

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Abraxane 5 mg/ml infuusiokuiva-aine, suspensiota varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 100 mg paklitakselia albumiiniin sidottuna nanopartikkelivalmistemuotona. Yksi injektiopullo sisältää 250 mg paklitakselia albumiiniin sidottuna nanopartikkelivalmistemuotona.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi millilitra suspensiota sisältää 5 mg paklitakselia albumiiniin sidottuna nanopartikkelivalmistemuotona.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi ml konsentraattia sisältää 0,183 mmol natriumia eli 4,2 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine, suspensiota varten.

Käyttökuntoon saatetun suspension pH on 6 - 7,5 ja osmolaalisuus 300 – 360 mOsm/kg.

Jauheen väri vaihtelee valkoisesta keltaiseen.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Abraxane ainoana lääkkeenä on tarkoitettu metastaattisen rintasyövän hoitoon aikuisilla potilailla, joiden metastaattisen sairauden ensilinjan hoito on epäonnistunut ja joille vakiintunut antrasykliiniä sisältävä hoito ei ole indisoitu (ks. kohta 4.4).

Abraxane yhdistelmänä gemsitabiinin kanssa on tarkoitettu ensilinjan hoidoksi aikuisille potilaille, joilla on metastaattinen haiman adenokarsinooma.

Abraxane yhdistelmänä karboplatiinin kanssa on tarkoitettu ensilinjan hoidoksi ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastaville aikuisille potilaille, joille mahdollisesti kuratiivinen leikkaus ja/tai sädehoito eivät sovi.

4.2 Annostus ja antotapa

Abraxane tulee antaa potilaalle ainoastaan pätevän onkologin valvonnassa sytotoksisten aineiden antamiseen erikoistuneessa yksikössä. Sitä ei saa korvata muilla paklitakselin valmistemuodoilla, eikä sitä saa käyttää yhdessä muiden paklitakselivalmistemuotojen kanssa.

Annostus

Rintasyöpä

Suosittelut Abraxane-annos on 260 mg/m² laskimoon 30 minuutin aikana joka kolmas viikko.

Annostuksen sovittaminen rintasyövän hoidon aikana

Jos potilaalla on ollut voimakas neutropenia (neutrofiilit < 500 solua/mm³ vähintään viikon ajan) tai voimakas sensorinen neuropatia Abraxane-hoidon aikana, hänen annostaan on pienennettävä siten, että se on seuraavilla hoitajaksoilla 220 mg/m². Voimakkaan neutropenian tai voimakkaan sensorisen neuropatian uusiutumisen jälkeen annosta on pienennettävä lisää siten, että se on 180 mg/m².

Abraxanea ei tule antaa, ennen kuin neutrofiilimäärä on palautunut lukemaan > 1 500 solua/mm³. Asteen 3 sensorisessa neuropatiassa hoito keskeytetään, kunnes neuropatia on lieventynyt asteeseen 1 tai 2, minkä jälkeen kaikkien seuraavien hoitajaksojen annosta pienennetään.

Haiman adenokarsinooma

Abraxanen suositeltu annos yhdistelmänä gemsitabiinin kanssa on 125 mg/m² laskimoon 30 minuutin kestoisena infuusiona kunkin 28 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivinä 1,8 ja 15. Samanaikaisesti annettavan gemsitabiinin suositeltu annos on 1 000 mg/m² laskimoon 30 minuutin aikana välittömästi Abraxanen annon päätyttyä kunkin 28 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivinä 1,8 ja 15.

Annostuksen sovittaminen haiman adenokarsinooman hoidon aikana

Taulukko 1. Annoksen pienentäminen haiman adenokarsinoomaa sairastaville potilaille

Annostaso	Abraxane-annos (mg/m ²)	Gemsitabiiniannos (mg/m ²)
Täysi annos	125	1 000
1. annostason pienentäminen	100	800
2. annostason pienentäminen	75	600
Jos annosta täytyy tämän lisäksi pienentää	Lopeta hoito	Lopeta hoito

Taulukko 2. Annoksen muuttaminen neutropenian ja/tai trombositopenian yhteydessä hoitosyklin alussa tai sen kuluessa haiman adenokarsinoomaa sairastaville potilaille

Hoito-syklin päivä	Absoluuttinen neutrofiilimäärä (solua/mm ³)		Verihiutalemäärä (solua/mm ³)	Abraxane-annos	Gemsitabiiniannos
Päivä 1	< 1 500	TAI	< 100 000	Myöhennä annoksia kunnes määrät ovat normalisoituneet	
Päivä 8	≥ 500, mutta < 1 000	TAI	≥ 50 000, mutta < 75 000	Pienennä annoksia 1 annostason verran	
	< 500	TAI	< 50 000	Älä anna annoksia	
Päivä 15: Jos päivän 8 annokset annettiin ilman muutosta:					
Päivä 15	≥ 500, mutta < 1 000	TAI	≥ 50 000, mutta < 75 000	Hoida päivän 8 annostasolla ja jatka sen jälkeen veren valkosolujen kasvutekijöillä TAI Pienennä annoksia 1 annostasolla päivän 8 annoksista	
	< 500	TAI	< 50 000	Älä anna annoksia	
Päivä 15: Jos päivän 8 annoksia pienennettiin:					
Päivä 15	≥ 1 000	JA	≥ 75 000	Palaa päivän 1 annostasoihin ja jatka sen jälkeen veren valkosolujen kasvutekijöillä TAI Hoida samansuuruisilla annoksilla kuin päivänä 8	
	≥ 500, mutta < 1 000	TAI	≥ 50 000, mutta < 75 000	Hoida päivän 8 annostasolla ja jatka sen jälkeen veren valkosolujen kasvutekijöillä TAI Pienennä annoksia 1 annostasolla päivän 8 annoksista	
	< 500	TAI	< 50 000	Älä anna annoksia	
Päivä 15: Jos päivän 8 annoksia ei annettu:					
Päivä	≥ 1 000	JA	≥ 75 000	Palaa päivän 1 annostasoihin ja	

15				jatka sen jälkeen veren valkosolujen kasvutekijöillä TAI Pienennä annoksia 1 annostasolla päivän 1 annoksista
	≥ 500 , mutta < 1 000	TAI	$\geq 50\ 000$, mutta < 75 000	Pienennä annosta 1 annostasolla ja jatka sen jälkeen veren valkosolujen kasvutekijöillä TAI Pienennä annoksia 2 annostasolla päivän 1 annoksista
	< 500	TAI	< 50 000	Älä anna annoksia

Taulukko 3. Haiman adenokarsinoomaa sairastavien potilaiden annosmuutokset muiden haettavaikutusten yhteydessä

Haettavaikutus	Abraxane-annos	Gemsitabiiniannos
Kuumeinen neutropenia: aste 3 tai 4	Älä anna annoksia ennen kuin kuume häviää ja absoluuttinen neutrofiilimäärä $\geq 1\ 500$; jatka hoitoa sitten seuraavaksi pienemmällä annostasolla ^a	
Perifeerinen neuropatia: aste 3 tai 4	Älä anna annosta ennen kuin neuropatia korjaantuu \leq asteeseen 1; jatka hoitoa sitten seuraavaksi pienemmällä annostasolla ^a	Hoida samalla annoksella
Ihotoksisuus: aste 2 tai 3	Pienennä seuraavaksi pienempään annostasoon ^a ; lopeta hoito, jos haettavaikutus pitkittyy	
Gastrointestinaalinen toksisuus: asteen 3 mukosiitti tai ripuli	Älä anna annoksia ennen kuin toksisuus korjautuu \leq asteeseen 1; jatka hoitoa sitten seuraavaksi pienemmällä annostasolla ^a	

^aKs. annoksen pienentäminen taulukosta 1

Ei-pienisoluinen keuhkosityöpä:

Suosittelu Abraxane-annos on 100 mg/m² laskimoon 30 minuutin kestoisena infuusiona kunkin 21 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivinä 1, 8 ja 15. Suositeltu karboplatiiniannos on AUC = 6 mg•min/ml kunkin 21 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivänä 1 siten, että anto aloitetaan heti Abraxanen annon päätyttyä.

Annostuksen sovittaminen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidon aikana:

Abraxanea ei saa antaa hoitosyklin päivänä 1 ennen kuin absoluuttinen neutrofiilimäärä on ≥ 1500 solua/mm³ ja trombosyyttimäärä $\geq 100\ 000$ solua/mm³. Kunkin seuraavan viikoittaisen Abraxane-annoksen yhteydessä potilaan absoluuttisen neutrofiilimäärän on oltava ≥ 500 solua/mm³ ja trombosyyttimäärän $> 50\ 000$ solua/mm³ tai muussa tapauksessa annoksen antoa pitää myöhentää, kunnes määrät ovat korjautuneet. Määrien korjaututtua antoa jatketaan seuraavalla viikolla taulukon 4 kriteerien mukaisesti. Seuraavaa annosta saa pienentää vain, jos taulukon 4 kriteerit täyttyvät.

Taulukko 4: Ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavien potilaiden annoksen pienentäminen hematologisen toksisuuden yhteydessä

Hematologinen toksisuus	Esiintymiskerta	Abraxane-annos (mg/m ²) ¹	Karboplatiiniannos (AUC mg•min/ml) ¹
Pienin ANC-arvo < 500/mm ³ ja neutropeeninen kuume > 38 °C TAI Seuraavan hoitosyklin siirtäminen	Ensimmäinen	75	4,5
	Toinen	50	3,0

myöhempään ajankohtaan pitkittyvän neutropenian vuoksi ² (pienin ANC-arvo < 1500/mm ³) TAI Pienin ANC-arvo < 500/mm ³ > 1 viikon ajan	Kolmas	Lopeta hoito	
Pienin trombosyyttimäärä < 50 000/mm ³	Ensimmäinen	75	4,5
	Toinen	Lopeta hoito	

¹ Pienennä Abraxane- ja karboplatiiniannosta samanaikaisesti 21 vuorokauden mittaisen hoitosyklin päivänä 1. Pienennä sen jälkeen Abraxane-annosta 21 vuorokauden mittaisen hoitosyklin päivänä 8 tai 15, ja pienennä karboplatiiniannosta sitä seuraavan hoitosyklin aikana.

² Enintään 7 vuorokautta seuraavan hoitosyklin aikataulun mukaisen päivän 1 annoksen jälkeen.

Asteen 2 tai 3 ihotoksisuuden, asteen 3 ripulin tai asteen 3 mukosiitin ilmaantuessa hoito keskeytetään, kunnes toksisuus on lieventynyt asteeseen ≤ 1 , minkä jälkeen hoito aloitetaan uudelleen taulukon 5 ohjeiden mukaisesti. Asteen ≥ 3 perifeerisen neuropatian yhteydessä hoito keskeytetään, kunnes neuropatia on lieventynyt asteeseen ≤ 1 . Hoitoa voidaan jatkaa seuraavissa hoitosykleissä seuraavaksi pienemmällä annostasolla taulukon 5 ohjeiden mukaisesti. Minkä tahansa muun asteen 3 tai 4 ei-hematologisen toksisuuden yhteydessä hoito keskeytetään, kunnes toksisuus on lieventynyt asteeseen ≤ 2 , minkä jälkeen hoito aloitetaan uudelleen taulukon 5 ohjeiden mukaisesti.

Taulukko 5: Ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavien potilaiden annoksen pienentäminen ei-hematologisen toksisuuden yhteydessä

Ei-hematologinen toksisuus	Esiintymiskerta	Abraxane-annos (mg/m ²) ¹	Karboplatiiniannos (AUC mg·min/ml) ¹
Asteen 2 tai 3 ihotoksisuus	Ensimmäinen	75	4,5
Asteen 3 ripuli	Toinen	50	3,0
Asteen 3 mukosiitti			
Asteen ≥ 3 perifeerinen neuropatia	Kolmas	Lopeta hoito	
Mikä tahansa muu asteen 3 tai 4 ei-hematologinen toksisuus			
Asteen 4 ihotoksisuus, ripuli tai mukosiitti	Ensimmäinen	Lopeta hoito	

¹ Pienennä Abraxane- ja karboplatiiniannosta samanaikaisesti 21 vuorokauden mittaisen hoitosyklin päivänä 1. Pienennä sen jälkeen Abraxane-annosta 21 vuorokauden mittaisen hoitosyklin päivänä 8 tai 15, ja pienennä karboplatiiniannosta sitä seuraavan hoitosyklin aikana.

Erityispotilasryhmät

Maksan vajaatoiminta

Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden (kokonaisbilirubiinipitoisuus $> 1 - \leq 1,5 \times \text{ULN}$ ja aspartaattiaminotransferaasipitoisuus [ASAT] $\leq 10 \times \text{ULN}$) annosta ei tarvitse käyttöaiheesta riippumatta muuttaa. Hoida samansuuruisilla annoksilla kuin potilaat, joiden maksan toiminta on normaali.

Metastaattista rintasyöpää sairastaville potilaille ja ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastaville potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiinipitoisuus $> 1,5 - \leq 5 \times \text{ULN}$ ja ASAT-arvo $\leq 10 \times \text{ULN}$), suositellaan annoksen pienentämistä 20 %. Jos potilas sietää hoidon vähintään kahden hoitosyklin ajan, pienennetty annos voidaan suurentaa vähitellen annokseen, jota annetaan potilaille, joiden maksan toiminta on normaali (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Metastaattista haiman adenokarsinoomaa sairastavista potilaista, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta, ei ole riittävästi tietoa annostussuositusten antamiseksi (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Potilaista, joiden kokonaisbilirubiinipitoisuus on $> 5 \times \text{ULN}$ tai ASAT-arvo $> 10 \times \text{ULN}$, ei ole riittävästi tietoa annostussuositusten antamiseksi käyttöaiheesta riippumatta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Abraxanen aloitusannosta ei tarvitse säätää, jos potilaalla on lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa (laskennallinen kreatiniinipuhdistuma $\geq 30 - < 90 \text{ ml/min}$). Saatavana on riittämättömästi tietoa, jotta voitaisiin suositella Abraxanen annoksen säätöä vaikeaa munuaisten

vajaatoimintaa tai loppuvaiheen munuaissairautta sairastaville potilaille (laskennallinen kreatiiniinipuhdistuma < 30 ml/min) (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät potilaat

Vähintään 65-vuotiaille potilaille ei suositella muuta kuin kaikille potilaille yleensäkin suositeltua annoksen pienentämistä.

Abraxanea satunnaistetussa tutkimuksessa rintasyövän hoitoon monoterapiana saaneista 229 potilaasta 13 % oli vähintään 65-vuotiaita ja < 2 % oli vähintään 75-vuotiaita. Vähintään 65-vuotiailla Abraxanea saaneilla potilailla ei esiintynyt toksisuutta huomattavasti useammin kuin muilla. Tämän jälkeen analysoitiin 981 Abraxanea metastasoituneen rintasyövän hoitoon monoterapiana saaneen potilaan tiedot; näistä potilaista 15 % oli \geq 65-vuotiaita ja 2 % oli \geq 75-vuotiaita. Analyysi osoitti, että \geq 65-vuotiailla potilailla nenäverenvuodon, ripulin, elimistön kuivumistilan, väsymyksen ja perifeerisen ödeeman esiintyvyys oli suurempi.

