

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Abraxane 5 mg/ml infusioonisuspensiooni pulber.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks vial sisaldab 100 mg paklitakseeli albumiiniga seotud nanoosakestena.

Üks vial sisaldab 250 mg paklitakseeli albumiiniga seotud nanoosakestena.

Pärast lahustamist sisaldab 1 ml suspensiooni 5 mg paklitakseeli albumiiniga seotud nanoosakestena.

Teadaolevat toimet omavad abiained

1 ml kontsentrati sisaldab 0,183 mmol naatriumi, millele vastab 4,2 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonisuspensiooni pulber.

Valmissuspensiooni pH on 6...7,5 ja osmolaalsus on 300...360 mOsm/kg.

Pulber on värvuselt valge kuni kollane.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Monoteraapia Abraxane'iga on näidustatud metastaatilise rinnavähi raviks täiskasvanud patsientidel, kelle esmane metastaatilise haiguse ravi ebaõnnestus ning kelle puhul standardne antratsükliinravi on vastunäidustatud (vt lõik 4.4).

Abraxane kombinatsioonis gemtsitabiiniga on näidustatud pankrease metastaatilise adenokartsinoomi esmavaliku raviks täiskasvanud patsientidel.

Abraxane kombinatsioonis karboplatiiniga on näidustatud mitteväikerakk-kopsuvähi esmavaliku raviks täiskasvanud patsientidel, kellele ei ole näidustatud potentsiaalselt tervendav kirurgiline ja/või kiiritusravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Abraxane'i tuleb manustada kvalifitseeritud onkoloogi järelevalve all tsütotoksiliste ainete manustamisele spetsialiseerunud osakondades. Seda ei tohi asendada muude paklitakseeli sisaldavate ravimpreparaatidega ega kasutada nende asemel.

Annustamine

Rinnavähk

Abraxane'i soovitatav annus on 260 mg/m² intravenoosselt 30 minuti jooksul iga 3 nädala järel.

Annuse kohandamine rinnavähi ravi käigus

Patsientidel, kellel tekib Abraxane'iga ravi ajal raskekujuline neutropeenia (neutrofiilide arv < 500 rakku/mm³ kestusega nädal aega või kauem) või raskekujuline sensoorne neuropaatia, tuleb vähendada annust järgmistel kuuridel tasemele 220 mg/m². Raskekujulise neutropeenia või raskekujulise sensoorse neuropaatia kordumise puhul tuleb vähendada annuseid veelgi, tasemeni 180 mg/m². Abraxane'i ei tohi manustada enne, kui neutrofiilide arv taastub tasemel

> 1500 rakku/mm³. 3. astme sensoorse neuropaatia korral katkestage ravi, kuni patsiendil on taastunud 1. või 2. aste, ning pärast seda vähendage annuseid igal järgneval kuuril.

Pankrease adenokartsinoom

Abraxane'i soovitatav annus kombinatsioonis gemtsitabiiniga on 125 mg/m², mis manustatakse intravenoosselt 30 minuti jooksul iga 28-päevase tsükli 1., 8. ja 15. päeval. Samaaegne gemtsitabiini soovitatav annus on 1000 mg/m², mis manustatakse iga 28-päevase tsükli 1., 8. ja 15. päeval intravenoosselt 30 minuti jooksul kohe pärast Abraxane'i manustamise lõppu.

Annuse kohandamine pankrease adenokartsinoomi ravi käigus

Tabel 1: Annuse taseme vähendamine pankrease adenokartsinoomiga patsientidel

Annuse tase	Abraxane'i annus (mg/m ²)	Gemtsitabiini annus (mg/m ²)
Täisannus	125	1000
Annuse taseme 1. vähendamine	100	800
Annuse taseme 2. vähendamine	75	600
Kui on vajalik annuse täiendav vähendamine	Ravi katkestada	Ravi katkestada

Tabel 2: Annuse muutmine tsükli algul või tsükli jooksul pankrease adenokartsinoomiga patsientidel neutropeenia ja/või trombotsütopeenia korral

Tsükli päev	Neutrofiilide absoluutarv (rakke/mm ³)		Trombotsüütide arv (rakke/mm ³)	Abraxane'i annus	Gemtsitabiini annus
1. päev	< 1500	VÕI	< 100 000	Lükata manustamine edasi kuni taastumiseni	
8. päev	≥ 500, kuid < 1000	VÕI	≥ 50 000, kuid < 75 000	Vähendada annust 1 annusetaseme võrra	
	< 500	VÕI	< 50 000	Mitte manustada	
15. päev: Kui 8. päeva annused manustati annust muutmata:					
15. päev	≥ 500, kuid < 1000	VÕI	≥ 50 000, kuid < 75 000	Ravida 8. päeva annuse tasemega ja manustada seejärel vere valgeliblede kasvufaktoreid VÕI vähendada annuseid 8. päeva annustest 1 annuse taseme võrra	
	< 500	VÕI	< 50 000	Mitte manustada	
15. päev: Kui 8. päeva annuseid vähendati:					
15. päev	≥ 1000	JA	≥ 75 000	Pöörduda tagasi 1. päeva annuse tasemele ja manustada seejärel vere valgeliblede kasvufaktoreid VÕI ravida samade annustega mis 8. päeval	
	≥ 500, kuid < 1000	VÕI	≥ 50 000, kuid < 75 000	Ravida 8. päeva annuse tasemetega ja manustada seejärel vere valgeliblede kasvufaktoreid VÕI vähendada annuseid 8. päeva annustest 1 annuse taseme võrra	
	< 500	VÕI	< 50 000	Mitte manustada	

Tsükli päev	Neutrofiilide absoluutarv (rakke/mm ³)		Trombotsüütide arv (rakke/mm ³)	Abraxane'i annus	Gemtsitabiini annus
15. päev: Kui 8. päeva annused jäeti ära:					
15. päev	≥ 1000	JA	≥ 75 000	Pöörduda tagasi 1. päeva annuse tasemele ja manustada seejärel vere valgeliblede kasvufaktoreid VÕI vähendada annuseid 1. päeva annustest 1 annuse taseme võrra	
	≥ 500, kuid < 1000	VÕI	≥ 50 000, kuid < 75 000	Vähendada annust 1 annuse taseme võrra ja manustada seejärel vere valgeliblede kasvufaktoreid VÕI vähendada annuseid 1. päeva annustest 2 annuse taseme võrra	
	< 500	VÕI	< 50 000	Mitte manustada	

Tabel 3: Annuse muutmine pankrease adenokartsinoomiga patsientidel muude kõrvaltoimete korral

Kõrvaltoime	Abraxane'i annus	Gemtsitabiini annus
Febriilne neutropeenia: 3. või 4. aste	Lükata manustamist edasi kuni palaviku kadumiseni ja neutrofiilide absoluutarvu taastumiseni ≥ 1500; jätkata astme võrra madalama annuse tasemega ^a	
Perifeerne neuropaatia: 3. või 4. aste	Lükata annus edasi kuni taastumiseni ≤ 1. astmeni; jätkata astme võrra madalama annuse tasemega ^a	Ravida sama annusega
Kutaanne toksilisus: 2. või 3. aste	Vähendada astme võrra madalama annuse tasemeni ^a ; kõrvaltoime püsimisel ravi katkestada	
Seedetraktis avalduv toksilisus: 3. astme mukosiit või kõhulahtisus	Lükata annused edasi kuni taastumiseni ≤ 1. astmeni; jätkata astme võrra madalama annuse tasemega ^a	

^aAnnuse taseme vähendamist vt tabelist 1

Mitteväikerakk-kopsuvähk

Abraxane'i soovitatav annus on 100 mg/m², manustatuna intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul iga 21-päevase tsükli 1., 8. ja 15. päeval. Karboplatiini soovitatav annus on AUC = 6 mg•min/ml ainult iga 21-päevase tsükli 1. päeval, kohe pärast Abraxane'i manustamise lõppu.

Annuse kohandamine mitteväikerakk-kopsuvähi ravi käigus

Abraxane'i ei tohi tsükli 1. päeval manustada enne, kui neutrofiilide absoluutarv on ≥ 1500 rakku/mm³ ja trombotsüütide arv on ≥ 100 000 rakku/mm³. Abraxane iga järgmise iganädalase annuse manustamiseks peab patsiendil olema neutrofiilide absoluutarv ≥ 500 rakku/mm³ ja trombotsüütide arv > 50 000 rakku/mm³ või tuleb manustamist edasi lükata kuni rakkude arv vereringes taastub. Kui rakkude arv vereringes on taastunud, tuleb jätkata manustamist järgmisel nädalal tabelis 4 esitatud kriteeriumite kohaselt. Järgmist annust vähendatakse ainult siis, kui tabelis 4 esitatud kriteeriumid on täidetud.

Tabel 4: Annuse vähendamine mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel hematoloogilise toksilisuse korral

Hematoloogiline toksilisus	Tekkimine	Abraxane'i annus (mg/m ²) ¹	Karboplatiini annus (AUC mg•min/ml) ¹
Madalaim neutrofiilide absoluutarv < 500/mm ³ koos neutropeenilise palavikuga > 38 °C VÕI järgmise tsükli edasilükkamine püsiva neutroopenia tõttu ² (madalaim neutrofiilide absoluutarv < 1500/mm ³) VÕI madalaim neutrofiilide absoluutarv < 500/mm ³ > 1 nädal	Esimesel korral	75	4.5
	Teisel korral	50	3.0
	Kolmandal korral	Ravi katkestada	
Madalaim trombotsüütide absoluutarv < 50 000/mm ³	Esimesel korral	75	4.5
	Teisel korral	Ravi katkestada	

¹ 21-päevase tsükli 1. päeval tuleb Abraxane'i ja karboplatiini annust samaaegselt vähendada. 21-päevase tsükli 8. ja 15. päeval tuleb vähendada Abraxane'i annust; karboplatiini annust tuleb vähendada järgmises tsüklis.

² Maksimaalselt 7 päeva pärast järgmise tsükli ettenähtud 1. päeva annust.

2. või 3. astme nahatoksilisuse, 3. astme kõhulahtisuse või 3. astme mukosiidi korral tuleb katkestada ravi kuni toksilisuse paranemiseni ≤ 1. astmeni, seejärel alustada ravi uuesti tabelis 5 esitatud juhiste kohaselt. Kui tekib ≥ 3. astme perifeerne neuropaatia, tuleb ravi edasi lükata kuni selle paranemiseni ≤ 1. astmeni. Ravi võib jätkata järgmistes tsüklites järgmise madalama annusetasemega tabelis 5 esitatud juhiste kohaselt. Muu 3. või 4. astme mittehematoloogilise toksilisuse korral tuleb ravi katkestada kuni toksilisuse vähenemiseni ≤ 2. astmeni ja alustada siis ravi uuesti tabelis 5 esitatud juhiste kohaselt.

Tabel 5: Annuse vähendamine mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel mittehematoloogilise toksilisuse korral

Mittehematoloogiline toksilisus	Tekkimine	Abraxane'i annus (mg/m ²) ¹	Karboplatiini annus (AUC mg•min/ml) ¹
2. või 3. astme nahatoksilisus 3. astme kõhulahtisus 3. astme mukosiit ≥ 3. astme perifeerne neuropaatia Muu 3. või 4. astme mittehematoloogiline toksilisus	Esimesel korral	75	4,5
	Teisel korral	50	3,0
	Kolmandal korral	Ravi katkestada	
4. astme nahatoksilisus, kõhulahtisus või mukosiit	Esimesel korral	Ravi katkestada	

¹ 21-päevase tsükli 1. päeval tuleb Abraxane'i ja karboplatiini annust samaaegselt vähendada. 21-päevase tsükli 8. ja 15. päeval tuleb vähendada Abraxane'i annust; karboplatiini annust tuleb vähendada järgmises tsüklis.

Eripopulatsioonid

Maksakahjustusega patsiendid

Kerge maksakahjustusega patsientidel (üldbilirubiin > 1 kuni ≤ 1,5 x normvahemiku ülemise piiri ja aspartaataminotransferaas (ASAT) ≤ 10 x normvahemiku ülemise piiri) ei ole annuse kohandamine vajalik, olenemata näidustusest. Raviannused on samad, mis normaalse maksatalitlusega patsientidel.

Metastaatilise rinnavähiga ja mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel, kellel on mõõdukas kuni raske maksakahjustus (üldbilirubiin > 1,5 kuni ≤ 5 x normvahemiku ülemise piiri ja ASAT ≤ 10 x normvahemiku ülemise piiri), on soovitatav annust vähendada 20%. Kui patsient talub ravi vähemalt kaks tsüklit, võib vähendatud annust suurendada normaalse maksatalitlusega patsientide annuseni (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Annustamissoovituste andmiseks pankrease metastaatilise adenokartsinoomiga patsientide kohta, kellel on mõõdukas kuni raske maksakahjustus, ei ole piisavalt andmeid (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Annustamissoovituste andmiseks patsientide kohta, kellel üldbilirubiini tase on > 5 x normvahemiku ülemise piiri või ASAT > 10 x normvahemiku ülemise piiri, ei ole piisavalt andmeid, olenemata näidustusest (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Neerukahjustusega patsiendid

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel (hinnanguline kreatiniini kliirens ≥ 30 kuni < 90 ml/min) ei ole Abraxane'i algannuse kohandamine vajalik. Olemasolevad andmed on ebapiisavad, et anda soovitusi Abraxane'i annuse kohandamiseks raske neerukahjustusega või lõppstaadiumis neeruhaigusega (hinnanguline kreatiniini kliirens < 30 ml/min) patsientidel (vt lõik 5.2).

Eakad

65-aastastele ja vanematele patsientidele ei soovitata täiendavat annuse vähendamist, võrreldes kõikide teiste patsientidega.

229 patsiendist, kellele manustati Abraxane'i rinnavähi monoravina randomiseeritud uuringus, olid 13% vähemalt 65-aastased ja $< 2\%$ olid 75-aastased ja vanemad. Abraxane'iga ravitud vähemalt 65-aastastel patsientidel ei esinenud toksilisust märkimisväärselt sagedamini. Järgnev analüüs, mis hõlmas 981 patsienti, kes said monoravi Abraxane'iga metastaatilise rinnavähi näidustusel ning kellest 15% olid ≥ 65 -aastased ja 2% olid ≥ 75 -aastased, näitas, et ninaverejooksu, kõhulahtisuse, dehüdratsiooni, väsimuse ja perifeerse ödeemi esinemissagedus oli ≥ 65 -aastastel patsientidel suurem.

