

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Abraxane 5 mg/ml por szuszpenziós infúzióhoz.

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

100 mg paklitaxel injekciós üvegenként, albuminhoz kötött nanorészecskés formulában.

250 mg paklitaxel injekciós üvegenként, albuminhoz kötött nanorészecskés formulában.

Feloldás után a szuszpenzió milliliterenként 5 mg paklitaxelt tartalmaz albuminhoz kötött nanorészecskés formulában.

### Ismert hatású segédanyagok

A koncentrátum 0,183 mmol nátriumot tartalmaz milliliterenként, ami 4,2 mg nátriumnak felel meg.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Por szuszpenziós infúzióhoz.

Az elkészített szuszpenzió pH-ja 6-7,5, ozmolalitása pedig 300-360 mOsm/kg.

A por fehér vagy sárga.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Az Abraxane-monoterápia a metasztatikus emlőrák kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknél, akiknél a metasztatikus betegség elsővonalbeli kezelése nem volt eredményes, és akiknek a standard antraciklin tartalmú kezelés nem javallt (lásd 4.4 pont).

Az Abraxane gemcitabinnal kombinációban alkalmazva metastaticus pancreas adenocarcinomában szenvedő felnőtt betegeket elsővonalbeli kezelésére javallott.

Az Abraxane karboplatinval kombinációban alkalmazva nem kissejtes tüdőrák elsővonalbeli kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknél, akiknél potenciálisan kuratív műtét és/vagy sugárterápia nem végezhető.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

Az Abraxane kizárólag szakképzett onkológus felügyelete mellett, citotoxikus szerek adására specializálódott osztályokon adható. Nem helyettesíthető a paklitaxel más gyógyszerformáival, és nem alkalmazható a paklitaxel más gyógyszerformái helyett.

#### Adagolás

##### Emlőrák

Az Abraxane javasolt adagja 260 mg/m<sup>2</sup> intravénásan adva 30 percen keresztül, háromhetente ismételve.

##### *Az adag módosítása az emlőrák kezelése során*

Azoknál a betegeknél, akiknél súlyos neutropenia (neutrofilszám < 500 sejt/mm<sup>3</sup>egy hétig vagy tovább) vagy súlyos szenzoros neuropathia alakul ki az Abraxane-terápia alatt, az adagot 220 mg/m<sup>2</sup>-re kell csökkenteni a következő ciklusokban. A súlyos neutropenia vagy súlyos szenzoros neuropathia visszatérése esetén az adagot tovább kell csökkenteni 180 mg/m<sup>2</sup>-re. Az Abraxane nem

adható addig, amíg a neutrofilszám meg nem haladja az 1500 sejt/mm<sup>3</sup>-t. Harmadfokú szenzoros neuropathia esetén a kezelést le kell állítani addig, amíg annak súlyossága első- vagy másodfokúra enyhül, és a következő ciklusokban csökkentett adagot kell alkalmazni.

### Pancreas adenocarcinoma

A gemcitabinnal kombinációban alkalmazott Abraxane javasolt dózisa 125 mg/m<sup>2</sup> minden 28 napos ciklus 1., 8. és 15. napján 30 perc alatt, intravénásan beadva. Az egyidejűleg alkalmazott gemcitabin javasolt dózisa 1000 mg/m<sup>2</sup> minden 28 napos ciklus 1., 8. és 15. napján, közvetlenül az Abraxane beadásának befejeződése után 30 perc alatt, intravénásan beadva.

*Dózismódosítások a pancreas adenocarcinoma kezelése során*

#### **1. táblázat: Dózisszint csökkentés pancreas adenocarcinomában szenvedő betegeknél**

Dózisszint	Abraxane dózis (mg/m <sup>2</sup> )	Gemcitabin dózis (mg/m <sup>2</sup> )
Teljes dózis	125	1000
1. dózisszint csökkentés	100	800
2. dózisszint csökkentés	75	600
Ha további dózisszintcsökkentésre van szükség	A kezelést le kell állítani	A kezelést le kell állítani

#### **2. táblázat: Pancreas adenocarcinomában szenvedő betegeknél neutropenia és/vagy thrombocytopenia esetén szükséges dózismódosítások a ciklus kezdetén vagy a ciklus során**

A ciklus napja	ANC (sejt/mm <sup>3</sup> )		Thrombocytaszám (sejt/mm <sup>3</sup> )	Abraxane dózis	Gemcitabin dózis
<b>1. nap</b>	< 1500	VAGY	< 100 000	A dózist el kell halasztani a vérkép rendeződéséig	
<b>8. nap</b>	≥ 500 de < 1000	VAGY	≥ 50 000 de < 75 000	A dózist csökkenteni kell egy dózisszinttel	
	< 500	VAGY	< 50 000	A dózisokat vissza kell tartani	
<b>15. nap: Ha a 8. napi dózisokat módosítás nélkül beadták:</b>					
<b>15. nap</b>	≥ 500 de < 1000	VAGY	≥ 50 000 de < 75 000	A kezelést a 8. napi dózisszinttel kell végezni, majd fehérvérsejt növekedési faktorokat kell alkalmazni. VAGY A 8. napi dózisszinthez képest egy dózisszinttel csökkenteni kell az adagot.	
	< 500	VAGY	< 50 000	A dózisokat vissza kell tartani	
<b>15. nap: Ha a 8. napi dózisokat csökkentették:</b>					
<b>15. nap</b>	≥ 1000	ÉS	≥ 75 000	Vissza kell térni az 1. napi dózisszintre, majd fehérvérsejt növekedési faktorokat kell alkalmazni. VAGY A 8. napi dózissal megegyező dózist kell alkalmazni.	

	≥ 500 de < 1000	VAGY	≥ 50 000 de < 75 000	A kezelést a 8. napi dózisszinttel kell végezni, majd fehérvérsejt növekedési faktorokat kell alkalmazni. VAGY A 8. napi dózisszinthez képest egy dózisszinttel csökkenteni kell az adagot.
	< 500	VAGY	< 50 000	A dózisokat vissza kell tartani
<b>15. nap: Ha a 8. napi dózisokat visszatartották:</b>				
<b>15. nap</b>	≥ 1000	ÉS	≥ 75 000	Vissza kell térni az 1. napi dózisszintre, majd fehérvérsejt növekedési faktorokat kell alkalmazni. VAGY A 1. napi dózisszinthez képest egy dózisszinttel csökkenteni kell az adagot.
	≥ 500 de < 1000	VAGY	≥ 50 000 de < 75 000	Csökkenteni kell az adagot egy dózisszinttel, majd fehérvérsejt növekedési faktorokat kell alkalmazni. VAGY A 1. napi dózisszinthez képest két dózisszinttel csökkenteni kell az adagot.
	< 500	VAGY	< 50 000	A dózisokat vissza kell tartani

Rövidítések: ANC = abszolút neutrofilszám (ANC = Absolute Neutrophil Count); FVS = fehérvérsejt (WBC = White Blood Cell)

### 3. táblázat: Gyógyszermellékhatások miatt szükséges dózismódosítások pancreas adenocarcinomában szenvedő betegeknél

Gyógyszermellékhatás	Abraxane dózis	Gemcitabin dózis
<b>Lázás neutropenia:</b> 3. vagy 4. súlyossági fokú	A dózist vissza kell tartani, amíg a láz meg nem szűnik, illetve az ANC legalább 1500 nem lesz, majd az eggyel alacsonyabb dózisszinttel lehet újratekdeni a kezelést <sup>a</sup>	
<b>Perifériás neuropathia:</b> 3. vagy 4. súlyossági fokú	Vissza kell tartani a dózist, amíg legalább 1. súlyossági fokúra nem csökken; az eggyel alacsonyabb dózisszinttel lehet újratekdeni a kezelést <sup>a</sup>	A kezelés változatlan dózissal végzendő
<b>Cutan toxicitás:</b> 2. vagy 3. súlyossági fokú	Az adag az eggyel alacsonyabb dózisszintre csökkentendő <sup>a</sup> amennyiben a gyógyszermellékhatás továbbra is fennáll, abba kell hagyni a kezelést	
<b>Emésztőrendszeri toxicitás:</b> 3. súlyossági fokú mucositis vagy hasmenés	Vissza kell tartani a dózist, amíg legalább 1. súlyossági fokúra nem csökken; az eggyel alacsonyabb dózisszinttel lehet újratekdeni a kezelést <sup>a</sup>	

<sup>a</sup>A dóziscsökkentésekre vonatkozóan lásd az 1. táblázatot

#### Nem kissejtes tüdőrák:

Az Abraxane ajánlott adagja 100 mg/m<sup>2</sup>, amelyet 30 perces intravénás infúzió formájában kell beadni minden egyes 21 napos ciklus 1., 8. és 15. napján. A karboplatin ajánlott adagja AUC = 6 mg•perc/ml minden egyes 21 napos ciklus 1. napján, melynek beadását közvetlenül az Abraxane beadásának befejezése után kell megkezdeni.

*Dózismódosítások nem kissejtes tüdőrák kezelése során:*

Az Abraxane nem adható be a ciklus 1. napján, amíg az abszolút neutrophilszám (absolute neutrophil count – ANC) el nem éri legalább az 1500 sejt/mm<sup>3</sup>, a thrombocytaszám pedig legalább a 100 000 sejt/mm<sup>3</sup> értéket. Az Abraxane minden további heti adagjának beadásához a beteg ANC értékének el kell érnie legalább az 500 sejt/mm<sup>3</sup> értéket, a thrombocytaszámnak pedig 50 000 sejt/mm<sup>3</sup> felett kell lennie, vagy az adagot el kell halasztani az értékek rendeződéséig. Az értékek rendeződésekor a következő héten folytatni kell az adagolást a 4. táblázatban szereplő kritériumok szerint. A következő adagot csak abban az esetben kell csökkenteni, ha a 4. táblázatban szereplő kritériumok teljesülnek.

**4. táblázat: Dóziscsökkentések nem kissejtes tüdőrákban szenvedő betegeknél jelentkező hematológiai toxicitás esetén**

Haematológiai toxicitás	Fellépés	Abraxane-dózis (mg/m <sup>2</sup> ) <sup>1</sup>	Karboplatin-dózis (AUC mg•perc/ml) <sup>1</sup>
ANC nadír 500/mm <sup>3</sup> alatt, 38°C feletti neutropeniás lázzal	Első	75	4,5
VAGY A következő ciklus elhalasztása perzisztáló neutropenia miatt <sup>2</sup> (ANC nadír 1500/mm <sup>3</sup> alatt)	Második	50	3,0
VAGY ANC nadír 500/mm <sup>3</sup> alatt több mint 1 héten át	Harmadik	Le kell állítani a kezelést	
Thrombocytaszám nadírja 50 000/mm <sup>3</sup> alatt	Első	75	4,5
	Második	Le kell állítani a kezelést	

<sup>1</sup> A 21 napos ciklus 1. napján az Abraxane és a karboplatin adagját egyszerre kell csökkenteni. A 21 napos ciklus 8. vagy 15. napján az Abraxane adagját kell csökkenteni, a karboplatin adagja a következő ciklusban csökkenthető.

<sup>2</sup> A következő ciklus ütemezett 1. napjától számított legfeljebb 7 napig.