Niistä haiman adenokarsinoomaa sairastavista, satunnaistettuun tutkimukseen osallistuneista 421 potilaasta, jotka saivat Abraxanea yhdistelmänä gemsitabiinin kanssa, 41 % oli vähintään 65-vuotiaita ja 10 % oli vähintään 75-vuotiaita. Vähintään 75-vuotiailla Abraxanea ja gemsitabiinia saaneilla potilailla vakavat haittavaikutukset ja hoidon lopettamiseen johtaneet haittavaikutukset olivat yleisempiä (ks. kohta 4.4). Vähintään 75-vuotiaat haiman adenokarsinoomaa sairastavat potilaat on tutkittava huolellisesti ennen kuin hoitoa harkitaan (ks. kohta 4.4).

Niistä satunnaistettuun tutkimukseen osallistuneista ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavista 514 potilaasta, jotka saivat Abraxanea yhdistelmänä karboplatiinin kanssa, 31 % oli vähintään 65-vuotiaita ja 3,5 % oli vähintään 75-vuotiaita. Myelosuppressiotapahtumat, perifeeriset neuropatiatapahtumat ja artralgia olivat yleisempiä vähintään 65-vuotiailla potilailla kuin alle 65-vuotiailla potilailla. Abraxanen/karboplatiinin käytöstä vähintään 75-vuotiaiden potilaiden hoitoon on vähän kokemusta.

Farmakokineettinen/farmakodynaaminen mallinnus 125 sellaisen potilaan tiedoista, joilla oli pitkälle edenneitä kiinteitä kasvaimia, osoittaa, että \geq 65-vuotiaille potilaille saattaa kehittyä herkemmin neutropenia ensimmäisen hoitosyklin kuluessa.

Pediatriset potilaat

Abraxanen turvallisuutta ja tehoa 0–17 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Ei ole asianmukaista käyttää Abraxane-valmistetta pediatrien potilaiden metastoittaisen rintasyövän, haiman adenokarsinooman tai ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon.

Antotapa

Anna käyttökuuntoon saatettu Abraxane-suspensio laskimoon infuusiovälineiden avulla käyttämällä 15 μm -suodatinta. Laskimokatetri suositellaan huuhtelemaan annon jälkeen 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuoksella, millä varmistetaan, että potilas on saanut koko annoksen.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Imetys (ks. kohta 4.6).

Potilaat, joiden lähtötason neutrofiilimäärä on alle < 1 500 solua/mm³.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Abraxane on paklitakselin albumiiniin sidottu nanopartikkelivalmistemuoto, jonka farmakologiset ominaisuudet voivat erota olennaisesti paklitakselin muista valmistemuodoista (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Sitä ei saa korvata muilla paklitakselin muodoilla, eikä sitä saa käyttää yhdessä muiden paklitakselimuotojen kanssa.

Yliherkkyys

Harvoin ilmenneitä vaikea-asteisia yliherkkyysreaktioita, mukaan lukien hyvin harvoin ilmenneitä kuolemaan johtaneita anafylaktisia reaktioita, on raportoitu. Jos yliherkkyysreaktio ilmaantuu, valmisteen käyttö tulee lopettaa välittömästi ja aloittaa oireiden mukainen hoito. Tällaista potilasta ei saa enää hoitaa paklitakselilla.

Hematologia

Luuydinsuppressiota (pääasiassa neutropeniaa) esiintyy usein Abraxanea käytettäessä. Neutropenia on annoksesta riippuvainen ja annosta rajoittava toksisuus. Abraxane-hoidon aikana verenkuvaa on seurattava tiheään. Potilaita ei tule hoitaa uusilla Abraxane-hoitajaksoilla, ennen kuin neutrofiilit ovat palautuneet tasolle $> 1\,500$ solua/mm³ ja verihiutalet tasolle $> 100\,000$ solua/mm³ (ks. kohta 4.2).

Neuropatia

Sensorista neuropatiaa esiintyy usein Abraxanea käytettäessä, joskin vakavien oireiden kehittyminen on epätavallista. Asteen 1 tai 2 sensorinen neuropatia ei yleensä vaadi annostuksen pienentämistä. Jos potilaalle kehittyy asteen 3 sensorinen neuropatia käytettäessä Abraxanea monoterapiana, hoitoa on siirrettävä, kunnes tauti on lieventynyt asteeseen 1 tai 2. Tämän jälkeen suositellaan annettavaksi pienennetty annos kaikilla seuraavilla Abraxane-jaksoilla (ks. kohta 4.2). Jos Abraxanen ja gemsitabiinin yhdistelmäkäytössä kehittyy asteen 3 tai sitä korkeamman asteen perifeerinen neuropatia, älä anna Abraxanea, mutta jatka gemsitabiinihoitoa samalla annoksella. Jatka Abraxane-hoitoa pienemmällä annoksella, kun perifeerinen neuropatia korjautuu asteeseen 0 tai 1 (ks. kohta 4.2). Jos Abraxanen ja karboplatiinin yhdistelmäkäytössä kehittyy asteen 3 tai sitä korkeamman asteen perifeerinen neuropatia, hoitoa on siirrettävä, kunnes perifeerinen neuropatia on lieventynyt asteeseen 0 tai 1, minkä jälkeen kaikkina seuraavina Abraxane- ja karboplatiinijaksoina annetaan pienennetty annos (ks. kohta 4.2).

Sepsis

Sepsistä raportoitiin 5 %:lla sekä neutropeniaa sairastavista että sairastamattomista potilaista, jotka saivat Abraxanea yhdistelmänä gemsitabiinin kanssa. Perussairautena sairastettavasta haimasyövästä aiheutuneet komplikaatiot, erityisesti sappitietukos tai sappitiestentti, tunnistettiin merkittäviksi edistäviksi tekijöiksi. Jos potilaalle ilmaantuu kuumetta (neutrofiilimäärästä riippumatta), aloita hoito laajakirjoisilla antibiooteilla. Älä anna kuumeisen neutropenian yhteydessä Abraxanea ja gemsitabiinia ennen kuin kuume häviää ja absoluuttinen neutrofiilimäärä on $\geq 1\,500$ solua/mm³. Jatka hoitoa sitten pienemmällä annostasolla (ks. kohta 4.2).

Pneumoniitti

Pneumoniittia esiintyi 1 %:lla potilaista, kun Abraxanea käytettiin monoterapiana, ja 4 %:lla potilaista, kun Abraxanea käytettiin yhdistelmänä gemsitabiinin kanssa. Tarkkaile kaikkia potilaita huolellisesti pneumoniitin oireiden ja löydösten havaitsemiseksi. Kun on varmistettu, että taudin syy ei ole infektio ja taudiksi varmistuu pneumoniitti, lopeta Abraxane- ja gemsitabiinihoito pysyvästi ja aloita asianmukainen hoito sekä tukitoimenpiteet välittömästi (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Koska paklitakselin toksisuus voi lisääntyä maksan vajaatoiminnan yhteydessä, tulee Abraxane annostella varovaisesti maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Maksan vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla saattaa olla lisääntynyt toksisten vaikutusten vaara, erityisesti myelosuppressiosta aiheutuva. Tällaisia potilaita tulee tarkkailla tiiviisti vaikean myelosuppression kehittymisen varalta.

Abraxanea ei suositella potilaille, joiden kokonaisbilirubiinipitoisuus on > 5 x ULN tai ASAT-arvo on > 10 x ULN. Abraxanea ei myöskään suositella metastaattisen haiman adenokarsinooman hoitoon, jos potilaalla on kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa (kokonaisbilirubiinipitoisuus $> 1,5$ x ULN ja ASAT-arvo ≤ 10 x ULN) (ks. kohta 5.2).

Kardiotoksisuus

Kongestiivista sydämen vajaatoimintaa ja vasemman kammion toimintahäiriötä on harvinaisissa tapauksissa raportoitu Abraxanea saavilla potilailla. Useimmat näistä potilaista ovat aiemmin altistuneet kardiotoksisille lääkevalmisteille, kuten antrasykliineille, tai heillä on taustalla sydänsairaus. Siksi lääkärien tulee seurata Abraxanea käyttäviä potilaita tarkasti sydänsairauksien osalta.

Keskushermoston metastaasit

Abraxanen tehoa ja turvallisuutta keskushermoston metastaaseista kärsivillä potilailla ei ole tutkittu. Keskushermoston metastaaseja ei yleensä pystytä hallitsemaan hyvin systeemisellä solunsalpaajahoidolla.

Ruoansulatuselimistön oireet

Jos potilaalla esiintyy pahoinvointia, oksentelua ja ripulia Abraxanen ottamisen jälkeen, häntä voi hoitaa normaaleilla pahoinvointi- ja ripulilääkkeillä.

Vähintään 75-vuotiaat potilaat

Vähintään 75-vuotiailla potilailla ei ole osoitettu hyötyä Abraxanen ja gemitabiiniin yhdistelmähoidosta verrattuna gemitabiinimonoterapiaan. Abraxanea ja gemitabiinia saaneilla hyvin iäkkäillä (vähintään 75-vuotiailla) potilailla vakavien ja hoidon lopettamiseen johtaneiden haittavaikutusten esiintyvyys oli suurempi. Tällaisia haittavaikutuksia olivat esim. hematologinen toksisuus, perifeerinen neuropatia, ruokahalun väheneminen ja elimistön kuivumistila. Abraxanen ja gemitabiiniin yhdistelmähoidon siedettävyyttä vähintään 75-vuotiailla haiman adenokarsinoomaa sairastavilla potilailla on arvioitava huolellisesti. Erityistä huomiota on kiinnitettävä suorituskykyyn, muihin samanaikaisiin sairauksiin ja lisääntyneeseen infektioriskiin (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Muu

Vaikka tietoja on saatavissa vähän, haiman adenokarsinoomaa sairastavien potilaiden ei ole osoitettu selvästi hyötynneen kokonaisuolonsa jännin pidentymisen suhteen, jos CA 19-9 -arvot olivat normaalit ennen Abraxane- ja gemitabiinihoidon aloittamista (ks. kohta 5.1).

Erlotinibia ei saa käyttää samanaikaisesti Abraxanen ja gemitabiiniin yhdistelmähoidon aikana (ks. kohta 4.5).

Apuaineet

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi ml Abraxane-konsentraattia sisältää 0,183 mmol natriumia eli 4,2 mg natriumia. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Paklitakseli metaboloituu osittain sytokromin P450 isoentsyymien CYP2C8 ja CYP3A4 katalysoimana (ks. kohta 5.2). Tämän vuoksi ja koska farmakokineettisiä lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty, on noudatettava varovaisuutta annettaessa paklitakselia samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään estävän joko CYP2C8- tai CYP3A4-isoentsyymejä (esimerkiksi ketokonatsoli ja muut antifungaaliset imidatsolit, erytromysiini, fluoksetiini, gemfibrotsiili, klopidoogreeli, simetidiini, ritonaviiri, sakvinaviiri, indinaviiri ja nefliviiri), koska suurempi paklitakselialtistus voi lisätä paklitakselin toksisuutta. Paklitakselin antamista samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään indusoivan joko CYP2C8- tai CYP3A4-isoentsyymejä (esimerkiksi rifampisiini, karbamatsipiini, fenytoiini, efavirensi, nevirapiini), ei suositella, koska hoidon teho voi vaarantua pienemmän paklitakselialtistuksen vuoksi.

Paklitakselilla ja gemitabiinilla ei ole yhteistä metaboliareittiä. Paklitakselin puhdistuman määrittää pääasiassa CYP2C8- ja CYP3A4-välitteinen metabolia, jota seuraa erittyminen sapen mukana, kun taas gemitabiini inaktivoituu sytidiinideaminaasin vaikutuksesta, mitä seuraa erittyminen virtsaan. Abraxanen ja gemitabiiniin farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu ihmisellä.

Abraxanella ja karboplatiinilla tehtiin farmakokineettinen tutkimus ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavilla potilailla. Abraxanen ja karboplatiinin välillä ei esiintynyt kliinisesti oleellisia farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.

Abraxane on tarkoitettu monoterapiana rintasyövän hoitoon, yhdistelmänä gemsitabiinin kanssa haiman adenokarsinooman hoitoon tai yhdistelmänä karboplatiinin kanssa ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon (ks. kohta 4.1). Abraxanea ei pidä käyttää yhdessä muiden syöpälääkkeiden kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ehkäisy miehille ja naisille

Hedelmällisessä iässä olevien naisten tulee käyttää tehokasta ehkäisyä Abraxane-hoidon aikana ja kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Abraxanella hoidettavia miespotilaita neuvotaan käyttämään tehokasta ehkäisyä ja välttämään lapsen siittämistä hoidon aikana ja kuusi kuukautta sen jälkeen.

Raskaus

Paklitakselin käytöstä ihmisen raskauden aikana on vain vähän tietoa. Paklitakselin epäillään aiheuttavan vakavia synnynnäisiä vaurioita, jos sitä käytetään raskauden aikana. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Hedelmällisessä iässä olevien naisten on tehtävä raskaustesti ennen Abraxane-hoidon aloittamista. Raskaana olevien tai riittämätöntä ehkäisyä käyttävien naisten ei pidä käyttää Abraxanea, ellei äidin kliininen tilanne edellytä paklitakselihoitoa.

Imetys

Paklitakseli ja/tai sen metaboliitit erittyivät imettävien rottien maitoon (ks. kohta 5.3). Ei tiedetä, erittyykö paklitakseli ihmisen rintamaitoon. Abraxane on vasta-aiheista imetyksen aikana rintalapsille aiheutuvien mahdollisten vakavien haittavaikutusten takia. Imetys on lopetettava hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Abraxane aiheutti koiraspuolisissa rotissa hedelmättömyyttä (ks. kohta 5.3). Eläimillä tehtyjen löydösten perusteella miesten ja naisten hedelmällisyys saattaa heikentyä. Miespuolisten potilaiden tulisi kysyä neuvoa sperman tallettamisesta ennen hoitoa, koska Abraxane-hoito voi aiheuttaa pysyvää hedelmättömyyttä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Abraxane-valmisteella on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Abraxane saattaa aiheuttaa haittavaikutuksia, kuten väsymystä (hyvin yleistä) ja huimausta (yleistä), mikä saattaa vaikuttaa ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita. Potilaita tulee neuvoa pidättäytymään autonajosta ja koneiden käytöstä, jos he kokevat väsymystä tai huimausta.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

Yleisimmät kliinisesti merkitsevät Abraxanen käyttöön liittyvät haittavaikutukset ovat olleet neutropenia, perifeerinen neuropatia, artralgia/myalgia ja maha-suolikanavan häiriöt.

Abraxanen antoon liittyvien haittavaikutusten esiintymistiheydet on lueteltu taulukossa 6 (Abraxane monoterapiana), taulukossa 7 (Abraxane yhdistelmänä gemsitabiinin kanssa) ja taulukossa 9 (Abraxane yhdistelmänä karboplatiinin kanssa).

Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Rintasyöpä (Abraxane monoterapiana)

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 6 luetellaan Abraxanen käyttöön liittyneet haittavaikutukset tutkimuksissa, joissa potilaille annettiin Abraxanea monoterapiana millä tahansa annoksella mihin tahansa käyttöaiheeseen (N = 789).