421 pankrease adenokartsinoomiga patsiendist, kes said randomiseeritud uuringus Abraxane'i ja gemtsitabiini kombinatsioonravi, olid 41% 65-aastased ja vanemad ja 10% 75-aastased ja vanemad. 75-aastastel ja vanematel patsientidel, kellele manustati Abraxane'i ja gemtsitabiini, esines sagedamini tõsiseid kõrvaltoimeid ja kõrvaltoimeid, mille tõttu tuli ravi katkestada (vt lõik 4.4). 75-aastaseid ja vanemaid pankrease adenokartsinoomiga patsiente tuleb enne ravi kaalumist hoolikalt hinnata (vt lõik 4.4).

514 mitteväikerakk-kopsuvähiga patsiendist, kes said randomiseeritud uuringus Abraxane'i ja karboplatiini kombinatsioonravi, olid 31% 65-aastased ja vanemad ja 3,5% 75-aastased ja vanemad. Müelosuppressioonijuhud, perifeerse neuropaatia juhud ja artralgia olid sagedasemad 65-aastastel ja vanematel patsientidel kui patsientidel vanuses alla 65 aasta. Abraxane'i ja karboplatiini kombinatsioonravi kasutamise kohta 75-aastastel või vanematel patsientidel on vähe kogemusi.

Kaugelearenenud soliidtuumoriga 125 patsiendi andmete farmakokineetiline/farmakodünaamiline modelleerimine näitas, et ≥ 65 -aastastel patsientidel võib olla suurem soodumus neutropeenia tekkeks esimese ravitsükli jooksul.

Lapsed

Abraxane'i ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses 0...17 aastat ei ole tõestatud. Abraxane'i kasutamine lastel metastaatilise rinnavähi, pankrease adenokartsinoomi ega mitteväikerakk-kopsuvähi näidustusel ei ole asjakohane.

Manustamisviis

Manustage Abraxane'i valmis suspensiooni intravenoosselt, kasutades 15 μ m filtrit sisaldavat infusioonikomplekti. Pärast manustamist on soovitatav loputada infusioonisüsteemi naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, et tagada kogu annuse manustamine.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Imetamine (vt lõik 4.6).

Patsiendid, kelle neutrofiilide arvu lähteväärtus on < 1500 rakku/mm³.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Abraxane on albumiiniga seotud paklitakseeli nanoosakeste segu, mille farmakoloogilised omadused võivad oluliselt erineda, võrreldes teiste paklitakseeli ravimvormidega (vt lõike 5.1 ja 5.2). Seda ei tohi asendada muude paklitakseeli sisaldavate ravimpreparaatidega ega kasutada nende asemel.

Ülitundlikkus

Teatatud on harva tekkinud rasketest ülitundlikkusreaktsioonidest, sealhulgas fataalse lõpuga anafülaktiliste reaktsioonide väga harvadest juhtudest. Kui tekib ülitundlikkusreaktsioon, tuleb ravimi manustamine otsekohe lõpetada, alustada sümptomaatilist ravi ning sellele patsiendile ei tohi paklitakseeli enam uuesti manustada.

Hematoloogia

Abraxane'i manustamisel esineb sageli luuüdi supressiooni (peamiselt neutropeeniat). Neutropeenia on annusest sõltuv ja annust piirav toksilisus. Abraxane-ravi ajal tuleb sageli kontrollida vererakkude arvu. Patsientidele ei tohi manustada järgnevaid Abraxane'i ravikuure, kuni neutrofiilide arv ei ole taastunud tasemel > 1500 rakku/mm³ ja trombotsüütide arv taastunud tasemel $> 100\,000$ rakku/mm³ (vt lõik 4.2).

Neuropaatia

Sensorset neuropaatiat esineb Abraxane'iga sageli, ehkki raskekujulisi sümptomeid tekib harva. 1. või 2. astme sensoorse neuropaatia tekkimise puhul ei ole tavaliselt vaja annust vähendada. Kui Abraxane'i kasutamisel monoravina tekib 3. astme sensoorne neuropaatia, tuleb ravi katkestada kuni taandumiseni 1. või 2. raskusastmeni, ning pärast seda on soovitatav annuseid igal järgmisel Abraxane'i kuuril vähendada (vt lõik 4.2). Kui Abraxane'i ja gemtsitabiini kombinatsioonravi kasutamisel tekib 3. või kõrgema astme perifeerne neuropaatia, tuleb Abraxane'i manustamine edasi lükata; jätkata ravi gemtsitabiiniga samas annuses. Kui perifeerne neuropaatia paraneb astmeni 0 või 1, jätkata ravi Abraxane'iga vähendatud annuses (vt lõik 4.2). Kui Abraxane'i ja karboplatiini kombinatsioonravi kasutamisel tekib 3. või kõrgema astme perifeerne neuropaatia, tuleb ravi edasi lükata kuni selle paranemiseni astmeni 0 või 1. astmeni koos järgneva annuse vähendamisega kõikides järgnevates ravikuurides Abraxane'i ja karboplatiiniga (vt lõik 4.2).

Sepsis

Sepsisest koos neutropeeniaga või ilma teatati 5% Abraxane'i ja gemtsitabiini kombinatsioonravi saanud patsientidest. Oluliste soodustavate teguritena määratleti pankreasevähi kui põhihaiguse tüsistused, eelkõige sapiteede obstruktsioon või sapiteede stendi olemasolu. Kui patsiendil tekib palavik (olenemata neutrofiilide arvust), tuleb alustada ravi laia spektriga antibiootikumidega. Febriilse neutropeenia korral tuleb lükata Abraxane'i ja gemtsitabiini manustamine edasi kuni palaviku kadumiseni ja neutrofiilide absoluutarvu taastumiseni ≥ 1500 rakku/mm³, mil tuleb ravi jätkata vähendatud annuse tasemega (vt lõik 4.2).

Pneumoniit

Pneumoniit tekkis Abraxane'i kasutamisel monoravina 1% patsientidest ja Abraxane'i kasutamisel kombinatsioonis gemtsitabiiniga 4% patsientidest. Kõiki patsiente tuleb pneumoniidi nähtude ja sümptomite suhtes hoolikalt jälgida. Pärast nakkusliku etioloogia välistamist ja pneumoniidi diagnoosimist tuleb lõpetada ravi Abraxane'i ja gemtsitabiiniga ning alustada kohe asjakohast ravi ja toetavate meetmete rakendamist (vt lõik 4.2).

Maksakahjustused

Paklitakseeli toksilisus võib olla suurema maksakahjustuse korral suurem, seega peab olema ettevaatlik Abraxane'i manustamisel maksakahjustusega patsientidele. Maksakahjustusega patsientidel võib olla suurem oht toksilisuse tekkeks, eriti seoses müelosupressiooniga; neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida tugeva müelosupressiooni tekkimise suhtes.

Abraxane'i ei soovitata patsientidele, kellel üldbilirubiin on > 5 x normvahemiku ülemise piiri või ASAT on > 10 x normvahemiku ülemise piiri. Lisaks ei soovitata Abraxane'i pankrease metastaatilise adenokartsinoomiga patsientidele, kellel on mõõdukas kuni raske maksakahjustus (üldbilirubiin $> 1,5$ x normvahemiku ülemise piiri või ASAT ≤ 10 x normvahemiku ülemise piiri) (vt lõik 5.2).

Kardiotoksilisus

Abraxane'iga ravitud patsientidel on harva täheldatud südame paispuudulikkust ja vasaku vatsakese talitlushäiret. Enamik neist patsientidest oli varem saanud kardiotoksilisi ravimeid, näiteks antratsükliini, või neil oli olemasolev südamehaigus. See tähendab, et arstid peavad Abraxane'ga ravitavaid patsiente hoolikalt jälgima südamenähtude tekkimise suhtes.

Kesknärvisüsteemi metastaasid

Kesknärvisüsteemi metastaasidega patsientidel ei ole Abraxane'i ohutust ja efektiivsust kindlaks tehtud. Süsteemse keemiaraviga ei ole üldiselt võimalik kesknärvisüsteemi metastaase hästi kontrolli all hoida.

Gastrointestinaalsed sümptomid

Kui patsiendil esineb pärast Abraxane'i manustamist iiveldust, oksendamist või kõhulahtisust, võib teda ravida tavaliste antiemeetikumide ja kõhulahtisuse ravimitega.

75-aastased ja vanemad patsiendid

75-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole tõestatud Abraxane'i ja gemtsitabiini kombinatsioonravi kasulikkust, võrreldes gemtsitabiini monoraviga. Väga eakatel (≥ 75 -aastastel) patsientidel, keda raviti Abraxane'i ja gemtsitabiiniga, esines sagedamini tõsiseid kõrvaltoimeid ja kõrvaltoimeid, mille tõttu tuli ravi katkestada, sealhulgas hematoloogilist toksilisust, perifeerset neuropaatiat, isu vähenemist ja dehüdratsiooni. 75-aastastel ja vanematel pankrease adenokartsinoomiga patsientidel tuleb hoolikalt hinnata nende võimet taluda kombinatsioonravi Abraxane'i ja gemtsitabiiniga, arvestades eriti jõudlusastet, kaasnevaid haigusi ja infektsioonide suurenenud riski (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Muud

Kuigi piiratud andmed on saadaval, ei ole tõestatud selget kasu üldise elulemuse pikendamise näol pankrease adenokartsinoomiga patsientidele, kellel CA 19-9 tase on enne ravi alustamist Abraxane'i ja gemtsitabiiniga normaalne (vt lõik 5.1).

Erlotiniibi ei tohi manustada koos Abraxane'i ja gemtsitabiini kombinatsiooniga (vt lõik 4.5).

Abiained

Lahustatult sisaldab 1 ml Abraxane'i kontsentrati 0,183 mmol naatriumi, millele vastab 4,2 mg naatriumi. Sellega tuleb arvestada kontrollitud naatriumisaldusega dieedil olevate patsientide puhul.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Paklitakseeli metabolismi katalüüsivad osaliselt tsütokroomi P450 isosüümid CYP2C8 ja CYP3A4 (vt lõik 5.2). Sellepärast tuleb ravimite koostoime farmakokineetilise uuringu puudumisel olla ettevaatlik paklitakseeli samaaegsel manustamisel ravimitega, mis teadaolevalt inhibeerivad kas isoensüümi CYP2C8 või CYP3A4 (nt ketokonasool ja teised seenevastase toimega imidasoolid, erütromütsiin, fluoksetiin, gemfibrosiil, klopidogreel, tsimetidiin, ritonaviir, sakvinaaviir, indinaviir ja nelfinaviir), sest paklitakseeli toksilisus võib paklitakseeli suurema süsteemse saadavuse tõttu olla suurenenud. Paklitakseeli samaaegne manustamine ravimitega, mis teadaolevalt indutseerivad kas isoensüümi CYP2C8 või CYP3A4 (nt rifampitsiin, karbamasepiin, fenütoiin, efavirens, nevirapiin) ei ole soovitatav, sest paklitakseeli väiksema süsteemse saadavuse tõttu võib efektiivsus väheneda.

Paklitakseelil ja gemtsitabiinil on erinev metabolismitee. Paklitakseeli kliirensi määrab eelkõige metabolism CYP2C8 ja CYP3A4 vahendusel, millele järgneb eritumine sapiga, kuid gemtsitabiini inaktiveerib tsütidiini deaminaas, millele järgneb eritumine uriiniga. Abraxane'i ja gemtsitabiini vahelisi farmakokineetilisi koostoimeid ei ole inimestel hinnatud.

Abraxane'i ja karboplatiini farmakokineetikat uuriti mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel. Abraxane'i ja karboplatiini vahel kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid ei tekkinud.

Abraxane on näidustatud rinnavähi monoterapiaks või kombinatsioonis gemtsitabiiniga pankrease adenokartsinoomi raviks või kombinatsioonis karboplatiiniga mitteväikerakk-kopsuvähi raviks (vt lõik 4.1). Abraxane'i ei tohiks kasutada koos teiste vähivastaste toimeainetega.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Kontratseptsioon meestel ja naistel

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal Abraxane'iga ja kuni 1 kuu jooksul pärast ravi lõppu kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Abraxane'iga ravitavatel meespatsientidel on soovitatav kasutada efektiivset eostamisvastast vahendit ning vältida lapse eostamist ravi ajal ja kuni kuue kuu jooksul pärast ravi lõppu.

Rasedus

Paklitakseeli kasutamise kohta raseduse ajal on väga vähe andmeid. Paklitakseeli kasutamine raseduse ajal võib põhjustada tõsiseid kaasasündinud väärarenguid. Loomkatsetes on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Rasestumisvõimelistele naistele tuleb teha rasedusuuring enne ravi alustamist Abraxane'iga. Abraxane'i ei tohi kasutada raseduse ajal ning fertiilses eas naised peavad kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid, välja arvatud, kui ema kliiniline seisund vajab ravi paklitakseeliga.

Imetamine

Paklitakseel ja/või selle metaboliidid erituvad lakteerivate rottide piima (vt lõik 5.3). Ei ole teada, kas paklitakseel eritub rinnapiima. Abraxane võib tekitada rinnapiimal olevale imikule raskeid kõrvaltoimeid, mistõttu Abraxane on imetamise ajal vastunäidustatud. Ravi ajaks tuleb rinnaga toitmine katkestada.

Fertiilsus

Abraxane põhjustas isastel rottidel viljatust (vt lõik 5.3). Loomkatsete põhjal on võimalik meeste ja naiste fertiilsuse kahjustumine. Meespatsiendid peavad küsima nõu sperma konserveerimise kohta enne ravi, sest ravi Abraxane'iga võib põhjustada püsivat viljatust.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Abraxane mõjutab kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Abraxane võib põhjustada kõrvaltoimeid, nagu väsimust (väga sage) ja pearinglust (sage), mis võivad mõjutada teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Patsientidele tuleks soovitada mitte autot juhtida ega masinatega töötada, kui nad tunnevad väsimust või pearinglust.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamad Abraxane'i kasutamisega seostatavad kliiniliselt olulised kõrvaltoimed on olnud neutropeenia, perifeerne neuropaatia, artralgia/müalgia ja seedetrakti häired.

Abraxane'i manustamisega seotud kõrvaltoimete esinemissagedused on esitatud tabelis 6 (Abraxane monoravina) ja tabelis 7 (Abraxane'i ja gemtsitabiini kombinatsioonravi) ning tabelis 9 (Abraxane'i ja karboplatiini kombinatsioonravi).

