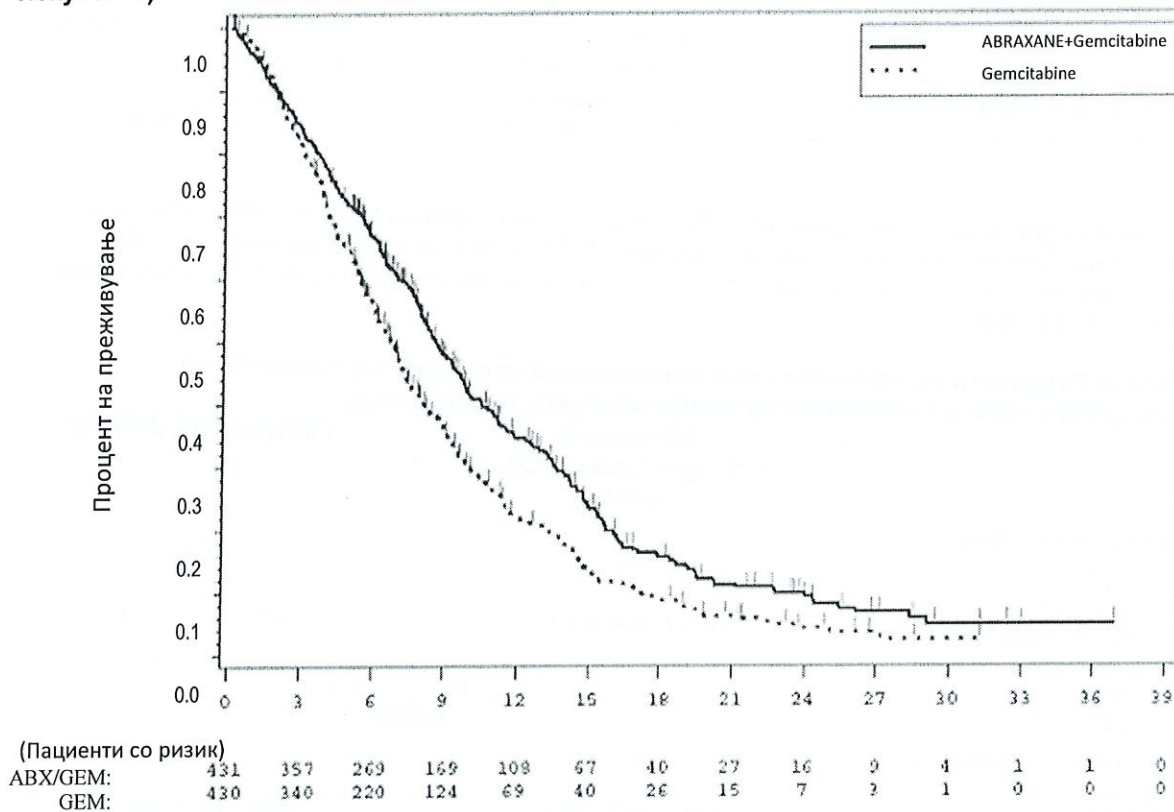
^a Стратифициран пропорционален модел на опасност Cox



⁶ Стратифициран логранков тест, стратифициран според географски регион (Северна Америка наспроти други), KPS (70 до 80 наспроти 90 до 100) и присуство на метастази на црниот дроб (да наспроти не).

Се покажало статистички значително подобрување во OS кај пациентите третирани со Абраксан® /гемцитабин наспроти само гемцитабин, со 1,8 месеци зголемување во просечното OS, 28% вкупно намалување на ризикот од смрт, 59% подобрување во 1-годишно преживување, и 125% подобрување кај 2-годишни стапки на преживување.