Taulukko 6. Haittavaikutukset, jotka on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa käytettäessä Abraxanea monoterapiana kaikilla annostuksilla

Infektiot	<i>Yleinen:</i> Infektio, virtsatieinfektio, follikuliitti, ylähengitystieinfektio, kandidiaasi, sinuiitti <i>Melko harvinainen:</i> Suusammas, nasofaryngiitti, selluliitti, yskänrokko, virusinfektio, keuhkokuume, katetriin liittyvä infektio, sieni-infektio, vyöruusu, injektioaikan infektio, sepsis ² , neutropeeninen sepsis ²
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	<i>Melko harvinainen:</i> Metastaasikipu, tuumorinekroosi
Veri ja imukudos	<i>Hyvin yleinen:</i> Neutropenia, anemia, leukopenia, trombosytopenia, lymfopenia, luuydinsuppressio <i>Yleinen:</i> Kuumeinen neutropenia <i>Harvinainen:</i> Pansytopenia
Immuunijärjestelmä	<i>Melko harvinainen¹:</i> Yliherkkyys <i>Harvinainen:</i> Vaikea yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	<i>Hyvin yleinen:</i> Anoreksia <i>Yleinen:</i> Kuivumistila, vähentynyt ruokahalu, hypokalemia <i>Melko harvinainen:</i> Hypofosfatemia, nesteretentio, hypoalbuminemia, polydipsia, hyperglykemia, hypokalsemia, hypoglykemia, hyponatremia
Psykkiset häiriöt	<i>Yleinen:</i> Unettomuus, depressio, ahdistuneisuus <i>Melko harvinainen:</i> Rauhattomuus
Hermosto	<i>Hyvin yleinen:</i> Perifeerinen neuropatia, neuropatia, hypestesia, parestesia <i>Yleinen:</i> Perifeerinen sensorinen neuropatia, päänsärky, makuhäiriö, huimaus, perifeerinen motorinen neuropatia, ataksia, sensorinen häiriö, uneliaisuus. <i>Melko harvinainen:</i> Polyneuropatia, arefleksia, dyskinesia, hyporefleksia, neuralgia, tunnottomuus, pyörtyminen, asentohuimaus, neuropaattinen kipu, vapina
Silmät	<i>Yleinen:</i> Lisääntynyt lakrimaatio, hämärtynyt näkö, kuivasilmäisyys, kyynelvajauksesta johtuva sarveis- ja sidekalvontulehdus, madaroosi <i>Melko harvinainen:</i> Silmä-ärsytys, silmäkipu, epänormaali näkö, näöntarkkuuden heikkeneminen, sidekalvotulehdus, näköhäiriöt, silmän kutina, sarveiskalvotulehdus <i>Harvinainen:</i> rakkulainen makulaturvotus ²
Kuulo ja tasapainoelin	<i>Yleinen:</i> Huimaus <i>Melko harvinainen:</i> Korvakipu, tinnitus

Sydän	<p><i>Yleinen:</i> Takykardia, rytmihäiriö, supraventrikulaarinen takykardia</p> <p><i>Harvinainen:</i> Bradykardia, sydänpysähdys, vasemman kammion toimintahäiriö, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, eteiskammiokatkos²</p>
Verisuonisto	<p><i>Yleinen:</i> Punastuminen, kuumat aallot, korkea verenpaine, immunesteturvotus</p> <p><i>Melko harvinainen:</i> Matala verenpaine, perifeerinen kylmyys, ortostaattinen matala verenpaine</p> <p><i>Harvinainen:</i> Tromboosi</p>
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<p><i>Yleinen:</i> Interstitiaalinen pneumoniitti³, hengenahdistus, nenäverenvuoto, nielun ja kurkunpään kipu, yskä, nuha, nenän vuotaminen</p> <p><i>Melko harvinainen:</i> Limainen yskä, räsitushengenhahdistus, sivuonteloiden limakalvoturvotus, hiljentyneet hengityssänet, pleuraeffuusio, allerginen nuha, käheys, nenän tukkoisuus, nenän kuivuus, hengityksen vinkuminen, keuhkoveritulppa, keuhkotromboembolia</p>
Ruoansulatuselimistö	<p><i>Hyvin yleinen:</i> Huonovointisuus, ripuli, oksentelu, ummetus, stomatiitti</p> <p><i>Yleinen:</i> Vatsakipu, vatsan pingottuminen, ylävatsan kipu, dyspepsia, gastroesofageaalinen refluksisairaus, oraalinen hypestesia</p> <p><i>Melko harvinainen:</i> Dysfagia, ilmavaivat, kielikipu, suun kuivuus, ikenien kipu, löysä uloste, esofagiitti, alavatsan kipu, suuhaavat, suukipu, peräsuoliverenvuoto</p>
Maksa ja sappi	<p><i>Melko harvinainen:</i> Hepatomegalia</p>
Iho ja ihonalainen kudus	<p><i>Hyvin yleinen:</i> Karvakato, ihottuma</p> <p><i>Yleinen:</i> Kynsimuutokset, kutina, kuivaihoisuus, eryteema, kynsien värjäytyminen, ihon hyperpigmentaatio, kynsien irtoaminen, kynsien muutokset</p> <p><i>Melko harvinainen:</i> Kynsipedin arkuus, urtikaria, ihokipu, valoherkkyysreaktiot, pigmentaatiohäiriö, kutiava ihottuma, ihohäiriöt, hyperhidroosi, onykomadeesi, erytematoottinen ihottuma, yleisihottuma, dermatiitti, yöhikoilu, makulo-papulaarinen ihottuma, valkopälvisyys, hypotrikoosi, kynsimuutokset, yleinen kutina, makulaarinen ihottuma, näppyläinen ihottuma, iholeesio, kasvojen turvotus</p> <p><i>Hyvin harvinainen:</i> Stevens-Johnsonin oireyhtymä², toksinen epidermaalinen nekrolyysi²</p>
Luusto, lihakset ja sidekudos	<p><i>Hyvin yleinen:</i> Artralgia, myalgia</p> <p><i>Yleinen:</i> Raajakipu, luukipu, selkäkipu, lihaskouristukset, jäsenkipu</p> <p><i>Melko harvinainen:</i> Rintakehäkipu, lihasheikkous, niskakipu, nivuskipu, lihaskouristukset, muskuloskeletaalinen kipu, kylkikipu, raajavaivat, lihasheikkous</p>
Munuaiset ja virtsatiet	<p><i>Melko harvinainen:</i> Dysuria, pollakisuria, hematuria, nokturia, runsasvirtsaisuus, virtsankarkailu</p>
Sukupuolielimet ja rinnat	<p><i>Melko harvinainen:</i> Rintakipu</p>

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<p><i>Hyvin yleinen:</i> Väsymys, astenia, pyreksia</p> <p><i>Yleinen:</i> Perifeerinen ödeema, limakalvotulehdus, kipu, vilunpuistatukset, ödeema, heikkous, alentunut suorituskyky, rintakipu, influenssan tapainen sairaus, huonovointisuus, letargia, hyperpyreksia</p> <p><i>Melko harvinainen:</i> Rintavaivat, kävelyhäiriöt, turvotus, injektioaikan reaktiot</p> <p><i>Harvinainen:</i> Ekstravasaatio</p>
Tutkimukset	<p><i>Yleinen:</i> Painon lasku, lisääntynyt alaniiniaminotransferaasi, lisääntynyt aspartaattiaminotransferaasi, alentunut hematokriitti, alentunut veren punasolumäärä, kehon lämpötilan nousu, lisääntynyt gammaglutamyyliinotransferaasi, lisääntynyt veren alkaliinifosfataasi</p> <p><i>Melko harvinainen:</i> Kohonnut verenpaine, painonnousu, kohonnut veren laktaattidehydrogenaasi, kohonnut veren kreatiniinitaso, kohonnut veren glukoositaso, kohonnut veren fosforitaso, laskenut veren kaliumtaso, kohonnut bilirubiiniarvo</p>
Vammat ja myrkytykset	<p><i>Melko harvinainen:</i> Ruhjevamma</p> <p><i>Harvinainen:</i> Säteilyreaktion uusiutuminen (radiation recall), säteilypneumoniitti</p>

MedDRA = MedDRA-sanasto (Medical Dictionary for Regulatory Activities)

SMQ = Vakioitu MedDRA-kysely; SMQ on joukko useita MedDRA-sanaston mukaisia termejä lääketieteellisen käsitteen kuvaamiseksi.

¹ Yliherkkyysoireiden esiintymistiheys lasketaan yhden varman tapauksen perusteella 789 potilaan joukossa

² Kuten Abraxanen markkinoille tulon jälkeisen seurannan aikana on raportoitu.

³ Pneumoniitin esiintymistiheys on laskettu interstitiaalisen keuhkosairauden MedDRA SMQ:n perusteella 1 310 potilaan yhdistetyistä tiedoista kliinisissä tutkimuksissa, joissa potilaille annettiin Abraxanea monoterapiana rintasyövän hoitoon ja muihin käyttöaiheisiin. Ks. kohta 4.4.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Seuraavat ovat yleisimpiä ja kliinisesti olennaisia haittavaikutuksia 229 metastaattista rintasyöpää sairastavalla potilaalla, joille annettiin keskeisessä faasin III kliinisessä tutkimuksessa 260 mg/m² Abraxanea kolmen viikon välein.

Veri ja imukudos

Neutropenia oli merkittävin hematologinen haittavaikutus (raportoitu 79 %:lla potilaista). Se oli nopeasti korjaantuva ja annoksesta riippuvainen. Leukopeniaa raportoitiin 71 %:lla potilaista. Asteen 4 neutropeniaa (< 500 solua/mm³) esiintyi 9 %:lla potilaista, joita oli hoidettu Abraxanella. Kuumeista neutropeniaa esiintyi neljällä Abraxanea käyttäneellä potilaalla. Anemiaa (Hb < 100 g/l) havaittiin 46 %:lla Abraxanea käyttäneistä potilaista, ja anemia oli kolmessa tapauksessa vaikea (Hb < 80 g/l). Lymfopeniaa esiintyi 45 %:lla potilaista.

Hermosto

Neurotoksisuuden esiintymistiheys ja vaikeusaste olivat Abraxanea saaneilla potilailla yleensä annoksesta riippuvaisia. Perifeerinen neuropatia (useimmiten asteen 1 tai 2 sensorinen neuropatia) havaittiin 68 %:lla potilaista, joita oli hoidettu Abraxanella, ja näistä 10 %:lla oli asteen 3 neuropatiaa. Yhtään asteen 4 neuropatitapausta ei ollut.

Ruoansulatuselimistö

Pahoinvointia esiintyi 29 %:lla ja ripulia 25 %:lla potilaista.

Iho ja ihonalainen kudokset

Alopesiaa havaittiin > 80 %:lla potilaista, joita oli hoidettu Abraxanella. Suurin osa alopesiatapauksista esiintyi alle yhden kuukauden kuluessa Abraxane-hoidon aloittamisesta. Suurimmalla osalla potilaista, joilla alopesiaa esiintyy, on odotettavissa merkittävää, yli 50 %:n, hiustenlähtöä.

Luusto, lihakset ja sidekudos

Nivelkipua esiintyi 32 %:lla potilaista, joita oli hoidettu Abraxanella, ja 6 %:lla tapauksista nivelkipu oli vaikea-asteista. Lihaskipua esiintyi 24 %:lla potilaista, joita oli hoidettu Abraxanella, ja 7 %:ssa tapauksista lihaskipu oli vaikea-asteista. Oireet olivat yleensä ohimeneviä. Tyypillisesti niitä esiintyi kolmena päivänä Abraxane-hoidon jälkeen, ja ne hävisivät viikon sisällä.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Asteniaa/väsymystä raportoitiin 40 %:lla potilaista.

Haiman adenokarsinooma (Abraxane yhdistelmänä gemsitabiinin kanssa)

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutuksia arvioitiin faasin III satunnaistetussa, kontrolloidussa, avoimessa tutkimuksessa 421 potilaalla, jotka saivat Abraxanea yhdistelmänä gemsitabiinin kanssa, ja 402 potilaalla, jotka saivat gemsitabiinia monoterapiana ensilinjan systeemisenä hoitona metastaattiseen haiman adenokarsinoomaan. Taulukossa 7 luetellaan haittavaikutukset, joita on arvioitu Abraxanea yhdistelmänä gemsitabiinin kanssa haiman adenokarsinooman hoitoon saaneilla potilailla.

Taulukko 7. Abraxanen ja gemsitabiinin yhdistelmän käytössä raportoidut haittavaikutukset (N = 421)

Infektiot	<i>Yleinen:</i> Sepsis, keuhkokuume, suusammas
Veri ja imukudos	<i>Hyvin yleinen:</i> Neutropenia, anemia, trombositopenia <i>Yleinen:</i> Pansytopenia <i>Melko harvinainen:</i> Tromboottinen trombosytopeeninen purppura
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	<i>Hyvin yleinen:</i> Kuivumistila, vähentynyt ruokahalu, hypokalemia
Psyykkiset häiriöt	<i>Hyvin yleinen:</i> Unettomuus, depressio <i>Yleinen:</i> Ahdistuneisuus
Hermosto	<i>Hyvin yleinen:</i> Perifeerinen neuropatia ¹ , makuhäiriö, päänsärky, huimaus <i>Melko harvinainen:</i> 7. hermon halvaantuminen
Silmät	<i>Yleinen:</i> Lisääntynyt lakrimaatio <i>Melko harvinainen:</i> Rakkulainen makulaturvotus
Sydän	<i>Yleinen:</i> Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, takykardia
Verisuonisto	<i>Yleinen:</i> Matala verenpaine, korkea verenpaine
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<i>Hyvin yleinen:</i> Hengenahdistus, nenäverenvuoto, yskä <i>Yleinen:</i> Pneumoniitti ² , nenän tukkoisuus <i>Melko harvinainen:</i> Nielun kuivuminen, nenän kuivuus
Ruoansulatuselimistö	<i>Hyvin yleinen:</i> Pahoinvointi, ripuli, oksentelu, ummetus, vatsakipu, ylävatsan kipu <i>Yleinen:</i> Stomatiitti, suolitukos, koliitti, suun kuivuus
Maksa ja sappi	<i>Yleinen:</i> Sappitietulehdus
Iho ja ihonalainen kudos	<i>Hyvin yleinen:</i> Karvakato, ihottuma <i>Yleinen:</i> Kutina, kuivaihoisuus, kynsimuutokset, kaulan ja kasvojen punoitus

Luusto, lihakset ja sidekudos	<i>Hyvin yleinen:</i> Raajakipu, artralgia, myalgia <i>Yleinen:</i> Lihashyökkös, luukipu
Munuaiset ja virtsatiet	<i>Yleinen:</i> Akuutti munuaisten vajaatoiminta <i>Melko harvinainen:</i> Hemolyytis-ureeminen oireyhtymä
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<i>Hyvin yleinen:</i> Väsymys, perifeerinen ödeema, pyreksia, astenia, vilunväristykset <i>Yleinen:</i> Infuusiopaikan reaktio
Tutkimukset	<i>Hyvin yleinen:</i> Painon lasku, lisääntynyt alaniiniaminotransferaasi <i>Yleinen:</i> Lisääntynyt aspartaattiamiinotransferaasi, kohonnut bilirubiiniarvo, kohonnut veren kreatiniinitaso

MedDRA = MedDRA-sanasto (Medical Dictionary for Regulatory Activities); SMQ = Vakioitu MedDRA-kysely (joukko useita MedDRA-sanaston mukaisia termejä lääketieteellisen käsitteen kuvaamiseksi).

¹ Perifeerinen neuropatia on arvioitu käyttämällä vakioitua SMQ-kyselyä (laaja-alainen).

² Pneumoniitti on arvioitu käyttämällä interstitiaalista keuhkosairautta koskevaa SMQ-kyselyä (laaja-alainen).