2. vagy 3. súlyossági fokú cutan toxicitás, 3. súlyossági fokú hasmenés vagy 3. súlyossági fokú mucositis esetén meg kell szakítani a kezelést, amíg a toxicitás 1. súlyossági fokúra vagy enyhébbre nem csökken, majd újra kell kezdeni a kezelést az 5. táblázatban szereplő irányelvek szerint. Legalább 3. súlyossági fokú perifériás neuropathia esetén le kell állítani kezelést, amíg a perifériás neuropathia 1. súlyossági fokúra vagy enyhébbre nem csökken. A kezelés a további ciklusokban a következő alacsonyabb dózisszinttel folytatható, az 5. táblázatban szereplő irányelvek szerint. Bármilyen egyéb 3. vagy 4. súlyossági fokú, nem hematológiai toxicitás esetén meg kell szakítani a kezelést, amíg a toxicitás 2. súlyossági fokúra vagy enyhébbre nem csökken, majd újra kell kezdeni a kezelést az 5. táblázatban szereplő irányelvek szerint.

**5. táblázat: Dóziscsökkentések nem kissejtes tüdőrákban szenvedő betegeknél jelentkező nem hematológiai toxicitás esetén**

Nem haematológiai toxicitás	Fellépés	Abraxane-dózis (mg/m <sup>2</sup> ) <sup>1</sup>	Karboplatin-dózis (AUC mg•perc/ml) <sup>1</sup>
2. vagy 3. súlyossági fokú cutan toxicitás	Első	75	4,5
3. súlyossági fokú hasmenés	Második	50	3,0
3. súlyossági fokú mucositis	Harmadik	Le kell állítani a kezelést	
Legalább 3. súlyossági fokú perifériás neuropathia			
Bármilyen egyéb, 3. vagy 4. fokú nem hematológiai toxicitás			
4. súlyossági fokú cutan toxicitás, hasmenés vagy mucositis	Első	Le kell állítani a kezelést	

<sup>1</sup>A 21 napos ciklus 1. napján az Abraxane és a karboplatin adagját egyszerre kell csökkenteni. A 21 napos ciklus 8. vagy 15. napján az Abraxane adagját kell csökkenteni, a karboplatin adagja a következő ciklusban csökkenthető.

## Különleges betegcsoportok

### *Májkárosodás*

Enyhe fokú májkárosodásban szenvedő betegek (összbilirubin a normálérték felső határának >1-szerese és ≤ 1,5-szerese között, valamint az aszpartát-aminotranszferáz [GOT (ASAT)] a normálérték felső határának ≤10-szerese) esetén nem szükséges dózismódosítás, a javallattól függetlenül. A kezelést a normál májműködésű betegekével megegyező adagokkal kell végezni.

Közepes-súlyos fokú májkárosodásban (összbilirubin a normálérték felső határának >1,5-szerese és ≤5-szöröse között, valamint az aszpartát-aminotranszferáz [GOT (ASAT)] a normálérték felső határának ≤ 10-szerese) szenvedő, metasztatikus emlőrákos, illetve nem kissejtes tüdőrákos betegeknél 20%-os dóziscsökkenés javasolt. A csökkentett dózis a normál veseműködésű betegeknél alkalmazott dózissal növelhető, amennyiben a beteg legalább két cikluson át tolerálja a kezelést (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Olyan betegek esetében, akik a metasztatikus pancreas adenocarcinoma mellett közepes-súlyos fokú májkárosodásban is szenvednek nem áll rendelkezésre elegendő adat ahhoz, hogy az adagolásra vonatkozó ajánlás t lehessen tenni. (lásd 4.4 és 5.2 pont).

A normálérték felső határának 5-szörösét meghaladó bilirubinszinttel vagy a normálérték felső határának 10-szeresét meghaladó GOT (ASAT)-szinttel rendelkező betegek esetén nem áll rendelkezésre elegendő adat ahhoz, hogy lehetővé tegye az adagolásra vonatkozó ajánlás adását (lásd 4.4 és 5.2 pont).

### *Vesekárosodás*

Az Abraxane kezdő adagjának módosítása enyhe-közepes fokban beszűkült veseműködésű betegeknél (számított kreatinin-clearance ≥ 30 és < 90 ml/perc között) nem szükséges. Súlyos fokban beszűkült veseműködésű vagy végstádiumú vesebetegségben (számított kreatinin-clearance < 30 ml/perc) szenvedő betegek esetén nem áll rendelkezésre elegendő adat ahhoz, hogy az Abraxane adagolásának módosítása javasolható legyen (lásd 5.2 pont).

### *Idősek*

A 65 éves és idősebb betegek esetében az összes betegre vonatkozó dózismódosításokon kívül nincs további dóziscsökkenési javaslat.

A randomizált vizsgálat során emlőrák miatt Ambraxane-monoterápiában részesült 229 betegnek 13%-a volt legalább 65 éves, és kevesebb mint 2%-a volt 75 éves és idősebb. Az Ambraxane-kezelésben részesült, legalább 65 éves betegek körében nem volt észrevehetően gyakrabban előforduló toxikus reakció. Ugyanakkor egy későbbi elemzés – melynek során 981, metasztatikus emlőrákra Abraxane-monoterápiában részesülő beteg adatait értékelték, akiknek 15%-a volt 65 éves vagy idősebb, és 2%-a volt 75 éves vagy idősebb – az orrvérzés, a hasmenés, a kiszáradás, a fáradtság és a perifériás oedema magasabb incidenciáját mutatta a 65 éves és idősebb betegeknél.

A randomizált vizsgálat során gemcitabinnal kombinációban adott Abraxane-nal kezelt, pancreas adenocarcinómában szenvedő 421 beteg 41%-a volt 65 éves és idősebb, és 10%-a volt 75 éves és idősebb. A 75 éves és idősebb, Abraxane- és gemcitabin-kezelésben részesült betegeknél gyakrabban alakultak ki a kezelés abbahagyásához vezető mellékhatások és súlyos mellékhatások (lásd 4.4 pont). A 75 éves és idősebb, pancreas adenocarcinómában szenvedő betegeket a kezelés mérlegelése előtt gondosan ki kell vizsgálni (lásd 4.4 pont).

A randomizált vizsgálatban azon 514, nem kissejtes tüdőrákban szenvedő beteg közül, akik Abraxane-t kaptak karboplatinnal kombinációban, 31% volt a 65 éves vagy idősebb, és 3,5% volt a 75 éves vagy idősebb betegek aránya. A myelosuppressio, a perifériás neuropathia és az arthralgia előfordulása gyakoribb volt a 65 éves és idősebb betegek között, mint a 65 évesnél fiatalabb

betegeknél. 75 éves és ennél idősebb betegek esetében korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre Abraxane/karboplatin alkalmazásával kapcsolatban.

Egy farmakokinetikai/farmakodinámiás modellezés, amelyet előrehaladott szolid tumorban szenvedő 125 betegről származó adatok felhasználásával végeztek, azt mutatja, hogy a 65 éves és idősebb betegek hajlamosabbak lehetnek a neutropenia kialakulására az első kezelési ciklus során.

#### *Gyermekek és serdülők*

Az Abraxane biztonságosságát és hatásosságát a 0. évtől a 18. évet még be nem töltött korú gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és 5.2 pontokban található, de az adagolásra vonatkozó javaslat nem adható. Az Abraxane-nak gyermekek esetén metasztatikus emlőrák, illetve pancreas adenocarcinoma vagy nem kissejtes tüdőrák javallatra nincs releváns alkalmazása.

#### Az alkalmazás módja

Az elkészített Ambraxane szuszpenziót intravénásan, 15 µm-es szűrőt tartalmazó infúziós szerelék használatával kell beadni. A beadást követően, a teljes adag beadásának biztosítása érdekében ajánlott az infúziós szereléket 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) NaCl oldatos injekcióval átmosni.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Szoptatás (lásd 4.6 pont).

Olyan betegek, akiknek neutrofilszáma a kiinduláskor:  $<1500$  sejt/mm<sup>3</sup>.

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

Az Abraxane egy olyan nanorészecskéket tartalmazó gyógyszerforma, amelyben a paklitaxel albuminhoz kötve található, és ezáltal a farmakológiai tulajdonságai jelentősen különbözhetnek más paklitaxelt tartalmazó gyógyszerformáktól (lásd 5.1 és 5.2 pont). Nem helyettesíthető a paklitaxel más gyógyszerformáival, és nem alkalmazható a paklitaxel más gyógyszerformái helyett.

#### Túlérzékenység

Súlyos túlérzékenységi reakciók ritka, köztük végzetes kimenetelű anaphylaxiás reakciók nagyon ritka eseményeinek megjelenéséről számoltak be. Ha egy túlérzékenységi reakció alakul ki, a gyógyszer alkalmazását azonnal meg kell szakítani, meg kell kezdeni a tüneti kezelést, és a beteg a továbbiakban nem kaphat paklitaxelt.

#### Hematológia

Az Abraxane alkalmazása mellett gyakran alakul ki csontvelő szupresszió (elsődleges neutropenia). A neutropenia egy dózisfüggő és dóziskorlátozó toxikus reakció. Az Abraxane-kezelés alatt a vérképet gyakran ellenőrizni kell. A betegek addig nem kaphatnak ismét Abraxane-t, amíg a neutrofilszám meg nem haladja az 1500 sejt/mm<sup>3</sup>-t a thrombocytaszám pedig a 100 000 sejt/mm<sup>3</sup>-t (lásd 4.2 pont).

#### Neuropathia

Az Abraxane alkalmazása során gyakran alakul ki szenzoros neuropathia, bár a súlyos tünetek megjelenése kevésbé gyakori. Az első- és másodfokú szenzoros neuropathia esetén általában nincs szükség a dózis csökkentésére. Ha az Abraxane-monoterápiában történő alkalmazása mellett harmadfokú szenzoros neuropathia alakul ki, a kezelést meg kell szakítani, amíg a probléma első- vagy másodfokúra enyhül, és ezt követően az Abraxane-t csökkentett adagban ajánlott adni (lásd 4.2 pont). Ha az Abraxane gemcitabinnal kombinációban történő alkalmazása mellett harmadfokú vagy nagyobb súlyosságú perifériás neuropathia alakul ki, az Abraxane-t vissza kell tartani; a gemcitabint pedig változatlan dózisban kell tovább alkalmazni. Az Abraxane-kezelést akkor lehet – csökkentett adaggal – újratekdeni, ha a perifériás neuropathia 0. vagy 1. súlyosságú fokúra rendeződött

(lásd 4.2 pont). Amennyiben az Abraxane és a karboplatin kombinált alkalmazásakor 3. súlyossági fokú vagy súlyosabb perifériás neuropathia alakul ki, a kezelést le kell állítani, amíg a neuropathia 0. vagy 1. súlyossági fokúra nem csökken, majd az Abraxane és karboplatin kombinációval végzett összes további kúra során dóziscsökkentés szükséges (lásd 4.2 pont).