Слика 1: Крива на Каплан-Маер за вкупно преживување (популација наменета за лекување)



Ефектите од лекувањето врз OS беа подобри кај пациентите на Абраксан®/гемцитабин во поголемиот дел од претходно утврдени подгрупи (вклучувајќи пол, KPS, географски регион, примарна локација на панкреатичен канцер, стадиум при дијагноза, присуство на метастази на црн дроб, присуство на перитонеална карциноматоза, пред техника на Випл, присуство на билијарен стент на почетокот, присуство на пулмонарни метастази и број на метастазирани места). За пациенти ≥ 75 -годишна возраст лекувани со Абраксан®/гемцитабин и само гемцитабин, стапката на ризик (HR) за преживување била 1,08 (95% CI 0,653; 1,797). За пациенти со нормална основни нивоа на CA 19-9, стапката на ризик за преживување била 1,07 (95% CI 0,692, 1,661).

Се покажало статистички значително подобрување во PFS кај пациентите третирани со Абраксан®/гемцитабин наспроти само гемцитабин, со 1,8 месеци зголемување во просечното PFS.

Не-ситноклеточен карцином на белите дробови

Мултицентрична, рандомизирана, отворена студија била спроведена кај 1052 пациенти на хемотерапија со стадиум IIIB/IV на не-ситноклеточен карцином на белите дробови. Студијата представувала споредба на Абраксан® во комбинација со карбоплатин наспроти раствор-базиран на паклитаксел во комбинација со карбоплатин како третман од прва линија кај пациенти со напреднат не-ситноклеточен карцином на белите дробови.



Над 99% од пациентите имале ECOG статус (Источна кооперативна онколошка група) на ефикасност 0 или 1. Пациенти со претходна невропатија од стадиум ≥ 2 или сериозни медицински ризик фактори кои вклучуваат било кој од големите органски системи биле исклучени.

Абраксанот бил администриран кај (N=521) пациенти како интравенозна инфузија 30 минути како доза од 100 mg/m^2 1., 8. и 15. ден на секој 21-дневен циклус без употреба на стероидна премедикација и профилакса со гранулоцитна колонија како стимулирачки фактор. Се започнало со администрација на карбоплатинот веднаш после завршувањето на дозата на Абраксан® во доза од $\text{AUC} = 6 \text{ mg} \cdot \text{min/ml}$ интравенозно, во ден 1. на секој 21-дневен циклус. Раствор базиран на паклитаксел бил администриран (N=531) во доза од 200 mg/m^2 како интравенска инфузија повеќе од 3 часа со стандардна премедикација, веднаш проследена со интравенозна администрација на карбоплатин во доза од $\text{AUC} = 6 \text{ mg} \cdot \text{min/ml}$. Секоја лек бил администриран на ден 1. од секој 21-дневен циклус. Кај двете групи дозата била администрирана сè до прогресија на болеста или развивање на неприфатлива токсичност. Пациентите примале медијана од 6 циклуси на третманот и во двете групи.

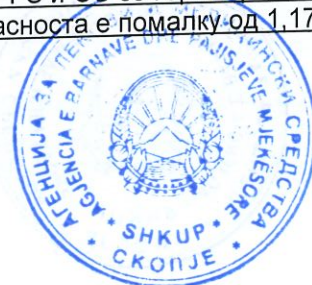
Примарната крајна точка на ефикасност била вкупната стапка на реакција дефинирана како процент од пациентите кои постигнале објективен потврден целосна или делумна вкупна реакција врз основа на независна, централна, слеп радиолошки преглед со користење RECIST (верзија 1.0). Пациентите во групата на Абраксан® /карбоплатин имале значително повисока вкупна стапка на реакција во споредба со пациентите во контролната група: 33% наспроти 25%, $p = 0,005$ (табела 12). Имало значителна разлика во вкупната стапка на реакција во групата на Абраксан® /карбоплатин во споредба со контролната група кај пациенти со не-ситноклеточен карцином на белите дробови на сквамозна хистологија (N = 450, 41% наспроти 24%, $p < 0,001$), сепак оваа разлика не се однесуваше на разлика во PFS или OS. Немало разлика во ORR помеѓу групите на третман кај пациенти со не-сквамозна хистологија (N = 602, 26% наспроти 25%, $p = 0,808$).