Esinemissagedusi määratletakse järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Rinnavähk (Abraxane'i manustamine monoravina)

Kõrvaltoimete tabel

Tabelis 6 on loetletud Abraxane'i manustamisega seotud kõrvaltoimed patsientidel, kellele on manustatud Abraxane'i monoravina mis tahes annustes mis tahes näidustuste puhul (N = 789).

Tabel 6: Kõrvaltoimed, millest teatati kliinilistes uuringutes Abraxane'i monoravi korral mistahes annuses

Infektsioonid ja infestatsioonid	<i>Sage:</i> infektsioon, kuseteede infektsioon, follikuliit, ülemiste hingamisteede infektsioon, kandidoos, sinusiit <i>Aeg-ajalt:</i> suuõõne kandidoos, nasofarüngiit, tselluliit, lihtherpes, viirusinfektsioon, kopsupõletik, kateetrist tingitud infektsioon, seeninfektsioon, vöötohatis, süstekoha infektsioon, sepsis ² , neutropeeniline sepsis ²
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	<i>Aeg-ajalt:</i> metastaatiline valu, tumori nekroos
Vere ja lümfisüsteemi häired	<i>Väga sage:</i> neutropeenia, aneemia, leukopeenia, trombotsütopeenia, lümfopeenia, luuüdi supressioon <i>Sage:</i> febrilne neutropeenia <i>Harv:</i> pantsütopeenia
Immuunsüsteemi häired	<i>Aeg-ajalt¹:</i> ülitundlikkus <i>Harv:</i> raske ülitundlikkus
Ainevahetus- ja toitumishäired	<i>Väga sage:</i> anoreksia <i>Sage:</i> dehüdratsioon, söögiisu vähenemine, hüpokaleemia <i>Aeg-ajalt:</i> hüpopofateemia, vedelikupeetus, hüpoalbumineemia, polüdipsia, hüperglükeemia, hüpokaltseemia, hüpoglükeemia, hüponatreemia
Psühhiaatrilised häired	<i>Sage:</i> unetus, depressioon, ärevus <i>Aeg-ajalt:</i> rahutus
Närvisüsteemi häired	<i>Väga sage:</i> perifeerne neuropaatia, neuropaatia, hüpesteesia, paresteesia <i>Sage:</i> perifeerne sensoorne neuropaatia, peavalu, düsgeusia, pearinglus, perifeerne motoorne neuropaatia, ataksia, sensoorsed häired, unisus <i>Aeg-ajalt:</i> polüneuropaatia, arefleksia, düskineesia, hüporefleksia, neuralgia, tundlikkuse kadu, süngoop, asendist tulenev pearinglus, neuropaatiline valu, treemor
Silma kahjustused	<i>Sage:</i> suurenenud pisaravool, hägune nägemine, silmakuivus, kuiv keratokonjunktiviit, madaroor <i>Aeg-ajalt:</i> silmärritus, silmavalu, ebanormaalne nägemine, nägemisteravuse langus, konjunktiviit, nägemishäired, silma kihelus, keratiit <i>Harv:</i> tsüstjas kollatähni turse ²

Kõrva ja labürindi kahjustused	<i>Sage</i> : vertiigo <i>Aeg-ajalt</i> : kõrvavalu, tinnitus
Südame häired	<i>Sage</i> : tahhükardia, arütmia, supraventrikulaarne tahhükardia <i>Harv</i> : bradükardia, südame seiskumine, vasaku vatsakese talitlushäire, südame paispuudulikkus, atrioventrikulaarne blokaad ²
Vaskulaarsed häired	<i>Sage</i> : õhetus, kuumahood, hüpertensioon, lümfödeem <i>Aeg-ajalt</i> : hüpotensioon, perifeerne külmatunne, ortostaatiline hüpotensioon <i>Harv</i> : tromboos
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	<i>Sage</i> : interstitsiaalne pneumoniit ³ , düspnoe, ninaverejooks, neelu- ja kurguvalu, köha, riniit, rinorröa <i>Aeg-ajalt</i> : produktiivne köha, pingutusest tingitud düspnoe, ninakõrvalkoobaste turse, vähenenud hingamiskahin, pleuraalne efusioon, allergiline riniit, hääle kähin, ninakinnisus, ninakuivus, hingeldamine, kopsuemboolia, kopsuarteri trombemboolia
Seedetrakti häired	<i>Väga sage</i> : iiveldus, kõhulahtisus, oksendamine, kõhukinnisus, stomatiit <i>Sage</i> : kõhuvalu, kõhu paisumine, valu ülakõhus, düspepsia, gastroösofageaalne refluks, oraalne hüpesteesia <i>Aeg-ajalt</i> : düsfaagia, kõhupuhitus, glossodüünia, suukuivus, igemevalu, poolvedel väljaheide, ösofagiit, valu alakõhus, suuhaavandid, suuvalu, rektaalne verejooks
Maksa ja sapiteede häired	<i>Aeg-ajalt</i> : hepatomegalia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	<i>Väga sage</i> : alopeetsia, lööve <i>Sage</i> : küünte häired, kihelus, nahakuivus, erüteem, küünte pigmentatsioon/värvuse muutumine, naha hüperpigmentatsioon, onühholüüs, küünte muutused <i>Aeg-ajalt</i> : küünepadja hellus, urtikaaria, nahavalu, valgustundlikkusreaktsioon, pigmentatsioonihäire, kihelev lööve, nahahaigus, hüperhidroos, onühhomadees, erüteemne lööve, üldine lööve, dermatiit, öine higistamine, makulopapulaarne lööve, vitiliigo, hüpotrihhoos, ebamugavustunne küüntes, üldine kihelus, makulaarne lööve, papulaarne lööve, nahakahjustused, näoturse <i>Väga harv</i> : Stevensi-Johnsoni sündroom ² , epidermise toksiline nekrolüüs ²
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	<i>Väga sage</i> : artralgia, müalgia. <i>Sage</i> : valu jäsemetes, luuvalu, seljavalu, lihaskrambid, jäsemevalu <i>Aeg-ajalt</i> : valu rinnalihastes, lihaskrambid, kaelavalu, valu kubemes, lihasspasmid, lihas-skeleti valu, küljevalu, ebamugavustunne jäsemes, lihaskrambid
Neerude ja kuseteede häired	<i>Aeg-ajalt</i> : düsuuria, pollakisuuria, hematuuria, noktuuria, poliüüria, uriinipidamatus
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	<i>Aeg-ajalt</i> : rinnavalu

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	<p><i>Väga sage:</i> väsimus, asteenia, püreeksia.</p> <p><i>Sage:</i> perifeerne ödeem, limaskestade põletik, valu, külmavärinad, ödeem, nõrkus, jõudluse vähenemine, valu rinnus, gripitaoline haigus, halb enesetunne, letargia, hüperpüreeksia</p> <p><i>Aeg-ajalt:</i> ebamugavustunne rinnus, ebanormaalne kõnnak, turse, süstekoha reaktsioon</p> <p><i>Harv:</i> ekstravasatsioon</p>
Uuringud	<p><i>Sage:</i> kaalulangus, alaniinaminotransferaasi aktiivsuse tõus, aspartaataminotransferaasi aktiivsuse tõus, hematokriti langus, vere punaliblede arvu langus, kehatemperatuuri tõus, gammaglutamüültransferaasi aktiivsuse tõus, vere leelisfosfataasi aktiivsuse tõus</p> <p><i>Aeg-ajalt:</i> kõrgeenenud vererõhk, kehakaalu tõus, vere laktaatdehüdrogenaasi taseme tõus, vere kreatiniinitaseme tõus, vere glükoositaseme tõus, vere fosforitaseme tõus, vere kaaliumitaseme langus, bilirubiinitaseme tõus</p>
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	<p><i>Aeg-ajalt:</i> kontusioon</p> <p><i>Harv:</i> kiiritusenähtude taasteke, kiiritusest tingitud pneumoniit</p>

MedDRA = ravimijärelevalve meditsiinisõnastik

SMQ = standardiseeritud MedDRA päring; SMQ on mitme MedDRA eelistatava termini rühm meditsiinilise mõiste väljendamiseks.

¹ Ülitundlikkusreaktsioonide sagedus on arvatud võttes aluseks ühe kindlalt seostatava juhtumi 789 patsiendi hulgas.

² Teatatud Abraxane'i turustamisjärgse järelevalve käigus.

³ Pneumoniidi esinemissagedus on arvatud ühendandmete põhjal 1310 patsiendi kohta, kellele manustati kliinilistes uuringutes Abraxane'i monoravi rinnavähi ja muude näidustuste korral, kasutades interstitsiaalse kopsuhaiguse MedDRA SQM määratlust. Vt lõik 4.4.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Järgmised on kõige sagedamad kliiniliselt olulised kõrvaltoimed 229 metastaatilise rinnavähiga patsiendil, kellele manustati olulise tähtsusega III faasi kliinilises uuringus 260 mg/m² Abraxane'i iga kolme nädala järel.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Kõige märkimisväärsem oluline hematoloogiline toksilisus (mida täheldati 79% patsientidest) oli neutropeenia, mis oli kiirelt mööduv ja annusest sõltuv; leukopeeniast teatati 71% patsientidest. 4. astme neutropeenia (< 500 rakku/mm³) tekkis 9% Abraxane'iga ravitud patsientidest. Febriilne neutropeenia tekkis neljal Abraxane'iga ravitud patsiendil. Aneemiat (Hb < 10 g/dl) täheldati 46% Abraxane'iga ravitud patsientidest ning kolmel juhul oli see raskekujuline (Hb < 8 g/dl). Lümfopeeniat täheldati 45% patsientidest.

Närvisüsteemi häired

Neurotoksilisuse sagedus ja raskus oli Abraxane'iga ravitud patsientidel üldiselt annusest sõltuv. Perifeerset neuropaatiat (enamasti 1. või 2. astme sensoorne neuropaatia) täheldati 68% Abraxane'iga ravitud patsientidest, sellest 10% oli 3. raskusastmega ja 4. astme juhte ei olnud.

Seedetrakti häired

Iiveldus tekkis 29% patsientidest ja kõhulahtisus 25% patsientidest.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Alopeetsiat täheldati > 80% Abraxane'iga ravitud patsientidest. Enamik alopeetsiajuhte tekkis vähem kui ühe kuu jooksul ravi alustamisest Abraxane'iga. Enamikul patsientidest, kellel tekib alopeetsia, tekib eeldatavalt märgatav juuste väljalangemine ≥ 50%.

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Artralgia tekkis 32% Abraxane'iga ravitud patsientidest ja 6% juhtudest oli see raskekujuline. Müalgia tekkis 24% Abraxane'iga ravitud patsientidest ja 7% juhtudest oli see raskekujuline. Sümptomid olid

harilikult mööduvad, tekkides tavaliselt kolme päeva jooksul pärast Abraxane'i manustamist ja möödudes ühe nädala jooksul.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Asteeniast/väsimusest teatati 40% patsientidest.

Pankrease adenokartsinoom (Abraxane'i manustamine kombinatsioonis gemtsitabiiniga)

Kõrvaltoimete tabel

Kõrvaltoimeid hinnati 421 patsiendil, kes said kombinatsioonravi Abraxane'i ja gemtsitabiiniga, ning 402 patsiendil, kes said monoravi gemtsitabiiniga, pankrease adenokartsinoomi esmavaliku süsteemse ravi III faasi randomiseeritud, kontrollrühmaga avatud uuringus. Tabelis 7 on loetletud Abraxane'i ja gemtsitabiini kombinatsioonravi saavatel pankrease adenokartsinoomiga patsientidel hinnatud kõrvaltoimed.

Tabel 7: Kõrvaltoimed, millest teatati Abraxane'i ja gemtsitabiini kombinatsioonravi korral (N = 421)

Infektsioonid ja infestatsioonid	<i>Sage:</i> sepsis, kopsupõletik, suuõõne kandidoos
Vere ja lümfisüsteemi häired	<i>Väga sage:</i> neutropeenia, aneemia, trombotsütopeenia <i>Sage:</i> pantsütopeenia <i>Aeg-ajalt:</i> trombootiline trombotsütopeeniline purpur
Ainevahetus- ja toitumishäired	<i>Väga sage:</i> dehüdratsioon, söögiisu vähenemine, hüpokaleemia
Psühhiaatrilised häired	<i>Väga sage:</i> unetus, depressioon <i>Sage:</i> ärevus
Närvisüsteemi häired	<i>Väga sage:</i> perifeerne neuropaatia ¹ , düsgeusia, peavalu, pearinglus <i>Aeg-ajalt:</i> näonärvihälvatus
Silma kahjustused	<i>Sage:</i> suurenenud pisaravool <i>Aeg-ajalt:</i> tsüstjas maakula ödeem
Südame häired	<i>Sage:</i> südame paispuudulikkus, tahhükardia
Vaskulaarsed häired	<i>Sage:</i> hüpotensioon, hüpertensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	<i>Väga sage:</i> düspnoe, ninaverejooks, köha <i>Sage:</i> pneumoniit ² , ninakinnisus <i>Aeg-ajalt:</i> kõrikuivus, ninakuivus
Seedetrakti häired	<i>Väga sage:</i> iiveldus, kõhulahtisus, oksendamine, kõhukinnisus, kõhuvalu, valu ülakõhus <i>Sage:</i> stomatiit, soole obstruktsioon, koliit, suukuivus
Maksa ja sapiteede häired	<i>Sage:</i> kolangiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	<i>Väga sage:</i> alopeetsia, lööve <i>Sage:</i> kihelus, nahakuivus, küünte häired, õhetus

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	<i>Väga sage:</i> jäsevalu, artralgia, müalgia <i>Sage:</i> lihasnõrkus, luuvalu
Neerude ja kuseteede häired	<i>Sage:</i> äge neerupuudulikkus <i>Aeg-ajalt:</i> hemolüütilis-ureemiline sündroom
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	<i>Väga sage:</i> väsimus, perifeerne ödeem, pürektsia, asteenia, külmavärinad <i>Sage:</i> infusioonikoha reaktsioon
Uuringud	<i>Väga sage:</i> kaalulangus,alaniinaminotransferaasi aktiivsuse tõus <i>Sage:</i> aspartaaminotransferaasi aktiivsuse tõus, vere bilirubiinitaseme tõus, vere kreatiniinitaseme tõus

MedDRA = ravimijärelevalve meditsiinisõnastik; SMQ = standardiseeritud MedDRA päring; SMQ on mitme MedDRA eelistatava termini rühm meditsiinilise mõiste väljendamiseks.

