DODATAK I

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Abraxane 5 mg/ml prašak za suspenziju za infuziju.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka bočica sadrži 100 mg paklitaksela u obliku nanočestica vezanih na albumin.
Svaka bočica sadrži 250 mg paklitaksela u obliku nanočestica vezanih na albumin.

Nakon rekonstitucije, svaki ml suspenzije sadrži 5 mg paklitaksela u obliku nanočestica vezanih na albumin.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom
Svaki ml koncentrata sadrži 0,183 mmol natrija što odgovara 4,2 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za suspenziju za infuziju.

Rekonstituirana suspenzija ima pH od 6-7,5 te osmolalnost od 300-360 mOsm/kg.

Prašak je bijele do žute boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Abraxane je indiciran u odraslih kao monoterapija za liječenje metastatskog karcinoma dojke kod bolesnika koji nisu reagirali na prvu liniju liječenja za metastatsku bolest, i za koje nije indicirana standardna terapija antraciklinima (vidjeti dio 4.4).

Abraxane je indiciran u kombinaciji s gemcitabinom kao prva linija liječenja u odraslih bolesnika s metastatskim adenokarcinomom pankreasa.

4.2 Doziranje i način primjene

Abraxane se smije primjenjivati samo pod nadzorom kvalificiranog onkologa na odjelima koji su specijalizirani za primjenu citotoksičnih lijekova. Abraxane ne smije biti zamjena za drugi pripravak paklitaksela, niti se smije zamijeniti drugim pripravcima paklitaksela.

Doziranje

Karcinom dojke
Preporučena doza lijeka Abraxane iznosi 260 mg/m^2, primijenjena intravenski kroz 30 minuta, svaka 3 tjedna.

Prilagodbe doze tijekom liječenja karcinoma dojke
Bolesnicima koji su razvili tešku neutropeniju (broj neutrofila < 500 stanica/mm^3 tijekom tjedan dana ili dulje) ili tešku senzornu neuropatiju tijekom liječenja lijekom Abraxane treba smanjiti dozu na 220 mg/m^2 u narednim ciklusima liječenja. U slučaju ponavljanja teške neutropenije ili teške senzorne neuropatije potrebno je dodatno smanjiti dozu na 180 mg/m^2. Abraxane se ne smije primjenjivati sve

dok broj neutrofila ne poraste na > 1500 stanica/mm^3. Kod senzorne neuropatije 3. stupnja potrebno je obustaviti liječenje do oporavka na stupanj 1 ili 2, nakon čega slijedi smanjivanje doze za sve naredne cikluse liječenja.

Adenokarcinom pankreasa
Preporučena doza lijeka Abraxane u kombinaciji s gemcitabinom iznosi 125 mg/m^2, a primjenjuje se intravenski tijekom 30 minuta 1., 8. i 15. dana svakog 28-dnevnog ciklusa. Istodobna preporučena doza gemcitabina iznosi 1000 mg/m^2 primijenjeno intravenski tijekom 30 minuta, odmah nakon završene primjene lijeka Abraxane 1., 8. i 15. dana svakog 28-dnevnog ciklusa.

Prilagodbe doza tijekom liječenja adenokarcinoma pankreasa

Tablica 1: Smanjivanje razine doza u bolesnika s adenokarcinomom pankreasa

Razina doze	**Doza lijeka Abraxane (mg/m^2)**	**Doza gemcitabina (mg/m^2)**
Cijela doza	125	1000
1. smanjenje razine doze	100	800
2. smanjenje razine doze	75	600
Ako je potrebno daljnje smanjenje doze	Prekinuti liječenje	Prekinuti liječenje

Tablica 2: Promjene doze zbog neutropenije i/ili trombocitopenije na početku ciklusa ili tijekom ciklusa u bolesnika s adenokarcinomom pankreasa

Dan ciklusa	**ABN (stanice/mm^3)**		**Trombociti (stanice/mm^3)**	**Doza lijeka Abraxane**	**Doza gemcitabina**
1. dan	< 1500	ILI	< 100 000	Odgoda doza do oporavka	
8. dan	≥ 500 ali < 1000	ILI	≥ 50 000 ali < 75 000	Smanjenje doza za 1 razinu	
	< 500	ILI	< 50 000	Obustava doze	
15. dan: AKO doze 8. dana nisu bile promijenjene:					
15. dan	≥ 500 ali < 1000	ILI	≥ 50 000 ali < 75 000	Primjena razine doza 8. dana i zatim čimbenika rasta bijelih krvnih stanica ILI smanjenje razine doza 8. dana za 1 razinu	
	< 500	ILI	< 50 000	Obustava doze	
15. dan: AKO su doze 8. dana bile smanjene:					
15. dan	≥ 1000	I	≥ 75 000	Povratak na razine doza 1. dana i zatim primjena čimbenika rasta bijelih krvnih stanica ILI liječenje istim dozama kao 8. dana	
	≥ 500 ali < 1000	ILI	≥ 50 000 ali < 75 000	Liječenje istim dozama kao 8. dana i zatim primjena čimbenika rasta bijelih krvnih stanica ILI smanjenje razine doza 8. dana za 1 razinu	

	< 500	ILI	< 50 000	Obustava doze
15. dan: AKO su doze 8. dana bile obustavljene:				
15. dan	≥ 1000	I	≥ 75 000	Povratak na razinu doza 1. dana i zatim primjena čimbenika rasta bijelih krvnih stanica ILI smanjenje razine doza 1. dana za 1 razinu
	≥ 500 ali < 1000	ILI	≥ 50 000 ali < 75 000	Smanjenje doza za 1 razinu i zatim primjena čimbenika rasta bijelih krvnih stanica ILI smanjenje razine doza 1. dana za 2 razine
	< 500	ILI	< 50 000	Obustava doze

Skraćenica: ABN = apsolutni broj neutrofila

Tablica 3: Promjene doza zbog drugih nuspojava na lijek u bolesnika s adenokarcinomom pankreasa

Nuspojava na lijek	**Doza lijeka Abraxane**	**Doza gemcitabina**
Febrilna neutropenija: 3. ili 4. stupnja	Obustava doza dok se vrućica ne povuče i dosegne ABN ≥ 1500; nastaviti sa sljedećom nižom razinom doza[a]	
Periferna neuropatija: 3. ili 4. stupnja	Obustava doza do poboljšanja na ≤ 1. stupnja; nastaviti sa sljedećom nižom razinom doze[a]	Primijeniti istu dozu
Kožna toksičnost: 2. ili 3. stupnja	Smanjiti na sljedeću nižu razinu doza[a]; prekinuti liječenje ako su nuspojave i dalje prisutne	
Gastrointestinalna toksičnost: mukozitis ili proljev 3. stupnja	Obustaviti doze do poboljšanja na ≤ 1. stupnja; nastaviti sa sljedećom nižom razinom doza[a]	

[a]Za smanjenje razina doza vidjeti tablicu 1.

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem jetrene funkcije
U bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (ukupni bilirubin od > 1 do ≤ 1,5 x GGN i aspartat aminotransferaza [AST] ≤ 10 x GGN), prilagodbe doze nisu potrebne bez obzira na indikaciju. Liječenje treba provoditi dozama jednakim onima za bolesnike s normalnom jetrenom funkcijom.

Za bolesnike s metastatskim rakom dojke i umjerenim do teškim oštećenjem jetrene funkcije (ukupni bilirubin od > 1,5 do ≤ 5 x GGN i AST ≤ 10 x GGN), preporuka je smanjiti dozu za 20%. Smanjena doza može se povećati do doze za bolesnike s normalnom jetrenom funkcijom ako se u najmanje dva ciklusa pokaže da bolesnik podnosi liječenje (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Za bolesnike s metastatskim adenokarcinomom pankreasa koji imaju umjereno do teško oštećenje jetrene funkcije, nema dovoljno podataka koji bi omogućili preporuke doza (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Za bolesnike u kojih je ukupni bilirubin > 5 x GGN ili AST > 10 x GGN, nema dovoljno podataka koji bi omogućili preporuke doza bez obzira na indikaciju (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Bolesnici s oštećenjem bubrežne funkcije
Prilagodba početne doze lijeka Abraxane nije potrebna u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (procijenjeni klirens kreatinina od ≥ 30 do < 90 ml/min). Nema dovoljno podataka za preporuku prilagodbe doze lijeka Abraxane u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije ili s krajnjim stadijem bubrežne bolesti (procijenjeni klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dio 5.2).

Starije osobe
Nema preporuka za dodatno smanjenje doza u bolesnika u dobi od 65 i više godina, osim onih koje se odnose na sve bolesnike.

Od 229 ispitanika koji su u randomiziranom ispitivanju primali Abraxane kao monoterapiju za karcinom dojke, 13% ih je imalo najmanje 65 godina, a < 2% bilo je u dobi od 75 i više godina. Nije opažen znatno učestaliji razvoj toksičnosti među bolesnicima u dobi od najmanje 65 godina koji su primali Abraxane. Međutim, kasnija analiza provedena u 981 bolesnika koji su primali Abraxane kao monoterapiju za metastatski karcinom dojke, od kojih je 15% bilo u dobi od ≥ 65 godina te 2% u dobi od ≥ 75 godina, pokazala je veću incidenciju epistakse, proljeva, dehidracije, umora i perifernog edema u bolesnika u dobi od ≥ 65 godina.

U randomiziranom ispitivanju, od 421 bolesnika s adenokarcinomom pankreasa koji su primali Abraxane u kombinaciji s gemcitabinom, 41% bolesnika bilo je u dobi od 65 i više godina, a 10% u dobi od 75 i više godina. U bolesnika u dobi od 75 i više godina koji su primali Abraxane i gemcitabin, bila je veća incidencija ozbiljnih nuspojava i nuspojava koje su dovele do prekida liječenja (vidjeti dio 4.4). Bolesnike s adenokarcinomom pankreasa u dobi od 75 i više godina valja pažljivo procijeniti prije nego što se razmatra liječenje (vidjeti dio 4.4).

Farmakokinetičko/farmakodinamičko modeliranje na temelju podataka za 125 bolesnika s uznapredovalim solidnim tumorima pokazuje da bi bolesnici u dobi od ≥ 65 godina mogli biti osjetljiviji na razvoj neutropenije unutar prvog ciklusa liječenja.

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost lijeka Abraxane u djece i adolescenata u dobi od 0 do 17 godina nisu još ustanovljene. Nema relevantne primjene lijeka Abraxane u pedijatrijskoj populaciji za indikaciju metastatskog karcinoma dojke ili adenokarcinoma pankreasa.

Način primjene
Rekonstituiranu suspenziju lijeka Abraxane primijenite intravenski, s pomoću kompleta za infuziju opremljenog filtrom od 15 µm.

Za uputu o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Laktacija (vidjeti dio 4.6).

Bolesnici s početnim brojem neutrofila < 1500 stanica/mm^3.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Abraxane je paklitaksel u obliku nanočestica vezanih za albumin koji može imati znatno drugačija farmakološka svojstva u usporedbi s drugim oblicima paklitaksela (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2). Ne smije ga se zamjenjivati drugim oblicima paklitaksela, niti smije biti zamjena za druge oblike paklitaksela.

Preosjetljivost
Prijavljene su rijetke pojave teških reakcija preosjetljivosti, uključujući vrlo rijetke anafilaktičke reakcije sa smrtnim ishodom. U slučaju razvoja reakcije preosjetljivosti potrebno je odmah prekinuti uporabu lijeka i započeti simptomatsko liječenje, a tom se bolesniku ne smije ponovno u terapiju uvesti paklitaksel.