Табела 10: Вкупна стапка на реакција во рандомизирана студија кај не-ситноклеточен карцином на бели дробови (популација наменета за лекување)

Параметар на ефикасност	Абраксан® (100 mg/m^2 /недела) + карбоплатин (N=521)	Раствор базиран на паклитаксел (200 mg/m^2 секои 3 недели) + карбоплатин (N=531)
Вкупна стапка на реакција (независен преглед)		
Потврден целосна или делумна вкупна реакција, n (%)	170 (33%)	132 (25%)
95% CI (%)	28,6; 36,7	21,2; 28,5
p_A/p_T (95,1% CI)	1,313 (1,082; 1,593)	
P-вредност ^a	0,005	

CI = интервал на доверба, HR_{AT} = стапка на опасност од Абраксан®/карбоплатин на раствор базиран на паклитаксел/карбоплатин; p_A/p_T = коефициент на стапка на реакција на Абраксан®/карбоплатин на раствор базиран на паклитаксел/карбоплатин
^aP-вредност се базира на хи-квадратен тест.

Немало статистички значајна разлика во преживување без прогресија (од слепата радиолошка проценка) и вкупното преживување помеѓу два третмани. Анализата на не-инфериорност била спроведена за PFS и OS, со однапред утврдена маргина на не-инфериорноста од 15%. Критериумот за не-инфериорноста бил исполнет и за двете PFS и OS со горна граница на интервалот на доверба од 95% за придружните соодноси опасноста е помалку од 1,176 (табела 13).



Табела 11: Не-инфериорна анализа на преживување без прогресија и вкупно преживување во рандомизирани студии на не-ситноклеточен карцином на бели дробови (популација наменета за лекување)

популација наменета за лекување)		
Параметар на ефикасност	Абраксан® (100 mg/m ² /недела) + карбоплатин (N=521)	Раствор базиран на паклитаксел (200 mg/m ² секои 3 недели) + карбоплатин (N=531)
Преживување без прогресија (независен преглед)		
Смрт или прогресија, n (%)	429 (82%)	442 (83%)
Средна PFS (95% CI) (месеци)	6,8 (5,7; 7,7)	6,5 (5,7; 6,9)
HR _{ALT} (95% CI)	0,949 (0,830; 1,086)	
Вкупно преживување		
Број на смртност, n (%)	360 (69%)	384 (72%)
Средна OS (95% CI) (месеци)	12,1 (10,8; 12,9)	11,2 (10,3; 12,6)
HR _{ALT} (95% CI)	0,922 (0,797; 1,066)	

CI = интервал на доверба; HR_{ALT} = стапка на опасност од Абраксан® / карбоплатин со раствор-базиран паклитаксел / карбоплатин; р_A/р_T = коефициент на стапка на реакција од Абраксан® / карбоплатин наспрема раствор базиран на паклитаксел / карбоплатин.

^a ЕМА методолошки фактори за PFS крајна точка, исчезнати опсервации или иницирање на следните нови терапија не биле користени за цензура.

Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста кај педијатриските пациенти не е утврдена (види дел 4.2).

Студија ABI-007-PST-001, фаза 1/2, мултицентрична, отворена студија за утврдување на доза за проценка на безбедноста, толерантноста и преелиминарната ефикасност на неделното дозирање на Абраксан® кај педијатриски пациенти со повторливи или рефракторни солидни тумори вклучува вкупно 106 пациенти на возраст од ≥ 6 месеци до ≤ 24 години.

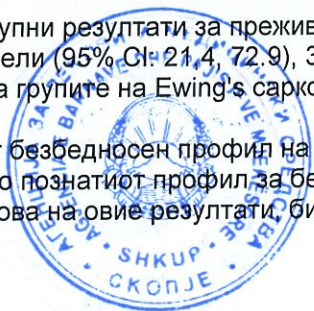
Фазата 1 од студијата вклучувала вкупно 64 пациенти на возраст од 6 месеци до помалку од 18 години и било утврдено дека максималната толерантна доза (MTD) е 240 mg/m², администрирана како интравенска инфузија во тек на 30 минути, во деновите 1, 8 и 15 од секој циклус од 28 дена.