¹ Perifeerset neuropaatiat hinnati standardiseeritud MedDRA päringu (laiem määratlus) põhjal.

² Pneumoniiti hinnati interstitsiaalse kopsuhaiguse SMQ (laiem määratlus) põhjal.

Selles III faasi randomiseeritud, kontrollrühmaga avatud uuringus esines 30 päeva jooksul pärast uuringuravimi viimast annust surmaga lõppenud kõrvaltoimeid 4% Abraxane'i ja gemtsitabiini kombinatsioonravi kasutanud patsientidest ja 4% gemtsitabiini monoravi saanud patsientidest.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Järgmised on kõige sagedamad ja tähtsamad kõrvaltoimed metastaatilise pankrease adenokartsinoomiga 421 patsiendil, kes said raviks 125 mg/m² Abraxane'i kombinatsioonis gemtsitabiiniga annuses 1000 mg/m², mida manustati III faasi kliinilises uuringus iga 28-päevase tsükli 1, 8. ja 15. päeval.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Tabelis 8 on esitatud laboratoorsetes analüüsides esinenud hematoloogiliste kõrvalekallete esinemissagedus ja raskusaste Abraxane'i ja gemtsitabiini kombinatsiooniga või gemtsitabiiniga ravitud patsientidel.

Tabel 8: Hematoloogilised kõrvalekalded laboratoorsetes analüüsides pankrease adenokartsinoomi uuringus

	Abraxane (125 mg/m ²)/ gemtsitabiin		Gemtsitabiin	
	1.–4. aste (%)	3.–4. aste (%)	1.–4. aste (%)	3.–4. aste (%)
Aneemia ^{a,b}	97	13	96	12
Neutropeenia ^{a,b}	73	38	58	27
Trombotsütopeenia ^{b,c}	74	13	70	9

^a Abraxane'i/gemtsitabiiniga ravitud rühmas hinnati 405 patsienti

^b Gemtsitabiiniga ravitud rühmas hinnati 388 patsienti

^c Abraxane'i/gemtsitabiiniga ravitud rühmas hinnati 404 patsienti

Perifeerne neuropaatia

Abraxane'i ja gemtsitabiini kombinatsioonravi saavatel patsientidel oli mediaanne aeg 3. astme perifeerse neuropaatia esmakordse tekkimiseni 140 päeva. Mediaanne aeg taastumiseni vähemalt 1. astmeni oli 21 päeva ja mediaanne aeg taastumiseni perifeerse neuropaatia 3. astmelt astmeni 0 või 1. oli 29 päeva. Perifeerse neuropaatia tõttu ravi katkestanud patsientidest oli 44% (31 patsienti 70-st) võimalik jätkata ravi Abraxane'i vähendatud annusega. Mitte ühelgi Abraxane'i ja gemtsitabiini kombinatsioonravi saanud patsiendil ei tekkinud 4. astme perifeerset neuropaatiat.

Sepsis

Sepsisest koos neutropeeniaga või ilma teatati 5% patsientidest, kes said kombinatsioonravi Abraxane'i ja gemtsitabiiniga pankrease adenokartsinoomi uuringus. Oluliste soodustavate teguritena määratleti pankreasevähi kui põhihaiguse tüsistused, eelkõige sapiteede obstruktsioon või sapiteede

stendi olemasolu. Kui patsiendil tekib palavik (olenemata neutrofiilide arvust), tuleb alustada ravi laia spektriga antibiootikumidega. Febriilse neutropeenia korral tuleb lükata Abraxane'i ja gemtsitabiini manustamine edasi kuni palaviku kadumiseni ja neutrofiilide absoluutarvu taastumiseni ≥ 1500 rakku/mm³, mil tuleb ravi jätkata vähendatud annuse tasemega (vt lõik 4.2).

Pneumoniit

Pneumoniidist teatati sagedusega 4% Abraxane'i kasutamisel kombinatsioonis gemtsitabiiniga. Abraxane'i ja gemtsitabiini kombinatsioonravi saanud patsientidel teatatud 17 pneumoniidi juhust lõppesid 2 surmaga. Patsiente tuleb pneumoniidi nähtude ja sümptomite suhtes hoolikalt jälgida. Pärast nakkusliku etioloogia välistamist ja pneumoniidi diagnoosimist tuleb lõpetada ravi Abraxane'i ja gemtsitabiiniga ning alustada kohe asjakohast ravi ja toetavate meetmete rakendamist (vt lõik 4.2).

Mitteväikerakk-kopsuvähk (Abraxane'i manustamine kombinatsioonis karboplatiiniga)

Kõrvaltoimete tabel

Tabelis 9 on loetletud kõrvaltoimed seoses Abraxane'i manustamisega kombinatsioonis karboplatiiniga.

Tabel 9: Kõrvaltoimed, millest teatati Abraxane'i ja karboplatiini kombinatsioonravi korral (N = 514)

Infektsioonid ja infestatsioonid	<i>Sage:</i> kopsupõletik, bronhiit, ülemiste hingamisteede infektsioon, kuseteede infektsioon <i>Aeg-ajalt:</i> sepsis, suuõõne kandidiaas
Vere ja lümfisüsteemi häired ¹	<i>Väga sage:</i> neutropeenia ¹ , trombotsütopeenia ¹ , aneemia ¹ , leukopeenia ¹ <i>Sage:</i> febrilne neutropeenia, lümfopeenia <i>Aeg-ajalt:</i> pantsütopeenia
Immuunsüsteemi häired	<i>Aeg-ajalt:</i> ülitundlikkus ravimi suhtes, ülitundlikkus
Ainevahetus- ja toitumishäired	<i>Väga sage:</i> söögiisu vähenemine <i>Sage:</i> dehüdratsioon
Psühhiaatrilised häired	<i>Sage:</i> unetus
Närvisüsteemi häired	<i>Väga sage:</i> perifeerne neuropaatia ² <i>Sage:</i> düsgeusia, peavalu, pööratud tunne
Silma kahjustused	<i>Sage:</i> hägune nägemine
Vaskulaarsed häired	<i>Sage:</i> hüpotensioon, hüpertensioon <i>Aeg-ajalt:</i> õhetus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	<i>Väga sage:</i> düspnoe <i>Sage:</i> hemoptüüs, ninaverejooks, köha <i>Aeg-ajalt:</i> pneumoniit ³
Seedetrakti häired	<i>Väga sage:</i> kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, kõhukinnisus <i>Sage:</i> stomatiit, düspepsia, kõhuvalu, düsfaagia
Maksa- ja sapiteede häired	<i>Sage:</i> hüperbilirubineemia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	<i>Väga sage:</i> lööve, alopeetsia <i>Sage:</i> sügelus, küünte kahjustus <i>Aeg-ajalt:</i> naha eksfoliatsioon, allergiline dermatiit, nõgestõbi

Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused	<i>Väga sage:</i> artralgia, müalgia <i>Sage:</i> seljavalu, jäsemevalu, lihas-skeleti valu
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	<i>Väga sage:</i> kurnatus, asteenia, perifeerne turse <i>Sage:</i> palavik, valu rinnus <i>Aeg-ajalt:</i> limaskestapõletik, ekstravasatsioon infusioonikohal, põletik infusioonikohal, lööve infusioonikohal
Uuringud	<i>Sage:</i> alaniinaminotransferaasi aktiivsuse tõus, aspartaaminotransferaasi aktiivsuse tõus, alkaalse fosfataasi taseme tõus veres, kehakaalu langus

MedDRA = ravimijärelevalve meditsiinisisõnastik; SMQ = standardiseeritud MedDRA päring

¹ Laboratoorsete hindamiste põhjal: müelosupressiooni maksimaalne aste (ravitud populatsioon)

² Perifeerset neuropaatiat hinnati neuropaatia SMQ (laiem määratlus) põhjal

³ Pneumoniiti hinnati interstitsiaalse kopsuhaiguse SMQ (laiem määratlus) põhjal

Abraxane'i ja karboplatiiniga ravitud mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel oli mediaanne aeg raviga seotud 3. astme perifeerse neuropaatia esmakordse tekkimiseni 121 päeva ja mediaanne aeg raviga seotud 3. astme perifeerse neuropaatia paranemiseni 1. astmeni oli 38 päeva. 4. astme perifeerset neuropaatiat mitte ühelgi Abraxane'i ja karboplatiiniga ravitud patsiendil ei tekkinud.

Aneemiast ja trombotsütopeenias teatati sagedamini Abraxane'i ravirühmas kui Taxoli rühmas (vastavalt 54% versus 28% ja 45% versus 27%).

Patsientide poolt teatatud taksaantoksilisust hinnati vähiravi funktsionaalse hindamise (FACT)-taksaani küsimustiku 4 alamskaala abil. Korduvate mõõtmiste analüüsi kasutades olid tulemused kolme alamskaala puhul neljast (perifeerne neuropaatia, käte/jalgade valu ja kuulmine) Abraxane'i ja karboplatiini rühmas paremad ($p \leq 0,002$). Neljanda alamskaala (turse) puhul ravirühmade vahel erinevusi ei olnud.

Turuletulekujärgsed kogemused

Abraxane'i turuletulekujärgse seire käigus on teatatud kraniaalnärvi ja häälepaelte halvatus juhtudest ning harvad teated rasketest ülitundlikkusreaktsioonidest.

Ravi ajal Abraxane'iga on harva teatatud nägemisteravuse langusest, tingituna tsüstjast kollatähni tursest. Tsüstja kollatähni turse diagnoosimisel tuleb ravi Abraxane'iga katkestada.

Ravi ajal Abraxane'ga on teatatud kasvaja lahustussündroomist.

Abraxane'i jätkuva seire käigus on teatatud palmoplantaarsest erütrodüsesteesiast mõnedel varem kapetsitabiini kasutanud patsientidel. Kuna nendest juhtudest on teatatud vabatahtlikult kliinilise praktika käigus, ei ole võimalik esinemissageduse kohta täpseid arvestusi teha ega kinnitada juhtude põhjuslikku seost.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Paklitakseeli üleannustamise antidooti ei ole teada. Üleannustamise korral tuleb patsienti hoolikalt jälgida. Ravi peab olema suunatud peamiste eeldatavate toksiliste tagajärgede leevendamisele, milleks on luuüdi supressioon, mukosiit ja perifeerne neuropaatia.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvjavastased ained, taimsed alkaloidid ja teised looduslikud ained, taksaanid, ATC-kood: L01CD01

Toimemehhanism

Paklitakseel on mikrotoobulite vastane aine, mis soodustab mikrotoobulite moodustumist tubuliini dimeeridest ja depolümerisatsiooni ära hoides stabiliseerib mikrotoobuleid. Stabiliseerimise tulemusena pärsitakse mikrotoobulitest võrgustiku normaalset dünaamilist reorganiseerumist, mis on vajalik interfaasi toimumiseks ja raku mitootilisteks funktsioonideks. Lisaks sellele indutseerib paklitakseel kogu rakutsükli vältel häireid mikrotoobulite järjestuses või konfiguratsioonis ja mikrotoobulite mitmeid kahjustusi mitoosi ajal.

Abraxane sisaldab inimese seerumi albumiini/paklitakseeli ligikaudu 130 nm suuruseid nanoosakesi, milles paklitakseel sisaldub mittekristalsel, amorfset kujul. Pärast intravenoosset manustamist jagunevad nanoosakesed kiiresti ligikaudu 10 nm suurusteks lahustuvateks albumiiniga seotud paklitakseeli kompleksideks. Teatakse, et albumiin vahendab plasma koostisosade endoteliaalset kaveolaarset transstsütoosi ja *in vitro* uuringud näitasid, et albumiini sisaldumine Abraxane'is soodustab paklitakseeli transportimist endoteliaalsetesse rakkudesse. Hüpooteesi kohaselt vahendab seda soodustatud transendoteliaalset kaveolaarset transporti gp-60 albumiini retseptor ning paklitakseel akumuleerub tuumori piirkonda paremini tänu albumiini siduvale tsüsteiinirikmale erituvale happelisele valgule.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Rinnavähk

Abraxane'i kasutamist metastaatilise rinnavähi ravis toetavad andmed 106 patsiendi kohta, kes osalesid kahes ühe ravirühmaga, avatud uuringus, ja andmed 454 patsiendi ravi kohta randomiseeritud, III faasi võrdlusuuringus. Teave on esitatud allpool.

Ühe ravirühmaga avatud uuringud

Ühes uuringus manustati Abraxane'i 30 minutit kestnud infusioonina annuses 175 mg/m² 43 metastaatilise rinnavähiga patsiendile. Teises uuringus kasutati annust 300 mg/m² 30 minutit kestnud infusioonina 63 metastaatilise rinnavähiga patsiendile. Patsiente raviti ilma eelneva steroidravita ega plaanilise G-CSF toetuseta. Ravitsükli manustati 3-nädalaste intervallidega. Kõik patsientide ravivastuse määrad olid vastavalt 39,5% (95% usaldusvahemik: 24,9% - 54,2%) ja 47,6% (95% usaldusvahemik: 35,3% - 60,0%). Keskmine aeg haiguse progressioonini oli 5,3 kuud (175 mg/m²; 95% usaldusvahemik: 4,6 – 6,2 kuud ja 6,1 kuud (300 mg/m²; 95% usaldusvahemik: 4,2 - 9,8 kuud).

Randomiseeritud võrdlev uuring

See mitmekeskuseline uuring viidi läbi metastaatilise rinnavähiga patsientidega, keda raviti iga 3 nädala järel paklitakseeli monoteeraapiaga, mida manustati lahustipõhise paklitakseeli 175 mg/m² 3 tundi kestnud infusioonina, millele eelnes ülitundlikkust ärahoidva ravimi manustamine (N = 225), või Abraxane'i 260 mg/m² 30 minutit kestnud infusioonina ilma eelravimita (N = 229).

64% patsientidest oli uuringuga liitumisel halvenenud jõudlus (ECOG staatus 1 või 2); 79% oli siseelundite metastaasid ning 76% oli >3 metastaasi. 14% patsientidest ei olnud varem keemiaravi saanud; 27% olid saanud keemiaravi ainult adjuvantravina, 40% metastaatilise haiguse raviks ja 19% nii metastaatilise haiguse kui ka adjuvantraviks. Viiekümne üheksale protsendile manustati uuringuravimit teise rea ravina või edasise ravina. Seitsekümmend seitse protsenti patsientidest oli varem saanud ravi antratsükliinidega.

Üldise ravivastuse määrad ja haiguse progresseerumise aeg ning progressioonivaba elulemus ja esmast ravi saanud patsientide elulemus on ära toodud allpool.