#### Sepsis

5%-os gyakorisággal sepsisről számoltak be olyan neutropeniás, illetve nem neutropeniás betegeknél, akik az Abraxane-t gemcitabinnal kombinációban kapták. A pancreas carcinoma alapbetegség okozta szövődeményeket, különösen az epeúti elzáródást, illetve az epeúti sztent jelenlétét jelentős súlyosbító tényezőnek találták. Ha a beteg belázosodik (a neutrofilszámától függetlenül), széles spektrumú antibiotikus kezelést kell kezdeni. Lázás neutropenia esetén vissza kell tartani az Abraxane- és gemcitabin-adagot, amíg a láz meg nem szűnik, illetve az ANC legalább 1500 sejt/mm<sup>3</sup> értékre nem csökken, ezután csökkentett dózisszinttel újra lehet kezdeni a kezelést (lásd 4.2 pont).

#### Pneumonitis

Pneumonitis a betegek 1%-ánál alakult ki, amikor az Abraxane-t monoterápiában alkalmazták, és a betegek 4%-ánál, amikor az Abraxane-t gemcitabinnal kombinációban alkalmazták. A betegeknél szorosan ellenőrizni kell a pneumonitis okozta panaszokat és tüneteket. A fertőzőes etiológia kizárása után, és a pneumonitis diagnózisának felállításakor végleg le kell állítani az Abraxane-nal és gemcitabinnal végzett kezelést, és azonnal megfelelő kezelést és szupportív intézkedéseket kell kezdeni (lásd 4.2 pont).

#### Májkárosodás

Mivel májkárosodás esetén fokozott lehet a paklitaxel toxicitása, ezért májkárosodásban szenvedő betegeknél az Abraxane óvatosan adható. Májkárosodás esetén fokozódhat a toxicitás, különösen a nagymértékű csontvelő szuppresszió kockázata, ezeket a betegeket szigorú megfigyelés alatt kell tartani, hogy nem alakul-e ki náluk csontvelő szuppresszió.

Az Abraxane nem ajánlott a normálérték felső határának ötszörösét meghaladó bilirubinszinttel vagy a normálérték felső határának tízszeresét meghaladó GOT (ASAT)-szinttel rendelkező betegeknél. Az Abraxane nem javasolt olyan betegek számára, akik metasztázisú pancreas adenocarcinoma mellett közepes-súlyos fokú májkárosodásban is szenvednek. (lásd 5.2 pont).

#### Kardiotoxicitás

Abraxane-t szedő betegek körében ritka esetekben pangásos szívelégtelenségről és bal kamrai funkciózavarról számoltak be. A betegek többsége korábban kardiotoxikus gyógyszerek, például antraciklinek hatásának volt kitéve, vagy anamnézisében kardiális alapbetegség szerepelt. Ezért az Abraxane-kezelésben részesülő betegeket az orvosnak nagyon szigorú ellenőrzés alatt kell tartania, és figyelnie kell a kardiális események előfordulását.

#### Központi idegrendszeri metasztázisok

Az Abraxane hatékonysága és biztonságossága központi idegrendszeri áttétek esetén nem igazolt. A központi idegrendszeri áttétek általában nem kontrollálhatók megfelelően szisztémás kemoterápiával.

#### Gastrointestinalis tünetek

Ha a betegnél az Abraxane beadása után hányinger, hányás vagy hasmenés alakul ki, akkor a beteg általánosan alkalmazott hányáscsillapítókkal és hasmenés elleni készítményekkel kezelhető.

#### 75 éves és idősebb betegek

A 75 éves és idősebb betegeknél nem igazolták az Abraxane és gemcitabin kombinációs kezelés előnyét a gemcitabin monoterápiával szemben. Azoknál a nagyon idős (≥ 75 éves) betegeknél, akik Abraxane-t és gemcitabint kaptak, magasabb volt a kezelés abbahagyásához vezető súlyos mellékhatások és mellékhatások, köztük a hematológiai toxicitások, perifériás neuropathia, csökkent étvágy és dehidratáció előfordulási gyakorisága. A 75 éves és idősebb, pancreas adenocarcinómában szenvedő betegeknél gondosan ellenőrizni kell, hogy mennyire tolerálják a gemcitabinnal kombinációban alkalmazott Abraxane-t, különös tekintettel a teljesítmény státuszra, a társbetegségekre és a fertőzések fokozott kockázatára (lásd 4.2 és 4.8 pont).



### Egyéb

Bár a rendelkezésre álló adatok korlátozottak, az Abraxane-nal és gemcitabinnal végzett kezelés megkezdése előtt normális CA 19-9 szinttel rendelkező, pancreas adenocarcinómában szenvedő betegek esetében nem igazolódott egyértelmű előny a teljes túlélés meghosszabbítása tekintetében (lásd 5.1 pont).

Erlotinib nem alkalmazható Abraxane és gemcitabin kombinációjával együtt (lásd 4.5 pont).

### Segédanyagok

Feloldás után az Abraxane koncentrátum 0,183 mmol nátriumot tartalmaz milliliterenként, ami 4,2 mg nátriumnak felel meg. Ezt kontrollált nátriumdiéta esetén figyelembe kell venni.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

A paklitaxel lebomlását részben a CYP2C8 és a CYP3A4 citokróm P450 izoenzimek katalizálják (lásd 5.2 pont). Ezért, farmakokinetikai gyógyszerkölsönhatás vizsgálat hiányában, óvatosan kell eljárni, amikor a paklitaxelt olyan gyógyszerekkel adják egyidejűleg, amelyekről ismert, hogy gátolják a CYP2C8 vagy a CYP3A4 működését (pl. ketokonazol és egyéb imidazol-típusú gombaellenes szerek, eritromicin, fluoxetin, gemfibrozil, klopidozogrel, cimetidin, ritonavir, szakvinavir, indinavir és nelfinavir), mert a magasabb paklitaxel-expozíció miatt növekedhet a paklitaxel toxicitása. Nem javasolt a paklitaxelt olyan gyógyszerekkel egyidejűleg adni, amelyekről ismert, hogy serkentik a CYP2C8 vagy a CYP3A4 működését (pl. rifampicin, karbamazepin, fenitoin, efavirenz, nevirapin), mert az alacsonyabb paklitaxel-expozíció miatt csökkenhet a paklitaxel hatásossága.

A paklitaxel és a gemcitabin metabolikus útja eltérő. A paklitaxel clearance-ét elsősorban a CYP2C8 és CYP3A4 által mediált metabolizmus, majd az epével történő kiválasztás határozza meg, míg a gemcitabint a citidin-deamináz inaktíválja, majd a vizelettel választódik ki. Az Abraxane és a gemcitabin közötti farmakokinetikai kölsönhatásokat emberben nem vizsgálták.

Az Abraxane-nal és a karboplatinval végeztek egy farmakokinetikai vizsgálatot nem kissejtes tüdőrákban szenvedő betegek bevonásával. Nem észleltek klinikailag jelentős farmakokinetikai kölsönhatást az Abraxane és a karboplatin között.

Az Abraxane-monoterápiában emlőrák kezelésére, gemcitabinnal kombinációban pancreas adenocarcinoma kezelésére, karboplatinval kombinációban pedig nem kissejtes tüdőrák kezelésére javallott (lásd 4.1 pont). Az Abraxane más rákellenes szerekkel kombinálva nem alkalmazható.

### Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

### Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk az Abraxane-kezelés alatt és 1 hónapig azt követően. Az Abraxane-nal kezelt férfiak számára a kezelés ideje alatt és azt követően hat hónapig hatékony fogamzásgátlás alkalmazása ajánlott, és nem javasolt a gyermeknemzés.

### Terhesség

A paklitaxel terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nagyon korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. A paklitaxel feltehetőleg súlyos születési rendellenességeket okoz, ha a terhesség alatt alkalmazzák. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). A fogamzóképes korban lévő nőknél terhességi tesztet kell végezni az Abraxane-kezelés megkezdése előtt. Az Abraxane nem alkalmazható terhesség idején, illetve olyan fogamzóképes nőknél, akik nem használnak hatékony fogamzásgátló módszert, kivéve, ha az anya klinikai állapota miatt feltétlenül szükséges a paklitaxel-kezelés.

### Szoptatás

A paklitaxel és/vagy metabolitjai kiválasztódtak a szoptató patkányok tejébe (lásd 5.3 pont). Nem ismert, hogy a paklitaxel kiválasztódik-e humán anyatejbe. A szoptatott csecsemőt veszélyeztető súlyos mellékhatások miatt az Abraxane alkalmazása ellenjavallt szoptatás alatt. A terápia alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

### Termékenység

Az Abraxane hím patkányokban meddőséget okozott (lásd 5.3 pont). Az állatoknál nyert adatok alapján a férfi és a női termékenység csökkenhet. A férfibetegeknek a kezelés előtt tanácsot kell kérniük a sperma konzerválásával kapcsolatban, az Abraxane-terápia lehetséges meddőséget okozó hatása miatt.

## **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Az Abraxane kismértékben vagy közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Az Abraxane okozhat olyan mellékhatásokat, mint pl. a fáradtság (nagyon gyakori) és a szédülés (gyakori), amelyek befolyásolhatják a vezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegeket tájékoztatni kell, hogy ha úgy érzik, hogy kimerültek vagy szédülnek, akkor ne vezessenek, illetve ne használjanak gépeket.

## **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

### A biztonságossági profil összefoglalása

Az Abraxane alkalmazásával járó leggyakoribb, klinikailag jelentős mellékhatások a neutropenia, a perifériás neuropathia, az arthralgia/myalgia és az emésztőrendszeri betegségek.

### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 6. táblázat a klinikai vizsgálatokban monoterápiában alkalmazott Abraxane összes alkalmazott dózisa és összes indikációja esetén jelentkező mellékhatásokat (N = 789), az Abraxane III. fázisú klinikai vizsgálatban (N = 421) gemcitabinnal kombinációban pancreas adenocarcinoma kezelésére történő alkalmazásával járó mellékhatásokat, az Abraxane III. fázisú klinikai vizsgálatban (N = 514) karboplatinval kombinációban nem kissejtes tüdőrák kezelésére történő alkalmazásával járó mellékhatásokat, valamint a forgalomba hozatal után jelentett mellékhatásokat foglalja össze.

A gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ); nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

### **6. táblázat: Az Abraxane-nal kezelt betegeknél jelentett mellékhatások**

	<b>Monoterápia (N = 789)</b>	<b>Gemcitabinnal kombinált kezelés (N = 421)</b>	<b>Karboplatinval kombinált kezelés (N = 514)</b>
<b>Fertőző betegségek és parazita-fertőzések</b>			
<i>Gyakori:</i>	Fertőzés, húgyúti fertőzés, folliculitis, felső légúti fertőzés, candidiasis, sinusitis	Sepsis, pneumonia, orális candidiasis	Pneumonia, bronchitis, felső légúti fertőzés, húgyúti fertőzés

<i>Nem gyakori:</i>	Sepsis <sup>1</sup> , neutropeniás sepsis <sup>1</sup> , pneumonia, orális candidiasis, nasopharyngitis, cellulitis, herpes simplex, vírusfertőzés, herpes zoster, gombás fertőzés, katéter befertőződése, az injekció beadás helyén fellépő reakció		Sepsis, szájüregi candidiasis
<b>Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)</b>			
<i>Nem gyakori:</i>	Tumor necrosis, metasztatikus fájdalom		
<b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>			
<i>Nagyon gyakori:</i>	Csontvelő szupresszió, neutropenia, thrombocytopenia, anaemia, leukopenia, lymphopenia	Neutropenia, thrombocytopenia, anaemia	Neutropenia <sup>3</sup> , thrombocytopenia <sup>3</sup> , anaemia <sup>3</sup> , leukopenia <sup>3</sup>
<i>Gyakori:</i>	Lázás neutropenia	Pancytopenia	Lázás neutropenia, lymphopenia
<i>Nem gyakori:</i>		Thromboticus thrombocytopeniás purpura	Pancytopenia
<i>Ritka:</i>	Pancytopenia		
<b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>			
<i>Nem gyakori:</i>	Túlérzékenység		Gyógyszerrel szembeni túlérzékenység, túlérzékenység
<i>Ritka:</i>	Súlyos túlérzékenység <sup>1</sup>		
<b>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>			
<i>Nagyon gyakori:</i>	Anorexia	Kiszáradás, csökkent étvágy, hypokalaemia	Csökkent étvágy
<i>Gyakori:</i>	Kiszáradás, csökkent étvágy, hypokalaemia		Dehydratio
<i>Nem gyakori:</i>	Hypophosphataemia, folyadék retenció, hypoalbuminaemia, polydipsia, hyperglykaemia, hypocalcaemia, hypoglykaemia, hyponatraemia		
<i>Nem ismert:</i>	Tumor lysis szindróma <sup>1</sup>		
<b>Pszichiátriai kórképek</b>			
<i>Nagyon gyakori:</i>		Depresszió, álmatlanság	
<i>Gyakori:</i>	Depresszió, álmatlanság, szorongás	Szorongás	Álmatlanság
<i>Nem gyakori:</i>	Nyugtalanosság		
<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>			
<i>Nagyon gyakori:</i>	Perifériás neuropathia, neuropathia, hypoaesthesia, paraesthesia	Perifériás neuropathia, szédülés, fejfájás, dysgeusia	Perifériás neuropathia

<i>Gyakori:</i>	Perifériás szenzoros neuropathia, szédülés, perifériás motoros neuropathia, ataxia, fejfájás, érzékelési zavar, aluszékonyság, dysgeusia		Szédülés, fejfájás, dysgeusia,
<i>Nem gyakori:</i>	Polineuropathia, areflexia, syncope, poszturális szédülés, dyskinesia, hyporeflexia, neuralgia, neuropathiás fájdalom, tremor, érzékelés kiesés	A VII. agyideg paresise	
<i>Nem ismert:</i>	Többszörös agyidegbénulás <sup>1</sup>		
<b>Szembetegségek és szemészeti tünetek</b>			
<i>Gyakori:</i>	Homályos látás, fokozott könnyezés, szemszárazság, keratoconjunctivitis sicca, madarosis	Fokozott könnyezés	Homályos látás
<i>Nem gyakori:</i>	Csökkenett látásélesség, rendellenes látás, szemirritáció, szemfájdalom, kötőhártya gyulladás, látászavar, szemviszketés, keratitis	Cystoid macularis oedema	
<i>Ritka:</i>	Cystoid macularis oedema <sup>1, 4</sup>		
<b>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei</b>			
<i>Gyakori:</i>	Vertigo		
<i>Nem gyakori:</i>	Tinnitus, fülfájás		
<b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>			
<i>Gyakori:</i>	Arrhythmia, tachycardia, supraventricularis tachycardia	Pangásos szívelégtelenség, tachycardia	
<i>Ritka:</i>	Szív megállás, pangásos szívelégtelenség, bal kamrai funkciózavar, atrioventricularis blokk <sup>1</sup> , bradycardia		
<b>Érbetegségek és tünetek</b>			
<i>Gyakori:</i>	Hypertonia, lymphoedema, kivörösödés, hőhullámok	Hypotonia, hypertonia	Hypotonia, hypertonia
<i>Nem gyakori:</i>	Hypotonia, orthostaticus hypotonia, hideg végtagok	Kipirulás	Kipirulás
<i>Ritka:</i>	Thrombosis		
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>			
<i>Nagyon gyakori:</i>		Dyspnoe, epistaxis, köhögés	Dyspnoe
<i>Gyakori:</i>	Interstitialis pneumonitis <sup>2</sup> , dyspnoe, epistaxis, pharyngolaryngealis fájdalom, köhögés, rhinitis, orrfolyás	Pneumonitis, orrdugulás	Haemoptoe, epistaxis, köhögés

<i>Nem gyakori:</i>	Tüdőembólia, tüdő thromboembolia, mellúri folyadékgyülem, fizikai erőkifejtésre jelentkező fulladás, arcüreg eldugulása, csökkent légzési hangok, produktív köhögés, allergiás rhinitis, rekedtség, orrdugulás, orr kiszáradása, sípoló, ziháló légzés („wheezing”)	A torok és az orr szárazsága	Pneumonitis
<i>Nem ismert:</i>	Hangszáלבénulás <sup>1</sup>		
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>			
<i>Nagyon gyakori:</i>	Hasmenés, hányás, hányinger, székrekedés, stomatitis	Hasmenés, hányás, hányinger, székrekedés, hasi fájdalom, felhasi fájdalom	Hasmenés, hányás, hányinger, székrekedés
<i>Gyakori:</i>	Gastrooesophagealis reflux betegség, dyspepsia, hasi fájdalom, hasfeszülés, felhasi fájdalom, orális hypoaesthesia	Bélelzáródás, colitis, stomatitis, szájszárazság	Stomatitis, dyspepsia, dysphagia, hasi fájdalom
<i>Nem gyakori:</i>	Rectalis vérzés, dysphagia, flatulentia, glossodynia, szájszárazság, ínyfájdalom, laza széklet, oesophagitis, alhasi fájdalom, szájfekély, szájüregi fájdalom		
<b>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</b>			
<i>Gyakori:</i>		Cholangitis	Hyperbilirubinaemia
<i>Nem gyakori:</i>	Hepatomegalia		
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>			
<i>Nagyon gyakori:</i>	Alopecia, bőrkiütés	Alopecia, bőrkiütés	Alopecia, bőrkiütés
<i>Gyakori:</i>	Pruritus, bőrszárazság, körömbetegség, erythema, a köröm pigmentációja/elszíneződése, a bőr hiperpigmentációja, onycholysis, körömelváltozások	Pruritus, bőrszárazság, körömbetegség	Pruritus, körömelváltozások

<i>Nem gyakori:</i>	Fényérzékenységi reakció, urticaria, bőrfájdalom, generalizált pruritus, viszkető bőrkiütés, bőrbetegség, pigmentációs zavar, hyperhidrosis, onychomadesis, erythematosus kiütés, generalizált kiütések, dermatitis, éjszakai izzadás, maculo-papularis kiütés, vitiligo, hypotrichosis, körömágy-érzékenység, kényelmetlen érzés a körmöknél, macularis bőrkiütés, papularis bőrkiütés, bőrelváltozás, az arc feldagadása		A bőr hámlása, allergiás dermatitis, urticaria
<i>Nagyon ritka:</i>	Stevens-Johnson-szindróma <sup>1</sup> , toxicus epidermalis necrolysis <sup>1</sup>		
<i>Nem ismert:</i>	Palmaris-plantaris erythrodysesthesiá szindróma <sup>1, 5</sup> , scleroderma <sup>2</sup>		
<b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>			
<i>Nagyon gyakori:</i>	Arthralgia, myalgia	Arthralgia, myalgia, a végtagok fájdalma	Arthralgia, myalgia
<i>Gyakori:</i>	Hátfájás, a végtagok fájdalma, csontfájdalom, izomgörcsök, végtagfájdalom	Izomgyengeség, csontfájdalom	Hátfájás, végtagfájdalom, csont- és izomrendszeri fájdalom
<i>Nem gyakori:</i>	Mellkassfali fájdalom, izomgyengeség, nyakfájás, ágyéki fájdalom, izomgörcsök, mozgásszervi fájdalom, lágyéki fájdalom, kellemetlen érzés a végtagokban, izomgyengeség		
<b>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</b>			
<i>Gyakori:</i>		Akut veseelégtelenség	
<i>Nem gyakori:</i>	Haematuria, dysuria, pollakiuria, nocturia, polyuria, vizelet inkontinencia	Haemolyticus uraemiás szindróma	
<b>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek</b>			
<i>Nem gyakori:</i>	Emlőfájdalom		
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>			
<i>Nagyon gyakori:</i>	Fáradtság, asthenia, pyrexia	Fáradtság, asthenia, láz, perifériás oedema, hidegrázás	Fáradékonyság, asthenia, perifériás oedema

<i>Gyakori:</i>	Rossz közérzet, letargia, gyengeség, perifériás oedema, nyálkahártya-gyulladás, fájdalom, rigor, oedema, csökkent teljesítőképesség, mellkasi fájdalom, influenzaszerű betegség, hyperpyrexia	Az infúzió helyén fellépő reakciók	Láz, mellkasi fájdalom
<i>Nem gyakori:</i>	Mellkasi diszkomfort, kóros testtartás, duzzanat, az injekció beadás helyén fellépő reakció		Nyálkahártya-gyulladás, extravasatio az infúzió beadásának helyén, bőrküítés az infúzió beadásának helyén
<i>Ritka:</i>	Extravasatio		
<b>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</b>			
<i>Nagyon gyakori:</i>		Testtömeg-csökkenés, emelkedett alanin-aminotranszferáz szint	
<i>Gyakori:</i>	Testsúlycsökkenés, emelkedett alanin-aminotranszferáz, emelkedett aszpartát-aminotranszferáz, csökkent hematokrit, csökkent vörösvértestszám, emelkedett testhőmérséklet, emelkedett gamma-glutamil-transzferáz, emelkedett vér alkalikus foszfatáz	Emelkedett aszpartát-aminotranszferáz szint, emelkedett szérum bilirubinszint, emelkedett szérum kreatininszint	Csökkent testtömeg, emelkedett alanin-aminotranszferáz-szint, emelkedett aszpartát-aminotranszferáz-szint, emelkedett alkalikus-foszfatáz-szint a vérben
<i>Nem gyakori:</i>	Vérnyomás emelkedés, hízás, emelkedett vér laktát-dehidrogenáz aktivitás, emelkedett kreatininszint, emelkedett vércukorszint, emelkedett foszforszint a vérben, csökkent káliumszint a vérben, emelkedett bilirubinszint		
<b>Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények</b>			
<i>Nem gyakori:</i>	Zúzódás		
<i>Ritka:</i>	A besugárzott bőr túlérzékenysége („radiation recall phenomenon”), sugárpneumonitis		

<sup>1</sup> Az Abraxane forgalomba hozatala utáni megfigyelés során érkezett jelentések alapján.

<sup>2</sup> A pneumonitis gyakoriságának számítását 1310, klinikai vizsgálatok során emlőrák vagy egyéb javallat miatt Abraxane-monoterápiában részesülő beteg összevont adatai alapján végezték az interstitialis tüdőbetegségekre vonatkozó MedDRA SMQ alkalmazásával. Lásd 4.4 pont.

<sup>3</sup> Laboratóriumi vizsgálatok alapján: maximális fokú myelosuppressio (kezelt populáció).

<sup>4</sup> Cystoid macularis oedema diagnosztizálásakor az Abraxane-kezelést abba kell hagyni.

<sup>5</sup> Azoknál a betegeknél, akik korábban kapecitabint kaptak.