Во фазата 2 се запишани вкупно 42 пациенти користејќи Simon дво степен minimax дизајн, на возраст од 6 месеци до 24 години со повторливи или рефракторни Ewing's саркоми, невробласти или рабдомисарком за проценка на антитуморна активност оценета според вкупната стапка на реакција (ORR). Од 42 пациенти, 1 пациент бил < 2, 27 години, бил на возраст од ≥ 2 до < 12 години, 12 биле на возраст од ≥ 12 до < 18 години и 2-ца возрасни пациенти биле на возраст од ≥ 18 до 24 години.

Пациентите биле лекувани со средната доза од 2 циклуси од MTD. Од 41 пациент кој има право на проценка на ефикасност во стадиум 1, 1 пациент во групата на рабдомисарком (N = 14) имал потврден делумен одговор (PR), што резултирало со ORR од 7,1% (95% CI: 0,2, 33,9). Ниту еден потврден целосен одговор (CR) или PR не е забележан во групата на Ewing's сарком (N = 13) или поради тоа што не бил исполнет условот во дефинирианиот протоколот во кој ≥ од 2-ца пациенти требало да имаат потврден одговор.

Средните вкупни резултати за преживување, вклучувајќи го и 1-годишниот период на следење, бил 32,1 недели (95% CI: 21,4, 72,9), 32,0 недели (95% CI: 12, не утврдени) и 19,6 недела (95% CI: 4, 25,7) за групите на Ewing's саркоми, невробласти или рабдомисарком, соодветно.

Целокупниот безбедносен профил на Абраксан® кај педијатриските пациенти бил во согласност со познатиот профил за безбедност на Абраксан® кај возрасни пациенти (види дел 4.8). Врз основа на овие резултати, било заклучено дека Абраксан® како монотерапија нема



значајна клиничка активност или придобивка за преживување што гарантира натамошен развој кај педијатриската популација.

5.2 Фармакокинетички карактеристики

Фармакокинетиката на вкупен паклитаксел по 30 и 180-минутни инфузии Абраксан® на дозни нивоа од 80 до 375 mg/m² е утврдена во клинички студии. Изложеноста на паклитаксел (AUC) ја зголемила линераноста од 2653 до 16736 ng.hr/ml по дозирање од 80 до 300 mg/m².

При студија кај пациенти со напредни солидни тумори, фармакокинетичките карактеристики на паклитакселот по Абраксан® употребуван интравенозно на доза од 260 mg/m² 30 минути, биле споредени со оние по инјекцијата паклитаксел базиран на растворувач од 175 mg/m² примана над 3 часа. Врз основа на некомпаративна анализа на РК, плазматскиот клиренс на паклитаксел со Абраксан® бил поголем (43%) од оној по инјекцијата паклитаксел базиран на растворувач, а бил поголем и неговиот обем на дистрибуција (53%). Немало разлики во терминалните половина животи.

Во студија со повторена доза со 12 пациенти кои примаат Абраксан® кој е прима интравенозно со доза од 260 mg/m², варијабилноста кај пациентите во AUC била 19% (опсег 3,21%-37,70%). Немало докази за акумулирање на паклитаксел со повеќекратни циклуси на лекување.