Tabel 10: Üldine ravivastuse määr, mediaanne aeg haiguse progresseerumiseni ja progressioonivaba elulemus, vastavalt uurija hinnangule

Efektiivsuse muutuja	Abraxane (260 mg/m ²)	Lahustipõhine paklitakseel (175 mg/m ²)	p-väärtus
<i>Ravivastuse määr [95% usaldusvahemik] (%)</i>			
>esimese rea ravi	26,5 [18,98; 34,05] (n = 132)	13,2 [7,54; 18,93] (n = 136)	0,006 ^a
<i>* Mediaanne aeg haiguse progresseerumiseni [95% usaldusvahemik] (nädalates)</i>			
> esimese rea ravi	20,9 [15,7; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 19,3] (n = 135)	0,011 ^b
<i>* Mediaanne progressioonivaba elulemus [95% usaldusvahemik] (nädalates)</i>			
> esimese rea ravi	20,6 [15,6; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 18,3] (n = 135)	0,010 ^b
<i>* Mediaanne [95% usaldusvahemik] (nädalates)</i>			
> esimese rea ravi	56,4 [45,1; 76,9] (n = 131)	46,7 [39,0; 55,3] (n = 136)	0,020 ^b

^aAndmed põhinevad kliinilise uuringu aruandel: CA012-0 dateeritud lõplik lisa (23. märts 2005)

^a Hii-ruut test (*chi-squared test*)

^b Logaritmiline astaktest (*Log-rank test*)

Ohutust hinnati kaheksa kahekümne üheksal patsiendil, keda raviti Abraxane'iga randomiseeritud, kontrollitud kliinilises ravimiuuringus. Neurotoksilisust paklitakseeli suhtes hinnati paranemise alusel ühe taseme võrra patsientidel, kes kogesid 3. astme perifeerset neuropaatiat mis tahes ajal ravi jooksul. Perifeerse neuropaatia loomulikku kulgu baastasemeni, mis on tingitud Abraxane'i kumulatiivsest toksilisusest pärast >6 ravikuuri, ei hinnatud ning see on teadmata.

Pankrease adenokartsinoom

Abraxane'i/gemtsitabiini võrdlemiseks gemtsitabiini monoraviga metastaatilise pankrease adenokartsinoomi esmavaliku ravina viidi läbi mitmekeskuseline rahvusvaheline randomiseeritud avatud uuring 861 patsiendiga. Abraxane'i manustati patsientidele (N = 431) intravenoosse infusioonina 30...40 minuti jooksul annuses 125 mg/m², millele järgnes gemtsitabiini intravenoosne infusioon 30...40 minuti jooksul annuses 1000 mg/m² ja mida manustati iga 28-päevase tsükli 1., 8. ja 15. päeval. Võrdlusravi rühma patsiendid (N = 430) said monoravi gemtsitabiiniga soovitatava annuse ja raviskeemi kohaselt. Ravi manustati kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. 431 pankrease adenokartsinoomiga patsiendist, kes randomiseeriti Abraxane'i ja gemtsitabiini kombinatsioonravi rühma, olid enamik (93%) valgenahalised, 4% mustanahalised ja 2% asiaadid. 16% oli sooritusvõime Karnofsky järgi (*Karnofsky Performance Status*, KPS) 100; 42% oli KPS 90; 35% oli KPS 80; 7% oli KPS 70 ja < 1% patsientidest oli KPS vähem kui 70. Südameveresoontehaiguste kõrge riskiga, anamneesis perifeersete arterite haigusega ja/või sidekoe häiretega ja/või interstitsiaalse kopsuhaigusega patsiendid jäeti uuringust välja.

Patsientide ravi mediaanne kestus oli Abraxane'i/gemtsitabiini rühmas 3,9 kuud ja gemtsitabiini rühmas 2,8 kuud. 32% Abraxane'i/gemtsitabiini rühma patsientidest said ravi 6 kuud või kauem, võrreldes 15% gemtsitabiini rühma patsientidest. Ravitud populatsioonis oli gemtsitabiini annuse mediaanne suhteline intensiivsus Abraxane'i/gemtsitabiini rühmas 75% ja gemtsitabiini rühmas 85%. Abraxane'i annuse mediaanne suhteline intensiivsus oli 81%. Abraxane'i/gemtsitabiini rühmas manustati suurem mediaanne kumulatiivne gemtsitabiini annus (11 400 mg/m²) kui gemtsitabiini rühmas (9000 mg/m²).

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli üldine elulemus (OS). Põhilised teised tulemusnäitajad olid progressioonivaba elulemus (PFS) ja üldine ravivastuse määr (ORR); mõlemat hinnati sõltumatu keskse pimemeetodil radioloogilise läbivaatusega, kasutades RECIST (soliidtuumorite ravivastuse hindamiskriteeriumid) juhiseid (versioon 1.0).

Tabel 11: Efektiivsuse tulemused randomiseeritud uuringus pankrease adenokartsinoomi patsientidega (ravikavatsuslik populatsioon)

	Abraxane (125 mg/m²)/gemtsitabiin (N = 431)	Gemtsitabiin (N = 430)
Üldine elulemus		
Surmajuhtumite arv (%)	333 (77)	359 (83)
Mediaanne üldine elulemus, kuud (95% usaldusvahemik)	8,5 (7,89; 9,53)	6,7 (6,01; 7,23)
HR _{A+G/G} (95% usaldusvahemik) ^a	0,72 (0,617; 0,835)	
P-väärtus ^b	< 0,0001	
Elulemuse % (95% usaldusvahemik)		
1 aasta	35% (29,7; 39,5)	22% (18,1; 26,7)
2 aastat	9% (6,2; 13,1)	4% (2,3; 7,2)
75. protsentiili üldine elulemus (kuud)	14,8	11,4
Progressioonivaba elulemus		
Surm või progresseerumine, n (%)	277 (64)	265 (62)
Mediaanne progressioonivaba elulemus, kuud (95% usaldusvahemik)	5,5 (4,47; 5,95)	3,7 (3,61; 4,04)
HR _{A+G/G} (95% usaldusvahemik) ^a	0,69 (0,581, 0,821)	
P-väärtus ^b	< 0,0001	
Üldine ravivastuse määr		
Kinnitust leidnud täielik või osaline üldine ravivastus, n (%)	99 (23)	31 (7)
95% usaldusvahemik	19,1; 27,2	5,0; 10,1
p _{A+G/pG} (95% usaldusvahemik)	3,19 (2,178; 4,662)	
P-väärtus (hii-ruut test)	< 0,0001	

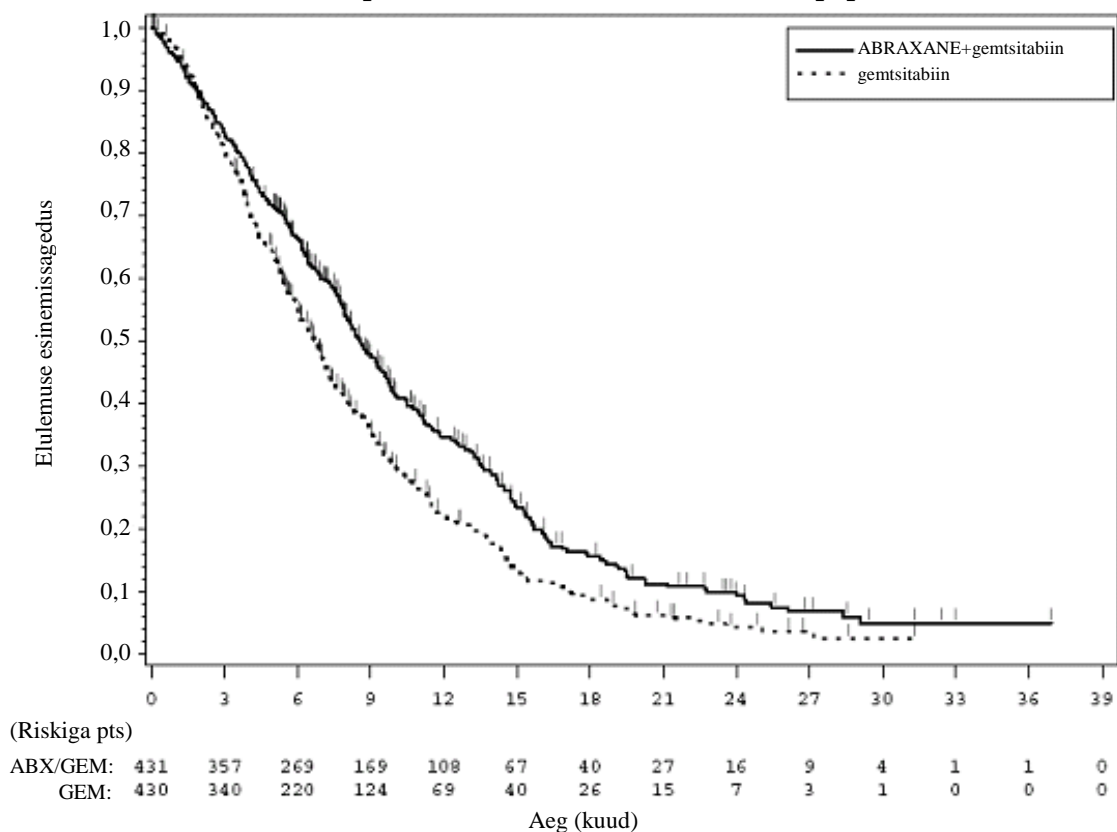
HR_{A+G/G} = Abraxane'i+gemtsitabiini/gemtsitabiini riskisuhe, p_{A+G/pG} = Abraxane'i+gemtsitabiini/gemtsitabiini ravivastuse esinemissagedus

^a stratifitseeritud Coxi proportsionaalsete riskide mudel

^b stratifitseeritud logaritmiline astaktest, stratifitseeritud geograafiliste piirkondade järgi (Põhja- Ameerika võrreldes teistega), KPS (70–80 versus 90–100) ja maksa metastaaside olemasolu (jah või ei).

Üldine elulemus paranes Abraxane'i/gemtsitabiini rühma patsientidel statistiliselt olulisel määral, võrreldes gemtsitabiini monoraviga; mediaanne üldine elulemus pikenes 1,8 kuu võrra, üldine suremusrisk vähenes 28%, 1 aasta elulemus paranes 59% ja 2 aasta elulemusmäär 125%.

Joonis 1: Üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver (ravikavatsuslik populatsioon)



Ravi mõju osas üldisele elulemusele olid Abraxane'i/gemtasiini rühma tulemused paremad enamikus eelnevalt kindlaksmääratud alarühmades (sealhulgas sugu, KPS, geograafiline piirkond, pankreasevähi esmane paiknemine, staadium diagnoosimisel, maksametastaaside olemasolu, peritoneaalse kartsinomatoosi olemasolu, eelnev Whipple'i protseduur, sapiteede stendi olemasolu ravi algul, kopsu- ja metastaaside olemasolu ja metastaasikohtade arv). Patsientidel vanuses ≥ 75 aastat oli Abraxane'i/gemtasiini ja gemtasiini rühmas elulemuse riskisuhe (HR) 1,08 (95% usaldusvahemik 0,653; 1,797). Normaalse ravieelse CA 19-9 tasemega patsientidel oli elulemuse riskisuhe 1,07 (95% usaldusvahemik 0,692; 1,661).

Abraxane'i/gemtasiini rühma patsientide progressioonivaba elulemus paranes statistiliselt oluliselt, võrreldes gemtasiini monoraviga: mediaanne progressioonivaba elulemus pikenes 1,8 kuud.

Mitteväikerakk-kopsuvähk

Mitmekeskuseline, randomiseeritud, avatud uuring hõlmas 1052 patsienti IIIb/IV staadiumi mitteväikerakk-kopsuvähiga, kes ei olnud saanud keemiaravi. Uuringus võrreldi Abraxane'i kombinatsioonis karboplatiiniga ja lahustipõhist paklitakseeli kombinatsioonis karboplatiiniga esmavaliku ravina kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel. Rohkem kui 99% patsientidest oli jõudlus 0 või 1 ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) määratluse alusel. Uuringusse ei kaasatud patsiente, kellel oli olemasolev ≥ 2 astme neuropaatia või ükskõik millist tähtsamat elundisüsteemi hõlmavaid tõsiseid meditsiinilisi riskitegureid. Abraxane'i manustati patsientidele (N = 521) iga 21-päevase tsükli 1., 8. ja 15. päeval annuses 100 mg/m² intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul, kasutamata eelravi steroididega ja profülaktikat granuloütide kolooniaid stimuleeriva faktoriga. Karboplatiini manustamist alustati kohe pärast Abraxane'i manustamise lõpetamist ning seda manustati annuses AUC = 6 mg•min/ml intravenoosselt ainult iga 21-päevase tsükli 1. päeval. Lahustipõhist paklitakseeli manustati patsientidele (N = 531) annuses 200 mg/m² intravenoosse infusioonina 3 tunni jooksul standardse eelraviga, ning seejärel manustati karboplatiini intravenoosselt annuses AUC = 6 mg•min/ml. Igat ravimit manustati iga 21-päevase tsükli 1. päeval. Mõlemas uuringurühmas manustati ravimit kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Patsientide mediaanne ravitsükli arv mõlemas uuringurühmas oli 6.

Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja oli üldine ravivastuse määr, määratletuna patsientide osakaaluna, kes saavutasid objektiivse tõendatud täieliku ravivastuse või osalise ravivastuse sõltumatu keskse pimendatud radioloogilise läbivaatuse põhjal, kasutades RECIST (versioon 1.0) kriteeriume. Abraxane'i/karboplatiini rühma patsientidel oli üldine ravivastuse määr oluliselt kõrgem, võrreldes kontrollrühma patsientidega: 33% versus 25%, $p = 0,005$ (tabel 12). Üldine ravivastuse määr erines oluliselt Abraxane'i ja karboplatiini kombinatsioonravi rühma patsientide ja kontrollrühma patsientide vahel, kellel oli histoloogiliselt lamerakuline mitteväikerakk-kopsuvähk ($N = 450$, 41% vs 24%, $p < 0,001$), kuid see erinevus ei kajastunud progresseerumisvaba elulemuse ega üldise elulemuse erinevusena. Histoloogiliselt mittelamerakulise kasvajaga patsientidel üldine ravivastuse määr ravirühmade vahel ei erinenud ($N = 602$, 26% vs 25%, $p = 0,808$).