Hematologija
Supresija koštane srži (primarno neutropenija) česta je pojava u liječenju lijekom Abraxane. Neutropenija je toksičnost ovisna o dozi, ali isto tako toksičnost koja uvjetuje ograničenje doze. Tijekom liječenja lijekom Abraxane često treba kontrolirati broj krvnih stanica. Bolesnike se ne smije nastaviti liječiti narednim ciklusima lijeka Abraxane sve dok broj neutrofila ne poraste na > 1500 stanica/mm^3, a broj trombocita na > 100 000 stanica/mm^3 (vidjeti dio 4.2).

Neuropatija
Senzorna neuropatija često nastaje uz Abraxane, iako je razvoj teških simptoma manje čest. Pojava senzorne neuropatije 1. ili 2. stupnja obično ne zahtijeva smanjenje doze. Kada se Abraxane primjenjuje kao monoterapija, u slučaju razvoja senzorne neuropatije 3. stupnja liječenje treba obustaviti do oporavka na 1. ili 2. stupanj, nakon čega se preporučuje smanjenje doze za sve naredne cikluse liječenja lijekom Abraxane (vidjeti dio 4.2). Kod primjene Abraxanea u kombinaciji s gemcitabinom, u slučaju razvoja periferne neuropatije 3. ili višeg stupnja, Abraxane treba obustaviti, a liječenje gemcitabinom nastaviti u istoj dozi. Kada se periferna neuropatija poboljša na stupanj 0 ili 1, ponovno treba uvesti Abraxane u smanjenoj dozi (vidjeti dio 4.2).

Sepsa
Sepsa u stopi od 5% zabilježena je u bolesnika s neutropenijom ili bez nje koji su primali Abraxane u kombinaciji s gemcitabinom. Komplikacije zbog osnovnog karcinoma pankreasa, osobito bilijarne opstrukcije ili prisutnosti bilijarnog stenta ustanovljene su kao značajan dodatni čimbenik. Ako bolesnik razvije vrućicu (bez obzira na broj neutrofila), treba započeti liječenje antibioticima širokog spektra. U slučaju febrilne neutropenije, treba obustaviti Abraxane i gemcitabin dok se vrućica ne povuče i ne dosegne ABN ≥ 1500 stanica/mm^3, a potom nastaviti liječenje pri smanjenoj razini doza (vidjeti dio 4.2).

Pneumonitis
Pneumonitis se razvio u 1% bolesnika kada je Abraxane primjenjivan kao monoterapija i u 4% bolesnika kada se Abraxane primjenjivao u kombinaciji s gemcitabinom. Sve bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog pojave znakova i simptoma pneumonitisa. Kada se isključi etiologija infekcije te nakon postavljene dijagnoze pneumonitisa, liječenje Abraxaneom i gemcitabinom treba trajno obustaviti i brzo započeti s odgovarajućim liječenjem i potpornim mjerama (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje jetrene funkcije
Abraxane treba oprezno primjenjivati u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije jer se toksičnost paklitaksela može povećati kako jetrena funkcija slabi. U bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije može postojati povećani rizik za razvoj toksičnosti, osobito mijelosupresije; takve bolesnike treba pomno nadzirati zbog mogućeg razvoja izrazite mijelosupresije.

Abraxane se ne preporučuje u bolesnika u kojih je ukupni bilirubin > 5 x GGN ili AST > 10 x GGN. Nadalje, Abraxane se ne preporučuje u bolesnika s metastatskim adenokarcinomom pankreasa i umjerenim do teškim oštećenjem jetrene funkcije (ukupni bilirubin > 1,5 x GGN i AST ≤ 10 x GGN) (vidjeti dio 5.2).

Kardiotoksičnost
Zabilježeni su rijetki slučajevi kongestivnog zatajenja srca i disfunkcije lijeve klijetke u osoba koje primaju Abraxane. Većina tih osoba bila je prethodno izložena kardiotoksičnim lijekovima, kao što su antraciklini, ili je imala već postojeću anamnezu bolesti srca. Stoga liječnici trebaju posebno obratiti pozornost na pojavu srčanih tegoba u bolesnika koji primaju Abraxane.

Metastaze u SŽS-u
Učinkovitost i sigurnost lijeka Abraxane u bolesnika s metastazama u središnjem živčanom sustavu (SŽS) još nisu ustanovljene. Metastaze u središnjem živčanom sustavu obično se ne mogu dobro kontrolirati primjenom sistemske kemoterapije.

Gastrointestinalni simptomi
Ako nakon primjene lijeka Abraxane bolesnici osjećaju mučninu, povraćaju i imaju proljev, može ih se liječiti uobičajenim antiemeticima i lijekovima protiv proljeva.

Bolesnici u dobi od 75 i više godina
Za bolesnike u dobi od 75 i više godina, nije dokazana korist od liječenja kombinacijom Abraxanea i gemcitabina u usporedbi s monoterapijom gemcitabina. U bolesnika visoke starosti (≥ 75 godina) koji su primali Abraxane u kombinaciji s gemcitabinom, bila je veća incidencija ozbiljnih nuspojava i nuspojava koje su dovele do prekida liječenja uključujući hematološke toksičnosti, perifernu neuropatiju, smanjeni apetit i dehidraciju. U bolesnika s adenokarcinomom pankreasa u dobi od 75 i više godina, treba pažljivo procijeniti njihovu sposobnost podnošenja Abraxanea u kombinaciji s gemcitabinom, a osobito valja obratiti pozornost na opći status, komorbiditete i povećani rizik od infekcija (vidjeti dio 4.2 i 4.8).

Drugo
Iako postoje ograničeni podaci, nije dokazana jasna korist s obzirom na produljeno opće preživljenje u bolesnika s adenokarcinomom pankreasa i normalnim razinama CA 19-9 prije početka terapije lijekom Abraxane i gemcitabinom (vidjeti dio 5.1).

Erlotinib se ne smije primjenjivati zajedno s Abraxaneom u kombinaciji s gemcitabinom (vidjeti dio 4.5).

Pomoćne tvari
Nakon rekonstitucije svaki ml koncentrata lijeka Abraxane sadrži 0,183 mmol natrija što odgovara 4,2 mg natrija. To treba uzeti u obzir kod bolesnika na dijeti s ograničenim unosom natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Paklitaksel se metabolizira djelomično izoenzimima citokroma P450 CYP2C8 i CYP3A4 (vidjeti dio 5.2). Stoga je potreban oprez prilikom primjene paklitaksela istodobno s lijekovima za koje je utvrđeno da inhibiraju (primjerice, ketokonazol i drugi imidazolni antifungici, eritromicin, fluoksetin, gemfibrozil, cimetidin, ritonavir, sakvinavir, indinavir i nelfinavir) ili induciraju (primjerice, rifampicin, karbamazepin, fenitoin, efavirenz, nevirapin) bilo CYP2C8 ili CYP3A4.

Paklitaksel i gemcitabin nemaju zajednički metabolički put. Klirens paklitaksela primarno je određen metabolizmom posredovanim CYP2C8 i CYP3A4 nakon čega slijedi bilijarna ekskrecija, dok je gemcitabin deaktiviran citidin deaminazom nakon čega slijedi ekskrecija urinom. Farmakokinetičke interakcije između Abraxanea i gemcitabina nisu procijenjene u ljudi.

Abraxane je indiciran kao monoterapija za karcinom dojke ili u kombinaciji s gemcitabinom za adenokarcinom pankreasa (vidjeti dio 4.1). Abraxane se ne smije primjenjivati u kombinaciji s drugim antitumorskim lijekovima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija u muškaraca i žena
Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i do mjesec dana nakon završetka liječenja lijekom Abraxane. Muškim bolesnicima liječenim lijekom Abraxane savjetuje se da ne začinju dijete tijekom i do šest mjeseci nakon završetka liječenja.

Trudnoća
Podaci o primjeni paklitaksela u trudnoći kod ljudi su vrlo ograničeni. Postoji sumnja da paklitaksel uzrokuje ozbiljne prirođene defekte kada se primjenjuje tijekom trudnoće. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Abraxane se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće kao ni u žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju, osim ako kliničko stanje trudnice ne zahtijeva liječenje paklitakselom.

Dojenje
Nije poznato izlučuje li se paklitaksel u majčino mlijeko. S obzirom na moguće ozbiljne nuspojave u dojenčadi, Abraxane je kontraindiciran tijekom laktacije. Dojenje se mora prekinuti za vrijeme trajanja liječenja.

Plodnost
Abraxane potiče neplodnost u muških štakora (vidjeti dio 5.3). Muški bolesnici trebaju zatražiti savjet o pohrani sperme prije početka liječenja zbog mogućnosti ireverzibilne neplodnosti koja može nastati kao posljedica liječenja lijekom Abraxane.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Abraxane malo ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Abraxane može uzrokovati nuspojave kao što su umor (vrlo često) i omaglica (često) koji mogu utjecati na sposobnost vožnje i rada na strojevima. Bolesnike treba savjetovati da ne upravljaju vozilima i ne rade na strojevima ako osjete umor ili omaglicu.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti
Najčešće klinički značajne nuspojave povezane s primjenom lijeka Abraxane bile su neutropenija, periferna neuropatija, artralgija/mijalgija i gastrointestinalni poremećaji.

Učestalosti nuspojava povezanih s primjenom lijeka Abraxane navedene su u tablici 4 (Abraxane kao monoterapija) i u tablici 5 (Abraxane u kombinaciji s gemcitabinom).

Učestalost nuspojava definirana je kao: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su navedene od najozbiljnijih prema manje ozbiljnima.

Karcinom dojke (Abraxane primijenjen kao monoterapija)

Tablični popis nuspojava
Tablica 4 navodi nuspojave povezane s primjenom lijeka Abraxane u ispitivanjima u kojima je Abraxane davan bolesnicima kao monoterapija, u bilo kojoj dozi i za bilo koju indikaciju (N = 789).

Tablica 4: Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima uz bilo koju dozu lijeka Abraxane primijenjenog kao monoterapija

Infekcije i infestacije	*Često:* infekcija, infekcija mokraćnog sustava, folikulitis, infekcija gornjeg dišnog sustava, kandidijaza, sinusitis *Manje često:* oralna kandidijaza, nazofaringitis, celulitis, herpes simplex, virusna infekcija, pneumonija, infekcija povezana s kateterom, gljivična infekcija, herpes zoster, infekcija na mjestu injekcije, sepsa[2], neutropenijska sepsa[2]
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	*Manje često:* metastatska bol, nekroza tumora

Tablica 4: Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima uz bilo koju dozu lijeka Abraxane primijenjenog kao monoterapija

Poremećaji krvi i limfnog sustava	*Vrlo često:* neutropenija, anemija, leukopenija, trombocitopenija, limfopenija, supresija koštane srži *Često:* febrilna neutropenija *Rijetko:* pancitopenija
Poremećaji imunološkog sustava	*Manje često*[1]*:* preosjetljivost *Rijetko:* teška preosjetljivost
Poremećaji metabolizma i prehrane	*Vrlo često:* anoreksija *Često:* dehidracija, smanjeni apetit, hipokalijemija *Manje često:* hipofosfatemija, retencija tekućine, hipoalbuminemija, polidipsija, hiperglikemija, hipokalcijemija, hipoglikemija, hiponatrijemija
Psihijatrijski poremećaji	*Često:* nesanica, depresija, anksioznost *Manje često:* anksioznost
Poremećaji živčanog sustava	*Vrlo često*: periferna neuropatija, neuropatija, hipoestezija, parestezije *Često*: periferna senzorna neuropatija, glavobolja, disgeuzija, omaglica, periferna motorička neuropatija, ataksija, poremećaj osjeta, somnolencija *Manje često:* polineuropatija, arefleksija, diskinezija, hiporefleksija, neuralgija, gubitak osjeta, sinkopa, posturalna omaglica, neuropatska bol, tremor
Poremećaji oka	*Često:* pojačano suzenje, zamućeni vid, suho oko, keratokonjunktivitis sicca, madaroza *Manje često:* iritacija oka, bol u oku, abnormalni vid, smanjena vidna oštrina, konjunktivitis, poremećaji vida, svrbež oka, keratitis *Rijetko:* cistoidni makularni edem[2]
Poremećaji uha i labirinta	*Često:* vrtoglavica *Manje često:* bol u uhu, tinitus
Srčani poremećaji	*Često:* tahikardija, aritmija, supraventrikularna tahikardija *Rijetko:* bradikardija, srčani arest, disfunkcija lijeve klijetke, kongestivno zatajenje srca, atrioventrikularni blok[2]
Krvožilni poremećaji	*Često:* crvenilo uz osjećaj vrućine, navale vrućine, hipertenzija, limfedem *Manje često*: hipotenzija, periferna hladnoća, ortostatska hipotenzija *Rijetko:* tromboza
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	*Često*: intersticijski pneumonitis[3], dispneja, epistaksa, faringolaringealna bol, kašalj, rinitis, rinoreja *Manje često*: produktivni kašalj, dispneja pri naporu, kongestija sinusa, manje čujno disanje, pleuralna efuzija, alergijski rinitis, promuklost, nazalna kongestija, suhoća nosa, piskanje, plućni embolusi, plućna tromboembolija