Дистрибуција

По употребата на Абраксан® кај пациенти со солидни тумори, паклитакселот подеднакво се распределува во крвните клетки и плазма и цврсто се врзува со плазматските протеини (94%)

Врзувањето со протеини на паклитакселот по употребата на Абраксан® било оценето преку ултрафилтрација во индивидуална компаративна студија. Делот од слободен паклитаксел бил значително повисок со Абраксан® (6,2%) отколку со паклитаксел базиран на растворувач (2,3%). Тоа резултирало во значително поголема изложеност на неврзан паклитаксел со Абраксан® во споредба со паклитаксел базиран на растворувач, иако вкупната изложеност може да се спореди. Тоа најверојатно се должи на паклитаксел кој не е врзан во Кремафор EL мицели како што е паклитакселот базиран на растворувач. Врз основа на објавената литература, студиите *in vitro* за врзување на протеините во човечкиот серум, (со употреба на паклитаксел со концентрација која рангира од 0,1 до 50 µg/ml), укажуваат на тоа дека присуството на циметидин, ранитидин, дексаметазон, или дифенхидрамин не влијае врз врзувањето на паклитаксел и протеините.

Врз основа на анализа на фармакокинетика на популација, вкупниот обем на дистрибуција е приближно 1741l; големиот обем на дистрибуција укажува на обемна екстраваскуларна дистрибуција на паклитаксел и/или врзување на паклитакселот со ткиво.

Биотрансформација и елиминација

Врз основа на објавената литература, *in vitro* студии на човечки хепатални микросоми и парчиња ткиво покажале дека паклитакселот се метаболизира примарно на 6α-хидроксипаклитаксел; и на два помали метаболити, 3'-p-хидроксипаклитаксел и 6α-3'-p-дихидроксипаклитаксел. Формацијата на овие хидроксилirани метаболити се катализира со CYP2C8, CYP3A4, и CYP2C8 и CYP3A4 изоензими, соодветно.

Кај пациенти со метастатски канцер на дојка, по 30-минутна инфузија на Абраксан® со доза 260 mg/m², главната вредност за кумулативна уринарна екскреција на непроменета активна супстанција изнесувала 4% од вкупната примена доза со помалку од 1%, како метаболитите 6α-хидроксипаклитаксел и 3'-p-хидроксипаклитаксел, укажувајќи на обемен не-ренален клиренс. Паклитакселот главно се елиминира преку хепатален метаболизам и билијарна екскреција.

На клинички опсег на дозирање од 80 до 300 mg/m², главниот плазматски клиренс на паклитаксел варира од 13 до 30 l/h/m², а главниот терминален половина живот варира од 13 до 27 часа.

Хепатално оштетување



Влијанието на хепатално оштетување врз фармакокинетиката на популацијата на Абраксан[®] била испитувано кај пациенти со солидни тумори. Таа анализа вклучила пациенти со нормална хепатална функција (n=130), и веќе постојно благо (n=8), умерено (n=7) или сериозно (n=5), хепатално оштетување (според критериумите на Работната група за органска дисфункција на Националниот институт за канцер). Резултатите покажуваат дека благото хепатално оштетување (вкупен билирубин >1 до $\leq 1,5 \times \text{ULN}$) нема важно клиничко влијание врз фармакокинетиката на паклитакселот. Пациентите со умерено (вкупен билирубин $> 1,5$ до $\leq 3 \times \text{ULN}$) или сериозно (вкупен билирубин >3 до $\leq 5 \times \text{ULN}$) хепатално оштетување имаат 22% до 26% намалување на стапката на максимално елиминирање на паклитаксел и речиси 20% зголемување во главната AUC во споредба со пациенти со нормална хепатална функција. Хепаталното оштетување не влијае врз средниот паклитаксел C_{max} . Понатаму, елиминирањето на паклитаксел покажува обратна корелација со вкупниот билирубин и позитивна корелација со серумскиот албумин.

Фармакокинетичкото/фармакодинамичното моделирање укажува дека не постои никаква корелација меѓу хепаталната функција (како што покажува основното ниво на албумин или нивото на вкупен билирубин) и неутропенијата по приспособување на изложеноста на Абраксан[®].

Фармакокинетички податоци не се достапни за пациенти со вкупен билирубин $> 5 \times \text{ULN}$ или за пациенти со метастатски аденокарцином на панкреасот (видете дел 4.2).