Tässä faasin III satunnaistetussa, kontrolloidussa, avoimessa tutkimuksessa raportoitiin 30 vuorokauden kuluessa viimeisestä tutkimuslääkeannoksesta kuolemaan johtaneita haittavaikutuksia 4 %:lla potilaista, jotka saivat Abraxanea yhdistelmänä gemsitabiinin kanssa, ja 4 %:lla potilaista, jotka saivat gemsitabiinia monoterapiana.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Seuraavat ovat yleisimpiä ja tärkeimpiä haittavaikutustapahtumia, joita esiintyi faasin III kliinisessä tutkimuksessa 421 metastatista haiman adenokarsinoomaa sairastavalla potilaalla, joille annettiin 125 mg/m² Abraxanea yhdistelmänä gemsitabiiniannosten 1 000 mg/m² kanssa kunkin 28 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivinä 1, 8 ja 15.

Veri ja imukudos

Taulukossa 8 on esitetty laboratoriotestien havaittujen hematologisten poikkeavuuksien esiintyvyys ja vaikeusaste potilailla, joita hoidettiin Abraxanen ja gemsitabiinin yhdistelmällä tai pelkästään gemsitabiinilla.

Taulukko 8. Laboratoriotestien havaitut hematologiset poikkeavuudet haiman adenokarsinoomaa koskevassa tutkimuksessa

	Abraxane (125 mg/m ²) / gemsitabiini		Gemsitabiini	
	Aste 1–4 (%)	Aste 3–4 (%)	Aste 1–4 (%)	Aste 3–4 (%)
Anemia ^{a,b}	97	13	96	12
Neutropenia ^{a,b}	73	38	58	27
Trombosytopenia ^{b,c}	74	13	70	9

^a 405 potilasta, jotka arvioitiin Abraxane-/gemsitabiinihoitoa saaneessa ryhmässä

^b 388 potilasta, jotka arvioitiin gemsitabiinihoitoa saaneessa ryhmässä

^c 404 potilasta, jotka arvioitiin Abraxane-/gemsitabiinihoitoa saaneessa ryhmässä

Perifeerinen neuropatia

Abraxane-hoitoa yhdistelmänä gemsitabiinin kanssa saaneilla potilailla mediaaniaika asteen 3 perifeerisen neuropatian ensimmäiseen ilmaantumiseen oli 140 vuorokautta. Mediaaniaika siihen, että tila parani vähintään 1 asteen, oli 21 vuorokautta, ja mediaaniaika siihen, että tila parani asteen 3 perifeerisestä neuropatiasta asteeseen 0 tai 1, oli 29 vuorokautta. Niistä potilaista, joiden hoito keskeytettiin perifeerisen neuropatian vuoksi, 44 % (31/70 potilasta) kykeni jatkamaan Abraxane-hoitoa pienemmällä annoksella. Yhdelläkään Abraxanea yhdistelmänä gemsitabiinin kanssa saaneella potilaalla ei ollut asteen 4 perifeeristä neuropatiaa.

Sepsis

Sepsistä raportoitiin 5 %:lla sekä neutropeniaa sairastavista että sairastamattomista potilaista, jotka saivat Abraxanea yhdistelmänä gemsitabiinin kanssa haiman adenokarsinoomaa koskevan tutkimuksen aikana. Perussairautena sairastettavasta haimasyövästä aiheutuneet komplikaatiot, erityisesti sappitietukos tai sappitiententti, tunnistettiin merkittäviksi edistäviksi tekijöiksi. Jos potilaalle ilmaantuu kuumetta (neutrofiilimäärästä riippumatta), aloita hoito laajakirjoisilla antibiooteilla. Älä anna kuumeisen neutropenian yhteydessä Abraxanea ja gemsitabiinia ennen kuin kuume häviää ja absoluuttinen neutrofiilimäärä on $\geq 1\ 500$ solua/mm³. Jatka hoitoa sitten pienemmällä annostasolla (ks. kohta 4.2).

Pneumoniitti

Pneumoniittia on raportoitu 4 %:lla potilaista, kun Abraxanea käytettiin yhdistelmänä gemsitabiinin kanssa. Niistä 17 pneumoniittitapauksesta, jotka ilmoitettiin Abraxanea yhdistelmänä gemsitabiinin kanssa saaneilla potilailla, kaksi johti potilaan kuolemaan. Potilaita on tarkkailtava huolellisesti pneumoniitin oireiden ja löydösten havaitsemiseksi. Kun on varmistettu, että taudin syy ei ole infektio ja taudiksi varmistuu pneumoniitti, lopeta Abraxane- ja gemsitabiinihoito pysyvästi ja aloita asianmukainen hoito sekä tukitoimenpiteet välittömästi (ks. kohta 4.2).

Ei-pienisoluihin keuhkosityöpä (Abraxane yhdistelmänä karboplatiinin kanssa)

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 9 luetellaan Abraxanen ja karboplatiinin yhdistelmän käyttöön liittyneet haittavaikutukset.

Taulukko 9: Abraxanen ja karboplatiinin yhdistelmän käytössä raportoidut haittavaikutukset (N = 514)

Infektiot	<i>Yleinen:</i> Keuhkokuume, keuhkoputkitulehdus, ylähengitystieinfektio, virtsatieinfektio <i>Melko harvinainen:</i> Sepsis, suusammas
Veri ja imukudos ¹	<i>Hyvin yleinen:</i> Neutropenia ¹ , trombosytopenia ¹ , anemia ¹ , leukopenia ¹ <i>Yleinen:</i> Kuumeinen neutropenia, lymfopenia <i>Melko harvinainen:</i> Pansytopenia
Immuunijärjestelmä	<i>Melko harvinainen:</i> Lääkeyliherkkyys, yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	<i>Hyvin yleinen:</i> Vähentynyt ruokahalu <i>Yleinen:</i> Kuivumistila
Psykkiset häiriöt	<i>Yleinen:</i> Unettomuus
Hermosto	<i>Hyvin yleinen:</i> Perifeerinen neuropatia ² <i>Yleinen:</i> Makuhäiriö, päänsärky, huimaus
Silmät	<i>Yleinen:</i> Hämärtynyt näkö
Verisuonisto	<i>Yleinen:</i> Matala verenpaine, korkea verenpaine <i>Melko harvinainen:</i> Punastuminen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<i>Hyvin yleinen:</i> Hengenahdistus <i>Yleinen:</i> Veren yskiminen, nenäverenvuoto, yskä <i>Melko harvinainen:</i> Pneumoniitti ³
Ruoansulatuselimistö	<i>Hyvin yleinen:</i> Ripuli, oksentelu, pahoinvointi, ummetus <i>Yleinen:</i> Stomatiitti, dyspepsia, vatsakipu, dysfagia

Maksa ja sappi	<i>Yleinen:</i> Hyperbilirubinemia
Iho ja ihonalainen kudος	<i>Hyvin yleinen:</i> Ihottuma, karvakato <i>Yleinen:</i> Kutina, kynsimuutokset <i>Melko harvinainen:</i> Ihon hilseily, allerginen dermatiitti, urtikaria
Luusto, lihakset ja sidekudos	<i>Hyvin yleinen:</i> Artralgia, myalgia <i>Yleinen:</i> Selkäkipu, raajakipu, muskuloskeletaallinen kipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<i>Hyvin yleinen:</i> Väsymys, astenia, perifeerinen ödeema <i>Yleinen:</i> Kuume, rintakipu <i>Melko harvinainen:</i> Limakalvotulehdus, infuusiopaikan ekstravasaatio, infuusiopaikan tulehdus, infuusiopaikan ihottuma
Tutkimukset	<i>Yleinen:</i> Lisääntynyt alaniiniaminotransferaasi, lisääntynyt aspartaattiaminotransferaasi, lisääntynyt veren alkaliinifosfataasi, painon nousu

MedDRA = MedDRA-sanasto (Medical Dictionary for Regulatory Activities): SMQ = Vakioitu MedDRA-kysely

¹ Perustuu laboratoriotutkimuksiin: myelosuppression enimmäisaste (hoitoa saanut potilasjoukko)

² Perifeerinen neuropatia on arvioitu käyttämällä neuropatian SMQ-kyselyä (laaja-alainen).

³ Pneumoniitti on arvioitu käyttämällä interstitiaalisen keuhkosairauden SMQ-kyselyä (laaja-alainen).

Abraxane-hoitoa yhdistelmänä karboplatiinin kanssa saaneilla ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla ajan mediaani hoitoon liittyvän asteen 3 perifeerisen neuropatian ensimmäiseen ilmaantumiskertaan oli 121 vuorokautta. Ajan mediaani siihen, että hoitoon liittyvä asteen 3 perifeerinen neuropatia parani asteeseen 1, oli 38 vuorokautta. Yhdelläkään Abraxanea yhdistelmänä karboplatiinin kanssa saaneista potilaista ei esiintynyt asteen 4 perifeeristä neuropatiaa.

Anemiaa ja trombositopeniaa raportoitiin yleisemmin Abraxane-ryhmässä kuin paklitakseliryhmässä (54 % vs. 28 % ja 45 % vs. 27 %).

Potilaiden raportoimaa taksaanin aiheuttamaa toksisuutta arvioitiin käyttämällä taksaaneja koskevan FACT-kyselyn (Functional Assessment of Cancer Therapy - Taxane) neljää ala-asteikkoa. Toistuvien mittausten analyysissä Abraxanen ja karboplatiinin tulokset olivat paremmat kolmessa ala-asteikossa neljästä (perifeerinen neuropatia, käsien/jalkojen kipu ja kuulo) ($p \leq 0,002$). Neljännessä asteikossa (ödeema) hoitoryhmien välillä ei ollut eroa.

Markkinoilletulon jälkeen saatu kokemus

Abraxanen markkinoilletulon jälkeisen seurannan aikana on saatu raportteja aivohermohalvauksista ja äänihuulihalvauksesta sekä harvoja raportteja voimakkaista yliherkkyysoireista.

Rakkulaisesta makulaturvotuksesta johtuvaa näöntarkkuuden heikkenemistä on raportoitu harvoin Abraxane-hoidon aikana. Kun rakkulainen makulaturvotus on diagnosoitu, Abraxane-hoito tulee lopettaa.

Tuumorilyysioireyhtymää on raportoitu Abraxane-hoidon aikana.

Abraxanen jatkotutkimuksessa jotkut kapesitabiinille aiemmin altistuneet potilaat raportoivat kämmenten ja jalkapohjien erytrodysesesiasta. Koska näistä tapauksista on ilmoitettu vapaaehtoisesti lääkärin vastaanotolla, todellista arviota esiintymistiheydestä ei voida tehdä eikä syysuhdetta tapahtumiin ole tutkittu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Paklitakselin yliannostukseen ei tunneta vasta-ainetta. Yliannostustapauksessa potilasta tulee tarkkailla tiiviisti. Hoito tulee kohdistaa eniten odotettavissa oleviin toksisiin vaikutuksiin eli luuydinsuppressioon, mukosiittiin ja perifeeriseen neuropatiaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Solunsalpaajat, kasvi-alkaloidit ja muut luonnontuotteet, taksaanit, ATC-koodi: L01CD01

Vaikutusmekanismi

Paklitakseli on antimikrotubulusaine, joka edistää mikrotubulusten yhdistymistä tubuliinidimeereistä ja stabiloi mikrotubuluksia estämällä depolymerisaatiota. Tämä stabiloituminen estää mikrotubulusverkoston normaalin dynaamisen uudelleenjärjestymisen, mikä on olennaista solujen elintärkeissä interfaasi- ja mitoositoiminnoissa. Lisäksi paklitakseli aiheuttaa epänormaalien mikrotubulusryhmien tai ”-kimppujen” muodostumista koko solusyklin ajan ja useiden mikrotubulushaarojen syntyä mitoosin aikana.

Abraxane sisältää ihmisseerumin albumiini-paklitakseli –nanopartikkeleita kooltaan noin 130 nm, joissa paklitakseli esiintyy kiteytymättömässä, rakenteettomassa muodossa. Annettaessa laskimoon nanopartikkelit hajoavat nopeasti liukeneviksi albumiiniin sidotuiksi paklitakseliyhdisteiksi kooltaan noin 10 nm. Albumiinin tiedetään toimivan välittäjänä plasmaosien endoteelisissa kaveolaarisissa transsytoosissa, ja *in vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että Abraxanen sisältämä albumiini lisää paklitakselin kulkeutumista endoteelisolujen läpi. On oletettu, että tässä lisääntyneessä kaveolaarisessa transendoteelikulkeutumisessa välittäjänä on gp-60 albumiinireseptori ja että paklitakselin lisääntynyt kerääntyminen tuumorin alueella johtuu albumiiniin sidotusta SPARC-proteiinista (secreted protein acidic rich in cysteine).

Kliininen teho ja turvallisuus

Rintasyöpä

Kahdessa yhden hoitoryhmän avoimessa tutkimuksessa kerätyt tiedot 106 potilaasta sekä satunnaistetussa faasin III vertailevassa tutkimuksessa saadut tiedot 454 potilaasta tukevat Abraxanen käyttöä metastaattisessa rintasyöpässä. Tämä tutkimustieto esitetään seuraavassa:

Yhden hoitohaaran avoimet tutkimukset

Yhdessä tutkimuksessa Abraxanea annettiin 175 mg/m² suuruisena annoksena 30 minuutin infuusiona 43 potilaalle, joilla oli metastaattinen rintasyöpä. Toisessa tutkimuksessa käytettiin 300 mg/m² annostusta 30 minuutin infuusiona 63 potilaalle, jotka sairastivat metastaattista rintasyöpää. Potilaita hoidettiin ilman steroidiesilääkitystä tai suunniteltua G-CSF-tukea. Hoitajaksojen väli oli kolme viikkoa. Vasteluvut olivat kaikilla potilailla 39,5 % (95 % CI: 24,9 % - 54,2 %) ensimmäisessä ryhmässä ja 47,6 % (95 % CI: 35,3 % - 60,0 %) toisessa ryhmässä. Taudin etenemisajan mediaani oli 5,3 kuukautta (175 mg/m²; 95 % luottamusväli: 4,6 – 6,2 kuukautta) ja 6,1 kuukautta (300 mg/m²; 95 % luottamusväli: 4,2 – 9,8 kuukautta).

Satunnaistettu vertaileva tutkimus

Tämä monikeskustutkimus toteutettiin potilailla, joilla oli metastaattinen rintasyöpä ja joille annettiin joka kolmas viikko paklitakselia ainoana lääkkeenä, joko liuotinpohjaisena paklitakselinä 175 mg/m² annoksella kolmen tunnin infuusiona, jolloin annettiin esilääkitystä yliherkkyysoireiden estoon (N = 225), tai Abraxanea 260 mg/m² annoksena 30 minuutin infuusiona ilman esilääkitystä (N = 229).

Potilaista 64 %:lla oli tutkimuksen alkaessa heikentynyt suorituskyky (ECOG 1 tai 2); 79 %:lla oli viskeraalisia metastaaseja ja 76 %:lla oli >3 metastaasin esiintymispaikkaa. Potilaista 14 % ei ollut saanut aikaisemmin solunsalpaajahoitoa, 27 % oli saanut solunsalpaajahoitoa vain liitännäishoitona, 40 % vain metastaattisten yhteydessä ja 19 % sekä metastaaseihin että liitännäishoitona. Potilaista 59 % sai tutkimuslääkettä toisen linjan hoitona tai myöhemmin kuin toisen linjan hoitona. Potilaista 77 % oli saanut aikaisemmin antrasykliinejä.

Kokonaisvaste (ORR) ja aika taudin etenemiseen sekä aika ilman taudin etenemistä potilailla (PFS), jotka saivat myöhempää kuin ensilinjan hoitoa, esitetään seuraavassa.