Tablica 4: Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima uz bilo koju dozu lijeka Abraxane primijenjenog kao monoterapija

Poremećaji probavnog sustava	*Vrlo često:* mučnina, proljev, povraćanje, konstipacija, stomatitis *Često*: bol u abdomenu, distenzija abdomena, bol u gornjem dijelu abdomena, dispepsija, gastroezofagealna refluksna bolest, oralna hipoestezija *Manje često*: disfagija, flatulencija, glosodinija, suha usta, bol u desnima, tekuće stolice, ezofagitis, bol u donjem dijelu abdomena, ulceracije u ustima, bol u ustima, krvarenje iz rektuma
Poremećaji jetre i žuči	*Manje često:* hepatomegalija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	*Vrlo često:* alopecija, osip *Često*: poremećaji noktiju, svrbež, suha koža, eritem, pigmentacija noktiju/promjena boje, hiperpigmentacija kože, oniholiza, promjene na noktima *Manje često*: osjetljivost ležišta nokta, urtikarija, bolna koža, fotosenzitivna reakcija, poremećaj pigmentacije, pruritički osip, poremećaj kože, hiperhidroza, onihomadeza, eritematozni osip, generalizirani osip, dermatitis, noćno znojenje, makulopapularni osip, vitiligo, hipotrihoza, nelagoda u noktima, generalizirani svrbež, makularni osip, papularni osip, lezije na koži, natečeno lice *Vrlo rijetko:* Stevens-Johnsonov sindrom[2], toksična epidermalna nekroliza[2]
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	*Vrlo često*: artralgija, mijalgija *Često*: bol u šakama i stopalima, bol u kostima, bol u leđima, grčevi u mišićima, bol u udovima *Manje često:* bol u stijenci prsnog koša, mišićna slabost, bol u vratu, bol u preponama, spazam mišića, bol u kostima i mišićima, bol u slabinama, nelagoda u udovima, slabost mišića
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	*Manje često*: dizurija, polakiurija, hematurija, nokturija, poliurija, inkontinencija urina
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	*Manje često*: bol u dojkama
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	*Vrlo često:* umor, astenija, vrućica *Često:* periferni edem, upala sluznice, bol, tresavica, edem, slabost, pogoršano opće stanje, bol u prsima, bolest nalik gripi, malaksalost, letargija, hiperpireksija *Manje često:* nelagoda u prsnom košu, abnormalni hod, oticanje, reakcija na mjestu injiciranja *Rijetko:* ekstravazacija
Pretrage	*Često:* smanjena težina, povišena razina alanin aminotransferaze, povišena razina aspartat aminotransferaze, smanjeni hematokrit, smanjeni broj eritrocita, povišena tjelesna temperatura, povišena razina gama glutamiltransferaze, povišena razina alkalne fosfataze u krvi *Manje često:* povišeni krvni tlak, povećana tjelesna težina, povišena razina laktat-dehidrogenaze, povišen kreatinin u krvi, povišena glukoza u krvi, povišen fosfor u krvi, snižena razina kalija u krvi, povišeni bilirubin

Tablica 4: Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima uz bilo koju dozu lijeka Abraxane primijenjenog kao monoterapija

Ozljeda, trovanje i proceduralne komplikacije	*Manje često:* kontuzija *Rijetko:* pojava recidiva kožnih reakcija izazvanih zračenjem, radijacijski pneumonitis

MedDRA = skraćenica za Medical Dictionary for Regulatory Activities; Rječnik medicinskih pojmova za regulatorne poslove.
SMQ = Standardizirani MedDRA upit; SMQ je skupina od nekoliko standardnih izraza MedDRA-e kojima se opisuje neki medicinski pojam.
[1] Učestalost reakcija preosjetljivosti izračunata je na temelju jednog jasno povezanog slučaja u populaciji od 789 bolesnika.
[2] Kako je zabilježeno u postmarketinškom praćenju lijeka Abraxane.
[3] Učestalost pneumonitisa izračunata je na temelju objedinjenih podataka kliničkih ispitivanja u kojima je 1310 bolesnika primalo Abraxane kao monoterapiju za karcinom dojke i za druge indikacije prema onome kako ih MedDRA SMQ navodi za intersticijsku bolest pluća. Vidjeti dio 4.4.

<u>*Opis odabranih nuspojava*</u>
Slijede najčešće i klinički značajne nuspojave zabilježene u 229 bolesnika s metastatskim karcinomom dojke koji su bili liječeni s 260 mg/m^2 lijeka Abraxane jednom u svaka tri tjedna u fazi III ključnog kliničkog ispitivanja.

Poremećaji krvi i limfnog sustava
Neutropenija je bila najuočljivija važna hematološka toksičnost (prijavljena u 79% bolesnika) te je bila lako reverzibilna i ovisna o dozi; leukopenija je prijavljena u 71% bolesnika. Neutropenija 4. stupnja (< 500 stanica/mm^3) javila se u 9% bolesnika liječenih lijekom Abraxane. Febrilna neutropenija javila se u četiri bolesnika koji su primali Abraxane. Anemija (Hb < 10 g/dl) je opažena u 46% bolesnika koji su primali Abraxane i bila je teška (Hb < 8 g/dl) u tri slučaja. Limfopenija je opažena u 45% bolesnika.

Poremećaji živčanog sustava
Općenito, u bolesnika koji su primali Abraxane, učestalost i težina neurotoksičnosti bile su ovisne o dozi. Periferna neuropatija (uglavnom senzorna neuropatija 1. ili 2. stupnja) opažena je u 68% bolesnika koji su primali Abraxane, u 10% bolesnika bila je 3. stupnja, a nije bilo slučajeva neuropatije 4. stupnja.

Gastrointestinalni poremećaji
Mučnina se javila u 29% bolesnika, a proljev u 25% bolesnika.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva
Alopecija je opažena u > 80% bolesnika liječenih lijekom Abraxane. Alopecija se većinom pojavila u razdoblju kraćem od mjesec dana nakon početka primjene lijeka Abraxane. Za većinu bolesnika kojima se pojavi alopecija, očekuje se izraziti gubitak kose od ≥ 50%.

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva
Artralgija se javila u 32% bolesnika koji su primali Abraxane i bila je teška u 6% slučajeva. Mijalgija se javila u 24% bolesnika koji su primali Abraxane i bila je teška u 7% slučajeva. Simptomi su obično bili prolazni, i obično su se pojavljivali tri dana nakon primjene lijeka te bi se povukli unutar tjedan dana.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene
Astenija/umor prijavljeni su u 40% bolesnika.

Adenokarcinom pankreasa (Abraxane primijenjen u kombinaciji s gemcitabinom)

Tablični popis nuspojava

Nuspojave su procijenjene u 421 bolesnika liječenog Abraxaneom u kombinaciji s gemcitabinom i 402 bolesnika liječena gemcitabinom kao monoterapijom koji su primali prvu liniju sistemskog liječenja za metastatski adenokarcinom pankreasa u randomiziranom kontroliranom otvorenom ispitivanju faze III. Tablica 5 navodi nuspojave procijenjene u bolesnika s adenokarcinomom pankreasa koji su liječeni Abraxaneom u kombinaciji s gemcitabinom.

Tablica 5: Nuspojave zabilježene uz Abraxane primijenjen u kombinaciji s gemcitabinom (N = 421)

Infekcije i infestacije	*Često:* sepsa, pneumonija, oralna kandidijaza
Poremećaji krvi i limfnog sustava	*Vrlo često:* neutropenija, anemija, trombocitopenija *Često:* pancitopenija *Manje često:* trombotska trombocitopenična purpura
Poremećaji metabolizma i prehrane	*Vrlo često:* dehidracija, smanjeni apetit, hipokalijemija
Psihijatrijski poremećaji	*Vrlo često:* nesanica, depresija *Često:* anksioznost
Poremećaji živčanog sustava	*Vrlo često*: periferna neuropatija[a], disgeuzija, glavobolja, omaglica *Manje često:* paraliza VII. živca
Poremećaji oka	*Često:* pojačano suzenje *Manje često:* cistoidni makularni edem
Srčani poremećaji	*Često:* kongestivno zatajenje srca, tahikardija
Krvožilni poremećaji	*Često:* hipotenzija, hipertenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	*Vrlo često:*dispneja, epistaksa, kašalj *Često*: pneumonitis, nazalna kongestija *Manje često*: suho grlo, suhoća nosa
Poremećaji probavnog sustava	*Vrlo često:* mučnina, proljev, povraćanje, konstipacija, bol u abdomenu, bol u gornjem dijelu abdomena *Često*: stomatitis, intestinalna opstrukcija, kolitis, suha usta
Poremećaji jetre i žuči	*Često:* kolangitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	*Vrlo često:* alopecija, osip *Često*: pruritus, suha koža, poremećaji noktiju, crvenilo uz osjećaj vrućine
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	*Vrlo često*: bol u udovima, artralgija, mijalgija *Često*: mišićna slabost, bol u kostima
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	*Često*: akutno zatajenje bubrega *Manje često*: hemolitički uremijski sindrom
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	*Vrlo često:* umor, periferni edem, pireksija, astenija, zimica *Često:* reakcija na mjestu infuzije

Tablica 5: Nuspojave zabilježene uz Abraxane primijenjen u kombinaciji s gemcitabinom (N = 421)

Pretrage	*Vrlo često:* smanjena težina, povišena razina alanin aminotransferaze *Često:* povišena razina aspartat aminotransferaze, povišena razina bilirubina u krvi, povišen kreatinin u krvi

MedDRA = skraćenica za Medical Dictionary for Regulatory Activities; Rječnik medicinskih pojmova za regulatorne poslove; SMQ = Standardizirani MedDRA upit (SMQ je skupina od nekoliko standardnih izraza MedDRA-e kojima se opisuje neki medicinski pojam).
[a] Periferna neuropatija procijenjena na temelju standardnih izraza MedDRA SQM (široki raspon).

U ovom randomiziranom, kontroliranom, otvorenom ispitivanju faze III, nuspojave koje su rezultirale smrću unutar 30 dana od zadnje doze ispitivanog lijeka zabilježene su u 4% bolesnika koji su primali Abraxane u kombinaciji s gemcitabinom i 4% bolesnika koji su primali gemcitabin kao monoterapiju.

Opis odabranih nuspojava
Slijede najčešće i najvažnije incidencije nuspojava u 421 bolesnika s metastatskim adenokarcinomom pankreasa koji su bili liječeni sa 125 mg/m^2 lijeka Abraxane u kombinaciji s gemcitabinom u dozi od 1000 mg/m^2, davanoj 1., 8. i 15. dana svakog 28-dnevnog ciklusa u fazi III kliničkog ispitivanja.