### Kiválasztott mellékhatások leírása

Ez a bekezdés az Abraxane-nal kapcsolatban előfordult leggyakoribb és klinikailag jelentős mellékhatásokat tartalmazza.

A mellékhatásokat 229, metasztatikus emlőrákban szenvedő, háromhetente egyszer 260 mg/m<sup>2</sup> Abraxane-nal kezelt beteg esetében értékelték, akik pivotális, III. fázisú klinikai vizsgálatban vettek részt (Abraxane-monoterápia metasztatikus emlőrákra).

A mellékhatásokat 421 betegnél értékelték, akiket gemcitabinnal kombinációban adott Abraxane-nal kezeltek (minden egyes 28 napos ciklus 1., 8. és 15. napján 1000 mg/m<sup>2</sup> dózisban gemcitabinnal kombinációban alkalmazott 125 mg/m<sup>2</sup> Abraxane), illetve 402 betegnél, akik gemcitabin-monoterápiában részesültek a metasztatikus pancreas adenocarcinoma elsővonalbeli szisztémás kezeléseként (Abraxane/gemcitabin).

A III. fázisú, randomizált, kontrollos klinikai vizsgálatban (N = 514) karboplatin kombinációban alkalmazott Abraxane-nal kezelt, nem kissejtes tüdőrákban szenvedő betegek esetében szintén beszámoltak mellékhatásokról (Abraxane/karboplatin). A rák elleni kezelés taxánra vonatkozó funkcionális értékelő kérdőívének (Functional Assessment of Cancer Therapy [FACT]-Taxane) 4 alskálaja alapján felmérték a taxán okozta toxicitást a betegek beszámolói alapján. Az ismételt mérésekre vonatkozó elemzés alapján a 4 alskála közül 3 (perifériás neuropathia, kéz-/lábfej és hallás) esetében az Abraxane és karboplatin előnye volt tapasztalható ( $p \leq 0,002$ ). A másik alskála (oedema) tekintetében nem volt különbség a kezelési karok között.

#### Fertőző betegségek és parazitafertőzések

##### *Abraxane/gemcitabin*

Egy pancreas adenocarcinómában végzett vizsgálat során 5%-os gyakorisággal sepsisről számoltak be olyan neutropeniás, illetve nem neutropeniás betegeknél, akik az Abraxane-t gemcitabinnal kombinációban kapták. A pancreas carcinoma alapbetegség okozta szövődeményeket, különösen az epeúti elzáródást, illetve az epeúti sztent jelenlétét jelentős súlyosbító tényezőnek találták. Ha a beteg belázasodik (a neutrofilszámától függetlenül), széles spektrumú antibiotikumot kell kezdeni. Lázás neutropenia esetén vissza kell tartani az Abraxane- és gemcitabin-adagot, amíg a láz meg nem szűnik, illetve az ANC legalább 1500 sejt/mm<sup>3</sup> értékre nem csökken, ezután csökkentett dózisszinttel újra lehet kezdeni a kezelést (lásd 4.2 pont).

#### Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

##### *Abraxane-monoterápia metasztatikus emlőrákra*

Metasztatikus emlőrákos betegeknél a neutropenia volt a legfontosabb hematológiai toxicitás (a betegek 79%-ánál számoltak be róla), amely gyorsan rendeződött, és dózisfüggő volt; leukopeniáról a betegek 71%-ánál számoltak be. Négyes súlyossági fokú neutropenia (<500 sejt/mm<sup>3</sup>) az Abraxane-nal kezelt betegek 9%-ánál fordult elő. Lázás neutropenia az Abraxane-t szedő betegek közül négyenél lépett fel. Anaémiát (Hgb <10 g/dl) az Abraxane-t szedő betegek 46%-ánál figyeltek meg, és ez három esetben volt súlyos (Hgb <8 g/dl). Lymphopeniát a betegek 45%-ánál figyeltek meg.

##### *Abraxane/gemcitabin*

A 7. táblázat a gemcitabinnal kombinációban alkalmazott Abraxane-kezelésben vagy gemcitabin-kezelésben részesülő betegeknél laboratóriumi vizsgálatok során észlelt hematológiai eltérések gyakoriságát és súlyosságát mutatja be.



**7. táblázat: A pancreas adenocarcinoma vizsgálatban laboratóriumi vizsgálatokkal észlelt hematológiai eltérések**

	Abraxane (125 mg/m <sup>2</sup> )/ gemcitabin		Gemcitabin	
	1-4. súlyossági fok (%)	3-4. súlyossági fok (%)	1-4. súlyossági fok (%)	3-4. súlyossági fok (%)
Anaemia <sup>a,b</sup>	97	13	96	12
Neutropenia <sup>a,b</sup>	73	38	58	27
Thrombocytopenia <sup>b,c</sup>	74	13	70	9

<sup>a</sup> Az Abraxane/gemcitabin-kezelésben részesülő csoportban értékelt 405 beteg

<sup>b</sup> A gemcitabin-kezelésben részesülő csoportban értékelt 388 beteg

<sup>c</sup> Az Abraxane/gemcitabin-kezelésben részesülő csoportban értékelt 404 beteg

*Abraxane/karboplatin*

Anaemiáról és thrombocytopeniáról gyakrabban számoltak be az Abraxane és karboplatin karon, mint a Taxol és karboplatin karon (anaemia esetében 54% versus 28%, thrombocytopenia esetében 45% versus 27%).

Idegrendszeri betegségek és tünetek

*Abraxane-monoterápia metasztatikus emlőrákra*

A neurotoxicitás gyakorisága és súlyossága az Abraxane-t szedő betegeknél általában dózisfüggő volt. Perifériás neuropathiát (leginkább 1. vagy 2. súlyossági fokú szenzoros neuropathiát) az Abraxane-t szedő betegek 68%-ánál figyeltek meg, ebből 10% volt 3. súlyossági fokú, és egyik eset sem volt 4. súlyossági fokú.

*Abraxane/gemcitabin*

Gemcitabinnal kombinációban adott Abraxane-nal kezelt betegeknél a 3. súlyossági fokú perifériás neuropathia első megjelenéséig eltelt medián időtartam 140 nap volt. A legalább 1 súlyossági fokot jelentő javulásig eltelt medián időtartam 21 nap, a 3. súlyossági fokú perifériás neuropathia 0. vagy 1. súlyossági fokúra történő javulásáig eltelt medián időtartam pedig 29 nap volt. A kezelést perifériás neuropathia miatt a megszakító betegek 44%-ánál (31/70 beteg) csökkentett dózissal újra lehetett indítani az Abraxane-kezelést. A gemcitabinnal kombinációban adott Abraxane-nal kezelt betegek között nem fordult elő 4. súlyossági fokú perifériás neuropathia.

*Abraxane/karboplatin*

Abraxane-nal és karboplatinval kezelt, nem kissejtes tüdőrákban szenvedő betegek esetében a kezeléssel eredő, 3. súlyossági fokú perifériás neuropathia első megjelenéséig eltelt idő mediánja 121 nap volt, a kezeléssel eredő perifériás neuropathia 3. súlyossági fokúról 1. súlyossági fokúra történt javulásáig eltelt idő mediánja pedig 38 nap volt. Az Abraxane-nal és karboplatinval kezelt betegek egyike sem tapasztalt 4. súlyossági fokú perifériás neuropathiát.

Szembetegségek és szemészeti tünetek

A forgalomba hozatal utáni megfigyelés során ritka esetekben beszámoltak a látásélesség cystoid macularis oedema okozta csökkenéséről az Abraxane-nal végzett kezelés során.

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

*Abraxane/gemcitabin*

Az Abraxane gemcitabinnal kombinációban történő alkalmazása mellett 4%-os gyakorisággal jelentettek pneumonitist. A gemcitabinnal kombinációban adott Abraxane-kezelésben részesülő betegeknél előfordult 17 pneumonitises eset közül 2 volt halálos kimenetelű. A betegeknél szorosan ellenőrizni kell a pneumonitis okozta panaszokat és tüneteket. A fertőzőes etiológia kizárása után, és a pneumonitis diagnózisának felállításakor végleg le kell állítani az Abraxane-nal és gemcitabinnal végzett kezelést, és azonnal megfelelő kezelést és szupportív intézkedéseket kell kezdeni (lásd 4.2 pont).

### *Emésztőrendszeri betegségek és tünetek*

#### *Abraxane-monoterápia metasztatikus emlőrákra*

Hányinger a betegek 29%-ánál, hasmenés pedig a betegek 25%-ánál fordult elő.

### *A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei*

#### *Abraxane-monoterápia metasztatikus emlőrákra*

Az Abraxane-nal kezelt betegek kevesebb, mint 80%-ánál figyeltek meg alopeciát. Az alopeciás esetek többsége az Abraxane-kezelés megkezdését követő egy hónapon belül jelentkezett. Az alopeciát tapasztaló betegek többségénél kifejezett, legalább 50%-os hajhullásra lehet számítani.

### *A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei*

#### *Abraxane-monoterápia metasztatikus emlőrákra*

Az Abraxane-nal kezelt betegek 32%-ánál fordult elő arthralgia, amely az esetek 6%-ában volt súlyos. Az Abraxane-nal kezelt betegek 24%-ánál fordult elő myalgia, amely az esetek 7%-ában volt súlyos. A tünetek általában átmenetiek voltak, és jellemzően az Abraxane beadása után három nappal jelentkeztek, majd egy héten belül megszűntek.

### *Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók*

#### *Abraxane-monoterápia metasztatikus emlőrákra*

Gyengeség/fáradtság előfordulásáról számoltak be a betegek 40%-ánál.

### Gyermekek és serdülők

A vizsgálatba 106 beteget választottak be, amelyek közül 104 fő volt 6 hónaposnál idősebb, de 18 év alatti gyermekgyógyászati beteg (lásd 5.1 pont). Minden betegnél legalább 1 mellékhatás jelentkezett. A leggyakrabban jelentett mellékhatások a neutropenia, anaemia, leukopenia és a láz voltak. A következő súlyos mellékhatásokról több mint 2 beteg esetében számoltak be: láz, hátfájás, perifériás ödéma és hányás. Az Abraxane-nal kezelt korlátozott számú gyermekgyógyászati betegnél nem azonosítottak új biztonságossági szignált, és a biztonságossági profil megegyezett a felnőttekével.

### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túladagolás**

A paklitaxel túladagolás esetén nincs ismert antidotum. Túladagolás esetén a beteget szigorú megfigyelés alatt kell tartani. A kezelést a várható főbb toxicitási reakcióknak megfelelően kell alkalmazni, amelyek a következők: csontvelő szuppresszió, mucositis és perifériás neuropathia.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiai tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, növényi alkaloidok és egyéb természetes készítmények, taxánok, ATC kód: L01CD01

#### Hatásmechanizmus

A paklitaxel egy mikrotubulus elleni hatóanyag, amely elősegíti a mikrotubulusok képződését a tubulin dimerekből, majd stabilizálja azokat, ezzel megelőzve a depolimerizációt. Ez a stabilizálódás gátolja a mikrotubulus hálózat normál dinamikus újjáalakulását, amely elengedhetetlen az interfázisban és a mitotikus osztódás során. Emellett a paklitaxel hatására abnormális mikrotubulus sorok vagy „kötegek” keletkeznek a sejtciklusban, valamint többszörös mikrotubulus aszterek a mitózis folyamán.