Taulukko 10. Kokonaisvaste, taudin etenemiseen kuluneen ajan mediaani ja aika ilman taudin etenemistä tutkijan arvioimana

Tehomuuttuja	Abraxane (260 mg/m ²)	Liutinpohjainen paklitakseli (175 mg/m ²)	p-arvo
<i>Vasteluku [95 % CI] (%)</i>			
Myöhempi kuin ensilinjan hoito	26,5 [18,98; 34,05] (n = 132)	13,2 [7,54; 18,93] (n = 136)	0,006 ^a
<i>*Taudin etenemiseen kuluneen ajan mediaani [95 % CI] (viikkoina)</i>			
> Ensilinjan hoito	20,9 [15,7; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 19,3] (n = 135)	0,011 ^b
<i>** Ilman taudin etenemistä kuluneen ajan mediaani [95 % luottamusväli] (viikkoina)</i>			
Myöhempi kuin ensilinjan hoito	20,6 [15,6; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 18,3] (n = 135)	0,010 ^b
<i>*Eloonjääminen [95 % CI] (viikkoina)</i>			
Myöhempi kuin ensilinjan hoito	56,4 [45,1; 76,9] (n = 131)	46,7 [39,0; 55,3] (n = 136)	0,020 ^b

^aTämä tieto perustuu kliinisen tutkimuksen raporttiin: CA012-0. Liite päivätty lopullisena (23.3.2005)

^a Khi-neliötesti

^b Log-rank-testi

Kaksisataakaksikymmentäyhdeksän potilasta, jotka saivat Abraxane-hoitoa satunnaistetussa, vertailevassa kliinisessä kokeessa, arvioitiin turvallisuuden osalta. Paklitakselin neurotoksisuus arvioitiin yhden asteen parantumisen perusteella potilailla, joilla ilmeni 3. asteen perifeeristä neuropatiaa hoidon aikana. Perifeerisen neuropatian luonnollista normalisoitumista lähtötasolle Abraxanen kumulatiivisen toksisuuden vuoksi >6 hoitokuurin jälkeen ei arvioitu ja on edelleen selvittämättä.

Haiman adenokarsinooma

Monikansallinen, satunnaistettu, avoin monikeskustutkimus, johon osallistui 861 potilasta, tehtiin Abraxanen/gemsitabiinin yhdistelmäkäytön vertaamiseksi gemsitabiinimonoterapiaan ensilinjan hoitona potilaille, joilla oli metastaattinen haiman adenokarsinooma. Abraxanea annettiin potilaille (N = 431) 30–40 minuutin kestoisena infuusiona laskimoon annoksella 125 mg/m², jonka jälkeen annettiin gemsitabiinia 30–40 minuutin kestoisena infuusiona laskimoon annoksella 1 000 mg/m² kunkin 28 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivinä 1, 8 ja 15. Vertailuryhmässä potilaille (N = 430)

annettiin gemsitabiinimonoterapiaa suositun annoksen ja hoito-ohjelman mukaisesti. Hoitoa annettiin niin kauan kunnes sairaus eteni tai kehittyi haittaavaa toksisuutta. Niistä haiman adenokarsinoomaa sairastavista 431 potilaasta, jotka satunnaistettiin saamaan Abraxanea yhdistelmähoitona gemsitabiinin kanssa, suurin osa (93 %) oli valkoihoisia, 4 % oli mustaihoisia ja 2 % oli aasialaisia. Kuudellatoista prosentilla (16 %) Karnofskyn suorituskykyasteet (KPS) olivat 100; 42 %:lla KPS oli 90, 35 %:lla KPS oli 80, 7 %:lla KPS oli 70 ja alle 1 %:lla potilaista KPS oli alle 70. Tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, joilla oli suuri kardiovaskulaarinen riski, aikaisempi perifeerinen valtimosairaus ja/tai sidekudossairauksia ja/tai interstitiaalinen keuhkosairaus.

Potilaiden hoitoajan mediaani oli Abraxane/gemsitabiiniryhmässä 3,9 kuukautta ja gemsitabiiniryhmässä 2,8 kuukautta. Abraxane/gemsitabiiniryhmän potilaista 32 % verrattuna 15 %:iin gemsitabiiniryhmän potilaista sai hoitoa vähintään 6 kuukauden ajan. Hoitoa saaneessa potilasjoukossa gemsitabiinin suhteellisen annosintensiteetin mediaani oli Abraxane/gemsitabiiniryhmässä 75 % ja gemsitabiiniryhmässä 85 %. Abraxanen suhteellisen annosintensiteetin mediaani oli 81 %. Gemsitabiinin suurempi kumulatiivinen mediaaniannos annettiin Abraxane/gemsitabiiniryhmässä (11 400 mg/m²) verrattuna gemsitabiiniryhmään (9 000 mg/m²).

Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaiseloonjäänti (OS). Tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat olivat aika ilman taudin etenemistä (PFS) ja kokonaisvaste (ORR), joista kumpikin arvioitiin riippumattoman, keskitetyn, sokkoutetun radiologisen tarkistuksen avulla käyttämällä RECIST-ohjeistoa (versio 1.0).

Taulukko 11. Tehon tulokset haiman adenokarsinoomaa sairastavilla potilailla tehdystä satunnaistetusta tutkimuksesta (hoitoaikeen mukainen (ITT) potilasjoukko)

	Abraxane (125 mg/m²) / gemsitabiini (N = 431)	Gemsitabiini (N = 430)
Kokonaiseloonjäänti		
Kuolleiden lukumäärä (%)	333 (77)	359 (83)
Kokonaiseloonjäännin mediaani kuukausina (95 % CI)	8,5 (7,89; 9,53)	6,7 (6,01; 7,23)
Riskisuhde (HR) _{A+G/G} (95 % CI) ^a	0,72 (0,617; 0,835)	
P-arvo ^b	< 0,0001	
Eloojääntiluku % (95 % CI)		
1 vuoden kuluttua	35 % (29,7; 39,5)	22 % (18,1; 26,7)
2 vuoden kuluttua	9 % (6,2; 13,1)	4 % (2,3; 7,2)
Kokonaiseloonjäännin 75. persentiili (kk)	14,8	11,4
Aika ilman taudin etenemistä (PFS)		
Kuolema tai taudin eteneminen, n (%)	277 (64)	265 (62)
Mediaaniaika ilman taudin etenemistä kuukausina (95 % CI)	5,5 (4,47; 5,95)	3,7 (3,61; 4,04)
Riskisuhde (HR) _{A+G/G} (95 % CI) ^a	0,69 (0,581; 0,821)	
P-arvo ^b	< 0,0001	

Kokonaisvaste		
Varmistettu täydellinen tai osittainen kokonaisvaste, n (%)	99 (23)	31 (7)
95 % CI	19,1; 27,2	5,0; 10,1
p_{A+G}/p_G (95 % CI)	3,19 (2,178; 4,662)	
P-arvo (khi-neliötesti)	< 0,0001	

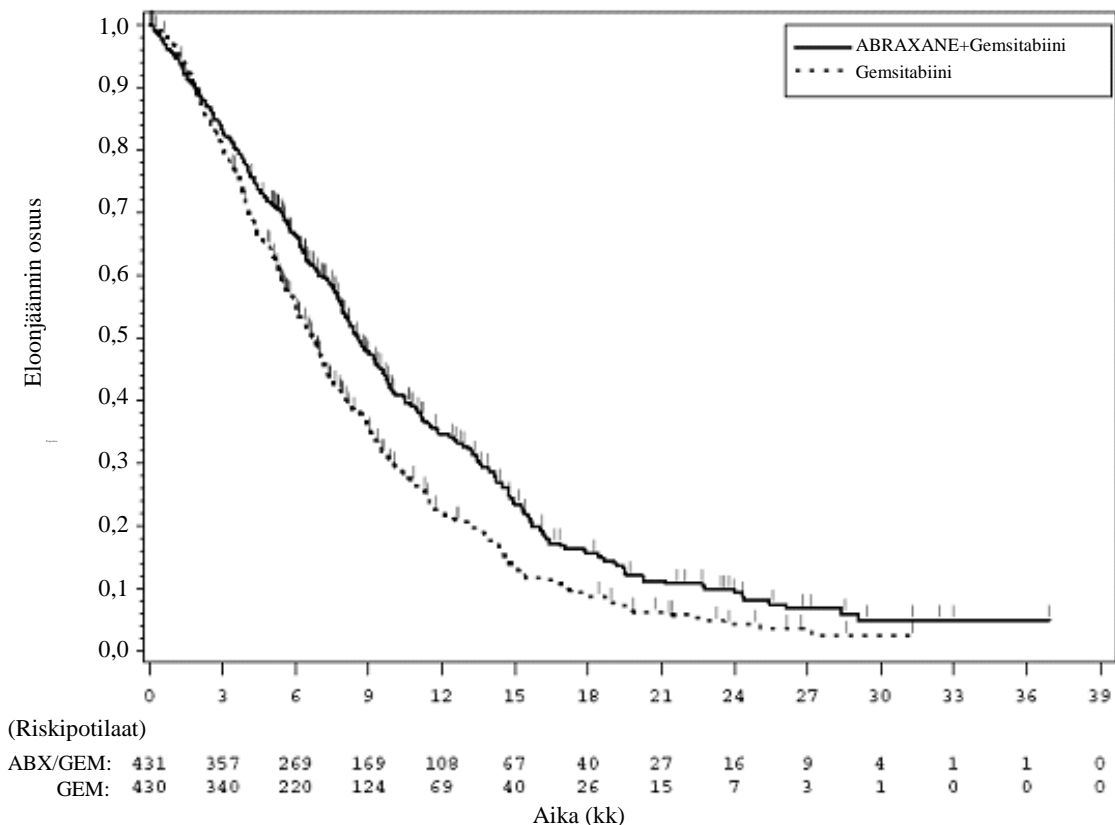
CI = luottamusväli, $HR_{A+G/G}$ = Abraxane+gemsitabiinin/gemsitabiinin riskisuhde, p_{A+G}/p_G = Abraxane+gemsitabiinin/gemsitabiinin vasteluvun suhde

^a ositettu Coxin suhteellisen riskin malli

^b ositettu log-rank-testi, ositettu maantieteellisen alueen (Pohjois-Amerikka vs. muut), KPS:n (70–80 vs. 90–100) ja maksametastaasien esiintymisen (kyllä vs. ei) suhteen.

Kokonaiseloonjäännissä todettiin tilastollisesti merkitsevää paranemista Abraxanen ja gemsitabiinin yhdistelmää saaneilla verrattuna pelkästään gemsitabiinia saaneisiin, kun kokonaiseloonjäännin mediaani piteni 1,8 kuukaudella, kuoleman kokonaisriski väheni 28 %, 1 vuoden eloonjääntiluku parani 59 % ja 2 vuoden eloonjääntiluku parani 125 %.

Kuvio 1. Kokonaiseloonjäännin Kaplan–Meier-käyrä (hoitoaikeen mukainen (ITT) potilasjoukko)



Hoidon vaikutus kokonaiseloonjääntiin oli parempi Abraxane/gemsitabiiniryhmässä useimmissa ennalta määritellyissä alaryhmissä (mukaan lukien sukupuoli, Karnofskyn suorituskykypisteet (KPS), maantieteellinen alue, haimasyövän ensisijainen sijainti, syövän levinneisyys diagnoosivaiheessa, maksametastaasien esiintyminen, peritoneaalisen karsinomatoosin esiintyminen, aiemmin tehty Whipplen leikkaus, sappitiestentti lähtötilanteessa, keuhkometastaasien esiintyminen ja metastaasipaikkojen lukumäärä). Abraxane/gemsitabiini- ja gemsitabiiniryhmien vähintään 75-vuotiaiden potilaiden eloonjäännin riskisuhde (HR) oli 1,08 (95 % CI 0,653; 1,797). Potilailta, joiden CA19-9-merkkiainepitoisuus seerumissa oli lähtötilanteessa normaali, eloonjäännin riskisuhde oli 1,07 (95 % CI 0,692; 1,661).

Abraxane/gemsitabiiniryhmän ajassa ilman taudin etenemistä (PFS) todettiin tilastollisesti merkitsevä paraneminen pelkkää gemsitabiinia saaneeseen ryhmään verrattuna, kun PFS:n mediaani piteni 1,8 kuukautta.

Ei-pienisoluinen keuhkosityöpä

Satunnaistettu, avoin monikeskustutkimus tehtiin 1052 levinneisyysasteen IIIb/IV ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavalla potilaalla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet solunsalpaajahoidoa. Tutkimuksessa verrattiin Abraxanen ja karboplatiinin yhdistelmää liuotinpohjaisen paklitakselin ja karboplatiinin yhdistelmään ensilinjan hoitona pitkälle edennyttä ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla. Yli 99 %:lla potilaista ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) -asteikon mukainen suorituskyky oli 0 tai 1. Tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, joilla oli ennestään asteen ≥ 2 neuropatia tai tärkeisiin elinjärjestelmiin liittyviä vakavia lääketieteellisiä riskitekijöitä. Abraxanea annettiin potilaille (N = 521) 30 minuutin kestoisena infuusiona laskimoon annoksena 100 mg/m² kunkin 21 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivinä 1, 8 ja 15 ilman steroidiesilääkitystä ja ilman profylaktista hoitoa granulosityttöryhmiä stimuloivilla kasvutekijöillä. Karboplatiinia annettiin laskimoon annoksena AUC = 6 mg•min/ml välittömästi Abraxanen annon päätyttyä kunkin 21 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivänä 1. Liuotinpohjaista paklitakselia annettiin potilaille (N = 531) 200 mg/m²:n annoksena 3 tunnin kestoisena infuusiona laskimoon yhdessä tavanomaisen esilääkityksen kanssa, minkä jälkeen heille annettiin välittömästi karboplatiinia laskimoon annoksena AUC = 6 mg•min/ml. Jokaista lääkettä annettiin kunkin 21 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivänä 1. Kummassakin tutkimusryhmässä annettiin hoitoa niin kauan kunnes sairaus eteni tai kehittyi haittaavaa toksisuutta. Potilaiden saamien hoitosykliden mediaani oli kummassakin tutkimusryhmässä 6 sykliä.

Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaisvaste, joka määriteltiin niiden potilaiden prosenttiosuutena, jotka saavuttivat objektiivisen, varmistetun täydellisen vasteen tai osittaisen vasteen, joka perustui riippumattomaan, keskitettyyn, sokkoutettuun RECIST-ohjeiston (versio 1.0) mukaisesti tehtyyn radiologiseen arvioon. Kokonaisvaste oli Abraxane/karboplatiini-ryhmän potilailla merkitsevästi parempi verrattuna vertailuryhmän potilaisiin: 33 % vs. 25 %, p = 0,005 (taulukko 12). Kokonaisvasteessa oli merkitsevä ero Abraxane-/karboplatiiniryhmän ja verrokkiryhmän potilaiden välillä, kun potilailla oli histologialtaan levyepiteeliperäinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä (N = 450, 41 % vs. 24 %, p < 0,001), mutta tällaista eroa ei ollut nähtävissä ajassa ilman taudin etenemistä (PFS) eikä kokonaiseloonjäännissä (OS). Kokonaisvasteessa ei ollut eroa hoitoryhmien välillä, kun potilaiden tauti ei ollut histologialtaan levyepiteeliperäinen (N = 602, 26 % vs. 25 %, p = 0,808).