Poremećaji krvi i limfnog sustava
U tablici 6 navedene su učestalosti i težine hematoloških abnormalnosti ustanovljenih laboratorijskim pretragama u bolesnika liječenih Abraxaneom u kombinaciji s gemcitabinom ili samo gemcitabinom.

Tablica 6: Hematološke abnormalnosti ustanovljene laboratorijskim pretragama u ispitivanju adenokarcinoma pankreasa

	Abraxane(125 mg/m^2)/ gemcitabin		**Gemcitabin**	
	1. – 4. stupanj (%)	**3. – 4. stupanj (%)**	**1. – 4. stupanj (%)**	**3. – 4. stupanj (%)**
Anemija[a,b]	97	13	96	12
Neutropenija[a,b]	73	38	58	27
Trombocitopenija[b,c]	74	13	70	9

[a] 405 bolesnika procijenjeno u skupini liječenoj Abraxaneom/gemcitabinom
[b] 388 bolesnika procijenjeno u skupini liječenoj gemcitabinom
[c] 404 bolesnika procijenjeno u skupini liječenoj Abraxaneom/gemcitabinom

Periferna neuropatija
Za bolesnike liječene Abraxaneom u kombinaciji s gemcitabinom medijan vremena do prve pojave periferne neuropatije 3. stupnja iznosio je 140 dana. Medijan vremena do poboljšanja za najmanje 1 stupanj bio je 21 dan, a medijan vremena do poboljšanja periferne neuropatije s 3. stupnja na 0. ili 1. stupanj bio je 29 dana. Od bolesnika kojima je liječenje prekinuto zbog periferne neuropatije, 44% (31/70 bolesnika) moglo je nastaviti liječenje Abraxaneom pri smanjenoj dozi. Nijedan bolesnik liječen Abraxaneom s gemcitabinom nije imao perifernu neuropatiju 4. stupnja.

Sepsa
Sepsa u stopi od 5% zabilježena je u bolesnika s neutropenijom ili bez nje koji su primali Abraxane u kombinaciji s gemcitabinom u ispitivanju adenokarcinoma pankreasa. Komplikacije zbog osnovnog karcinoma pankreasa, osobito bilijarne opstrukcije ili prisutnosti bilijarnog stenta ustanovljene su kao značajan dodatni čimbenik. Ako bolesnik razvije vrućicu (bez obzira na broj neutrofila), treba započeti liječenje antibioticima širokog spektra. U slučaju febrilne neutropenije, treba obustaviti Abraxane i gemcitabin dok se vrućica ne povuče i ne dosegne ABN ≥ 1500 stanica/mm^3, a potom nastaviti liječenje pri smanjenoj razini doza (vidjeti dio 4.2).

Pneumonitis
Pneumonitis je zabilježen u stopi od 4% bolesnika kada se Abraxane primjenjivao u kombinaciji s gemcitabinom. Od 17 slučajeva pneumonitisa zabilježenih u bolesnika liječenih Abraxaneom u kombinaciji s gemcitabinom, u 2 je slučaja ishod bila smrt. Bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog pojave znakova i simptoma pneumonitisa. Kada se isključi etiologija infekcije te nakon postavljene dijagnoze pneumonitisa, liječenje Abraxaneom i gemcitabinom mora se trajno obustaviti i brzo započeti s odgovarajućim liječenjem i potpornim mjerama (vidjeti dio 4.2).

Postmarketinško iskustvo
Tijekom postmarketinškog praćenja lijeka Abraxane zabilježeni su paraliza kranijalnih živaca, pareza glasnica i rijetki slučajevi teških reakcija preosjetljivosti.

Tijekom liječenja lijekom Abraxane prijavljeni su rijetki slučajevi smanjene oštrine vida zbog cistoidnog makularnog edema. Kada se postavi dijagnoza cistoidnog makularnog edema, primjenu lijeka Abraxane treba obustaviti.

U nekih bolesnika koji su prethodno bili izloženi kapecitabinu, zabilježena je palmarno-plantarna eritrodizestezija kao dio kontinuiranog praćenja lijeka. Budući da su ti događaji zabilježeni spontano tijekom kliničke prakse, nije bilo moguće uspostaviti uzročnu povezanost s događajima te procijeniti stvarnu učestalost.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Nije poznat antidot za predoziranje paklitakselom. U slučaju predoziranja potrebno je pomno nadzirati bolesnika. Liječenje treba usmjeriti na glavne očekivane toksičnosti kao što su supresija koštane srži, mukozitis i periferna neuropatija.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, biljni alkaloidi i drugi prirodni pripravci, taksani,
ATK oznaka: L01CD01

Mehanizam djelovanja
Paklitaksel je antimikrotubularni lijek koji potiče stvaranje mikrotubula od dimera tubulina te stabilizira mikrotubule sprječavanjem depolimerizacije. Ta stabilnost rezultira inhibicijom normalne dinamičke reorganizacije mreže mikrotubula koja je ključna za vitalnu interfazu i mitotske funkcije stanice. Pored toga, paklitaksel inducira abnormalne nizove ili "snopove" mikrotubula kroz stanični ciklus te umnaža astere mikrotubula tijekom mitoze.

Abraxane sadrži nanočestice paklitaksela, veličine približno 130 nm, vezane za ljudski serumski albumin gdje je paklitaksel zastupljen u nekristaliničnom, amorfnom stanju. Prilikom intravenske primjene nanočestice se brzo raspadnu u topive komplekse paklitaksela vezanog na albumin, veličine približno 10 nm. Poznato je da albumin posreduje u endotelnoj kaveolarnoj transcitozi sastojaka plazme, a *in vitro* ispitivanja pokazala su da prisutnost albumina u lijeku Abraxane povećava prijenos paklitaksela kroz endotelne stanice. Pretpostavlja se da je ovaj povećani transendotelni kaveolarni prijenos posredovan albuminskim receptorom gp-60 te da postoji povećana akumulacija paklitaksela u području tumora zbog izlučenog kiselog proteina bogatog cisteinom (SPARC od engl. *secreted protein acidic and rich in cysteine*) koji na sebe veže albumin.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Karcinom dojke
Podaci od 106 bolesnika uključenih u dva otvorena ispitivanja s jednom skupinom i od 454 bolesnika liječena u fazi III komparativnog, randomiziranog ispitivanja, dostupni su kako bi poduprli uporabu lijeka Abraxane za liječenje metastatskog karcinoma dojke. Ovi podaci prikazani su u nastavku.

Otvorena ispitivanja s jednom skupinom
U jednom ispitivanju Abraxane je primijenjen kao 30-minutna infuzija u dozi od 175 mg/m^2 u 43 bolesnika s metastatskim karcinomom dojke. U drugom je ispitivanju korištena doza od 300 mg/m^2 kao 30-minutna infuzija u 63 bolesnika s metastatskim karcinomom dojke. Bolesnici su liječeni bez premedikacije steroidima ili planiranom potpornom primjenom G-CSF-a. Ciklusi su primjenjivani u trotjednim vremenskim intervalima. Stope odgovora u svih bolesnika iznosile su 39,5% (95% CI: 24,9%-54,2%) i 47,6% (95% CI: 35,3%-60,0%). Medijan vremena do progresije bolesti iznosio je 5,3 mjeseca (175 mg/m^2;95% CI: 4,6-6,2 mjeseca) i 6,1 mjesec (300 mg/m^2; 95% CI: 4,2-9,8 mjeseci).

Randomizirano komparativno ispitivanje
Ovo multicentrično ispitivanje provedeno je na bolesnicima s metastatskim karcinomom dojke liječenim svaka tri tjedna paklitakselom kao jedinim lijekom, bilo paklitakselom baziranom na otapalu u dozi od 175 mg/m^2 u obliku trosatne infuzije s premedikacijom za sprječavanje preosjetljivosti (N = 225) ili lijekom Abraxane u dozi od 260 mg/m^2 u obliku 30-minutne infuzije bez premedikacije (N = 229).

Šezdeset i četiri posto bolesnika imalo je pogoršano opće stanje (ECOG 1 ili 2) pri ulasku u ispitivanje; 79% imalo je visceralne metastaze, a 76% imalo je > 3 sijela metastaza. Četrnaest posto bolesnika nije prethodno primalo kemoterapiju, 27% je primalo samo adjuvantnu kemoterapiju, 40% samo kemoterapiju za metastatsku bolest, a 19% i adjuvantnu kemoterapiju i kemoterapiju za metastatsku bolest. Pedeset i devet posto primilo je ispitivani lijek kao drugu ili sljedeću po redu liniju liječenja. Sedamdeset sedam posto bolesnika bilo je prethodno izloženo antraciklinima.

Rezultati ukupne stope odgovora i vrijeme do progresije bolesti te preživljenja bez progresije bolesti i preživljenja za bolesnike koji su primali > 1. linije liječenja prikazani su u nastavku.

Tablica 7: Rezultati ukupne stope odgovora, medijana vremena do progresije bolesti te preživljenja bez progresije bolesti prema procjeni ispitivača

Varijabla djelotvornosti	Abraxane (260 mg/m^2)	Paklitaksel baziran na otapalu (175 mg/m^2)	p-vrijednost
Stopa odgovora [95% CI] (%)			
> 1. linije terapije	26,5 [18,98; 34,05] (n = 132)	13,2 [7,54; 18,93] (n = 136)	0,006[a]
**Medijan vremena do progresije bolesti [95% CI] (tjedni)*			
> 1. linije terapije	20,9 [15,7; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 19,3] (n = 135)	0,011[b]
**Medijan preživljenja bez progresije bolesti [95% CI] (tjedni)*			
> 1. linije terapije	20,6 [15,6; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 18,3] (n = 135)	0,010[b]

Tablica 7: Rezultati ukupne stope odgovora, medijana vremena do progresije bolesti te preživljenja bez progresije bolesti prema procjeni ispitivača

Varijabla djelotvornosti	Abraxane (260 mg/m^2)	Paklitaksel baziran na otapalu (175 mg/m^2)	p-vrijednost
**Preživljenje [95% CI] (tjedni)*			
> 1. linije terapije	56,4 [45,1; 76,9] (n = 131)	46,7 [39,0; 55,3] (n = 136)	0,020[b]

[*] Ovi se podaci temelje na Izvješću kliničkog ispitivanja: CA012-0, konačna dopuna datirana 23. ožujka 2005.
[a] Hi-kvadrat test
[b] Log-rang test

U randomiziranom, kontroliranom kliničkom ispitivanju 229 bolesnika liječenih lijekom Abraxane podvrgnuto je procjeni sigurnosti. Neurotoksičnost paklitaksela procijenjena je na temelju poboljšanja za jedan stupanj u bolesnika s 3. stupnjem periferne neuropatije, u bilo kojem trenutku tijekom terapije. Prirodni tijek izlječenja periferne neuropatije u odnosu na početno stanje zbog kumulativne toksičnosti lijeka Abraxane nakon > 6 ciklusa liječenja nije procijenjen i ostaje nepoznat.