Ренално оштетување

Една анализа на фармакокинетика на популација вклучила пациенти со нормална ренална функција (n=65) и претходно постојно благо (n=61), умерено (n=23) или сериозно (n=1) ренално оштетување (според нацрт критериумите на Прехранбената и лекарската администрација за 2010 година). Благо до умерено ренално оштетување (креатининин клиренс ≥ 30 до $< 90 \text{ ml/min}$) нема значително клиничко влијание врз стапката на максимална елиминација и системска изложеност (AUC and C_{max}) на паклитаксел. Нема доволно фармакокинетичките податоци за пациенти со сериозно ренално оштетување и нема достапни податоци за пациенти со краен стадиум на бубрежна болест.

Постари лица

Една анализа на фармакокинетика на популација за Абраксан[®] вклучила пациенти на возраст од 24 до 85 години и покажала дека возраста нема значително влијание врз стапката на максимална елиминација и системската изложеност (AUC and C_{max}) на паклитаксел.

Фармакокинетичко/фармакодинамичко моделирање кое користи податоци од 125 пациенти со напреднати цврсти тумори покажува дека пациентите ≥ 65 -годишна возраст и постари може да се повеќе подложни на развивање неутропенија за време на првиот циклус на лекување иако изложеноста на паклитаксел во плазмата не е под влијание на возраста.

Педијатриска популација

Фармакокинетиката на паклитаксел после 30 минутна интравенска администрација на ниво на доза од 120 mg/m^2 до 270 mg/m^2 била утврдена кај 64 пациенти (од 2 до ≤ 18 години) во фаза 1 од фазата 1/2 студија кај повторливи или рефракторни педијатриски солидни тумори. По зголемувањето на дозата од 120 на 270 mg/m^2 , кривата за паклитаксел AUC_(0-inf) и C_{max} се движеле од 8867 до 14361 ng*час/ml и од 3488 до 8078 ng/ml, соодветно.

Дозно нормализирани вредности на изложеност на дозата биле споредливи во опсегот на студија за дозирање; меѓутоа, дозно нормализирање на вкупните вредности на изложеност на лекот биле споредливи само во опсег на 120 mg/m^2 до 240 mg/m^2 ; со пониско дозно нормализирање AUC_∞ од 270 mg/m^2 . Кај MTD од 240 mg/m^2 , просечната CL бил $19,1 \text{ L/час}$ и просечниот полуживот на терминал бил $13,5$ часа.

Кај деца и адолесценти пациенти, изложеноста на паклитаксел се зголемил со зголемување на дозата, а неделната изложеност на лекот била поголема отколку кај возрасните пациенти.

Други суштински фактори



Анализа на фармакокинетика на популација за Абраксан® покажува дека полот, расата (Азијци наспроти Белци) и тип на солидни тумори немаат значително клиничко влијание врз системската изложеност (AUC and C_{max}) на паклитаксел. Пациентите кои тежеле 50 kg имале помала изложеност на паклитаксел од речиси 25% за разлика од оние кои имале телесна тежина од 75 kg. Клиничката соодветност на овој наод не е сигурна.

5.3. Претклинички податоци за безбедноста

Канцерогениот потенцијал на паклитакселот не е испитан. Меѓутоа, врз основа на објавената литература, паклитаксел е потенцијален канцероген и генотоксичен агенс на клинички дози, врз основа на неговиот фармакодинамичен механизам на дејствување. Паклитаксел покажал дека има кластоген ефект *ин vitro* (хромозомски аберации во човечки лимфоцити) и *ин vivo* (тест на микронуклеус кај глувци). Паклитакселот покажал генотоксичен ефект *ин vivo* (тест на микронуклеус кај глувци), но не покажал мутагеност во Амес тестот или анализата на генетска мутација на овариум на кинески хрчак/хипоксантин-гванин фосфорибозил трансфераза (CHO/HGPRT).