Taulukko 12: Kokonaisvaste ei-pienisoluista keuhkosityöpää koskevassa satunnaistetussa tutkimuksessa (hoitoaikien mukainen (ITT) potilasjoukko)

Tehomuuttuja	Abraxane (100 mg/m²/viikko) + karboplatiini (N = 521)	Liuotinpohjainen paklitakseli (200 mg/m² joka 3. viikko) + karboplatiini (N = 531)
Kokonaisvaste (riippumaton arvio)		
Varmistettu täydellinen tai osittainen kokonaisvaste, 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-arvo ^a	0,005	

CI = luottamusväli, HR_{A,T} = Abraxanen/karboplatiinin ja liuotinpohjaisen paklitakselin/karboplatiinin riskisuhde, p_A/p_T = Abraxanen/karboplatiinin ja liuotinpohjaisen paklitakselin/karboplatiinin vastelukujen suhde.

^a P-arvo perustuu khi-neliötestiin.

Ajassa ilman taudin etenemistä (PFS) (sokkoutettu radiologin arvio) ja kokonaiseloonjäännissä (OS) ei ollut näiden kahden hoitoryhmän välillä tilastollisesti merkitsevää eroa. Ajassa ilman taudin etenemistä ja kokonaiseloonjäännistä tehtiin vertailukelpoisuusanalyysi (non-inferiority-analyysi), jossa ennalta määritetty vertailukelpoisuusmarginaali oli 15 %. Vertailukelpoisuuskaiteeri täyttyi sekä ajan ilman taudin etenemistä että kokonaiseloonjäännin osalta; näihin liittyvien riskisuhdeiden 95 %:n luottamusvälin yläraja oli alle 1,176 (taulukko 13).

Taulukko 13: Vertailukelpoisuusanalyysit (non-inferiority) ajasta ennen taudin etenemistä ja kokonaiseloonjäännistä ei-pienisoluista keuhkosyöpää koskevassa satunnaistetussa tutkimuksessa (hoitoaikeen mukainen (ITT) potilasjoukko)

Tehomuuttuja	Abraxane (100 mg/m²/viikko) + karboplatiini (N = 521)	Liutinpohjainen paklitakseli (200 mg/m² joka 3. viikko) + karboplatiini (N = 531)
Aika ilman taudin etenemistä^a (riippumaton arvio)		
Kuolema tai taudin eteneminen, n (%)	429 (82 %)	442 (83 %)
Ajan ilman taudin etenemistä mediaani (95 % CI) (kuukautta)	6,8 (5,7, 7,7)	6,5 (5,7, 6,9)
HR _{AT} (95 %:n CI)	0,949 (0,830, 1,086)	
Kokonaiseloonjäänti		
Kuolleiden lukumäärä, n (%)	360 (69 %)	384 (72 %)
Kokonaiseloonjäännin mediaani (95 % CI) (kuukautta)	12,1 (10,8, 12,9)	11,2 (10,3, 12,6)
Riskisuhde (HR _{AT}) (95,1 % CI)	0,922 (0,797, 1,066)	

CI = luottamusväli, HR_{AT} = Abraxanen/karboplatiinin ja liutinpohjaisen paklitakselin/karboplatiinin riskisuhde, p_A/p_T = Abraxanen/karboplatiinin ja liutinpohjaisen paklitakselin/karboplatiinin vastelukujen suhde.

^a Ajan ilman taudin etenemistä käyttöä päätetapahtumana koskevien Euroopan lääkeviraston metodologisten ohjeiden mukaisesti puuttuvia havaintoja tai myöhemmin annetun uuden hoidon aloittamista ei käytetty sensurointiin.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Abraxanen käytöstä kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä metastoittaisen rintasyövän, haiman adenokarsinooman ja ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Kliinisissä tutkimuksissa määritettiin kokonaispaklitakselin farmakokinetiikka 30 ja 180 minuutin Abraxane-infuusion jälkeen annostasojen ollessa 80–375 mg/m². Altistus paklitakselille (AUC) kasvoi lineaarisesti 2 653:sta arvoon 16 736 ng/h/ml annostuksen kasvaessa 80:stä 300:aan mg/m².

Tutkimuksessa paklitakselin farmakokineettisiä ominaisuuksia verrattiin niiden edenneestä, kiinteästä tuumorista kärsivien potilaiden, joille oli annettu Abraxanea laskimoon 260 mg/m² annoksena 30 minuutin ajan ja niiden potilaiden, jotka olivat saaneet 175 mg/m² liutinpohjaista paklitakseliä kolmen tunnin infuusiona. Paklitakselin puhdistuma plasmasta oli tilamalleista riippumattoman farmakokineettisen analyysin perusteella Abraxanea käytettäessä suurempi (43 %) kuin liutinpohjaista paklitakselistosta seurannut puhdistuma plasmasta, ja myös jakautumistilavuus oli Abraxanella suurempi (53 %). Terminaalisessa puoliintumisajassa ei ollut eroja.

Tutkimuksessa, jossa 12 potilaalle annettiin toistuvasti Abraxane-annoksia 260 mg/m² laskimoon, AUC:n potilaskohtainen vaihtelu oli 19 % (vaihteluväli = 3,21 % – 37,70 %). Paklitakselin kerääntymisestä ei ollut todisteita monihoito-ohjelmia käytettäessä.

Jakautuminen

Jos potilaalla on kiinteitä tuumoreita, paklitakseli jakautuu Abraxanen annon jälkeen tasaisesti verisoluihin ja plasmaan ja sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin (94 %).

Paklitakselin sitoutumista proteiiniin Abraxanen antamisen jälkeen on arvioitu ultrafiltraation avulla potilaskohtaisessa vertailevassa tutkimuksessa. Vapaan paklitakselin fraktio oli merkittävästi suurempi Abraxanella (6,2 %) kuin liutinpohjaisella paklitakselilla (2,3 %). Tämä johti Abraxanea käytettäessä merkittävästi suurempaan altistumiseen sitoutumattomaan paklitakseliin verrattuna liutinpohjaiseen paklitakseliin, vaikka niiden kokonaisaltistus on toisiinsa verrattavissa. Tämä johtuu mahdollisesti siitä, että paklitakseli ei ole Cremofor EL[®] in miselleihin sitoutuneena kuten liutinpohjainen paklitakseli. Julkaistun kirjallisuuden perusteella *in vitro* -tutkimukset ihmisserumin proteiineihin sitoutumisesta osoittavat, että (käytettäessä paklitakseliä pitoisuuksina 0,1–50 µg/ml)

simetidiini, ranitidiini, deksametasoni tai difenhydramiini eivät vaikuttaneet paklitakselin proteiinin sitoutumiseen.

Kokonaisjakautumistilavuus on populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella noin 1741 litraa. Suuri jakautumistilavuus osoittaa, että paklitakseli jakautuu laajasti ekstravaskulaarisesti ja/tai sitoutuu voimakkaasti kudoksiin.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Julkaistun kirjallisuuden perusteella ihmisen maksan mikrosomeilla ja kudosisäikeillä tehdyt *in vitro* -tutkimukset osoittavat, että paklitakseli metaboloituu pääasiassa 6 α -hydroksipaklitakseliksi ja vähäisemmin kahdeksi muuksi metaboliitiksi, 3'-*p*-hydroksipaklitakseliksi ja 6 α -3'-*p*-dihydroksipaklitakseliksi. 6 α -hydroksipaklitakseli muodostuu CYP2C8-isoentsyymien, 3'-*p*-hydroksipaklitakseli CYP3A4-isoentsyymien ja 6 α -3'-*p*-dihydroksipaklitakseli sekä CYP3A4-että CYP2C8-isoentsyymien katalysoimana.

Metastaattista rintasyöpää sairastaville potilaille 30 minuutin kestoisena infuusiona annoksena 260 mg/m² annetusta Abraxanen kokonaisannoksesta keskimäärin 4 % erittyi muuttumattomana vaikuttavana aineena kumulatiivisesti virtsaan; tästä alle 1 % oli metaboliitteja, 6 α -hydroksipaklitakselia ja 3'-*p*-hydroksipaklitakselia. Tämä viittaa laajaan, muuta reittiä kuin munuaisten kautta tapahtuvaan puhdistumaan. Paklitakseli eliminoituu pääasiassa maksametabolian ja sappierityksen kautta.

Paklitakselin keskimääräinen puhdistuma plasmasta vaihtelee kliinisellä annosvälillä 80–300 mg/m² välillä 13–30 l/h/m², ja terminaalisen puoliintumisajan vaihteluväli on keskimäärin 13–27 tuntia.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta Abraxanen populaatiofarmakokineetiikkaan tutkittiin potilailla, joilla oli pitkälle edenneitä kiinteitä tuumoreita. Tässä analyysissä oli mukana potilaita, joiden maksan toiminta oli normaali (n = 130) tai joilla oli ennestään lievää (n = 8), kohtalaista (n = 7) tai vaikeaa (n = 5) maksan vajaatoimintaa (NCI Organ Dysfunction Working Group -luokituksen perusteella). Tulosten mukaan lievä maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiinipitoisuus > 1 – ≤ 1,5 x ULN) ei vaikuta kliinisesti merkityksellisesti paklitakselin farmakokineetiikkaan. Jos potilaan maksan vajaatoiminta on kohtalaista (kokonaisbilirubiinipitoisuus > 1,5 – ≤ 3 x ULN) tai vaikea-asteista (kokonaisbilirubiinipitoisuus > 3 – ≤ 5 x ULN), paklitakselin suurin eliminaationopeus hidastuu noin 22 % – 26 %, ja paklitakselin keskimääräinen AUC suurenee noin 20 % verrattuna potilaisiin, joiden maksan toiminta on normaali. Maksan vajaatoiminta ei vaikuta paklitakselin keskimääräiseen C_{max}-arvoon. Paklitakselin eliminaatio korreloi lisäksi käänteisesti kokonaisbilirubiinipitoisuuden kanssa ja positiivisesti seerumin albumiinipitoisuuden kanssa.

Farmakokineettinen/farmakodynaaminen mallinnus osoittaa, ettei maksan toiminnan (lähtötilanteen albumiini- tai kokonaisbilirubiinipitoisuuden perusteella) ja neutropenian välillä ole korrelaatiota Abraxane-altistuksen säätämisen jälkeen.

Potilaista, joiden kokonaisbilirubiinipitoisuus on > 5 x ULN tai joilla on metastaattinen haiman adenokarsinooma, ei ole saatavissa farmakokineettisiä tietoja (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä oli mukana potilaita, joiden munuaisten toiminta oli normaali (n = 65), sekä potilaita, joilla oli ennestään lievää (n = 61), kohtalaista (n = 23) tai vaikeaa (n = 1) munuaisten vajaatoimintaa (FDA:n kriteeriluonnoksen 2010 perusteella). Lievällä tai kohtalaisella munuaisten vajaatoiminnalla (kreatiniinipuhdistuma ≥ 30 – < 90 ml/min) ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta paklitakselin suurimpaan eliminaationopeuteen tai systeemiseen altistukseen (AUC ja C_{max}). Farmakokineettiset tiedot vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista ovat riittämättömät eikä potilaista, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus, ole tietoja saatavissa.

Läkkäät potilaat

Abraxanen populaatiofarmakokineettisessä analyysissä oli mukana iältään 24–85-vuotiaita potilaita, ja analyysi osoitti, ettei ikä vaikuta merkittävästi paklitakselin suurimpaan eliminaationopeuteen eikä systeemiseen altistukseen (AUC ja C_{max}).

Farmakokineettinen/farmakodynaaminen mallinnus 125 sellaisen potilaan tiedoista, joilla oli pitkälle edenneitä kiinteitä kasvaimia, osoittaa, että ≥ 65 -vuotiaille potilaille saattaa kehittyä herkemmin neutropenia ensimmäisen hoitosyklin kuluessa, mutta ikä ei vaikuta plasman paklitakselialtistukseen.

Muita olennaisia tekijöitä

Abraxanen populaatiofarmakokineettiset analyysit osoittavat, että sukupuoli, rotu (aasialainen vs. valkoihoinen) ja kiinteiden tuumorien tyyppi eivät vaikuta kliinisesti merkityksellisesti paklitakselin systeemiseen altistukseen (AUC ja C_{max}). Potilailla, jotka painoivat 50 kg, paklitakselin AUC oli noin 25 % pienempi kuin potilailla, jotka painoivat 75 kg. Tämän löydöksen kliininen merkitys on epäselvä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Paklitakselin mahdollisia karsinogeenisiä ominaisuuksia ei ole tutkittu. Julkaistun kirjallisuuden perusteella paklitakseli on kuitenkin kliinisinä annoksina farmakodynaamisen toimintamekanisminsa perusteella mahdollisesti karsinogeeninen ja genotoksinen aine. Paklitakselin on osoitettu olevan klastogeeninen *in vitro* (kromosomipoikkeamat ihmisen lymfosyyteissä) ja *in vivo* -testeissä (hiirien mikrotumatutkimus). Paklitakselin on osoitettu olevan genotoksinen *in vivo* mutta tämä ei aiheuttanut mutageenisyyttä Ames-testissä tai kiinahamsterin munasarja-/hypoksantiini-guaniini fosforibosyyli transferaasi (CHO/HGPRT) geenimutaatioanalyysissä.

Paklitakselilla oli yhteys alhaiseen hedelmällisyyteen uros- ja naarasrotilla, kun sitä annettiin ennen parittelua ja sen aikana, ja sikiötoksisuuteen rotissa, kun annokset olivat pienempiä kuin ihmisten hoitoon käytettävät annokset. Eläintutkimukset Abraxanella osoittivat kliinisesti relevanteilla altistusmäärillä olevan palautumattomia toksisia vaikutuksia urosten sukuelimiin.

Paklitakseli ja/tai sen metaboliitit erittyivät imettävien rottien maitoon. Kun rotille annettiin radiomerkittyä paklitakseliä laskimoon 9. ja 10. päivänä synnytyksen jälkeen, maidossa todettiin radioaktiivisuutta suurempina pitoisuuksina kuin plasmassa ja pitoisuudet pienenevät yhtä nopeasti kuin plasmassa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ihmisen albumiini (sisältää natriumia, natriumkaprylaattia ja N-asetyyli-DL-tryptofanaattia).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

Avaamattomat injektiopullot

3 vuotta

Käyttökuntoon saatetun suspension säilyvyys injektiopullossa

Käytön aikaisen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia 2°C-8°C lämpötilassa säilytettynä alkuperäisessä ulkopakkauksessa suojassa valolta.

Käyttökuntoon saatetun suspension säilyvyys infuusionestepussissa

Käytön aikaisen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia 2°C-8°C lämpötilassa ja sen jälkeen 4 tuntia 25°C:n lämpötilassa säilytettynä suojassa valolta.

Mikrobiologisista syistä valmiste tulisi kuitenkin käyttää välittömästi käyttökuntoon saattamisen ja infuusiopussien täytön jälkeen, ellei käyttökuntoon saattamista ja infuusiopussien täyttöä ole tehty siten, ettei mikrobikontaminaation vaaraa ole.

Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytön aikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen kokonaissäilytysaika injektiopullossa ja infuusiopussissa jääkaapissa säilytettynä ja valolta suojattuna on 24 tuntia. Tämän jälkeen lääkevalmistetta voidaan säilyttää infuusiopussissa 4 tunnin ajan alle 25°C:n lämpötilassa.