Adenokarcinom pankreasa
Provedeno je multicentrično, multinacionalno, randomizirano, otvoreno ispitivanje u 861 bolesnika kako bi se usporedila primjena kombinacije Abraxane/gemcitabin nasuprot monoterapiji gemcitabina kao prve linije liječenja u bolesnika s metastatskim adenokarcinomom pankreasa. Abraxane je primijenjen bolesnicima (N = 431) kao intravenska infuzija u trajanju od 30 do 40 minuta u dozi od 125 mg/m^2, nakon čega je primijenjen gemcitabin kao intravenska infuzija u trajanju od 30 do 40 minuta u dozi od 1000 mg/m^2 davanoj 1., 8. i 15. dana svakog 28-dnevnog ciklusa. U usporednoj skupini bolesnicima je primijenjen gemcitabin kao monoterapija (N = 430) u skladu s preporučenom dozom i režimom doziranja. Liječenje se provodilo do progresije bolesti ili razvoja neprihvatljive toksičnosti. Od 431 bolesnika s adenokarcinomom pankreasa koji su bili randomizirani da primaju Abraxane u kombinaciji s gemcitabinom, većina su (93%) bili bijele rase, 4% crne rase a 2% Azijati. U 16% funkcionalni status prema Karnofskyju (KPS) iznosio je 100; 42% imalo je KPS od 90; 35% KPS od 80; 7% KPS od 70; a < 1% bolesnika imalo je KPS manji od 70. Bolesnici u kojih postoji visoki rizik od kardiovaskularnih bolesti, bolest perifernih arterija u anamnezi, i/ili poremećaji vezivnog tkiva i/ili intersticijska bolest pluća, bili su isključeni iz ispitivanja.

Medijan trajanja liječenja bio je 3,9 mjeseci za bolesnike iz skupine koja je primala Abraxane/gemcitabin i 2,8 mjeseci u skupini koja je primala gemcitabin. U skupini koja je primala Abraxane/gemcitabin 32% bolesnika u usporedbi s 15% bolesnika iz skupine koja je primala gemcitabin, primalo je terapiju 6 mjeseci ili više. Za liječenu populaciju, medijan relativnog intenziteta doze za gemcitabin bio je 75% u skupini koja je primala Abraxane/gemcitabin i 85% u skupini koja je primala gemcitabin. Medijan relativnog intenziteta doze za Abraxane bio je 81%. Bolesnici u skupini Abraxane/gemcitabin (11 400 mg/m^2) primili su veći medijan kumulativne doze gemcitabina u usporedbi sa skupinom koja je primala gemcitabin (9000 mg/m^2).

Primarni ishod djelotvornosti bilo je sveukupno preživljenje (OS). Ključni sekundarni ishodi bili su preživljenje bez progresije bolesti (PFS) i stopa sveukupnog odgovora (ORR), a oba ishoda procijenjena su neovisnom, centralnom, maskiranom radiološkom procjenom na temelju smjernica RECIST (verzija 1.0).

Tablica 8: Rezultati djelotvornosti dobiveni u randomiziranom ispitivanju u bolesnika s adenokarcinomom pankreasa (populacija s namjerom liječenja)

	Abraxane(125 mg/m^2)/gemcitabin (N = 431)	**Gemcitabin (N = 430)**
Sveukupno preživljenje		
Broj smrti (%)	333 (77)	359 (83)

Medijan sveukupnog preživljenja, mjeseci (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-vrijednost[b]	< 0,0001	
Stopa preživljenja % (95% CI) u		
1. godini	35% (29,7; 39,5)	22% (18,1; 26,7)
2. godini	9% (6,2; 13,1)	4% (2,3; 7,2)
75. percentil sveukupnog preživljenja (mjeseci)	14,8	11,4
Preživljenje bez progresije bolesti		
Smrt ili progresija, n (%)	277 (64)	265 (62)
Medijan sveukupnog preživljenja, mjeseci (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-vrijednost[b]	< 0,0001	
Stopa sveukupnog preživljenja		
Potvrđeni potpuni ili djelomični sveukupni odgovor, n (%)	**99** (23)	**31** (7)
95% CI	19,1; 27,2	5,0; 10,1
p_{A+G}/p_G (95% CI)	3,19 (2,178; 4,662)	
P-vrijednost (hi-kvadrat test)	< 0,0001	

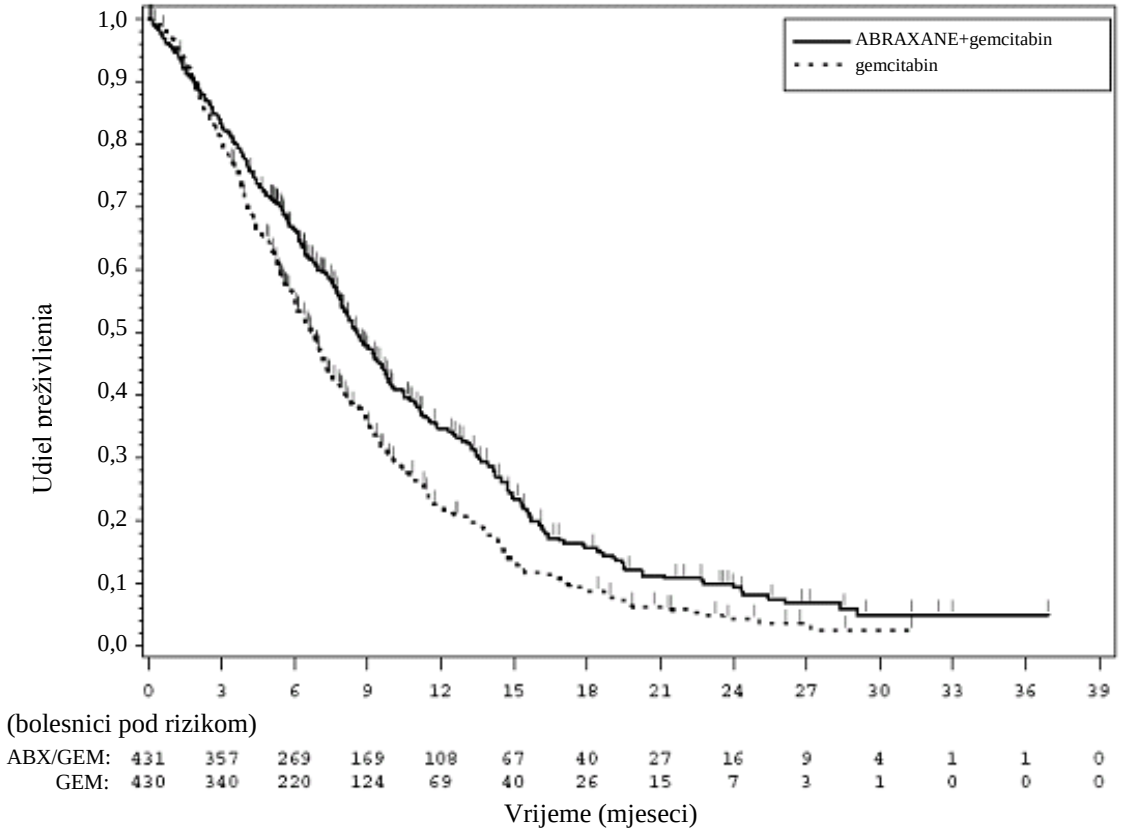
CI = interval pouzdanosti, $HR_{A+G/G}$ = omjer hazarda za Abraxane+gemcitabin/gemcitabin, p_{A+G}/p_G = omjer stope odgovora za Abraxane+gemcitabin/gemcitabin

[a] stratificirani Coxov model proporcionalnog hazarda

[b] stratificirani log-rang test, stratificiran prema zemljopisnoj regiji (Sjeverna Amerika nasuprot ostalih regija), KPS (70 do 80 nasuprot 90 do 100), i prisutnost metastaza jetre ('da' nasuprot 'ne').

U bolesnika koji su primali Abraxane/gemcitabin postojalo je statistički značajno poboljšanje u sveukupnom preživljenju u odnosu na bolesnike liječene samo gemcitabinom, s povećanjem medijana sveukupnog preživljenja od 1,8 mjeseci, sveukupnim smanjenjem rizika od smrti od 28%, poboljšanjem stope preživljenja u 1 godini od 59% i poboljšanjem stope preživljenja u 2 godine od 125% .

Slika 1: Kaplan-Meierova krivulja sveukupnog preživljenja (populacija s namjerom liječenja)



Učinci liječenja na sveukupno preživljenje bili su u prilog skupine koja je primala Abraxane/gemcitabin u većini unaprijed određenih podskupina (uključujući spol, KPS, zemljopisnu regiju, primarno mjesto karcinoma pankreasa, stadij prilikom dijagnoze, prisutnost metastaza jetre, prisutnost peritonejske karcinomatoze, prethodni Whippleov postupak, prisutnost bilijarnog stenta na početku, prisutnost plućnih metastaza i broj metastaznih mjesta). Za bolesnike dobi ≥ 75 godina u skupini koja je primala Abraxane/gemcitabin i skupinama koje su primale gemcitabin, omjer hazarda preživljenja (HR) iznosio je 1,08 (95% CI 0,653; 1, 797). Za bolesnika s normalnim razinama CA19-9 na početku, omjer hazarda preživljenja bio je 1,07 (95% CI 0,692; 1,661).

U bolesnika liječenih kombinacijom Abraxane/gemcitabin zabilježeno je statistički značajno poboljšanje u preživljenju bez progresije bolesti nasuprot onih liječenih samo gemcitabinom, uz povećanje medijana preživljenja bez progresije bolesti od 1,8 mjeseci.

Pedijatrijska populacija
Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Abraxane u svim podskupinama pedijatrijske populacije za liječenje metastatskog karcinoma dojke i adenokarcinoma pankreasa (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika ukupnog paklitaksela određena je u kliničkim ispitivanjima nakon infuzija lijeka Abraxane od 30 i 180 minuta u rasponima doze od 80 do 375 mg/m^2. Izloženost paklitakselu (AUC) povećavala se linearno s 2653 na 16 736 ng.h/ml nakon primjenjivanih doza od 80 do 300 mg/m^2.

U ispitivanju na bolesnicima s uznapredovalim solidnim tumorima uspoređivane su farmakokinetičke značajke paklitaksela nakon intravenske primjene lijeka Abraxane u dozi od 260 mg/m^2 tijekom 30 minuta s onima nakon primjene injekcije paklitaksela baziranog na otapalu u dozi od 175 mg/m^2 tijekom 3 sata. Na temelju farmakokinetičke analize bez uključivanja odjeljaka, plazmatski klirens paklitaksela s lijekom Abraxane bio je veći (43%) nego nakon primjene injekcija paklitaksela

baziranog na otapalu, a i njegov volumen distribucije bio je također veći (53%). Nije bilo razlika u završnom poluvijeku.
U ispitivanjima ponovljene doze s 12 bolesnika koji su primali Abraxane intravenski u dozi od 260 mg/m^2, varijabilnost između bolesnika u vrijednosti AUC-a iznosila je 19% (raspon = 3,21% - 27,70%). Nije bilo dokaza akumulacije paklitaksela tijekom više ciklusa liječenja.

Distribucija
Nakon primjene lijeka Abraxane u bolesnika sa solidnim tumorima, paklitaksel se jednoliko distribuira u krvne stanice i plazmu i u visokom se postotku veže na proteine plazme (94%).

Vezanje paklitaksela na proteine nakon primjene lijeka Abraxane procijenjeno je postupkom ultrafiltracije u ispitivanju s usporedbom nalaza istog bolesnika. Frakcija slobodnog paklitaksela bila je znatno veća s lijekom Abraxane (6,2%) nego s paklitakselom baziranom na otapalu (2,3%). To je rezultiralo značajno većom izloženošću nevezanom paklitakselu s lijekom Abraxane u usporedbi s paklitakselom baziranom na otapalu, iako je ukupna izloženost usporediva. Moguće je da je to zbog toga što paklitaksel nije uhvaćen u micele Cremophor EL, kao što je slučaj s paklitakselom baziranom na otapalu. Na temelju objavljene literature, *in vitro* ispitivanja vezanja za ljudske serumske proteine (primjenom paklitaksela u koncentracijama od 0,1 do 50 µg/ml) pokazuju da prisutnost cimetidina, ranitidina, deksametazona ili difenhidramina nije utjecala na vezanje paklitaksela za proteine.