Tabel 12: Ravivastuse üldine esinemissagedus mitteväikerakk-kopsuvähi randomiseeritud uuringus (ravikavatsuslik populatsioon)

Efektiivsuse parameeter	Abraxane (100 mg/m ² nädalas) + karboplatiin (N = 521)	Lahustipõhine paklitakseel (200 mg/m ² iga 3 nädala järel) + karboplatiin (N = 531)
Üldine ravivastuse määr (sõltumatu hinnang)		
Tõendatud täielik või osaline üldine ravivastus, 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-väärtus ^a	0,005	

CI = usaldusvahemik; $HR_{A/T}$ = Abraxane'i/karboplatiini ja lahustipõhise paklitakseeli/karboplatiini riskisuhe; p_A/p_T = Abraxane'i/karboplatiini ja lahustipõhise paklitakseeli/karboplatiini ravivastuse määrade suhe.

^a P-väärtus põhineb hii-ruut testil.

Progresseerumisvaba elulemus (pimemeetodil radioloogilise hinnangu põhjal) ja üldine elulemus kahe ravirühma vahel statistiliselt olulisel määral ei erinenud. Tehti samaväärsuse analüüs progresseerumisvaba elulemuse ja üldise elulemuse kohta, kasutades eelnevalt määratletud 15% samaväärsuse määra. Progresseerumisvaba elulemuse ja üldise elulemuse osas oli samaväärsuse kriteerium täidetud, nendega seotud riskisuhete 95% usaldusvahemiku ülempiir oli vähem kui 1,176 (tabel 13).

Tabel 13: Progresseerumisvaba elulemuse ja üldise elulemuse mittehalvemuse analüüsid mitteväikerakk-kopsuvähi randomiseeritud uuringus (ravikavatsuslik populatsioon)

Efektiivsuse parameeter	Abraxane (100 mg/m ² nädalas) + karboplatiin (N = 521)	Lahustipõhine paklitakseel (200 mg/m ² iga 3 nädala järel) + karboplatiin (N = 531)
Progresseerumisvaba elulemus^a (sõltumatu hinnang)		
Surm või progresseerumine, n (%)	429 (82%)	442 (83%)
Mediaanne progresseerumisvaba elulemus, kuud (95% CI)	6,8 (5,7; 7,7)	6,5 (5,7; 6,9)
$HR_{A/T}$ (95% usaldusvahemik)	0,949 (0,830, 1,086)	
Üldine elulemus		
Surmajuhtumite arv, n (%)	360 (69%)	384 (72%)
Mediaanne üldine elulemus, kuud (95% CI)	12,1 (10,8; 12,9)	11,2 (10,3; 12,6)
$HR_{A/T}$ (95,1% CI)	0,922 (0,797; 1,066)	

CI = usaldusvahemik; $HR_{A/T}$ = Abraxane'i/karboplatiini ja lahustipõhise paklitakseeli/karboplatiini riskisuhe; p_A/p_T = Abraxane'i/karboplatiini ja lahustipõhise paklitakseeli/karboplatiini ravivastuste määrade suhe.

^a Tulenevalt EMA meetodilistest kaalutlustest progresseerumisvaba elulemuse tulemusnäitaja suhtes ei kasutatud tsenseerimisel puuduvaid andmeid ega järgnevalt alustatud uut ravi

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Abraxane'iga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta metastaatilise rinnavähi, pankrease adenokartsinoomi ja mitteväikerakk-kopsuvähi ravis (vt lõik 4.2 informatsioon kasutamisel pediaatrias).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Paklitakseeli farmakokineetikat on uuritud kliinilistes uuringutes Abraxane'i 30-minutilise ja 180-minutilise infusiooni puhul annustega 80 kuni 375 mg/m². Paklitakseeli süsteemne saadavus (kontsentratsioonikõvera alune pindala) suurenes lineaarselt 2653-lt kuni 16 736 ng.h/ml pärast annuste 80 kuni 300 mg/m² manustamist.

Uuringus kaugelarenenud soliidtuumoriga patsientidega võrreldi paklitakseeli farmakokineetilisi omadusi pärast Abraxane'i intravenooset manustamist 260 mg/m² 30 minuti jooksul lahustipõhise paklitakseeli annusega 175 mg/m², mida manustati 3 tunni jooksul. Mittekambriilise farmakokineetilise analüüsi põhjal oli paklitakseeli plasmakliirens Abraxane'iga kiirem (43%) kui pärast lahustipõhise paklitakseeli süstimist ning selle jaotusruumala oli samuti suurem (53%). Lõplikes poolväärtusaegades erinevusi ei olnud.

Korduvmanustamise uuringus 12 patsiendiga, kellele manustati Abraxane'i intravenooselt annuses 260 mg/m², varieerus AUC samal patsiendil 19% (vahemikus 3,21%...37,70%). Paklitakseeli akumulatsiooni mitme ravikuuri tulemusena ei esinenud.

Jaotumine

Pärast Abraxane'i manustamist soliidtuumoritega patsientidele jaotub paklitakseel ühtlaselt vererakkudesse ja -plasmasse ning seondub suurel määral vereplasma valkudega (94%).

Paklitakseeli seondumist valkudega pärast Abraxane'i manustamist hinnati ultrafiltratsiooni teel sama patsiendi võrdlusuuringus. Vaba paklitakseeli fraktsioon oli Abraxane'i kasutamisel oluliselt suurem (6,2%) kui lahustipõhise paklitakseeli kasutamisel (2,3%). Selle tulemuseks oli seondumata paklitakseeli süsteemne saadavus Abraxane'iga oluliselt kõrgem kui lahustipõhise paklitakseeliga, kuigi üldine süsteemne saadavus on võrreldav. See võib tuleneda asjaolust, et paklitakseel ei jäänud kinni kremofoor EL mitsellidesse, nagu see juhtub lahustil põhineva paklitakseeliga. Avaldatud kirjanduse põhjal näitasid *in vitro* inimese seerumvalkudega seondumise uuringud, milles kasutati paklitakseeli kontsentratsioonides 0,1 kuni 50 µg/ml, et tsimetidiin, ranitidiin, deksametasoon ega difenhüdramiin ei mõjutanud paklitakseeli seondumist valkudega.

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal on kogu jaotusruumala ligikaudu 1741 l; suur jaotusruumala viitab paklitakseeli ulatuslikule jaotumisele väljaspool veresooni ja/või kudede seondumisele.

Biotransformatsioon ja eritumine

Avaldatud *in vitro* uuringud inimese maksa mikrosoomide ja koeproovidega näitavad, et paklitakseel metaboliseerub peamiselt 6α-hüdroksüpaklitakseeliks ja kaheks vähemoluliseks metaboliidiks, st 3'-*p*-hüdroksüpaklitakseeliks ja 6α-3'-*p*-dihüdroksüpaklitakseeliks. Nende hüdroksüülitud metaboliitide moodustumist katalüüsivad CYP2C8, CYP3A4 ja vastavalt ka isoensüümid CYP2C8 ja CYP3A4.

Pärast Abraxane'i 30-minulist infusiooni annuses 260 mg/m² metastaatilise rinnavähiga patsientidele, moodustas uriiniga muutumatu eritunud toimeaine kumulatiivne keskmine väärtus 4% manustatud koguanusest; vähem kui 1% eritus metaboliitidena, 6α-hüdroksüpaklitakseeli ja 3'-*p*-hüdroksüpaklitakseelina, mis viitab ulatuslikule mitterenaalsele puhastumisele. Paklitakseel eritub põhiliselt sapiga pärast metabolismi maksas.

Kliinilises annusevahemikus 80 kuni 300 mg/m² on paklitakseeli keskmine plasmakliirens vahemikus 13 kuni 30 l/h/m² ja keskmine lõplik poolväärtusaeg vahemikus 13 kuni 27 tundi.

Maksakahjustus

Maksakahjustuse mõju Abraxane'i populatsiooni farmakokineetikale uuriti kaugelarenenud soliidtuumoritega patsientidel. See analüüs hõlmas normaalse maksatalitlusega ($n = 130$) ning olemasoleva kerge ($n = 8$), mõõduka ($n = 7$) või raske ($n = 5$) maksakahjustusega (Ameerika Ühendriikide Riikliku Vähiinstituudi elundite talitlushäirete töörühma kriteeriumite järgi) patsiente. Tulemused näitavad, et kerge maksakahjustus (üldbilirubiin > 1 kuni $\leq 1,5$ x normvahemiku ülemise piiri) ei avalda kliiniliselt olulist mõju paklitakseeli farmakokineetikale. Mõõduka (üldbilirubiin $> 1,5$ kuni ≤ 3 x normvahemiku ülemise piiri) või raske (üldbilirubiin > 3 kuni ≤ 5 x normvahemiku ülemise piiri) maksakahjustusega patsientidel väheneb paklitakseeli maksimaalne eritumismäär 22% kuni 26% ning suureneb paklitakseeli keskmine AUC ligikaudu 20%, võrreldes normaalse maksatalitlusega patsientidega. Maksakahjustus ei mõjuta paklitakseeli C_{max} keskmist väärtust. Lisaks on paklitakseeli eritumine pöördvärdeline üldbilirubiinitasemega ja värdeline seerumi albumiinitasemega.

Farmakokineetiline/farmakodünaamiline modelleerimine näitas, et Abraxane'i annuste kohandamisel vastavalt süsteemsele saadavusele puudub maksatalitluse (hinnatuna ravieelse albumiini või üldbilirubiini põhjal) ja neutropeeniaga.

Puuduvad farmakokineetilised andmed patsientide kohta, kellel üldbilirubiin on > 5 x normvahemiku ülemise piiri, ja pankrease metastaatilise adenokartsinoomiga patsientide kohta (vt lõik 4.2).

Neerukahjustus

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs hõlmas normaalse neerutalitlusega ($n = 65$) ning olemasoleva kerge ($n = 61$), mõõduka ($n = 23$) või raske ($n = 1$) neerukahjustusega patsiente (Ameerika Ühendriikide Toidu- ja Raviameti 2010. aasta soovituslike kriteeriumite esialgse variandi järgi). Kerge kuni mõõdukas neerukahjustus (kreatiini kliirens ≥ 30 kuni < 90 ml/min) ei avalda kliiniliselt olulist mõju paklitakseeli maksimaalsele eritumismäärale ja süsteemsele saadavusele (AUC ja C_{max}). Raske neerukahjustusega patsientide kohta ei ole piisavalt andmeid ja lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientide kohta andmed puuduvad.

Eakad

Abraxane'i populatsiooni farmakokineetiline analüüs hõlmas patsiente vanuses 24 kuni 85 aastat ning näitab, et vanus ei mõjuta oluliselt paklitakseeli maksimaalset eritumismäära ja süsteemset kontsentratsiooni (AUC ja C_{max}).

Kaugelarenenud soliidtuumoriga 125 patsiendi andmete farmakokineetiline/farmakodünaamiline modelleerimine näitas, et ≥ 65 -aastastel patsientidel võib olla suurem soodumus neutropeenia tekkeks esimese ravitsükli jooksul, kuigi vanus paklitakseeli kontsentratsiooni vereplasmas ei mõjuta.

Teised loomupärased tegurid

Abraxane'i populatsiooni farmakokineetilised analüüsid näitavad, et sugu, rass (aasia või europiidne) ning soliidtuumori tüüp ei mõjuta paklitakseeli süsteemset saadavust (AUC and C_{max}) kliiniliselt olulisel määral. Paklitakseeli AUC oli 50 kg kaaluvatel patsientidel ligikaudu 25% madalam kui 75 kg kaaluvatel patsientidel. Selle leiu kliiniline tähtsus ei ole teada.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Paklitakseeli kartsinogeenset toimet ei ole uuritud. Avaldatud teadete põhjal, milles arvestati farmakodünaamilist toimemehhanismi, on paklitakseel kliinilistes annustes potentsiaalselt kartsinogeenne ja genotoksiline aine. Nii *in vitro* (inimese lümfotsüütide kromosoomihälbed) kui ka *in vivo* (hiire mikrotooma katsed) on paklitakseel osutunud klastogeenseks. Paklitakseel on osutunud genotoksiliseks *in vivo* (mikrotooma katse hiirtel), aga ei tekitanud mutageensust Ames'i katses ega hiina hamstri munasarja/hüpoksantiin-guaaniin-fosforibosüültransferaasi (CHO/HGPRT) geenimutatsiooni katses.

Inimese terapeutilisest annusest väiksemate paklitakseeli annuste manustamine enne paaritumist ja paaritumise ajal oli seotud isas- ja emasrottide madala viljakusega ning fetotoksilisusega rottidel.

Loomkatsed Abraxane'iga näitasid pöördumatut toksilist mõju isasloomade reproduktiivorganitele kliiniliselt olulise süsteemse saadavuse korral.

Paklitakseel ja/või selle metaboliidid eritusid lakteerivate rottide piima. Pärast radiomärgistatud paklitakseeli intravenooset manustamist rottidele 9. ja 10. poegimisjärgsel päeval olid piima radioaktiivsuse kontsentratsioonid kõrgemad kui vereplasmas ja vähenesid paralleelselt kontsentratsioonidega vereplasmas.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Inimalbumiini lahus (sisaldab naatriumi, naatriumkaprülaati ja N-atsetüül-DL- trüptofanaati).

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaalid

3 aastat

Lahustatud suspensiooni stabiilsus viaalis

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2°C...8°C originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Manustamiskõlblikuks muudetud suspensiooni stabiilsus infusioonikotis

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2°C...8°C ja seejärel 4 tunni jooksul temperatuuril 25°C, valguse eest kaitstult.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja infusioonikottide täitmist kohe ära kasutada, välja arvatud, kui manustamiskõlblikuks muutmise ja infusioonikottide täitmise meetod välistab mikroobidega saastumise ohu.

Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

Manustamiskõlblikuks muudetud ravimpreparaadi kogu säilitusaeg viaalis ja infusioonikotis on külmkapis ning valguse eest kaitstult 24 tundi. Sellele võib järgneda hoidmine infusioonikotis 4 tunni jooksul temperatuuril kuni 25°C.

6.4 Säilitamise eritingimused

Avamata viaalid

Hoida viaal karbis. Hoida valguse eest kaitstult. Sügavkülmutamine ega jahutamine ravimi stabiilsust ei mõjuta. See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Lahustatud suspensioon

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

50 ml viaal (1. tüüpi klaas) korgiga (butüülkumm), välissulguriga (alumiinium), sisaldab 100 mg paklitakseeli albumiiniga seotud nanoosakestena.