6.4 Säilytys

Avaamattomat injektiopullot

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle. Pakastimessa tai jääkaapissa säilyttäminen eivät vaikuta haitallisesti valmisteen säilyvyyteen. Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttökuntoon saatettu suspensio

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

50 ml:n injektiopullo (tyypin 1 lasi), jossa on korkki (butyylikuminen) ja sinetti (alumiininen) ja joka sisältää 100 mg paklitakselia albumiiniin sidottuna nanopartikkelivalmistemuotona.

100 ml:n injektiopullo (tyypin 1 lasi), jossa on korkki (butyylikuminen) ja sinetti (alumiininen) ja joka sisältää 250 mg paklitakselia albumiiniin sidottuna nanopartikkelivalmistemuotona.

Pakkauskoko yksi injektiopullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmistelua ja antoa koskevat varotoimet

Paklitakseli on sytotoksinen syöpälääkevalmiste, ja kuten muitakin mahdollisesti toksisia yhdisteitä, myös Abraxanea on käsiteltävä varoen. Käsineiden, suojalasien ja suojavaatetuksen käyttäminen on suositeltavaa. Jos suspensio joutuu kosketukseen ihon kanssa, iho tulee pestä heti perusteellisesti saippualla ja vedellä. Jos suspensiota pääsee limakalvoille, limakalvot tulee huuhtoa perusteellisesti vedellä. Vain sytotoksisten aineiden käsittelyyn asianmukaisesti koulutettu henkilö saa valmistaa ja antaa Abraxanea. Raskaana olevan henkilökunnan ei tule käsitellä Abraxanea.

Koska ekstravasaation mahdollisuus on olemassa, infuusiopaikan huolellista tarkkailua lääkevalmisteen annon aikana suositellaan mahdollisen infiltraation varalta. Abraxane-infuusion rajoittaminen ohjeiden mukaisesti 30 minuuttiin vähentää infuusioon liittyvien reaktioiden todennäköisyyttä.

Valmisteen käyttökuntoon saattaminen ja anto

Abraxane toimitetaan steriilinä kylmäkuivattuna jauheena, joka saatetaan käyttökuntoon ennen käyttöä. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi millilitra suspensiota sisältää 5 mg paklitakselia albumiiniin sidottuna nanopartikkelivalmistemuotona.

100 mg:n injektiopullo: Ruiskuta steriilillä ruiskulla hitaasti, vähintään yhden minuutin ajan, 20 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusionestettä.

250 mg:n injektiopullo: Ruiskuta steriilillä ruiskulla hitaasti, vähintään yhden minuutin ajan, 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infusionestettä.

Suuntaa liuos injektiopullon sisäseinämään. Liuosta ei saa suunnata suoraan jauheeseen, koska se aiheuttaa vaahtoamista.

Kun kaikki liuos on lisätty injektiopulloon, anna injektiopullon seistä vähintään 5 minuuttia, jotta kiinteä aine kostuu kunnolla. Kieputa ja/tai kääntele injektiopulloa sen jälkeen varovasti ja hitaasti vähintään 2 minuutin ajan, kunnes jauhe on sekoittunut täysin. Vaahton muodostumista on vältettävä. Jos liuoksessa on vaahtoa tai kokkareita, seisota sitä vähintään 15 minuuttia, kunnes vaahto häviää.

Käyttökuntoon saatetun suspension tulee olla maidonvalkoista ja homogeenista, eikä siinä saa erottua saostumaa. Käyttökuntoon saatetussa suspensiossa saattaa olla hieman sakkaa. Jos näkyvissä on saostumaa tai sakkaa, käännä injektiopullo varovasti ylösalaisin, jotta koko seos suspendoituu uudelleen ennen käyttöä.

Tarkista, onko injektiopullossa olevassa suspensiossa hiukkasia. Jos injektiopullossa näkyy hiukkasia, älä anna käyttökuntoon saatettua suspensiota.

Potilaan tarvitsema 5 mg/ml suspension tarkka kokonaistilavuus tulee laskea ja tarvittava määrä käyttökuntoon saatettua Abraxanea tulee injisoida tyhjiin, steriiliin PVC- tai ei-PVC-tyyppiseen infuusionestepussiin.

Silikoniöljyä liukastimena sisältävien lääketieteellisten laitteiden (ruiskujen ja infuusionestepussien) käyttäminen Abraxanen käyttökuntoon saattamiseen ja antamiseen saattaa johtaa proteiinimaisten ainesosien muodostumiseen. Anna Abraxane infuusionvälineiden avulla käyttämällä 15 µm -suodatinta, jotta vältät tällaisten ainesosien antamisen. 15 µm:n suodattimen käyttäminen poistaa nämä ainesosat, mutta ei muuta käyttökuntoon saatetun valmisteen fysikaalisia tai kemiallisia ominaisuuksia.

Jos suodattimen huokoskoko on alle 15 µm, suodatin saattaa tukkeutua.

Abraxanen valmistukseen tai antamiseen ei tarvita välttämättä erityistä di(2-etyyliheksyyli)ftalaattia (DEHP) sisältämätöntä astiaa tai annosteluvälineitä.

Laskimokatetri suositellaan huuhtelemaan annon jälkeen 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuoksella, millä varmistetaan, että potilas on saanut koko annoksen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11. tammikuuta 2008

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14. tammikuuta 2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Iso-Britannia

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Myyntiluvanhaltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimitusvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja joka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Pahvipakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Abraxane 5 mg/ml infuusiokuiva-aine, suspensiota varten
paklitakseli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 100 mg paklitakselia albumiiniin sidottuna nanopartikkelivalmistemuotona.
Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi millilitra suspensiota sisältää 5 mg paklitakselia albumiiniin sidottuna nanopartikkelivalmistemuotona.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: Ihmisen albumiini (sisältää natriumia, natriumkaprylaattia ja N-asetyyli-DL-tryptofanaattia).

Sisältää natriumia, ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokuiva-aine, suspensiota varten.

1 injektiopullo

100 mg/20 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Abraxanea ei saa korvata muilla paklitakselin muodoilla.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Avaamattomat injektiopullot: Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatettu suspensio: Suspensiota voidaan säilyttää jääkaapissa 2°C-8°C:n lämpötilassa enintään 24 tunnin ajan joko injektiopullossa tai infuusiopussissa valolta suojattuna. Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen kokonaissäilytysaika injektiopullossa ja infuusiopussissa jääkaapissa säilytettynä ja valolta suojattuna on 24 tuntia. Tämän jälkeen lääkevalmistetta voidaan säilyttää infuusiopussissa 4 tunnin ajan alle 25°C:n lämpötilassa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/428/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Injektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Abraxane 5 mg/ml infuusiokuiva-aine, suspensiota varten
paklitakseli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 100 mg paklitakselia albumiiniin sidottuna nanopartikkelivalmistemuotona.
Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi millilitra suspensiota sisältää 5 mg paklitakselia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: Ihmisen albumiini (sisältää natriumia, natriumkaprylaattia ja N-asetyyli-DL-tryptofanaattia).

Sisältää natriumia, ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokuiva-aine, suspensiota varten.

1 injektiopullo

100 mg/20 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Avaamattomat injektiopullot: Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/428/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Pahvipakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Abraxane 5 mg/ml infuusiokuiva-aine, suspensiota varten
paklitakseli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 250 mg paklitakselia albumiiniin sidottuna nanopartikkelivalmistemuotona.
Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi millilitra suspensiota sisältää 5 mg paklitakselia albumiiniin sidottuna nanopartikkelivalmistemuotona.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: Ihmisen albumiini (sisältää natriumia, natriumkaprylaattia ja N-asetyyli-DL-tryptofanaattia).

Sisältää natriumia, ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokuiva-aine, suspensiota varten.

1 injektiopullo

250 mg/50 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Abraxanea ei saa korvata muilla paklitakselin muodoilla.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Avaamattomat injektiopullot: Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatettu suspensio: Suspensiota voidaan säilyttää jääkaapissa 2°C-8°C:n lämpötilassa enintään 24 tunnin ajan joko injektiopullossa tai infuusiopussissa valolta suojattuna. Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen kokonaissäilytysaika injektiopullossa ja infuusiopussissa jääkaapissa säilytettynä ja valolta suojattuna on 24 tuntia. Tämän jälkeen lääkevalmistetta voidaan säilyttää infuusiopussissa 4 tunnin ajan alle 25°C:n lämpötilassa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/428/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Injektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Abraxane 5 mg/ml infuusiokuiva-aine, suspensiota varten
paklitakseli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 250 mg paklitakselia albumiiniin sidottuna nanopartikkelivalmistemuotona.
Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi millilitra suspensiota sisältää 5 mg paklitakselia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: Ihmisen albumiini (sisältää natriumia, natriumkaprylaattia ja N-asetyyli-DL-tryptofanaattia).

Sisältää natriumia, ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokuiva-aine, suspensiota varten.

1 injektiopullo

250 mg/50 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Avaamattomat injektiopullot: Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/428/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Abraxane 5 mg/ml infuusiokuiva-aine, suspensiota varten paklitakseli

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Abraxane on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Abraxanea
3. Miten Abraxanea käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Abraxanen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Abraxane on ja mihin sitä käytetään

Mitä Abraxane on

Abraxane sisältää vaikuttavana aineena paklitakselia, joka on kiinnitetty ihmisen proteiiniin (eli valkuaisaineeseen), albumiiniin, pieninä partikkeleina, joita kutsutaan nanopartikkeleiksi. Paklitakseli kuuluu ”taksaaneiksi” kutsuttuun lääker ryhmään, joita käytetään syövän hoitoon.

- Paklitakseli on lääkkeen aineosa, joka vaikuttaa syöpään estämällä syöpäsolujen jakautumisen – tämä tarkoittaa, että ne kuolevat.
- Albumiini on lääkkeen aineosa, jonka avulla paklitakseli liukenee vereen ja pääsee verisuonen seinämän läpi kasvaimen. Tämä tarkoittaa sitä, että ei tarvita muita kemiallisia aineita, joilla voi olla hengenvaarallisia haittavaikutuksia. Tällaisia haittavaikutuksia esiintyy huomattavasti harvemmin Abraxanea käytettäessä.

Mihin Abraxanea käytetään

Abraxanea käytetään seuraavien syöpätyyppien hoitoon:

Rintasyöpä

- muualle elimistöön levinnyt rintasyöpä (tätä kutsutaan metastaattiseksi rintasyöväksi)
- Abraxanea käytetään metastaattisen rintasyövän hoitoon, kun ainakin yhtä muuta hoitoa on käytetty, mutta se ei ole tehonnut, eikä sinulle voi antaa antrasykliineiksi kutsuttuja lääkkeitä
- metastaattista rintasyöpää sairastavilla Abraxane-hoitoa saaneilla potilailla, joille jokin toinen annettu hoito ei ole tehonnut, kasvaimen koko pieneni todennäköisemmin ja he elivät pitempään kuin muuta hoitoa saaneet.

Haimasyöpä

- Abraxanea käytetään yhdistelmänä gemsitabiiniksi kutsutun lääkkeen kanssa, jos sinulla on metastaattinen haimasyöpä. Metastaattista (muualle elimistöön levinnyttä) haimasyöpää sairastaneet Abraxanea yhdistelmänä gemsitabiinin kanssa kliinisessä tutkimuksessa saaneet potilaat elivät pitempään kuin pelkästään gemsitabiinia saaneet potilaat.

Keuhkosityöpä

- Abraxanea käytetään myös yhdistelmänä karboplatiiniksi kutsutun lääkkeen kanssa, jos sinulla on ei-pienisolainen keuhkosityöpä, joka on keuhkosityövän yleisin tyyppi.
- Abraxanea käytetään ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon silloin, kun leikkaus tai sädehoito eivät sovellu sen hoitoon.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Abraxanea

Älä käytä Abraxanea

- jos olet allerginen (yliherkkä) paklitakselille tai Abraxanen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos imetät
- jos veresi valkosolujen määrä on alhainen (neutrofiililähtötaso < 1 500 solua/mm³ - lääkärisi kertoo sinulle tästä).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Abraxanea

- jos sinulla on munuaisten toimintahäiriöitä
- jos sinulla on vakavia maksan toimintahäiriöitä
- jos sinulla on sydänvaivoja.

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sinulla esiintyy jokin näistä oireista Abraxane-hoidon aikana. Lääkäri saattaa katsoa parhaaksi lopettaa hoidon tai pienentää annosta

- jos sinulla esiintyy mitä tahansa poikkeavia mustelmia, verenvuotoa tai infektiin viittaavia oireita, kuten kurkkukipua tai kuumetta
- jos sinulla esiintyy puutumista, kihelmöintiä, pistelyn tunnetta, kosketusarkuutta tai lihasheikkoutta
- jos sinulla esiintyy hengitysvaikeuksia, esim. hengenahdistusta tai kuivaa yskää.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei ole tutkittu lapsilla ja nuorilla, koska rinta-, haima- ja keuhkosityöpää ei esiinny näissä ikäryhmissä.

Muut lääkevalmisteet ja Abraxane

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä. Tämä koskee myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt, esim. rohdosvalmisteita, koska Abraxane voi muuttaa toisten lääkkeiden vaikutusta. Toiset lääkkeet voivat myös muuttaa Abraxanen vaikutusta.

Kerro lääkärille, jos sinulle annetaan Abraxanea samanaikaisesti jonkin seuraavan kanssa:

- infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. antibiootit, kuten erytromysiini, rifampisiini jne.; kysy lääkäriltä, sairaanhoitajalta tai apteekkihenkilökunnalta, jos olet epävarma siitä, onko käyttämäsi lääke antibiootti) ja sieni-infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. ketokonatsoli)
- mielialan tasapainottamiseen käytettävät lääkkeet, joita kutsutaan joskus myös masennuslääkkeiksi (esim. fluoksetiini)
- kouristusten (epilepsian) hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. karbamatsepiini, fenytoiini)
- veren rasvapitoisuuden alentamiseen käytettävät lääkkeet (esim. gemfibrotsiili)
- närästyksen tai mahahaavojen hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. simetidiini)
- HIVin tai AIDSin hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. ritonaviiri, sakinaviiri, indinaviiri, nelfinaviiri, efavirentsi, nevirapiini)
- verihyytymien ehkäisyyn käytettävä lääke nimeltään klopido greeli.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Paklitakseli saattaa aiheuttaa vakavia synnynnäisiä vaurioita, eikä sitä sen vuoksi tule käyttää raskausaikana. Lääkäri järjestää raskaustestin ennen Abraxane-hoidon aloittamista.

Hedelmällisessä iässä olevien naisten tulee käyttää tehokasta ehkäisyä Abraxane-hoidon aikana ja kuukauden ajan sen päätyttyä.

Älä imetä kun saat Abraxanea, sillä ei tiedetä, kulkeutuuko vaikuttava aine paklitakseli äidinmaitoon.

Paklitakselilla hoidettavia miespotilaita neuvotaan käyttämään tehokasta ehkäisyä ja välttämään lapsen siittämistä hoidon aikana ja kuusi kuukautta sen jälkeen ja heidän tulisi kysyä neuvoa sperman varastoisesta ennen hoitoa, koska Abraxanen käyttö aiheuttaa mahdollisesti pysyvää hedelmättömyyttä.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Joillakin henkilöillä saattaa esiintyä väsymystä tai huimausta sen jälkeen, kun heille on annettu Abraxanea. Jos sinulla ilmenee tällaista, älä aja tai käytä mitään työkaluja tai koneita.

Jos saat hoitoosi kuuluvia muita lääkkeitä, kysy lääkärisi neuvoa ajamisen ja koneiden käytön suhteen.