Az Abraxane körülbelül 130 nm méretű humán szérum albumin-paklitaxel nanorészecskéket tartalmaz, melyekben a paklitaxel nem kristályos, amorf állapotban található. Intravénás beadáskor a nanorészecskék gyorsan disszociálnak szolubilis, körülbelül 10 nm méretű, albuminhoz kötött paklitaxel komplexekké. Az albuminról ismert, hogy a plazma alkotórészeinek endotheliális caveolaris transcytosisát mediálja, és *in vitro* vizsgálatok szerint az albumin jelenléte Abraxane-ban elősegíti a paklitaxel szállítódását az endothel sejteken keresztül. A feltételezés szerint ezt a fokozott transzendenteliális caveolaris transzportot a gp-60 albumin receptor mediálja, és a tumor területén az albumin-kötő fehérje ciszteinben gazdag savas fehérje szekréta (secreted protein acidic rich in cysteine, SPARC) miatt fokozottan felhalmozódik a paklitaxel.

### Klinikai hatásosság és biztonságosság

#### Emlőrák

Két, összesen 106 beteggel elvégzett egykaros, nyílt vizsgálat, valamint egy 454 beteggel lefolytatott randomizált III. fázisú összehasonlító vizsgálat támasztja alá az Abraxane alkalmazását metasztatikus emlőrák esetén. Ezeket az adatokat az alábbiakban mutatjuk be.

#### *Egykaros, nyílt vizsgálatok*

Az egyik vizsgálatban az Abraxane-t 30 perces infúzióban adták be, 175 mg/m<sup>2</sup> adagban összesen 43 metasztatikus emlőrákos betegnek. A második vizsgálatban 300 mg/m<sup>2</sup> dózist adtak be 30 perces infúzióban 63 metasztatikus emlőrákos betegnek. A betegeket szteroid előkezelés, illetve tervezett G-CSF támogatás nélkül kezelték. A ciklusokat 3 hetes időközönként ismételték: A válaszok aránya minden beteg esetén 39,5% (95% CI: 24,9%-54,2%), illetve 47,6% volt (95% CI: 35,3%-60,0%). A betegség progressziójáig eltelt átlagos idő 5,3 hónap (175 mg/m<sup>2</sup>; 95% CI: 4,6-6,2 hónap) és 6,1 hónap volt (300 mg/m<sup>2</sup>; 95% CI: 4,2-9,8 hónap).

#### *Randomizált összehasonlító vizsgálat*

Ezt a multicentrikus vizsgálatot metasztatikus emlőrákban szenvedő betegekkel végezték, akik háromhetente kaptak paklitaxelt monoterápiaként, vagy oldószeralapú paklitaxel formájában, 175 mg/m<sup>2</sup> adagban, 3 órás infúzióban, a túlérzékenységi reakciót megelőző premedikációval együtt (N = 225), vagy Abraxane-t kaptak, 260 mg/m<sup>2</sup> adagban, 30 perces infúzióban, premedikáció nélkül (N = 229).

A betegek 64%-a tapasztalt teljesítőképesség csökkenést (ECOG 1 vagy 2) a vizsgálatba való belépéskor; 79%-nak volt visceralis áttéte, és 76%-nak volt több mint 3 helyen áttéte. A betegek 14%-a korábban nem részesült kemoterápiás kezelésben; 27% kapott kizárólag adjuváns kezelésként, 40% metasztatikus kezelésként, 19% pedig adjuváns és metasztatikus kezelésként kemoterápiát. Ötvenkilenc százalék kapta a vizsgálati gyógyszerkészítményt másod- vagy többedvonalbeli terápiaként. A betegek 77%-a kapott korábban antraciklineket.

Az alábbi táblázat mutatja be az összesített válaszarányt, a betegség progressziójáig eltelt időt, a progressziómentes túlélést, és a túlélést többedvonalbeli terápiában részesült betegek esetében.

**8. táblázat: Az összesített válaszarány, a betegség progressziójáig eltelt medián idő és a vizsgáló által megállapított progressziómentes túlélés**

Hatásossági változó	Abraxane- (260 mg/m <sup>2</sup> )	Oldószeralapú paklitaxel (175 mg/m <sup>2</sup> )	p-érték
<i>Válaszarány [95% CI] (%)</i>			
többedvonalbeli kezelés	26,5 [18,98; 34,05] (n = 132)	13,2 [7,54; 18,93] (n = 136)	0,006 <sup>a</sup>
<i>*A betegség progressziójáig eltelt medián időtartam [95% CI] (hét)</i>			
többedvonalbeli kezelés	20,9 [15,7; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 19,3] (n = 135)	0,011 <sup>b</sup>
<i>*Medián progressziómentes túlélés [95% CI] (hét)</i>			
többedvonalbeli kezelés	20,6 [15,6; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 18,3] (n = 135)	0,010 <sup>b</sup>
<i>*Túlélés [95% CI] (hét)</i>			
többedvonalbeli kezelés	56,4 [45,1; 76,9] (n = 131)	46,7 [39,0; 55,3] (n = 136)	0,020 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Ezek az adatok a Klinikai vizsgálati jelentésen alapulnak: CA012-0 Kiegészítés dátuma, Végleges (2005. március 23.)

<sup>a</sup>Chi-négyzet próba

<sup>b</sup>Log-rank próba

A randomizált, kontrollos klinikai vizsgálatban 229, Abraxane-nal kezelt beteg biztonságossági kiértékelése történt meg. A paklitaxel neurotoxicitásának kiértékelése a harmadfokú perifériás neuropathiával rendelkező betegek neuropathiájának a kezelés ideje alatt bármikor egy fokkal történő javulásán keresztül történt. A 6 ciklusnál tovább tartó kezelés alatt mutatott kumulatív Abraxane-toxicitás okozta perifériás neuropathia alapállapotra történő visszatérésének természetes menetét nem vizsgálták, ezért az továbbra is ismeretlen.

#### Pancreas adenocarcinoma

Egy többközpontú, multinacionális, randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálatot végeztek 861 beteggel a metasztatikus pancreas adenocarcinomára elsővonalbeli kezelésként alkalmazott Abraxane/gemcitabin és a gemcitabin-monoterápia összehasonlítása érdekében. Az Abraxane-t a betegeknek (N = 431) minden egyes 28 napos ciklus 1., 8. és 15. napján, 30-40 perces intravénás infúzió formájában, 125 mg/m<sup>2</sup> dózisban adták, melyet 30-40 perces intravénás infúzió formájában, 1000 mg/m<sup>2</sup> dózisban alkalmazott gemcitabin követett. A komparátor kezelési karon gemcitabin-monoterápiát alkalmaztak a betegeknek (N = 430) a javasolt dózis és adagolási rend szerint. A kezelést a betegség progressziójáig, illetve nem várt toxicitás kialakulásáig folytatták. A gemcitabinnal kombinációban adott Abraxane alkalmazására randomizált 431, pancreas adenocarcinómában szenvedő beteg közül a többség (93%) fehér volt, míg 4%-uk fekete, 2%-uk pedig ázsiai. A Karnofsky-féle teljesítmény státusz (Karnofsky Performance Status – KPS) a betegek 16%-ánál volt 100 pontos; 42%-ánál 90 pontos; 35%-ánál 80 pontos, 7%-ánál 70 pontos; és a betegek kevesebb mint 1%-a ért el 70 alatti KFS-pontszámot. A nagy cardiovascularis kockázattal rendelkező betegeket, valamint azokat a betegeket, akiknek az

anamnézisében perifériás verőérbetegség és/vagy kötőszöveti rendellenesség és/vagy intersticiális tüdőbetegség szerepelt, kizárták a vizsgálatból.

A betegek kezelésének medián időtartama az Abraxane/gemcitabin karon 3,9 hónap, a gemcitabin karon pedig 2,8 hónap volt. Az Abraxane/gemcitabin karon a betegek 32%-a részesült 6 hónapig vagy tovább tartó kezelésben, a gemcitabin karon kezelt betegek 15%-os arányával szemben. A kezelt populációban a gemcitabin medián relatív dózisintenzitása 75% volt az Abraxane/gemcitabin karon, és 85% a gemcitabin karon. Az Abraxane medián relatív dózisintenzitása 81% volt. Az Abraxane/gemcitabin-karon a gemcitabin magasabb medián kumulatív dózisát (11 400 mg/m<sup>2</sup>) adták a gemcitabin-karon alkalmazottnak (9000 mg/m<sup>2</sup>) képest.

Az elsődleges hatásossági végpont a teljes túlélés (overall survival - OS) volt. A fő másodlagos hatásossági végpont a progressziómentes túlélés (progression-free survival - PFS) és az összesített válaszarány (overall response rate - ORR) volt, mindkettő a RECIST irányelvek (1.0-ás verzió) alkalmazásával végzett független, központi, maszkolt radiológiai vizsgálattal értékelve.

**9. táblázat: Pancreas adenocarcinómában szenvedő betegekkel végzett randomizált vizsgálatokból származó hatásossági eredmények (kezelésbe bevont - „intent-to-treat” populáció)**

	<b>Abraxane (125 mg/m<sup>2</sup>)/ gemcitabin (N = 431)</b>	<b>Gemcitabin (N = 430)</b>
<b>Összesített túlélés</b>		
Halálozások száma (%)	333 (77)	359 (83)
Medián teljes túlélés, hónapok (95% -os CI)	<b>8,5</b> (7,89; 9,53)	<b>6,7</b> (6,01; 7,23)
HR <sub>A+G/G</sub> (95%-os CI) <sup>a</sup>	0,72 (0,617; 0,835)	
P-érték <sup>b</sup>	<0,0001	
<b>Túlélési arány (%) (95%-os CI)</b>		
1 év elteltével	35% (29,7; 39,5)	22% (18,1; 26,7)
2 év elteltével	9% (6,2; 13,1)	4% (2,3; 7,2)
Teljes túlélés 75. percentilise (hónapok)	14,8	11,4
<b>Progressziómentes túlélés</b>		
Elhalálozás vagy progresszió, n (%)	277 (64)	265 (62)
Medián progressziómentes túlélés, hónapok (95% -os CI)	<b>5,5</b> (4,47; 5,95)	<b>3,7</b> (3,61; 4,04)
HR <sub>A+G/G</sub> (95%-os CI) <sup>a</sup>	0,69 (0,581; 0,821)	
P-érték <sup>b</sup>	< 0,0001	
<b>Összesített válaszarány</b>		
Igazolt teljes vagy részleges összesített válasz, n (%)	<b>99</b> (23)	<b>31</b> (7)
95%-os CI	19,1; 27,2	5,0; 10,1
p <sub>A+G</sub> /p <sub>G</sub> (95%-os CI)	3,19 (2,178; 4,662)	
P-érték (khi-négyzet-próba)	< 0,0001	

CI = konfidencia-intervallum, HR<sub>A+G/G</sub> = az Abraxane+gemcitabin/gemcitabin relatív házárdja, p<sub>A+G</sub>/p<sub>G</sub> = az