Na temelju analize populacijske farmakokinetike, ukupni volumen distribucije iznosi približno 1741 L; taj veliki volumen distribucije upućuje na opsežnu ekstravaskularnu distribuciju i/ili vezanje paklitaksela u tkivima.

Biotransformacija i eliminacija
Na temelju objavljene literature, *in vitro* ispitivanja s mikrosomomima iz ljudske jetre i rezovima tkiva pokazala su da se paklitaksel primarno metabolizira u 6α-hidroksipaklitaksel te u dva manja metabolita, 3'-*p*-hidroksipaklitaksel i 6α-3'-*p*-dihidroksipaklitaksel. Stvaranje ovih hidroksiliranih metabolita kataliziranо je enzimima CYP2C8, CYP3A4, odnosno CYP2C8 zajedno s CYP3A4.

U bolesnika s metastatskim karcinomom dojke, nakon 30-minutne infuzije lijeka Abraxane u dozi od 260 mg/m^2, srednja vrijednost kumulativne urinarne ekskrecije nepromijenjene djelatne tvari iznosi 4% ukupne primijenjene doze s manje od 1% u obliku metabolita, 6α-hidroksipaklitaksela i 3'-*p*-hidroksipaklitaksela, što upućuje na znatan klirens koji zaobilazi bubreg. Paklitaksel se uglavnom eliminira jetrenim metabolizmom i izlučivanjem putem žuči.

Pri kliničkom rasponu doze od 80 do 300 mg/m^2, srednja je vrijednost plazmatskog klirensa paklitaksela u rasponu od od 13 do 30 L/h/m^2, a prosječni završni poluvijek od 13 do 27 sati.

Oštećenje jetrene funkcije
Učinak oštećenja jetrene funkcije na populacijsku farmakokinetiku lijeka Abraxane ispitivan je u bolesnika s uznapredovalim soldinim tumorima. Ta je analiza uključila bolesnike s normalnom jetrenom funkcijom (n = 130) i prethodnim blagim (n = 8), umjerenim (n = 7) ili teškim (n = 5) oštećenjem jetrene funkcije (prema kriterijima radne skupine za procjenu organske disfunkcije *Organ Dysfunction Working Group*, američkog Nacionalnog instituta za rak (NCI)). Rezultati pokazuju da blago oštećenje jetrene funkcije (ukupni bilirubin od > 1 do ≤ 1,5 x GGN) nema klinički važan učinak na farmakokinetiku paklitaksela. U bolesnika s umjerenim (ukupni bilirubin od > 1,5 do ≤ 3 x GGN) ili teškim (ukupni bilirubin od > 3 do ≤ 5 x GGN) oštećenjem jetrene funkcije, smanjenje maksimalne brzine eliminacije paklitaksela iznosi 22% do 26%, a povećanje srednje vrijednosti AUC-a paklitaksela iznosi približno 20% u usporedbi s bolesnicima s normalnom jetrenom funkcijom. Oštećenje jetrene funkcije nije utjecalo na srednju vrijednost C_{max} paklitaksela. Osim toga, eliminacija paklitaksela pokazuje obrnutu korelaciju s ukupnim bilirubinom, a pozitivnu korelaciju sa serumskim albuminom.

Farmakokinetičko/farmakodinamičko modeliranje pokazuje da ne postoji korelacija između jetrene funkcije (kako pokazuje početna razina albumina ili ukupnog bilirubina) i neutropenije nakon podešavanja za izloženost lijeku Abraxane.

Nisu dostupni farmakokinetički podaci za bolesnike s ukupnim bilirubinom > 5 x GGN niti za one s metastatskim adenokarcinomom pankreasa (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje bubrežne funkcije
Analiza populacijske farmakokinetike uključila je bolesnike s normalnom bubrežnom funkcijom (n = 65) i one s prethodnim blagim (n = 61), umjerenim (n = 23) ili teškim (n = 1) oštećenjem bubrežne funkcije (prema nacrtu kriterija za smjernice američke Agencije za hranu i lijekove (FDA) iz 2010.). Blago do umjereno oštećenje bubrežne funkcije (klirens kreatinina od ≥ 30 do < 90 ml/min) nema klinički važan učinak na maksimalnu brzinu eliminacije i sistemsku izloženost paklitakselu (AUC i C_{max}). Farmakokinetički podaci o bolesnicima s teškim oštećenjem bubrežne funkcije nisu dostatni, a nema ih za bolesnike s krajnjim stadijem bubrežne bolesti.

Starije osobe
Analiza populacijske farmakokinetike za Abraxane uključila je bolesnike u dobi od 24 do 85 godina i pokazuje da dob ne utječe značajno na maksimalnu brzinu eliminacije i sistemsku izloženost paklitakselu (AUC i C_{max}).

Farmakokinetičko/farmakodinamičko modeliranje na temelju podataka za 125 bolesnika s uznapredovalim solidnim tumorima pokazuje da bi bolesnici u dobi od ≥ 65 godina mogli biti osjetljiviji na razvoj neutropenije unutar prvog ciklusa liječenja, iako dob ne utječe na izloženost paklitakselu u plazmi.

Drugi intrinzični čimbenici
Analize populacijske farmakokinetike za Abraxane pokazuju da spol, rasa (azijati nasuprot bijelaca) te vrsta solidnih tumora nemaju klinički važan učinak na sistemsku izloženost paklitakselu (AUC i C_{max}). U bolesnika težine 50 kg vrijednosti AUC-a paklitaksela bile su približno 25% niže nego u bolesnika težine 75 kg. Klinički značaj ovog nalaza nije jasan.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kancerogeni potencijal paklitaksela nije ispitivan. Međutim, na temelju objavljene literature, paklitaksel je zbog svog farmakodinamičkog mehanizma djelovanja potencijalno kancerogen i genotoksičan lijek u kliničkim dozama. Paklitaksel se pokazao klastogenim u uvjetima *in vitro* (uzrokuje kromosomske aberacije na ljudskim limfocitima) te u uvjetima *in vivo* (test mikrojezgre na miševima). Paklitaksel se pokazao genotoksičnim u uvjetima *in vivo* (test mikrojezgre na miševima), ali nije uzrokovao mutagenost u Amesovom testu ili testu mutacije gena jajnika kineskog hrčka/hipoksantin-gvanin fosforibozil transferaze (CHO/HGPRT).

Paklitaksel u dozama nižim od terapijskih doza za čovjeka povezuje se s niskom plodnošću i fetalnom toksičnošću u štakora. Ispitivanja lijeka Abraxane na životinjama pokazala su nepovratne, toksične učinke na muške reproduktivne organe na klinički značajnim razinama izloženosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Otopina ljudskog albumina (koja sadrži natrij, natrijev kaprilat i N-acetil DL triptofanat).

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorene bočice
3 godine

Stabilnost rekonstituirane suspenzije u bočici
Nakon prve rekonstitucije, suspenziju odmah treba uliti u vrećicu za infuziju. Međutim, kemijska i fizikalna stabilnost suspenzije u primjeni dokazana je tijekom 8 sati na temperaturi od 2°C do 8°C u originalnom pakiranju i uz zaštitu od svjetlosti. U čistoj sobi može se upotrebljavati druga mogućnost zaštite od svjetlosti.

Stabilnost rekonstituirane suspenzije u vrećici za infuziju
Nakon rekonstitucije, rekonstituiranu suspenziju u vrećici za infuziju treba odmah upotrijebiti. Međutim, kemijska i fizikalna stabilnost suspenzije u primjeni dokazana je tijekom 8 sati na temperaturi do 25°C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Neotvorene bočice
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Ni zamrzavanje ni hlađenje ne mogu negativno utjecati na stabilnost lijeka. Ovaj lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Rekonstituirana suspenzija:
Uvjete čuvanja lijeka nakon rekonstitucije vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od 50 ml (staklo tipa 1) s čepom (od butilne gume), s prstenom (aluminij), koja sadrži 100 mg paklitaksela u obliku nanočestica vezanih na albumin.

Bočica od 100 ml (staklo tipa 1) s čepom (od butilne gume), s prstenom (aluminij), koja sadrži 250 mg paklitaksela u obliku nanočestica vezanih na albumin.

Veličina pakiranja: jedna bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Priprema i mjere opreza kod primjene
Paklitaksel je citotoksični antitumorski lijek i, kao i s drugim potencijalno toksičnim tvarima, treba biti oprezan prilikom rukovanja lijekom Abraxane. Preporučuje se uporaba rukavica, zaštitnih naočala i zaštitne odjeće. Ako suspenzija dođe u dodir s kožom, kožu je potrebno odmah temeljito oprati vodom i sapunom. Ako suspenzija dođe u dodir sa sluznicama, potrebno ih je temeljito isprati vodom. Abraxane treba pripremati i primjenjivati samo osoblje obučeno za rukovanje citotoksičnim lijekovima. Trudne zdravstvene djelatnice ne smiju rukovati ovim lijekom.

S obzirom na mogućnost ekstravazacije, savjetuje se pomno nadziranje mjesta infuzije zbog moguće infiltracije tijekom primjene lijeka. Ograničavanje trajanja infuzije lijeka Abraxane na 30 minuta, kao što je preporučeno, smanjuje vjerojatnost reakcija povezanih s infuzijom.

Rekonstitucija i primjena lijeka
Abraxane se isporučuje kao sterilni liofilizirani prašak za rekonstituciju prije uporabe. Nakon rekonstitucije, svaki ml suspenzije sadrži 5 mg paklitaksela u obliku nanočestica vezanih na albumin.

Bočica od 100 mg: Uporabom sterilne štrcaljke, 20 ml 0,9%-tne otopine natrijevog klorida (9 mg/ml) za infuziju treba polako injicirati u bočicu s lijekom Abraxane tijekom najmanje 1 minute.

Bočica od 250 mg: Uporabom sterilne štrcaljke, 50 ml 0,9%-tne otopine natrijevog klorida (9 mg/ml) za infuziju treba polako injicirati u bočicu s lijekom Abraxane tijekom najmanje 1 minute.

Otopinu treba usmjeriti na unutarnju stijenku bočice. Otopinu nemojte injicirati izravno na prašak jer će nastati pjena.

Nakon završetka dodavanja, bočica treba odstajati najmanje 5 minuta da bi se omogućilo dovoljno natapanje krutine. Potom bočicu treba nježno i polako okretati i/ili prevrtati najmanje 2 minute sve do potpune resuspenzije praška. Mora se izbjeći stvaranje pjene. Ako se pojavi pjena ili nakupine, otopina mora odstajati najmanje 15 minuta dok se pjena ne slegne.

Rekonstituirana suspenzija treba biti mliječne boje i homogena, bez vidljivih taloga. Moguća je pojava laganog taloženja rekonstituirane suspenzije. Ako su nakupine ili talozi vidljivi, bočicu treba ponovno nježno preokrenuti da bi se osigurala potpuna resuspenzija prije primjene.

Pregledajte suspenziju u bočici zbog prisutnosti stranih čestica. Nemojte primijeniti rekonstituiranu suspenziju ako u bočici primijetite strane čestice.

Treba izračunati točan ukupni volumen doziranja suspenzije od 5 mg/ml potreban za bolesnika i odgovarajuću količinu rekonstituiranog lijeka Abraxane ubrizgati u praznu, sterilnu, PVC ili ne-PVC vrećicu za intravensku infuziju.

Uporaba medicinskih proizvoda koje sadrže silikonsko ulje kao lubrikant (tj. štrcaljke i intravenske vrećice) za rekonstituciju i primjenu lijeka Abraxane može rezultirati stvaranjem proteinskih vlakana. Da biste izbjegli unos tih vlakana, primjenjujte Abraxane s pomoću kompleta za infuziju opremljenog filtrom od 15 µm. Uporabom filtra od 15 µm postiže se uklanjanje vlakana, a fizikalna ili kemijska svojstva rekonstituiranog lijeka nisu promijenjena.