Паклитакселот на дози под дозата за терапија за човекот бил поврзан со мала плодност кога се администрира пред и за време на парењето кај машки и женски стаорци и фетална токсичност кај стаорци. Испитувањата со Абраксан® извршени кај животни покажале неревирзбилни, токсични последици врз машките репродуктивни органи при соодветни клинички нивоа на изложеност.

Паклитаксел и / или неговите метаболити се излучуваат во млекото на женки стаорци. По интравенозна администрација на радиоозначениот паклитаксел кај стаорци во деновите 9 до 10 после породување, концентрациите на радиоактивност во млекото биле повисоки отколку во плазмата и се намалувале паралелно со концентрациите во плазмата.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1. Листа на ексципиенси

Хуман албумин раствор (кој содржи натриум каприлат и N-ацетил-L-триптофан).

6.2. Инкомпатибилности

Овој медицински производ не смее да се меша со други медицински производи освен со оние наведени во дел 6.6.

6.3. Рок на употреба

Неотворени вијали
3 години

Стабилност на растворена дисперзија во вијалата
Хемиската и физичката стабилност при употреба е 24 часа на 2°C-8°C во оригиналното картонско пакување, заштитена од светлина.

Стабилност на растворена дисперзија во кесата за инфузија
Хемиска и физичка стабилност е 24 часа на 2°C-8°C проследено со 4 часа на 25°C, заштитено од светлина.

Сепак, од микробиолошка гледна точка, освен ако методот за реконституирање и полнење на кесата за инфузија ги исклучува ризиците од микробиолошка контаминација производот треба да се употреби веднаш по реконституција и полнење на кесата за инфузија.

Доколку не се употреби веднаш, времето за употреба и условите за чување се одговорност на корисникот.



Вкупно комбинирано време на складирање на реконституираниот лек во вијалата и во кесата за инфузија кога е во фрижидер и заштитено од светлина е 24 часа. Ова може да биде проследено со складирање на кесата за инфузија 4 часа под 25°C.

6.4. Посебни услови за чување

Неотворени вијали

Чувајте ја вијалата во надворешното пакување со цел да ја заштитите од светлина. Смрзнувањето или ладењето на истата нема негативно да влијае врз стабилноста на производот. Овој медицински производ не бара никакви услови за чување на посебна температура.

Растворена дисперзија

За услови за чување по растворање на медицинскиот производ, видете дел 6.3.

6.5. Природа и содржина на пакувањето

Вијала од 50 ml (стакло тип 1) со затка (бутилна гума), запечатена со алуминиум, која содржи 100 mg паклитаксел врзан за албумински наночестички.

Вијала од 100 ml (стакло тип 1) со затка (бутилна гума), запечатена со алуминиум, која содржи 250 mg паклитаксел врзан за албумински наночестички.

Големина на пакување на една вијала.
Не се достапни сите пакување на пазарот.

6.6. Посебни мерки на претпазливост за отстранување и друг вид на управување

Мерки на претпазливост за подготвување и употребување

Паклитаксел е цитотоксичен медицински производ против канцер и, како и со други потенцијално токсични соединенија, треба да се внимава при употреба на Абраксан®. Се препорачува употреба на ракавици, заштитни очила и заштитна облека. Доколку дисперзијата дојде во контакт со кожа, кожата треба веднаш внимателно да се измие со сапун и вода. Доколку дојде во контакт со мукозни мембрани, мембраните треба внимателно да се исплават со вода. Абраксан® треба да се припрема и администрира од страна на персонал кој е соодветно обучен за работа со цитотоксични агенси. Бремени жени од персоналот не треба да работат со Абраксан®.

Во однос на можноста од екстравазација, се препорачува внимателно следење на местото на инфузијата за можна инфилтрација за време на употребата на медицинскиот производ. Ограничувањето на инфузијата со Абраксан® на 30 минути, како што е препорачано, ја намалува веројатноста за реакции поврзани со инфузијата.