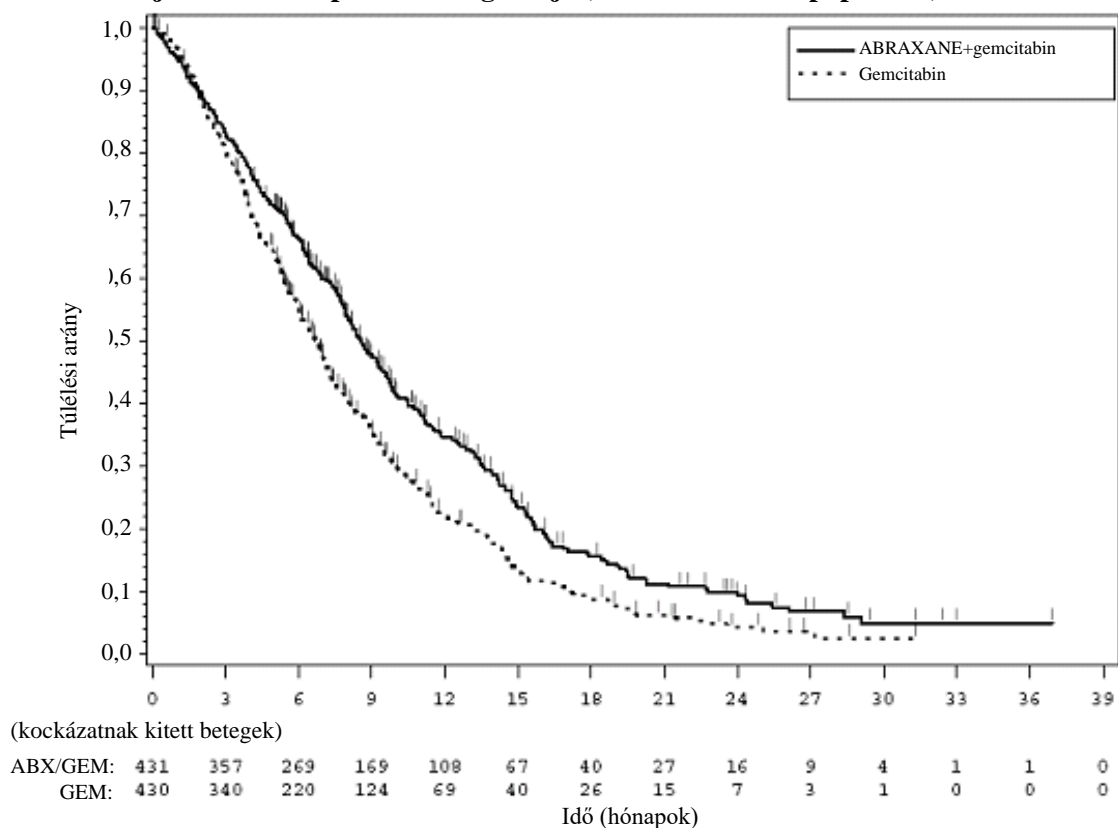
Abraxane+gemcitabin/gemcitabin válaszarány hányadosa

<sup>a</sup> rétegzett Cox-féle proporcionális kockázati modell

<sup>b</sup> rétegzett lograng-próba, földrajzi régió szerint rétegezve (Észak-Amerika a többihez képest), KPS (70-80 vs. 90-100), valamint májmetastasis fennállása (igen vs. nem).

Az Abraxane/gemcitabin kombinációval kezelt betegeknél statisztikailag szignifikáns javulás mutatkozott a teljes túlélés tekintetében az önmagában alkalmazott gemcitabin-kezelésben részesülő betegekhez képest, a medián OS 1,8 hónappal nőtt, a halálozási kockázat 28%-kal csökkent, az 1 éves túlélési arány 59%-kal javult, a 2 éves túlélési arány pedig 125%-kal javult.

**1. ábra: A teljes túlélés Kaplan-Meier-görbéje (kezelésbe bevont populáció)**



A kezelés teljes túlélésre gyakorolt hatása az Abraxane/gemcitabine karon volt kedvezőbb az előre meghatározott alcsoportok többségében (köztük a nem, KPS, földrajzi régió, a pancreas carcinoma elsődleges lokalizációja, stádium a diagnózis felállításakor, májmetastasis fennállása, peritonealis carcinomatosis fennállása, korábbi Whipple-műtét, epeúti sztent jelenléte a vizsgálat megkezdésekor, tüdőmetastasis jelenléte, illetve a metastasicus góccok száma). A 75 éves és idősebb betegek esetében az Abraxane/gemcitabine- és gemcitabine-karon a túlélés relatív házárda (Hazard Ratio – HR) 1,08 volt (95%-os CI 0,653; 1,797). A normál kiindulási CA 19-9 szinttel rendelkező betegeknél a túlélés relatív házárda 1,7 volt (95%-os CI 0,692; 1,661).

Az Abraxane/gemcitabine kombinációval kezelt betegeknél statisztikailag szignifikáns javulás mutatkozott a progressziómentes túlélés tekintetében az önmagában alkalmazott gemcitabine-kezelésben részesülő betegegekhez képest a medián PFS 1,8 hónapos növekedésével.

#### Nem kissejtes tüdőrák

Egy multicentrikus, randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálatot végeztek 1052, IIIb/IV. stádiumú nem kissejtes tüdőrákban szenvedő, kemoterápiában még nem részesült beteg bevonásával. A vizsgálat során a karboplatin kombinációban alkalmazott Abraxane-t hasonlították össze a karboplatin kombinációban alkalmazott oldószer alapú paklitaxelhez képest, előrehaladott nem kissejtes tüdőrákban szenvedő betegek elsővonalbeli kezeléseként adva. A betegek több mint 99%-ának 0 vagy 1 volt az ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) teljesítmény státusza. Azokat a betegeket, akiknél már eleve 2. súlyossági fokú vagy súlyosabb neuropathia vagy bármely fő szervrendszert érintő súlyos egészségügyi kockázati tényezők álltak fenn, kizárták a vizsgálatból. Az Abraxane-t 30 perces intravénás infúzióban, 100 mg/m<sup>2</sup>-es adagban, szteroid premedikáció nélkül és granulocita-kolóniasztimuláló faktor profilaxis nélkül adták a betegeknél (N = 521) mindegyik 21 napos ciklus 1., 8. és 15. napján. A karboplatint mindegyik 21 napos ciklus 1. napján, intravénásan adták AUC = 6 mg•perc/ml adagban, közvetlenül az Abraxane beadásának befejeződése után. Az oldószer alapú paklitaxelt 200 mg/m<sup>2</sup>-es adagban, 3 órás intravénás infúzió formájában adták a betegeknél (N = 531) a szokásos premedikációval, közvetlenül az AUC = 6 mg•perc/ml adagban, intravénásan alkalmazott karboplatin után. Mindegyik gyógyszert az egyes 21 napos ciklusok 1. napján adták. A kezelést mindkét vizsgálati karon a betegség progressziójáig vagy túrheterlen

toxicitás kialakulásáig alkalmazták. A betegeknek alkalmazott kezelési ciklusok számának mediánja mindkét vizsgálati karon 6 volt.

Az elsődleges hatásossági végpont az összesített válaszarány volt, amely meghatározás szerint azon betegek százalékos arányát jelentette, akiknél a RECIST-kritériumok (1.0-ás változat) alkalmazásával végzett független, központi, maszkolt radiológiai értékelés alapján objektív, igazolt teljes választ vagy részleges választ sikerült elérni. Az Abraxane/karboplatin-kar betegeinél szignifikánsan magasabb volt az összesített válaszarány a kontroll-kar betegeihez képest: 33% versus 25%,  $p = 0,005$  (10. táblázat). Az összesített válaszarány jelentős eltérést mutatott az Abraxane/karboplatin kar és a kontroll kar összehasonlításakor a nem kissejtes tüdőrákban szenvedő, laphámsejtes szövettani eredményű betegek esetében ( $N = 450$ , 41% versus 24%,  $p < 0,001$ ), de ez a különbség nem jelent meg a PFS vagy az OS eltérésben. A kezelési karok között az ORR vonatkozásában nem volt különbség nem laphámsejtes szövettani eredményű betegek esetében ( $N = 602$ , 26% versus 25%,  $p = 0,808$ ).

**10. táblázat: Összesített válaszarány nem kissejtes tüdőrákban végzett randomizált vizsgálatban (kezelésbe bevont - „intent-to-treat” populáció)**

Hatásossági paraméter	Abraxane (100 mg/m <sup>2</sup> /hét) + karboplatin (N = 521)	Oldószeralapú paklitaxel 200 mg/m <sup>2</sup> minden 3. héten + karboplatin (N = 531)
<b>Összesített válaszarány (független értékelés)</b>		
Igazolt teljes vagy részleges összesített válasz, n (%)	170 (33%)	132 (25%)
95%-os CI (%)	28,6, 36,7	21,2, 28,5
$p_A/p_T$ (95,1%-os CI)	1,313 (1,082, 1,593)	
P-érték <sup>a</sup>	0,005	

CI = konfidencia-intervallum;  $HR_{A/T}$  = az Abraxane/karboplatin kombináció mellett tapasztalt relatív házárd az oldószeralapú paklitaxel/karboplatin kombinációhoz képest;  $p_A/p_T$  = az Abraxane/karboplatin kombináció mellett tapasztalt válaszarány az oldószeralapú paklitaxel/karboplatin kombinációhoz képest.

<sup>a</sup> A p-érték a chí-négyzet próbán alapul.

A két kezelés kar között nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a progressziómentes túlélésben (radiológusok által végzett maszkolt értékelés alapján) és az összesített túlélésben. Végeztek egy non-inferioritási elemzést a PFS-t és az OS-t illetően, melynek során a non-inferioritás előre meghatározott küszöbe 15% volt. A non-inferioritási kritérium a PFS és az OS esetében egyaránt teljesült, a vonatkozó relatív házárdok tekintetében a 95%-os konfidencia-intervallum felső határa 1,176-nél alacsonyabb volt (11. táblázat).

**11. táblázat: A progressziómentes túlélés és az összesített túlélés non-inferioritási elemzése nem kissejtes tüdőrákban végzett randomizált vizsgálatban (kezelésbe bevont - „intent-to-treat” populáció)**

Hatásossági paraméter	Abraxane (100 mg/m <sup>2</sup> /hét) + karboplatin (N = 521)	Oldószeralapú paklitaxel 200 mg/m <sup>2</sup> minden 3. héten + karboplatin (N = 531)
<b>Progressziómentes túlélés<sup>a</sup> (független értékelés)</b>		
Halálozás vagy progresszió, n (%)	429 (82%)	442 (83%)
Medián PFS (95%-os CI) (hónap)	6,8 (5,7, 7,7)	6,5 (5,7, 6,9)
$HR_{A/T}$ (95%-os CI)	0,949 (0,830, 1,086)	
<b>Összesített túlélés</b>		
Halálozások száma, n (%)	360 (69%)	384 (72%)
Medián OS (95%-os CI) (hónap)	12,1 (10,8, 12,9)	11,2 (10,3, 12,6)
$HR_{A/T}$ (95,1%-os CI)	0,922 (0,797, 1,066)	

CI = konfidencia-intervallum;  $HR_{A/T}$  = az Abraxane/karboplatin kombináció mellett tapasztalt házárd arány az oldószeralapú paklitaxel/karboplatin kombinációhoz képest;  $p_A/p_T$  = az Abraxane/karboplatin kombináció mellett tapasztalt válaszarány az oldószeralapú paklitaxel/karboplatin kombinációhoz képest.