Uporaba filtara s otvorima veličine manje od 15 µm može za posljedicu imati začepljenje filtra.

Uporaba posebnih spremnika ili kompleta za primjenu otopine bez di(2-etilheksil)ftalata (DEHP) nije nužna za pripremu ili primjenu infuzije lijeka Abraxane.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Velika Britanija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 11. siječnja 2008.
Datum posljednje obnove: 11. siječnja 2013.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove http://www.ema.europa.eu.

DODATAK II

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Velika Britanija

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Dodatak I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Nositelj odobrenja će periodička izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadopunjen RMP treba biti dostavljen:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

DODATAK III

OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČAVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija

1. NAZIV LIJEKA

Abraxane 5 mg/ml prašak za suspenziju za infuziju

paklitaksel

2. NAVOĐENJE DJELATNE/(IH) TVARI

Svaka bočica sadrži 100 mg paklitaksela u obliku nanočestica vezanih na albumin.

Nakon rekonstitucije, svaki ml suspenzije sadrži 5 mg paklitaksela u obliku nanočestica vezanih na albumin.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: otopina ljudskog albumina (koja sadrži natrij, natrijev kaprilat i N-acetil DL triptofanat).

Sadrži natrij, vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za suspenziju za infuziju.

1 bočica

100 mg/20 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

Primjena u venu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA (AKO JE POTREBNO)

Abraxane ne smije biti zamjena za drugi pripravak paklitaksela, niti se smije zamijeniti drugim pripravcima paklitaksela.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Neotvorene bočice: bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon prve rekonstitucije: 8 sati u hladnjaku u bočici kada se čuva u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

U vrećici za infuziju: do 8 sati pri temperaturi ne višoj od 25°C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Velika Britanija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/428/001

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

Bočica

1. NAZIV LIJEKA

Abraxane 5 mg/ml prašak za suspenziju za infuziju

paklitaksel

2. NAVOĐENJE DJELATNE/(IH) TVARI

Svaka bočica sadrži 100 mg paklitaksela u obliku nanočestica vezanih na albumin.

Nakon rekonstitucije, svaki ml suspenzije sadrži 5 mg paklitaksela.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: otopina ljudskog albumina (koja sadrži natrij, natrijev kaprilat i N-acetil DL triptofanat).

Sadrži natrij, vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za suspenziju za infuziju

1 bočica

100 mg/20 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

Primjena u venu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA (AKO JE POTREBNO)

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Neotvorene bočice: bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Celgene Europe Ltd
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Velika Britanija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/428/001

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija

1. NAZIV LIJEKA

Abraxane 5 mg/ml prašak za suspenziju za infuziju

paklitaksel

2. NAVOĐENJE DJELATNE/(IH) TVARI

Svaka bočica sadrži 250 mg paklitaksela u obliku nanočestica vezanih na albumin.

Nakon rekonstitucije, svaki ml suspenzije sadrži 5 mg paklitaksela u obliku nanočestica vezanih na albumin.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: otopina ljudskog albumina (koja sadrži natrij, natrijev kaprilat i N-acetil DL triptofanat).

Sadrži natrij, vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za suspenziju za infuziju.

1 bočica

250 mg/50 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

Primjena u venu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA (AKO JE POTREBNO)

Abraxane ne smije biti zamjena za drugi pripravak paklitaksela, niti se smije zamijeniti drugim pripravcima paklitaksela.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Neotvorene bočice: bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon prve rekonstitucije: 8 sati u hladnjaku u bočici kada se čuva u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

U vrećici za infuziju: do 8 sati pri temperaturi ne višoj od 25°C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Velika Britanija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/428/002

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

Bočica

1. NAZIV LIJEKA

Abraxane 5 mg/ml prašak za suspenziju za infuziju

paklitaksel

2. NAVOĐENJE DJELATNE/(IH) TVARI

Svaka bočica sadrži 250 mg paklitaksela u obliku nanočestica vezanih na albumin.

Nakon rekonstitucije, svaki ml suspenzije sadrži 5 mg paklitaksela.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: otopina ljudskog albumina (koja sadrži natrij, natrijev kaprilat i N-acetil DL triptofanat).

Sadrži natrij, vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za suspenziju za infuziju

1 bočica

250 mg/50 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

Primjena u venu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA (AKO JE POTREBNO)

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Neotvorene bočice: bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Celgene Europe Ltd
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Velika Britanija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/428/002

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

Abraxane 5 mg/ml prašak za suspenziju za infuziju

paklitaksel

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovo pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Abraxane i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Abraxane
3. Kako primjenjivati Abraxane
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Abraxane
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Abraxane i za što se koristi

Što je Abraxane
Kao djelatnu tvar Abraxane sadrži paklitaksel vezan na ljudski protein albumin u obliku sićušnih čestica poznatih kao nanočestice. Paklitaksel pripada skupini lijekova zvanih taksani, koji se koriste za liječenje raka.

- Paklitaksel je sastavni dio lijeka koji utječe na rak. Djeluje tako da zaustavlja dijeljenje stanica raka – to znači da one umiru.
- Albumin je sastavni dio lijeka koji pomaže otapanje paklitaksela u krvi te prodiranje paklitaksela kroz stijenke krvnih žila u tumor. To znači da nisu potrebne druge kemijske tvari koje mogu izazvati nuspojave, a koje bi mogle ugroziti život. Takve nuspojave javljaju se mnogo rjeđe kad se primjenjuje Abraxane.

Za što se Abraxane koristi
Abraxane se koristi za liječenje ovih vrsta raka:

Rak dojke

- Rak dojke koji se proširio na druge dijelove tijela (to se naziva metastatski rak dojke).
- Abraxane se koristi za liječenje metastatskog raka dojke kada se pokušalo s najmanje jednim od drugih oblika liječenja ali nije bio djelotvoran, i kada niste podobni za liječenja koja sadrže skupinu lijekova pod nazivom antraciklini.
- U bolesnika s metastatskim rakom dojke koji su primali Abraxane kada se druga terapija pokazala neuspješnom, opažena je veća vjerojatnost smanjenja veličine tumora, a bolesnici su živjeli dulje od onih koji su se liječili nekom drugom terapijom.

Rak gušterače

- Ako imate metastatski rak gušterače (karcinom pankreasa) Abraxane se koristi zajedno s lijekom koji se naziva gemcitabin. Osobe s metastatskim rakom gušterače (rak gušterače koji se proširio na druge dijelove tijela), a koji su primali Abraxane s gemcitabinom u kliničkom ispitivanju, živjeli su dulje od onih koji su primali samo gemcitabin.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Abraxane

Nemojte primjenjivati Abraxane
- ako ste alergični (preosjetljivi) na paklitaksel ili bilo koji drugi sastojak lijeka Abraxane (naveden u dijelu 6);
- ako dojite;
- ako imate nizak broj leukocita (početni broj neutrofila < 1500 stanica/mm^3 - liječnik će Vas savjetovati o tome).

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Abraxane:
- ako imate oslabljenu funkciju bubrega;
- ako imate teške probleme s jetrom;
- ako imate probleme sa srcem.

Obratite se liječniku ili medicinskoj sestri ako tijekom liječenja lijekom Abraxane opazite bilo koje od ovih stanja; liječnik će možda htjeti prekinuti liječenje ili smanjiti dozu:
- ako opazite abnormalnu pojavu modrica, krvarenja ili znakove infekcija kao što su grlobolja ili vrućica;
- ako osjetite utrnulost, trnce, osjećaj bockanja, osjetljivost na dodir ili slabost u mišićima;
- ako Vam se pojave tegobe s disanjem poput nedostatka zraka ili suhog kašlja.

Djeca i adolescenti
Ovaj lijek nije ispitan u djece i adolescenata jer se karcinom dojke i rak gušterače ne javljaju u tim dobnim skupinama.

Drugi lijekovi i Abraxane
Obavijestite svojeg liječnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koje druge lijekove. To se odnosi i na lijekove koje ste nabavili bez recepta, uključujući biljne pripravke. Tako je zbog toga što Abraxane može utjecati na način djelovanja nekih drugih lijekova. Osim toga, drugi lijekovi mogu utjecati na način na koji djeluje Abraxane.

Budite oprezni i posavjetujte se s liječnikom kada primjenjujete Abraxane istodobno s nekim od sljedećih lijekova:
- lijekovi za liječenje infekcija (tj. antibiotici kao što su eritromicin, rifampicin, itd.; provjerite s liječnikom, medicinskom sestrom ili ljekarnikom ako niste sigurni je li lijek koji uzimate antibiotik), uključujući lijekove za liječenje gljivičnih infekcija (npr. ketokonazol)
- lijekovi koji pomažu stabilizirati raspoloženje poznati kao antidepresivi (npr. fluoksetin)
- lijekovi za liječenje napadaja (u epilepsiji) (npr. karbamazepin, fenitoin)
- lijekovi koji pomažu sniziti razine lipida u krvi (npr. gemfibrozil)
- lijekovi protiv žgaravice ili želučanog vrijeda (npr. cimetidin)
- lijekovi za liječenje HIV-a i SIDA-e (npr. ritonavir, sakvinavir, indinavir, nelfinavir, efavirenz, nevirapin).

Trudnoća, dojenje i plodnost
Paklitaksel može uzrokovati ozbiljne prirođene defekte te ga stoga ne smijete uzimati ako ste trudni.

Žene reproduktivne dobi trebaju koristiti djelotvorne metode zaštite od začeća tijekom liječenja, i mjesec dana nakon završetka liječenja lijekom Abraxane.

Nemojte dojiti za vrijeme primjene lijeka Abraxane jer nije poznato prelazi li djelatna tvar paklitaksel u majčino mlijeko.

Muškim se bolesnicima savjetuje da ne začinju dijete tijekom liječenja, i do šest mjeseci nakon završetka liječenja, te bi trebali potražiti savjet o pohrani sjemena prije početka liječenja jer postoji mogućnost trajne neplodnosti zbog liječenja lijekom Abraxane.

Obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima
Neke osobe mogu osjećati umor ili omaglicu nakon primjene lijeka Abraxane. Ako se to dogodi Vama, nemojte voziti ni rukovati alatima ili strojevima.

Ako ste dobili druge lijekove kao dio svog liječenja, trebate pitati svog liječnika za savjet u vezi s vožnjom i rukovanjem strojevima.

Abraxane sadrži natrij.
Svaki ml ovoga lijeka sadrži približno 4,2 mg natrija. O tome treba voditi računa ako ste na dijeti s ograničenim unosom natrija.

3. Kako primjenjivati Abraxane

Abraxane će Vam dati liječnik ili medicinska sestra u venu putem infuzije. Doza koju ćete primiti temelji se na površini Vašeg tijela i rezultatima krvnih pretraga. Uobičajena doza za rak dojke iznosi 260 mg/m^2 tjelesne površine i daje se tijekom 30 minuta. Uobičajena doza za uznapredovali rak gušterače iznosi 125 mg/m^2 tjelesne površine i daje se tijekom 30 minuta.

Kako ćete često primati Abraxane?
Za liječenje metastatskog raka dojke, Abraxane se obično daje jednom svaka tri tjedna (1. dana svakog 21-dnevnog ciklusa).

Za liječenje uznapredovalog raka gušterače, Abraxane se daje 1., 8. i 15. dana svakog 28-dnevnog ciklusa, s tim da se gemcitabin daje odmah nakon primjene lijeka Abraxane.