100 ml viaal (1. tüüpi klaas) korgiga (butüülkumm), välissulguriga (alumiinium), sisaldab 250 mg paklitakseeli albumiiniga seotud nanoosakestena.

Pakis on üks viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Manustamise ettevalmistamine ja ettevaatusabinõud

Paklitakseel on tsütotoksiline vähiravim ja nagu teistegi potentsiaalselt toksiliste ühendite puhul tuleb Abraxane'i käsitlemisel olla ettevaatlik. Soovitatav on kasutada kindaid, kaitseprille ja kaitseriietust. Suspensiooni sattumisel nahale tuleb nahk kohe ja põhjalikult seebi ja veega puhtaks pesta. Aine sattumisel limaskestadele tuleb limaskestad kohe rohke veega loputada. Abraxane'i peab valmistama ja manustama ainult tsütotoksiliste ainete käsitlemise alal küllaldase väljaõppe saanud personal. Rasedad meditsiinitöötajad ei tohi Abraxane'i käsitseda.

Ekstrasatsioonivõimaluse tõttu on ravimi manustamise ajal soovitatav hoolikalt jälgida infusioonikohta võimaliku infiltratsiooni suhtes. Abraxane'i infusiooni piiramine 30 minutiga, nagu ette nähtud, vähendab infusiooniga seotud reaktsioonide tõenäosust.

Preparaadi manustamiskõlblikuks muutmine ja manustamine

Abraxane'i turustatakse steriilse lüofiliseeritud pulbrina, mis tuleb manustamiskõlblikuks muuta. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml suspensiooni 5 mg paklitakseeli albumiiniga seotud nanoosakestena.

100 mg viaal: steriilse süstlaga peab Abraxane'i viaali aeglaselt, 1 minuti jooksul süstima 20 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahust.

250 mg viaal: steriilse süstlaga peab Abraxane'i viaali aeglaselt, 1 minuti jooksul süstima 50 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahust.

Lahus tuleb suunata vastu viaali siseseina. Lahust ei tohi süstida otse pulbrisse, sest see tekitab vahtu.

Pärast vedeliku lisamist peab viaal seisma vähemalt 5 minutit, tagamaks pulbri piisavat niiskumist. Seejärel tuleb viaali õrnalt ja aeglaselt keerata ja/või ümber pöörata vähemalt 2 minutit kuni kogu pulber on täielikult lahustunud. Vahu tekitamist tuleb vältida. Kui tekib vahtu või klompe, laske lahusel vähemalt 15 minutit seista, kuni vaht on alanenud.

Valmis suspensioon peab olema piimjas ja homogeenne ning selles ei tohi olla nähtavat sadet. Valmis suspensioonis võib tekkida mõningat setet. Kui on näha sadet või setet, tuleb viaali õrnalt tagurpidi pöörata, et tagada suspensiooni täielik taastumine enne manustamist.

Kontrollige viaalis sisalduvat suspensiooni osakeste sisaldumise suhtes. Ärge manustage valmistatud suspensiooni, kui viaalis on näha osakesi.

Tuleb arvutada patsiendile õige ja täpse annuse saamiseks (5 mg/ml suspensiooni) vajaminev kogus ja süstida lahustatud Abraxane'i sobiv kogus tühja steriilsesse polüvinüülkloriidist või muust materjalist intravenoossesse kotti.

Määrdeainena silikoonõli sisaldavate meditsiiniseadmete (nt süstalde ja i.v. kottide) kasutamisel Abraxane'i lahustamiseks ja manustamiseks võib moodustada valgukiude. Nende kiudude manustamise vältimiseks manustage Abraxane'i infusioonikomplektiga, milles on 15 µm filter. 15 µm filtri kasutamine eemaldab kiud, kuid ei muuda lahustatud ravimi füüsikalisi ega keemilisi omadusi.

Väiksema kui 15 µm avaga filtrite kasutamine võib põhjustada filtri ummistumist.

Spetsiaalsete di(2-etiülheksüül)ftalaadi (DEHP) vabade lahuseanumate või manustamiskomplektide kasutamine ei ole Abraxane'i infusioonisuspensioonide valmistamiseks ja manustamiseks vajalik.

Pärast manustamist on soovitatav loputada infusioonisüsteemi naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, et tagada kogu annuse manustamine.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 11. jaanuar 2008. a.
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 14. jaanuar 2013. a.

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Ühendkuningriik

Celgene Distribution B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Holland

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamise ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Kartongkarp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Abraxane 5 mg/ml infusioonisuspensiooni pulber
paklitakseel

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks vial sisaldab 100 mg paklitakseeli albumiiniga seotud nanoosakestena.

Pärast lahustamist sisaldab 1 ml suspensiooni 5 mg paklitakseeli albumiiniga seotud nanoosakestena.

3. ABIAINED

Abiained: inimalbumiini lahus (sisaldab naatriumi, naatriumkaprülaati ja N-atsetüül-DL-trüptofanaati).

Sisaldab naatriumi, vt lisateabe saamiseks pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonisuspensiooni pulber

Üks vial

100 mg/20 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenoosne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Seda ei tohi asendada muude paklitakseeli sisaldavate ravimpreparaatidega ega kasutada nende asemel.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Avamata viaalid: hoida viaal karbis, valguse eest kaitstult.

Manustamiskõblilikuks muudetud suspensiooni võib hoida külmkapis temperatuuril 2°C...8°C kuni 24 tundi kas viaalis või infusioonikotis, valguse eest kaitstult. Manustamiskõblilikuks muudetud ravimpreparaadi kogu säilitusaeg viaalis ja infusioonikotis on külmkapis ning valguse eest kaitstult 24 tundi. Sellele võib järgneda hoidmine infusioonikotis 4 tunni jooksul temperatuuril alla 25°C.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/428/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks aktsepteeritud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Viaal

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Abraxane 5 mg/ml infusioonisuspensiooni pulber
paklitakseel

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 100 mg paklitakseeli albumiiniga seotud nanoosakestena.
Pärast lahustamist sisaldab 1 ml suspensiooni 5 mg paklitakseeli.

3. ABIAINED

Abiained: inimalbumiini lahus (sisaldab naatriumi, naatriumkaprülaati ja N-atsetüül-DL-trüptofanaati).

Sisaldab naatriumi, vt lisateabe saamiseks pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonisuspensiooni pulber

Üks viaal

100 mg/20 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenoosne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Avamata viaalid: hoida viaal karbis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/428/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks aktsepteeritud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:

SN:

NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Kartongkarp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Abraxane 5 mg/ml infusioonisuspensiooni pulber
paklitakseel

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks vial sisaldab 250 mg paklitakseeli albumiiniga seotud nanoosakestena.

Pärast lahustamist sisaldab 1 ml suspensiooni 5 mg paklitakseeli albumiiniga seotud nanoosakestena.

3. ABIAINED

Abiained: inimalbumiini lahus (sisaldab naatriumi, naatriumkaprülaati ja N-atsetüül-DL-trüptofanaati).

Sisaldab naatriumi, vt lisateabe saamiseks pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonisuspensiooni pulber

Üks vial

250 mg/50 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenoosne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Seda ei tohi asendada muude paklitakseeli sisaldavate ravimpreparaatidega ega kasutada nende asemel.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Avamata viaalid: hoida viaal karbis, valguse eest kaitstult.

Manustamiskõblilikuks muudetud suspensiooni võib hoida külmkapis temperatuuril 2°C...8°C kuni 24 tundi kas viaalis või infusioonikotis, valguse eest kaitstult. Manustamiskõblilikuks muudetud ravimpreparaadi kogu säilitusaeg viaalis ja infusioonikotis on külmkapis ning valguse eest kaitstult 24 tundi. Sellele võib järgneda hoidmine infusioonikotis 4 tunni jooksul temperatuuril alla 25°C.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/428/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks aktsepteeritud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:

SN:

NN:

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Viaal

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Abraxane 5 mg/ml infusioonisuspensiooni pulber
paklitakseel

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 250 mg paklitakseeli albumiiniga seotud nanoosakestena.
Pärast lahustamist sisaldab 1 ml suspensiooni 5 mg paklitakseeli.

3. ABIAINED

Abiained: inimalbumiini lahus (sisaldab naatriumi, naatriumkaprülaati ja N-atsetüül-DL-trüptofanaati).

Sisaldab naatriumi, vt lisateabe saamiseks pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonisuspensiooni pulber

Üks viaal

250 mg/50 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenoosne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Avamata viaalid: hoida viaal karbis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/428/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks aktsepteeritud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Abraxane 5 mg/ml infusioonisuspensiooni pulber paklitakseel

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Abraxane ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Abraxane'i kasutamist
3. Kuidas Abraxane'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Abraxane'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Abraxane ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Abraxane

Abraxane sisaldab toimeainena paklitakseeli, mis on seotud inimvalgu, albumiiniga väikeste osakestena, mida nimetatakse nanoosakesteks. Paklitakseel kuulub ravimite rühma, mille nimi on taksaanid ning mida kasutatakse vähiravis.

- Paklitakseel on ravimi kasvajat mõjutav osa, mille toimel peatub kasvajarakkude jagunemine – see tähendab nende hävimist.
- Albumiin on ravimi osa, mis aitab paklitakseelil veres lahustuda ja läbida veresoonte seinu kasvajani jõudmiseks. See tähendab, et ei ole vaja kasutada teisi keemilisi aineid, millel võib olla eluohtlikke kõrvaltoimeid. Selliseid kõrvaltoimeid tekib Abraxane'iga oluliselt vähem.

Milleks Abraxane'i kasutatakse

Abraxane'i kasutatakse järgnevalt loetletud vähivormide raviks.

Rinnavähk

- Rinnavähk, kui see on levinud teistesse kehaosadesse (seda nimetatakse siiretega rinnavähiks).
- Abraxane'i kasutatakse siiretega rinnavähi raviks, kui on proovitud vähemalt ühte muud ravimeetodit, kuid see ei ole toimet avaldanud, ja kui teile ei sobi antratsükliinide ravimrühma kuuluvad ravimid.
- Siiretega rinnavähiga inimestel, kellele manustati Abraxane'i pärast mõne muu ravi ebaõnnestumist, oli suurem tõenäosus kasvaja suuruse vähenemiseks ja nad elasid kauem kui inimesed, kes said alternatiivset ravi.

Pankreasevähk

- Abraxane'i kasutatakse siiretega pankreasevähi raviks koos teise ravimi gemtsitabiiniga. Siiretega pankreasevähiga (pankreasevähk, mis on levinud teistesse kehaosadesse) patsiendid, kellele kliinilises uuringus manustati Abraxane'i koos gemtsitabiiniga, elasid kauem patsientidest, kellele manustati ainult gemtsitabiini.

Kopsuvähk

- Abraxane'i kasutatakse koos karboplatiiniks nimetatava ravimiga ka kõige levinumat tüüpi kopsuvähi, mitteväikerakk-kopsuvähi raviks.

- Abraxane'i kasutatakse mitteväikerakk-kopsuvähi raviks juhul, kui kirurgiline või kiiritusravi ei ole haiguse raviks sobivad.

2. Mida on vaja teada enne Abraxane'i kasutamist

Ärge kasutage Abraxane'i:

- kui olete paklitakseeli või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui imetate last;
- kui teie vere valgeliblede arv on madal (neutrofiilide arv ravi algul < 1500 rakku/mm³ – teie arst nõustab teid selles osas).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Abraxane'i kasutamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega:

- kui teie neerud toimivad halvasti;
- kui teil on tõsiseid probleeme maksaga;
- kui teil on probleeme südamega.

Kui teil tekib ravi ajal Abraxane'iga mõni ülalpool loetletud sümptomitest, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega; teie arst võib ravi lõpetada või annust vähendada:

- kui teil tekib ebanormaalseid verevalumeid, verejookse või infektsiooninähte, näiteks kurguvalu või palavik;
- kui te tunnete tuimust, surinat, torkeid, tundlikkust puudutusele või lihasnõrkust;
- kui teil on hingamishäired, näiteks õhupuudus või kuiv köha.

Lapsed ja noorukid

Selle ravimi kasutamist lastel ja noorukitel ei ole uuritud, sest neis vanuserühmades rinnavähki, pankreasevähki ega kopsuvähki ei esine.

Muud ravimid ja Abraxane

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud mis tahes muid ravimeid. See hõlmab ka ilma retseptita ostetud, sealhulgas taimseid ravimeid. Põhjus on selles, et Abraxane võib mõjutada mõne teise ravimi toimet. Ka teavad teised ravimid võivad mõjutada Abraxane'i toimet.

Olge ettevaatlik ja pidage nõu oma arstiga, kui võtate Abraxane'i samal ajal mõne järgmise ravimiga:

- infektsiooniravimid (s.t antibiootikumid, nt erütromütsiin, rifampitsiin jms; küsige oma arstilt, meditsiiniõelt või apteekrilt, kui te ei ole kindel, kas teie kasutatav ravim on antibiootikum), sealhulgas seeninfektsioonide ravimid (nt ketokonasool)
- meeleoluhäireid stabiliseerivad ravimid, mida nimetatakse ka antidepressantideks (nt fluoksetiin)
- krampihoogude (epilepsia) vastased ravimid (nt karbamasepiin, fenütoiin)
- vere lipiidisisaldust alandavad ravimid (nt gemfibrosiil)
- kõrvetiste või maohaavade ravimid (nt tsimetidiin)
- HIV ja AIDSi ravimid (nt ritonaviir, sakvinaaviir, indinaviir, nelfinaviir, efavirens, nevirapiin)
- klopidogreeliks nimetatav ravim, mida kasutatakse trombide ennetamiseks.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Paklitakseel võib põhjustada raskeid sünnidefekte ja sellepärast ei tohi rasedad seda kasutada. Arst suunab teid rasedusuuringule enne ravi alustamist Abraxane'iga.

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal Abraxane'iga ja kuni 1 kuu jooksul pärast ravi kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Ärge imetage last ravi ajal Abraxane'iga, sest ei ole teada, kas toimeaine paklitakseel eritub rinnapiima.

Meespatsientidel on soovitatav kasutada tõhusat eostamisvastast vahendit ja vältida lapse eostamist ravi ajal ja kuni kuue kuu vältel pärast ravi lõppu ning käia nõustamisel sperma konserveerimise osas enne ravi algust, sest ravi Abraxane'iga võib põhjustada pöördumatut viljatust.

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Mõned inimesed võivad pärast Abraxane'i manustamist tunda väsimust või pööratustunnet. Sel juhul ärge juhtige autot ega töötage tööriistade ega masinatega.