Abraxane sisältää natriumia

Yksi ml Abraxanea sisältää noin 4,2 mg natriumia. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

3. Miten Abraxanea käytetään

Lääkäri tai hoitaja antaa Abraxanen laskimoosi suonensisäisenä infuusiona. Saamasi annos perustuu kehosi pinta-alaan ja verikokeesi tuloksiin. Tavanomainen annos rintasyövän hoidossa on 260 mg/m² kehon pinta-alasta laskettuna, ja se annetaan 30 minuutin kestoisena infuusiona. Tavanomainen annos pitkälle edenneen haimasyövän hoidossa on 125 mg/m² kehon pinta-alasta laskettuna, ja se annetaan 30 minuutin kestoisena infuusiona. Tavanomainen annos ei-pienisoluisen keuhkasyövän hoidossa on 100 mg/m² kehon pinta-alasta laskettuna, ja se annetaan 30 minuutin kestoisena infuusiona.

Kuinka usein saan Abraxanea?

Metastaattisen rintasyövän hoitoon Abraxanea annetaan tavallisesti kolmen viikon välein (21 vuorokauden pituisen hoitosyklin 1. päivänä).

Pitkälle edenneen haimasyövän hoitoon Abraxanea annetaan kunkin 28 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivinä 1, 8 ja 15, jolloin gemsitabiinia annetaan välittömästi Abraxanen jälkeen.

Ei-pienisoluisen keuhkasyövän hoitoon Abraxanea annetaan kerran viikossa (kunkin 21 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivinä 1, 8 ja 15). Lisäksi annetaan karboplatiinia kerran kolmessa viikossa (kunkin 21 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivänä 1) välittömästi Abraxane-annoksen antamisen jälkeen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Hyvin yleisiä haittavaikutuksia saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä käyttäjällä 10:stä:

- Hiustenlähtö (suurimmassa osassa tapauksista hiukset lähtivät alle yhden kuukauden kuluessa Abraxane-hoidon aloittamisesta. Kun hiustenlähtöä esiintyy, se on suurimmalla osalla potilaista merkittävää [yli 50-prosenttista].)
- Ihottuma
- Tiettyntyyppisten veren valkosolujen (neutrofiilien, lymfosyyttien tai leukosyyttien) määrän epänormaali lasku

- Veren punasolujen vähäisyys
- Verihiutaleiden määrän lasku
- Ääreishermovaikutukset (kipu, puutuminen, kihelmöinti tai tunnottomuus)
- Kipu yhdessä tai useammassa nivelessä
- Lihaskipu
- Pahoinvointi, ripuli, ummetus, kipeä suu, ruokahaluttomuus
- Oksentelu
- Heikkous ja väsymys, kuume
- Elimistön kuivuminen, makuhäiriö, painon lasku
- Veren pieni kaliumpitoisuus
- Masennus, unihäiriöt
- Päänsärky
- Vilunväristykset
- Hengitysvaikeudet
- Heitehuimaus
- Limakalvojen ja pehmytkudosten turvotus
- Maksan toimintakoetulosten kohonneet arvot
- Kipu raajoissa
- Yskä
- Vatsakipu
- Nenäverenvuoto

Yleisiä haittavaikutuksia saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä:

- Kutina, kuiva iho, kynsimuutokset
- Infektio, kuume johon liittyy tiettytyyppisten veren valkosolujen (neutrofiilien) alentunut määrä, punastuminen, sammas, vaikea infektio veressä, joka saattaa aiheutua vähentyneestä veren valkosolumäärästä
- Kaikkien verisolujen vähentynyt määrä
- Rinta- tai kurkkukipu
- Ruoansulatushäiriöt, vatsavaivat
- Nenän tukkoisuus
- Selkäkipu, luukipu
- Heikentynyt lihaskoordinaatio tai lukemisvaikeudet, lisääntynyt tai vähentynyt kyynelvuoto, silmäripsien häviäminen
- Sydämen syke- tai rytmimuutokset, sydämen vajaatoiminta
- Alentunut tai kohonnut verenpaine
- Punoitus tai turvotus pistopaikan ihossa
- Ahdistuneisuus
- Keuhkoinfektio
- Virtsatieinfektio
- Suolitukos, paksusuolen tulehdus, sappitietulehdus
- Akuutti munuaisten vajaatoiminta
- Kohonneet veren bilirubiiniarvot
- Veren yskiminen
- Suun kuivuminen, nielemisvaikeudet
- Lihashyökkäys
- Näön hämärtyminen

Melko harvinaisia haittavaikutuksia saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 100:sta:

- Painon nousu, lisääntynyt laktaattidehydrogenaasin pitoisuus veressä, heikentynyt munuaistoiminta, kohonnut verensokeri, lisääntynyt fosforin pitoisuus veressä
- Heikentyneet tai puuttuvat refleksit, tahattomat liikkeet, hermokipu, pyörtyminen, huimaus seisotissa, vapina, kasvohermon halvaus

- Silmien ärsytys, silmäkipu, silmien punoitus, silmien kutina, kaksoiskuvat, heikentynyt näkö tai silmissä vilkkuvat valot, verkkokalvon turvotuksen aiheuttama näön hämärtyminen (rakkulainen makulaturvotus)
- Korvakipu, korvien soiminen
- Limaa tuottava yskä, hengästyneisyys kävellessä tai portaita kiivetessä, vuotava tai kuiva nenä, heikentyneet hengitysäänet, vettä keuhkossa, äänen menetys, verihyytymä keuhkoissa, nielun kuivuminen
- Kaasuvaivat, vatsakrampit, kipeät tai arat ikenet, peräaukon verenvuoto
- Kivulias virtsaaminen, toistuva virtsaamistarve, verta virtsassa, kyvyttömyys pidättää virtsaa
- Sormenkynsien kipu, sormenkynsien vaivat tai kynsien irtoaminen, nokkosrokko, ihokipu, punainen iho auringonvalosta, ihon värinmuutos, lisääntynyt hikoilu, yöhikoilu, valkoiset iholäikät, haavat, kasvojen turvotus
- Vähentynyt fosforin pitoisuus veressä, nesteen kertyminen, alhainen veren albumiinin pitoisuus, lisääntynyt jano, vähentynyt veren kalsiumin pitoisuus, vähentynyt verensokeri, vähentynyt natriumin pitoisuus veressä
- Nenän kipu ja turpoaminen, ihotulehdukset, katetriletkun aiheuttama infektio
- Mustelmat
- Kipu kasvainkohdassa, kasvaimen aiheuttama kuolema
- Alentunut verenpaine seistessä, käsien ja jalkojen kylmyys
- Kävelyvaikeudet, turvotus
- Allerginen reaktio
- Heikentynyt maksan toiminta, maksan laajentuminen
- Rintakipu
- Rauhattomuus
- Verihyytymien aiheuttamia pieniä verenvuotoja ihossa
- Sairaus, johon liittyy veren punasolujen tuhoutumista ja akuuttia munuaisten vajaatoimintaa

Harvinaisia haittavaikutuksia saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 1 000:sta:

- Ihoreaktio toiseen aineeseen tai keuhkotulehdus sädehoidon jälkeen
- Veritulppa
- Hyvin alhainen pulssi, sydänkohtaus
- Lääkkeen vuoto laskimon ulkopuolelle
- Sydämen sähköisen toiminnan häiriö (eteiskammiokatkos)

Hyvin harvinaisia haittavaikutuksia saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10 000:sta:

- Vakava tulehdus/iho- ja limakalvo-oireiden puhkeaminen (Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Abraxanen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”EXP” jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Avaamattomat injektiopullot: Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen suspensio tulee käyttää välittömästi. Jos suspensiota ei käytetä välittömästi, sitä voidaan säilyttää jääkaapissa (2°C-8°C) enintään 24 tuntia suojattuna valolta ulkopakkauksessa.

Käyttökuntoon saatettua suspensiota voidaan säilyttää tiputuslaitteessa jääkaapissa (2°C-8°C) enintään 24 tunnin ajan suojattuna valolta.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen kokonaissäilytysaika injektiopullossa ja infuusiopussissa jääkaapissa säilytettynä ja valolta suojattuna on 24 tuntia. Tämän jälkeen lääkevalmistetta voidaan säilyttää infuusiopussissa 4 tunnin ajan alle 25°C:n lämpötilassa.

Lääkäri tai apteekkihenkilökunta vastaa käyttämättä jääneen Abraxanen hävittämisestä oikealla tavalla.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Abraxane sisältää

Vaikuttava aine on paklitakseli.

Yksi injektiopullo sisältää 100 mg tai 250 mg paklitakselia albumiiniin sidottuna nanopartikkelivalmistemuotona.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi millilitra suspensiota sisältää 5 mg paklitakselia albumiiniin sidottuna nanopartikkelivalmistemuotona.

Muu aine on ihmisen albumiinia (sisältäen natriumia, natriumkaprylaattia ja N-asetyyli-DL-tryptofanaattia).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Abraxane on valkoisesta keltaiseen vivahtava jauhe, infuusiokuiva-aine suspensiota varten. Abraxane toimitetaan 100 mg tai 250 mg paklitakselia albumiiniin sidottuna nanopartikkelivalmistemuotona sisältävissä lasisissa injektiopulloissa.

Kussakin pakkauksessa on 1 injektiopullo.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Iso-Britannia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltija.

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>.

Hoitoalan ammattilaiset

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Käyttö-, käsittely ja hävittämisohje

Valmistelua ja antoa koskevat varotoimet

Paklitakseli on sytotoksinen syöpälääkevalmiste ja kuten muitakin mahdollisesti toksisia yhdisteitä, myös Abraxanea on käsiteltävä varoen. Käsittelyssä on käytettävä silmäsuojuksia ja suojavaatteita. Jos Abraxane-suspensio joutuu kosketukseen ihon kanssa, pese iho heti perusteellisesti saippualla ja vedellä. Jos Abraxane-suspensiota pääsee limakalvoille, limakalvot tulee huuhtoa huolellisesti vedellä. Vain sytotoksisten aineiden käsittelyyn asianmukaisesti koulutettu henkilö saa valmistaa ja antaa Abraxanea. Raskaana olevan henkilökunnan ei tule käsitellä Abraxanea.

Koska ekstravasaation mahdollisuus on olemassa, infuusiopaikan huolellista tarkkailua lääkevalmisteen annon aikana suositellaan mahdollisen infiltraation varalta. Abraxane-infuusion rajoittaminen ohjeiden mukaisesti 30 minuuttiin vähentää infuusion liittyvien reaktioiden todennäköisyyttä.

Valmisteen käyttökuntoon saattaminen ja anto

Abraxane tulee antaa potilaalle pätevän onkologin valvonnassa sytotoksisten aineiden antamiseen erikoistuneessa yksikössä.

Abraxane toimitetaan steriilinä lyofilisoituna jauheena, joka saatetaan käyttökuntoon ennen käyttöä. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi millilitra suspensiota sisältää 5 mg paklitakselia albumiiniin sidottuna nanopartikkelivalmistemuotona. Käyttökuntoon saatettu Abraxane-suspensio annetaan laskimoon infuusiovälineiden avulla käyttämällä 15 µm -suodatinta.

100 mg:n käyttökuntoon saattaminen:

Ruiskuta steriilillä ruiskulla hitaasti, vähintään yhden minuutin ajan, 20 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infusionestettä 100 mg:n Abraxane-injektiopulloon.

250 mg:n käyttökuntoon saattaminen:

Ruiskuta steriilillä ruiskulla hitaasti, vähintään yhden minuutin ajan, 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infusionestettä 250 mg:n Abraxane-injektiopulloon.

Suuntaa liuos injektiopullon sisäseinämään. Liuosta ei saa suunnata suoraan jauheeseen, koska se aiheuttaa vaahtoamista.

Kun kaikki liuos on lisätty injektiopulloon, anna injektiopullon seistä vähintään 5 minuuttia, jotta kiinteä aine kostuu kunnolla. Kieputa ja/tai kääntele injektiopulloa sen jälkeen varovasti ja hitaasti vähintään 2 minuutin ajan, kunnes jauhe on sekoittunut täysin. Vaahdon muodostumista on vältettävä. Jos liuoksessa on vaahtoa tai kokkareita, seisota sitä vähintään 15 minuuttia, kunnes vaahto häviää.

Käyttökuntoon saatetun suspension tulee olla maidonvalkoista ja homogeenista, eikä siinä saa erottua saostumaa. Käyttökuntoon saatetussa suspensiossa saattaa olla hieman sakkaa. Jos näkyvissä on saostumaa tai sakkaa, käännä injektiopullo varovasti ylösalaisin, jotta koko seos suspendoituu uudelleen ennen käyttöä.

Tarkista, onko injektiopullossa olevassa suspensiossa hiukkasia. Jos injektiopullossa näkyy hiukkasia, älä anna käyttökuntoon saatettua suspensiota.

Potilaan tarvitsema 5 mg/ml suspension tarkka kokonaistilavuus tulee laskea ja tarvittava määrä käyttökuntoon saatettua Abraxanea tulee injisoida tyhjiin, steriiliin PVC- tai ei-PVC-tyyppiseen infuusionestepussiin.

Silikonijäilyä liukastimena sisältävien lääketieteellisten laitteiden (ruiskujen ja infuusionestepussien) käyttäminen Abraxanen käyttökuntoon saattamiseen ja antamiseen saattaa johtaa proteiiniainesten muodostumiseen. Anna Abraxane infuusionestepussien avulla käyttämällä 15 µm -suodatinta, jotta vältetään tällaisten ainesosien antaminen. 15 µm:n suodattimen käyttäminen poistaa nämä ainesosat, mutta ei muuta käyttökuntoon saatetun valmisteen fysikaalisia tai kemiallisia ominaisuuksia.

Jos suodattimen huokoskoko on alle 15 µm, suodatin saattaa tukkeutua.

Abraxanen valmistukseen tai antamiseen ei tarvita välttämättä erityistä DEHP:tä sisältämätöntä astiaa tai annosteluvälineitä.

Laskimokatetri suositellaan huuhtelemaan annon jälkeen 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektio- liuoksella, millä varmistetaan, että potilas on saanut koko annoksen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Säilyvyys

Avaamattomat Abraxane-injektio- pullo säilyvät stabiilina pakkaukseen merkittyyn päivämäärään saakka, kun injektio- pullo suojataan valolta säilyttämällä niitä ulkopakkauksessa. Pakastimessa tai jääkaapissa säilyttäminen eivät vaikuta haitallisesti valmisteen säilyvyyteen. Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttökuntoon saatetun suspension säilyvyys injektio- pullossa:

Käytön aikaisen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia 2°C-8°C lämpötilassa säilytettynä alkuperäisessä ulkopakkauksessa suojassa valolta.

Käyttökuntoon saatetun suspension säilyvyys infuusionestepussissa:

Käytön aikaisen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia 2°C-8°C lämpötilassa ja sen jälkeen 4 tuntia 25°C:n lämpötilassa säilytettynä suojassa valolta.

Mikrobiologisista syistä valmiste tulisi kuitenkin käyttää välittömästi käyttökuntoon saattamisen ja infuusionestepussien täytön jälkeen, ellei käyttökuntoon saattamista ja infuusionestepussien täyttöä ole tehty siten, ettei mikrobikontaminaation vaaraa ole.

Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytön aikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen kokonaissäilytysaika injektio- pullossa ja infuusionestepussissa jääkaapissa säilytettynä ja valolta suojattuna on 24 tuntia. Tämän jälkeen lääkevalmistetta voidaan säilyttää infuusionestepussissa 4 tunnin ajan alle 25°C:n lämpötilassa.