Растворање и администрација на производот

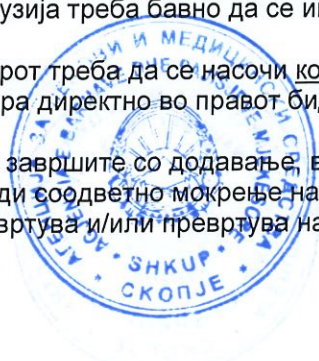
Абраксан® е достапен како стерилен лиофилизирана прав за растворање пред употреба. По растворање, секој милилитар од дисперзијата содржи 5 mg паклитаксел врзан за албумински наночестички.

Вијала од 100 mg: Користејќи стерилен шприц, 20 ml од натриум хлорид 9 mg/ml (0,9%) раствор за инфузија треба бавно да се инјектира во вијалата Абраксан® за минимум 1 минута.

Вијала од 250 mg: Користејќи стерилен шприц, 50 ml од натриум хлорид 9 mg/ml (0,9%) раствор за инфузија треба бавно да се инјектира во вијалата Абраксан® за минимум 1 минута.

Растворот треба да се насочи кон внатрешниот сид на вијалата. Растворот не треба да се инјектира директно во правот бидејќи тоа ќе резултира во запенување.

Кога ќе завршите со додавање, вијалата треба да се остави да стои минимум 5 минути за да се обезбеди соодветно мокрење на цврстата супстанција. Потоа, вијалата треба нежно и полека да се свртува и/или превртува најмалку 2 минути додека не се раствори целиот прав. Мора да



се избегнува запенување. Доколку се појави запенување или згрутчување, дисперзијата мора да стои најмалку 15 минути додека пената не исчезне.

Растворената дисперзија треба да биде млечна и хомогена без видливи преципитати. Може да се појави мал талог. Доколку се видливи преципитати или талог, вијалата треба повторно нежно да се преврти за да се обезбеди целосно дисперзирање пред употреба.

Проверете ја дисперзијата во вијалата за честички. Не ја администрирајте растворената дисперзија ако во вијалата има нерастворени честички.

Точниот обем на вкупно дозирање од 5 mg/ml дисперзија потребно за пациентот треба да се пресмета и соодветната количина растворен Абраксан® треба да се инјектира во празна, стерилна, ПВЦ интравенозна кеса или кеса која не е ПВЦ.

Употребата на медицински уреди кои содржат силиконско масло како лубрикант (т.е. шприцеви и интравенозни кеси) за растворање и администрирање Абраксан® може да резултира во формирање на протеински низи. Употребувајте го Абраксан® користејќи сет за инфузија со вграден филтер од 15 µm за да се избегне внесување на тие низи. Употребата на филтер од 15 µm ги отстранува низите и не ги менува физичките или хемиските својства на растворениот производ.

Употребата на филтри со големина на пори помала од 15 µm може да резултира со блокирање на филтерот.

При употреба на специјални контејнери за раствор или сетови за администрирање кои не содржат ди(2-етилхексил) фталат (DEHP), подготвувањето или администрирањето на инфузии со Абраксан® не е потребно.

Следната администрација, се препорачува со цел интравенската линија да се исплакне со раствор за инјектирање натриум хлорид 9 mg/ml (0,9%) за да се обезбеди администрација на комплетната доза.

Секој неискористен производ или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со локалните прописи.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПУШТАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Амикус Фарма д.о.о.е.л бул. Партизански Одреди бр. 62 ламела Ц, мезанин бр. 3, влез 1
1000 Скопје Северна Македонија

8. БРОЈ(ЕВИ) НА ОДОБРЕНИЕ ЗА ПУШТАЊЕ ВО ПРОМЕТ

11-387/3 на 19.03.2021

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА ПУШТАЊЕ ВО ПРОМЕТ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПУШТАЊЕ ВО ПРОМЕТ

11-4251/2 на 12.01.2021

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ:

Јануари 2025 г.