Kui teile antakse ravikuuri raames muid ravimeid, pidage autojuhtimise ja masinatega töötamise osas nõu oma arstiga.

Abraxane sisaldab naatriumi

Abraxane'i 1 ml sisaldab umbes 4,2 mg naatriumi. Sellega tuleb arvestada, kui olete kontrollitud naatriumisaldusega dieedil.

3. Kuidas Abraxane'i kasutada

Abraxane'i manustab teile tilgutiga veeni medõde või arst. Teile manustatav annus sõltub teie kehapindalast ja vereproovi tulemustest. Tavaline annus rinnavähi korral on 260 mg/m² kehapindala kohta, mida manustatakse 30 minuti vältel. Tavaline annus kaugelearenenud pankreasevähi korral on 125 mg/m² kehapindala kohta, mida manustatakse 30 minuti vältel. Tavaline annus mitteväikerakk-kopsuvähi korral on 100 mg/m² kehapindala kohta, mida manustatakse 30 minuti vältel.

Kui sageli teile Abraxane'i manustatakse?

Abraxane'i manustatakse siiretega rinnavähi raviks harilikult üks kord iga kolme nädala järel (21-päevase tsükli 1. päeval).

Kaugelearenenud pankreasevähi korral manustatakse Abraxane'i iga 28-päevase ravitsükli 1., 8. ja 15. päeval ning gemsitabiini manustatakse vahetult pärast Abraxane'i.

Mitteväikerakk-kopsuvähi korral manustatakse Abraxane'i üks kord nädalas (s.t 21-päevase tsükli 1., 8. ja 15. päeval) koos karboplatiiniga, mida manustatakse iga kolme nädala järel (s.t ainult iga 21-päevase tsükli 1. päeval) kohe pärast Abraxane'i annuse manustamist.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st:

- juuste väljalangemine (enamikul juhtudest tekkis juuste väljalangemine vähem kui ühe kuu jooksul ravi alustamisest Abraxane'iga; enamikul patsientidest, kellel juuste väljalangemine tekib, on see märgatav (üle 50%));
- lööve;
- teatavat tüüpi vere valgeliblede (neutrofiilid, lümfotsüüdid või leukotsüüdid) arvu ebanormaalne vähenemine veres;
- punaliblede vähesus;
- trombotsüütide arvu vähenemine veres;
- mõju perifeersetele närvidele (valu, tuimus, torkimistunne või tundlikkuse kadu);
- valu liigeses või liigestes;
- lihasvalu;

- iiveldus, kõhulahtisus, kõhukinnisus, suu valulikkus, isutus;
- oksendamine;
- nõrkus ja väsimus, palavik;
- dehüdratsioon, maitsetundlikkuse muutused, kaalulangus;
- madal kaaliumitase veres;
- depressioon, unehäired;
- peavalu;
- külmavärinad;
- hingamisraskus;
- pööritustunne;
- limaskestade ja pehmete kudede tursed;
- maksatalitluse laboratoorsete näitajate tõus;
- jäsemevalu;
- köha;
- kõhuvalu;
- ninaverejooksud.

Sageli esinevad kõrvaltoimed võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st:

- sügelus, naha kuivus, küünte kahjustused;
- infektsioon, palavik koos teatavat tüüpi vere valgeliblede (neutrofiilide) arvu vähenemisega veres, õhetus, soor, raske infektsioon (nakkus) veres, mis võib olla põhjustatud vere valgeliblede vähenemisest;
- kõikide vererakkude arvu vähenemine;
- rindkere- või kurguvalu;
- seedehäire, ebamugavustunne kõhus;
- ninakinnisus;
- seljavalu, luuvalu;
- lihaste koordinatsioonihäired või raskused lugemisega, pisaravoolu suurenemine või vähenemine, ripsmete väljalangemine;
- muutused südame löögisageduses või –rütmis, südamepuudulikkus;
- vererõhu langus või tõus;
- nõelatorke koha punetus või turse;
- ärevus;
- kopsuinfektsioon;
- kuseteede infektsioon;
- soolesulgus, jämesoolepõletik, sapiteedepõletik;
- äge neerupuudulikkus;
- vere bilirubiinitaseme tõus;
- veriköha;
- suukuivus, neelamisraskus;
- lihasnõrkus;
- hägune nägemine.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st:

- kaalutõus, laktaatdehüdrogenaasi taseme suurenemine veres, neerutalitluse langus, vere suhkrusisalduse tõus, vere fosforisisalduse tõus;
- reflekside vähenemine või puudumine, tahtmatud liigutused, valu piki närvi, minestamine, pööritustunne püstitõusmisel, värisemine, näonärvihalvatus;
- ärritunud silmad, valulikud silmad, punased silmad, sügelevad silmad, topeltnägemine, vähenenud nägemine või vilkuvate tuled nägemine; nägemise ähmastumine võrkkesta turse tõttu (tsüstjas kollatähni turse);
- kõrvavalu, helinad kõrvus;
- kõhimine lima eritusega, õhupuudus kõndides või trepist tõustes, vesine või kuiv nina, vähenenud hingamiskahin, vesi kopsus, hääle kadu, kopsutromb, kõrikuivus;

- gaasid, maokrambid, valulikud igemed, rektaalne veritsus;
- valulik urineerimine, sage urineerimine, veri uriinis, võimetus uriini kinni hoida;
- sõrmeküünte valulikkus; ebamugavustunne sõrmeküüntes, sõrmeküünte kadu, nahalööve, naha valulikkus, päikse käes punaseks muutuv nahk, naha värvimuutused, rohke higistamine, öine higistamine, valged laigud nahal, haavandid, näoturse;
- vere fosforisisalduse langus, vedelikupeetus, vere madal albumiinisaldus, suurenenud janu, vere kaltsiumisisalduse langus, vere suhkrusisalduse tõus, vere naatriumisisalduse langus;
- valu ja tursed ninas, nahainfektsioonid, infektsioon kateetri tõttu;
- verevalumid;
- valu tuumori asukohas, tuumori surm;
- vererõhu langus seistes, käte ja jalgade külmetamine;
- raskused käimisel, tursed;
- allergilised reaktsioonid;
- vähenenud maksafunktsioon, maksa suurenemine;
- valu rinnus;
- rahutus;
- väikesed verejooksud nahas trombide tõttu;
- seisund, millega kaasneb vere punaliblede hävimine ja äge neerupuudulikkus.

Harva esinevad kõrvaltoimed võivad tekkida kuni 1 inimesel 1000-st:

- naha reaktsioon mingile muule ainele või kopsupõletik pärast kiiritust;
- verehüüve;
- väga aeglane pulss, infarkt;
- ravimi lekkimine veenist;
- südame erutusjuhtehäire (atrioventrikulaarne blokaad).

Väga harvad kõrvaltoimed võivad tekkida kuni 1 inimesel 10000-st:

- naha ja limaskestade raskekujuline põletik/lööve (Stevensi-Johnsoni sündroom, epidermise toksiline nekroolüüs).

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud **V lisas**, kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Abraxane'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Avamata viaalid: hoida viaal karbis, valguse eest kaitstult.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist tuleb suspensioon kohe ära kasutada. Kui kohe ei kasutata, võib suspensiooni hoida külmkapis (2°C...8°C) kuni 24 tundi viaalis, originaalpakendis ja valguse eest kaitstult.

Intravenoosses tilgutis olevat manustamiskõlblikuks muudetud suspensiooni võib hoida külmkapis (2°C...8°C) valguse eest kaitstult kuni 24 tundi.

Manustamiskõlblikuks muudetud ravimpreparaadi kogu säilitusaeg viaalis ja infusioonikotis on külmkapis ning valguse eest kaitstult 24 tundi. Sellele võib järgneda hoidmine infusioonikotis 4 tunni jooksul temperatuuril kuni 25°C.

Teie arst või apteeker vastutab kasutamata Abraxane õigel viisil hävitamise eest.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Abraxane sisaldab

Toimeaine on paklitakseel.

Iga viaal sisaldab 100 mg või 250 mg paklitakseeli albumiiniga seotud nanoosakestena.

Pärast lahustamist sisaldab 1 ml suspensiooni 5 mg paklitakseeli albumiiniga seotud nanoosakestena.

Abiaine on inimalbumiin (mis sisaldab naatriumit, naatriumkaprülaati ja N-atsetüül-DL-trüptofanaati).

Kuidas Abraxane välja näeb ja pakendi sisu

Abraxane on valge kuni kollane infusioonisuspensiooni pulber. Abraxane'i turustatakse klaasist viaalides, mis sisaldavad 100 mg või 250 mg paklitakseeli albumiiniga seotud nanoosakestena.

Pakendis on üks viaal.

Müügiloa hoidja

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Holland

Tootja

Celgene Distribution B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Holland

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Ühendkuningriik

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja poole.

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>.

Meditsiini- või tervishoiutöötajad

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Kasutamise-, käsitlemise- ja hävitamisjuhend

Valmistamine ja ettevaatusabinõud manustamiseks

Paklitakseel on tsütotoksiline vähiravim ja nagu teistegi potentsiaalselt toksiliste ühendite puhul tuleb Abraxane'i käsitlemisel olla ettevaatlik. Peab kasutama kindaid, prille ja kaitseriietust. Abraxane'i suspensiooni sattumisel nahale tuleb nahk kohe ja põhjalikult seebi ja veega puhtaks pesta. Abraxane'i

sattumisel limaskestadele tuleb limaskestad kohe rohke veega loputada. Abraxane'i peab valmistama ja manustama ainult tsütotoksiliste ainete käsitsemise alal küllaldase väljaõppe saanud personal. Rasedad meditsiinitöötajad ei tohi Abraxane'i käsitseda.

Ekstravasatsiooni võimaluse tõttu on ravimi manustamise ajal soovitatav hoolikalt jälgida infusioonikohta võimaliku infiltratsiooni suhtes. Abraxane'i infusiooni piiramine 30 minutiga, nagu ette nähtud, vähendab infusiooniga seotud reaktsioonide tõenäosust.

Preparaadi manustamiskõlblikuks muutmine ja manustamine

Abraxane'i tuleb manustada kvalifitseeritud onkoloogi järelevalve all tsütotoksiliste ainete manustamisele spetsialiseerunud asutuses.

Abraxane'i turustatakse steriilse lüofiliseeritud pulbrina, mis tuleb manustamiskõlblikuks muuta. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml suspensiooni 5 mg paklitakseeli albumiiniga seotud nanoosakestena. Abraxane'i valmis suspensiooni manustatakse intravenoosselt, kasutades 15 µm filtrit sisaldavat infusioonikomplekti.

100 mg lahustamine:

Steriilse süstlaga tuleb Abraxane'i 100 mg viaali aeglaselt, vähemalt 1 minuti jooksul, süstida 20 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahust.

250 mg lahustamine:

Steriilse süstlaga tuleb Abraxane'i 250 mg viaali aeglaselt, vähemalt 1 minuti jooksul, süstida 50 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahust.

Lahusti tuleb suunata vastu viaali siseseina. Lahust ei tohi süstida otse pulbrisse, sest see tekitab vahtu.

Pärast vedeliku lisamist peab viaal seisma vähemalt 5 minutit, tagamaks pulbri piisavat niiskumist. Seejärel tuleb viaali õrnalt ja aeglaselt keerata ja/või ümber pöörata vähemalt 2 minutit kuni kogu pulber on täielikult lahustunud. Vahu tekitamist tuleb vältida. Kui tekib vahtu või klompe, laske suspensioonil vähemalt 15 minutit seista, kuni vaht on alanenud.

Valmistatud suspensioon peab olema piimjas ja homogeenne ning selles ei tohi olla nähtavat sadet. Valmistatud suspensioonis võib tekkida mõningat setet. Kui on näha sadet või setet, tuleb viaali õrnalt tagurpidi pöörata, et tagada suspensiooni täielik taastumine enne manustamist.

Kontrollige viaalis sisalduvat suspensiooni osakeste sisaldumise suhtes. Äрге manustage valmistatud suspensiooni, kui viaalis on näha osakesi.

Tuleb arvutada patsiendile õige ja täpse annuse saamiseks (5 mg/ml suspensiooni) vajaminev kogus ja süstida lahustatud Abraxane'i sobiv kogus tühja steriilsesse polüvinüülkloriidist või muust materjalist intravenoossesse kotti.

Määrdeainena silikoonõli sisaldavate meditsiiniseadmete (nt süstalde ja i.v. kottide) kasutamisel Abraxane'i lahustamiseks ja manustamiseks võib moodustada valgukiude. Nende kiudude manustamise vältimiseks manustage Abraxane'i infusioonikomplektiga, milles on 15 µm filter. 15 µm filtri kasutamine eemaldab kiud, kuid ei muuda lahustatud ravimi füüsikalisi ega keemilisi omadusi.

Väiksema kui 15 µm avaga filtrite kasutamine võib põhjustada filtri ummistumist.

Spetsiaalsete di(2-etiülheksüül)ftalaadi (DEHP) vabade lahuseanumate või manustamiskomplektide kasutamine ei ole Abraxane'i infusioonisuspensioonide valmistamiseks ja manustamiseks vajalik. Süsteemiseseid filtreid mitte kasutada.

Pärast manustamist on soovitatav loputada infusioonisüsteemi naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, et tagada kogu annuse manustamine.

Mis tahes kasutamata jäänud toode või jäätmematerjal tuleks hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Stabiilsus

Abraxane'i avamata viaalid on stabiilsed kuni pakendil näidatud kuupäevani, kui viaali hoitakse karkis ja valguse eest kaitstult. Sügavkülmutamine ega jahutamine ravimi stabiilsust ei mõjuta. See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Manustamiskõlblikuks muudetud suspensiooni stabiilsus viaalis

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2°C...8°C originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Manustamiskõlblikuks muudetud suspensiooni stabiilsus infusioonikotis

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2°C...8°C ja seejärel 4 tunni jooksul temperatuuril 25°C, valguse eest kaitstult.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja infusioonikottide täitmist kohe ära kasutada, välja arvatud, kui manustamiskõlblikuks muutmise ja infusioonikottide täitmise meetod välistab mikroobidega saastumise ohu.

Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

Manustamiskõlblikuks muudetud ravimpreparaadi kogu säilitusaeg viaalis ja infusioonikotis on külmkapis ning valguse eest kaitstult 24 tundi. Sellele võib järgneda hoidmine infusioonikotis 4 tunni jooksul temperatuuril kuni 25°C.