U slučaju bilo kakvih nejasnoća ili pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi drugi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo česte nuspojave mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba:
- gubitak kose (u većini slučajeva gubitak kose pojavio se za manje od mjesec dana od početka uzimanja lijeka Abraxane, a kada se dogodi, gubitak kose je izrazit (više od 50%) u većine bolesnika)
- osip
- abnormalno smanjenje broja vrsta bijelih krvnih stanica (neutrofila, limfocita ili leukocita) u krvi
- manjak eritrocita
- smanjenje broja trombocita u krvi
- učinak na periferne živce (bol i utrnulost)
- bol u zglobu ili zglobovima
- bol u mišićima
- mučnina, proljev, zatvor, rane u ustima, gubitak apetita
- povraćanje
- slabost i umor, vrućica
- dehidracija, poremećaj okusa, gubitak težine

- niske razine kalija u krvi
- depresija, teškoće sa spavanjem
- glavobolja
- zimica
- poteškoće u disanju
- omaglica
- oticanje sluznica i mekih tkiva
- povišene vrijednosti pretraga funkcije jetre
- bol u udovima
- kašalj
- bol u trbuhu
- krvarenje iz nosa.

Česte nuspojave mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba:
- svrbež, suha koža, poremećaji noktiju
- infekcija, vrućica s padom broja jedne vrste bijelih krvnih stanica (neutrofila) u krvi, crvenilo uz osjećaj vrućine, afte, teške infekcije krvi koje mogu biti uzrokovane smanjenim brojem bijelih krvnih stanica
- smanjenje broja svih krvnih stanica
- bol u prsima, grlu i trbuhu, glavobolja
- loša probava, nelagoda u trbuhu
- začepljen nos
- bol u leđima ili udovima, bol u kostima, grčevi u mišićima
- smanjena koordinacija mišića ili poteškoće pri čitanju, pojačano ili smanjeno suzenje, gubitak trepavica
- promjene u brzini otkucaja srca ili u srčanom ritmu, zatajenje srca
- sniženi krvni tlak
- crvenilo ili otečenost na mjestu uboda iglom
- tjeskoba
- plućna infekcija
- začepljenje crijeva, upala debelog crijeva, upala žučnog kanala
- akutno zatajenje bubrega
- suha usta
- mišićna slabost.

Manje česte nuspojave mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba:
- povišeni krvni tlak, povećana tjelesna težina, povišena razina laktatdehidrogenaze u krvi, smanjena funkcija bubrega, povišeni šećer u krvi, povišena razina fosfora u krvi, snižena razina kalija u krvi
- poremećaji živaca, smanjeni ili odsutni refleksi, nevoljni pokreti, bol uzduž živca, gubitak osjeta, nesvjestica, omaglica prilikom ustajanja, bolna obamrlost ili žarenje, tresavica, paraliza živca na licu
- nadražene oči, bolne oči, crvene oči, svrbež očiju, zamućeni vid ili dvoslike, smanjeni vid ili bljeskanje pred očima, zamućen vid zbog oticanja mrežnice (cistoidni makularni edem)
- bol u uhu, zvonjava u ušima
- kašalj sa sluzi, nedostatak zraka prilikom hodanja ili penjanja stepenicama, curenje iz nosa ili suhi nos, utišano disanje, voda u plućima, gubitak glasa, otežano disanje, suhi kašalj, krvni ugrušak u plućima, suhoća grla
- otežano gutanje, plinovi, meka stolica, žgaravica, grčevi u želucu, bolna ili ranjena usta i desni, krvarenje iz rektuma
- bolno mokrenje, učestalo mokrenje, krv u mokraći, nesposobnost zadržavanja mokraće
- bol i nelagoda oko noktiju, gubitak noktiju, koprivnjača, bolna koža, crvena koža od sunca, promjena boje kože, crveni osip, osip sa svrbežom, pojačano znojenje, noćna znojenja, bijela područja kože, smanjena dlakavost, svrbež po cijelom tijelu, rane, otečeno lice

- snižena razina fosfora u krvi, zadržavanje tekućine, niska razina albumina u krvi, pojačana žeđ, snižena razina kalcija u krvi, snižen šećer u krvi, snižena razina natrija u krvi
- soor, bol i otečenost nosa i grla, kožne infekcije, infekcije uzrokovane kateterom, infekcija
- nastanak modrica
- bol na mjestu tumora, odumiranje tumora
- sniženi krvni tlak prilikom ustajanja, hladnoća šaka i stopala
- bol u prsima ili težina u prsima, otežano hodanje, otečenost
- alergijska reakcija
- smanjena jetrena funkcija, uvećana jetra
- bol u dojkama
- nemir
- mala krvarenja u koži zbog krvnih ugrušaka
- stanje koje uključuje uništavanje crvenih krvnih stanica i akutno zatajenje bubrega.

Rijetke nuspojave mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba:
- kožna reakcija na drugi lijek ili upala pluća nakon ozračivanja
- krvni ugrušak
- jako usporeni puls, srčani udar
- istjecanje lijeka izvan vene
- poremećaj sustava električne provodljivosti srca (atrioventrikularni blok).

Vrlo rijetke nuspojave mogu se pojaviti u do 1 na 10 000 osoba:
- teška upala/erupcija na koži i sluznicama (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza).

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Abraxane

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici lijeka iza „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Neotvorene bočice: Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon prve rekonstitucije, potrebno je odmah upotrijebiti suspenziju. Ako se ne upotrijebi odmah, suspenzija se može pohraniti u hladnjak (2°C - 8°C) do 8 sati u bočici koja se čuva u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Pripremljenu suspenziju u intravenskom dripu može se čuvati do 8 sati pri temperaturi ne višoj od 25°C.

Vaš liječnik ili ljekarnik odgovoran je za pravilno zbrinjavanje neupotrijebljenog lijeka Abraxane.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Abraxane sadrži
Djelatna tvar je paklitaksel.
Svaka bočica sadrži 100 mg ili 250 mg paklitaksela u obliku nanočestica vezanih na albumin.

Nakon rekonstitucije, svaki ml suspenzije sadrži 5 mg paklitaksela u obliku nanočestica vezanih na albumin.
Drugi sastojak je ljudski albumin (koji sadrži natrij, natrijev kaprilat i N-acetil DL triptofanat).

Kako Abraxane izgleda i sadržaj pakiranja
Abraxane je prašak bijele do žute boje za suspenziju za infuziju. Abraxane je dostupan u staklenim bočicama koje sadrže 100 mg ili 250 mg paklitaksela u obliku nanočestica vezanih na albumin.

Svako pakiranje sadrži 1 bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet i proizvođač

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Velika Britanija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet.

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove: http://www.ema.europa.eu.

Zdravstveni djelatnici

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim djelatnicima:

Upute za uporabu, rukovanje i zbrinjavanje

Priprema i mjere opreza kod primjene
Paklitaksel je citotoksični antitumorski lijek i, kao i s drugim potencijalno toksičnim tvarima, treba biti oprezan prilikom rukovanja lijekom Abraxane. Treba upotrebljavati rukavice, zaštitne naočale i zaštitnu odjeću. Ako suspenzija lijeka dođe u dodir s kožom, kožu je potrebno odmah temeljito oprati vodom i sapunom. Ako Abraxane dođe u dodir sa sluznicama, potrebno ih je temeljito isprati vodom. Abraxane treba pripremati i primjenjivati samo osoblje obučeno za rukovanje citotoksičnim lijekovima. Trudne zdravstvene djelatnice ne smiju rukovati ovim lijekom.

S obzirom na mogućnost ekstravazacije, savjetuje se pomno nadziranje mjesta infuzije zbog moguće infiltracije tijekom primjene lijeka. Ograničavanje trajanja infuzije lijeka Abraxane na 30 minuta, kao što je preporučeno, smanjuje vjerojatnost reakcija povezanih s infuzijom.

Rekonstitucija i primjena lijeka
Abraxane treba primjenjivati samo pod nadzorom kvalificiranog onkologa na odjelima koji su specijalizirani za primjenu citotoksičnih lijekova.

Abraxane se isporučuje kao sterilni liofilizirani prašak za rekonstituciju prije uporabe. Nakon rekonstitucije svaki ml suspenzije sadrži 5 mg paklitaksela u obliku nanočestica vezanih na albumin. Rekonstituirana suspenzija lijeka Abraxane primjenjuje se intravenski, s pomoću kompleta za infuziju opremljenog filtrom od 15 µm.

Rekonstitucija 100 mg:
Uporabom sterilne štrcaljke, 20 ml 0,9%-tne otopine natrijevog klorida (9 mg/ml) za infuziju treba polako injicirati u bočicu lijeka Abraxane od 100 mg tijekom najmanje 1 minute.

Rekonstitucija 250 mg:
Uporabom sterilne štrcaljke, 50 ml 0,9%-tne otopine natrijevog klorida (9 mg/ml) za infuziju treba polako injicirati u bočicu lijeka Abraxane od 250 mg tijekom najmanje 1 minute.

Otopinu treba usmjeriti na unutarnju stijenku bočice. Otopinu nemojte injicirati izravno na prašak jer će nastati pjena.

Nakon završetka dodavanja, bočica treba odstajati najmanje 5 minuta da bi se omogućilo dovoljno natapanje krutine. Potom bočicu treba nježno i polako okretati i/ili prevrtati najmanje 2 minute sve do potpune resuspenzije praška. Mora se izbjeći stvaranje pjene. Ako se pojavi pjena ili nakupine, suspenzija mora odstajati najmanje 15 minuta dok se pjena ne slegne.

Rekonstituirana suspenzija treba biti mliječne boje i homogena, bez vidljivih taloga. Moguća je pojava laganog taloženja rekonstituirane suspenzije. Ako su nakupine ili talozi vidljivi, bočicu treba ponovno nježno preokrenuti da bi se osigurala potpuna resuspenzija prije primjene.

Pregledajte suspenziju u bočici zbog prisutnosti stranih čestica. Nemojte primijeniti rekonstituiranu suspenziju ako u bočici primijetite strane čestice.

Treba izračunati točan ukupni volumen doziranja suspenzije od 5 mg/ml potreban za bolesnika i odgovarajuću količinu rekonstituiranog lijeka Abraxane ubrizgati u praznu, sterilnu, PVC ili ne-PVC vrećicu za intravensku infuziju.

Uporaba medicinskih proizvoda koje sadrže silikonsko ulje kao lubrikant (tj. štrcaljke i intravenske vrećice) za rekonstituciju i primjenu lijeka Abraxane može rezultirati stvaranjem proteinskih vlakana. Da biste izbjegli unos tih vlakana, primjenjujte Abraxane s pomoću kompleta za infuziju opremljenog filtrom od 15 µm. Uporabom filtra od 15 µm postiže se uklanjanje vlakana, a fizikalna ili kemijska svojstva rekonstituiranog lijeka nisu promijenjena.

Uporaba filtara s otvorima veličine manje od 15 µm može za posljedicu imati začepljenje filtra.

Uporaba posebnih spremnika ili kompleta za primjenu otopine bez DEHP nije nužna za pripremu ili primjenu infuzije lijeka Abraxane.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

Stabilnost
Neotvorene bočice lijeka Abraxane stabilne su do datuma naznačenog na pakiranju kada se bočica čuva u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Ni zamrzavanje ni hlađenje ne mogu negativno utjecati na stabilnost proizvoda. Ovaj lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Stabilnost pripremljene suspenzije u bočici
Nakon prve rekonstitucije suspenziju odmah treba uliti u vrećicu za infuziju. Međutim, kemijska i fizikalna stabilnost suspenzije u primjeni dokazana je tijekom 8 sati na temperaturi od 2°C do 8°C u originalnom pakiranju te uz zaštitu od svjetlosti.

Stabilnost pripremljene suspenzije u vrećici za infuziju
Nakon rekonstitucije, pripremljenu suspenziju u vrećici za infuziju treba odmah upotrijebiti. Međutim, kemijska i fizikalna stabilnost suspenzije u primjeni dokazana je tijekom 8 sati na temperaturi do 25°C.