<sup>a</sup> Az EMA által a PFS végpont tekintetében megfogalmazott módszertani megfontolások alapján hiányzó adatok vagy a későbbiekben alkalmazott új terápia alapján nem végeztek kizárást.

## Gyermekek és serdülők

A biztonságosságát és hatásosságát gyermekeknél és serdülőknél nem igazolták (lásd 4.2 pont).

Az ABI-007-PST-001 számú, I/II. fázisú multicentrikus, nyílt elrendezésű, dóziskereső vizsgálatba, amelyet a hetente alkalmazott Abraxane biztonságosságának, tolerálhatóságának és előzetes hatásosságának értékelésére végeztek visszatérő vagy refrakter szolid daganatban szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél, összesen 106 beteget választottak be, akiknek életkora  $\geq 6$  hónap és  $\leq 24$  év közötti volt.

A vizsgálat I. fázisába összesen 64, hat hónapnál idősebb és 18 évnél fiatalabb beteget választottak be, és a maximális tolerálható dózist (MTD) 240 mg/m<sup>2</sup> dózisban határozták meg, az egyes 28 napos ciklusok 1., 8. és 15. napján, intravénás infúzióban 30 perc alatt beadva.

A II. fázisba a Simon-féle kétlépcsős minimax elrendezéssel összesen 42, hat hónapnál idősebb, de legfeljebb 24 éves életkorú rekurrens vagy refrakter Ewing-szarkómában, neuroblastomában vagy rhabdomyosarcomában szenvedő beteget vontak be az általános válaszarány (ORR) alapján mért tumorelles aktivitás értékelésére. A 42 beteg közül 1 beteg < 2 éves, 27 beteg  $\geq 2$  - < 12 éves, 12 beteg  $\geq 12$  - < 18 éves és 2 beteg felnőttkorú  $\geq 18$  - 24 év közötti volt.

A betegeket átlagosan 2 cikluson keresztül kezelték az MTD dózissal. Az 1. fázis hatásossági értékelésére alkalmas 41 beteg közül a rhabdomyosarcoma csoport (N = 14) egyik betege megerősített részleges választ adott, amelynek következtében a teljes válaszarány-érték 7,1% volt (95% CI: 0,2, 33,9). Sem a Ewing-szarkómás csoportban (N = 13), sem a neuroblastoma csoportban (N = 14) nem jelentkezett igazolt teljes válasz vagy részleges válasz. Egyik vizsgálati kar sem lépett át a 2. fázisba, mivel nem teljesült az a protokollban meghatározott követelmény, hogy  $\geq 2$  beteg megerősített választ adjon a kezelésre.

Az átlagos túlélési eredmények, beleértve az 1 éves utánkövetési periódust is, az alábbiak voltak: 32,1 hét (95% CI: 21,4, 72,9) az Ewing-szarkóma, 32,0 hét (95% CI: 12, nincs meghatározva) a neuroblastoma és 19,6 hét (95% CI: 4, 25,7) a rhabdomyosarcoma csoportban.

Az Abraxane általános biztonságossági profilja pediátriai betegek esetében megegyezett az Abraxane felnőtteknél megismert biztonságossági profiljával (lásd 4.8 pont). Az eredmények alapján az a következtetés vonható le, hogy a monoterápiaként alkalmazott Abraxane nem rendelkezik klinikailag jelentős hatással vagy túlélési előnnyel, amely igazolná a gyermekkorú betegek körében történő további fejlesztést.

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

A klinikai vizsgálatokban meghatározták az összes paklitaxel farmakokinetikai tulajdonságait 30 és 180 perces 80-375 mg/m<sup>2</sup> dózisú Abraxane infúzió beadását követően. A paklitaxel expozíció (AUC) lineárisan nőtt 2653-16 736 ng óra/ml között 80-300 mg/m<sup>2</sup> dózis beadása után.

Egy előrehaladott szolid tumoros betegekké elvégzett vizsgálatban a paklitaxel farmakokinetikai jellemzőit hasonlították össze az intravénásan, 30 perces infúzióban alkalmazott 260 mg/m<sup>2</sup> Abraxane beadása után, és a 3 óra alatt 175 mg/m<sup>2</sup> adagban beadott oldószeralapú paklitaxel injekció beadása után. Non-kompartmentális farmakokinetikai elemzés alapján az Abraxane-ban lévő paklitaxel plazmaclearance-e nagyobb volt (43%), mint az oldószeralapú paklitaxel injekcióé, és a megoszlási térfogata is nagyobb volt (53%).

Egy 12 beteg bevonásával végzett ismételt dózisú vizsgálatban, ahol a betegek az Abraxane-t 260 mg/m<sup>2</sup> adagban, intravénásan kapták, az AUC intraindividuális variabilitása 19% volt (tartomány = 3,21%-37,70%). Többszöri kúrát követően a paklitaxel akkumulációjára utaló bizonyíték nem volt.

## Eloszlás

Az Abraxane szolid tumorokban szenvedő betegeknél történő beadása után a paklitaxel egyenletesen eloszlik a vérésejtbe és a plazmába, és erősen kötődik plazmafehérjékhez (94%).



Abraxane adása után a paklitaxel fehérjekötődését ultrafiltrációval vizsgálták egy intraindividuális összehasonlító vizsgálat során. A szabad paklitaxel frakció szignifikánsan nagyobb volt Abraxane adása után (6,2%), mint oldószer alapú paklitaxel esetében (2,3%). Ez Abraxane esetében az oldószer alapú paklitaxelhez képest szignifikánsan nagyobb expozíciót eredményezett a nem kötődő paklitaxel tekintetében, bár az össz-expozíció hasonló volt. Ez talán annak köszönhető, hogy a paklitaxelt – az oldószer alapú paklitaxellel ellentétben – nem fogják be a Cremophor EL micellák. A publikált szakirodalom alapján a 0,1 és 50 µg/ml közötti koncentrációjú paklitaxel humán szérumszintjéhez való kötődését tanulmányozó *in vitro* vizsgálatok azt mutatják, hogy cimetidin, ranitidin, dexametazon vagy difenhidramin jelenléte nem befolyásolja a paklitaxel fehérjekötődését.

Populáció-farmakokinetikai elemzés alapján a teljes eloszlási térfogat körülbelül 1741 l, a nagy eloszlási térfogat a paklitaxel nagymértékű extravascularis eloszlását és/vagy szöveti kötődését jelzi.

### Biotranszformáció és elimináció

A publikált szakirodalom alapján a humán máj mikroszómákkal és szöveti metszetekkel végzett *in vitro* vizsgálatok azt mutatják, hogy a paklitaxel elsősorban 6 $\alpha$ -hidroxi-paklitaxellé, és két kisebb jelentőségű metabolittá a 3'-*p*-hidroxi-paklitaxellé és a 6 $\alpha$ -3'-*p*-hidroxi-paklitaxellé metabolizálódik. Ezeknek a hidroxilezett metabolitoknak a képződését a 6 $\alpha$ -hidroxi-paklitaxel esetében a CYP2C8, a 3'-*p*-hidroxi-paklitaxel esetében a CYP3A4, a 6 $\alpha$ -3'-*p*-hidroxi-paklitaxel esetében pedig mindkét izoenzim katalizálja.

Metasztatikus emlőrákos betegeknél a 30 perces 260 mg/m<sup>2</sup> Abraxane infúzió beadása után a változatlan hatóanyag kumulatív, vizelettel történő ürülésének átlagértéke a teljes bevitt adag 4%-a volt, és kevesebb, mint 1% volt a 6 $\alpha$ -hidroxi-paklitaxel és a 3'-*p*-hidroxi-paklitaxel metabolitok aránya, amely kiterjedt nem renális clearance-re utal. A paklitaxel főként májmetabolizmus és az epével való kiválasztódás útján ürül ki a szervezetből.

A 80-tól 300 mg/m<sup>2</sup>-ig terjedő klinikai dózistartományban a paklitaxel átlagos plazmaclearance-e 13 és 30 l/óra/m<sup>2</sup> között, az átlagos terminális felezési idő pedig 13 és 27 óra között mozog.

### Májkárosodás

A májkárosodásnak az Abraxane populáció-farmakokinetikájára gyakorolt hatását előrehaladott szolid tumorokban szenvedő betegek esetében vizsgálták. Ebbe az elemzésbe normál májműködésű (n = 130), valamint eleve fennálló enyhe fokú (n = 8), közepes fokú (n = 7), illetve súlyos fokú (n = 5) májkárosodásban szenvedő betegeket vontak be (az NCI Organ Dysfunction Working Group kritériumainak megfelelően). Az eredmények azt mutatják, hogy az enyhe májkárosodás (összbilirubin a normálérték felső határának > 1 és ≤ 1,5-szerese között) nem gyakorol klinikailag jelentős hatást a paklitaxel farmakokinetikájára. A közepes fokú (összbilirubin a normálérték felső határának > 1,5-szerese és ≤ 3-szorosa között) és súlyos fokú (összbilirubin a normálérték felső határának > 3-szorosa és ≤ 5-szöröse között) májkárosodás a normál májműködésű betegekhez képest 22-26%-os csökkenést idézett elő a paklitaxel maximális eliminációs sebességében, és körülbelül 20%-os növekedést okozott a paklitaxel átlagos AUC-értékében. A májkárosodás a paklitaxel átlagos C<sub>max</sub>-értékét nem befolyásolja. Ezenkívül a paklitaxel eliminációja fordított korrelációt mutat az összbilirubinszinttel, valamint pozitív korrelációt a szérumszinttel.

Farmakokinetikai/farmakodinámiás modellezés azt mutatja, hogy az Abraxane-expozícióra elvégzett korrekciót követően nincs összefüggés a májműködés (a kiindulási albuminszint vagy összbilirubinszint alapján meghatározva) és a neutropenia között.

A normálérték felső határának 5-szörösét meghaladó összbilirubinszinttel rendelkező, illetve metastatikus pancreas adenocarcinómában szenvedő betegek esetén nem állnak rendelkezésre farmakokinetikai adatok (lásd 4.2 pont).

### Vesekárosodás

A populáció-farmakokinetikai elemzésbe normális veseműködésű (n = 65), valamint eleve fennálló enyhe fokú (n = 61), közepes fokú (n = 23) vagy súlyos fokú (n = 1) vesekárosodásban szenvedő

betegeket vontak be (az FDA 2010-es útmutatójában foglalt kritériumnak megfelelően). Az enyhe-közepes fokú vesekárosodásnak (kreatinin-clearance  $\geq 30$  és  $< 90$  ml/perc között) nincs klinikailag jelentős hatása a paklitaxel maximális eliminációs sebességére és szisztémás expozíciójára (AUC és  $C_{max}$ ). A farmakokinetikai adatok súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegek esetében elégtelenek, végstádiumú vesebetegségben szenvedőknél pedig nem állnak rendelkezésre.

#### Idősek

Az Abraxane esetében a 24-85 év közötti betegek bevonásával végzett populáció-farmakokinetikai elemzések azt mutatják, hogy az életkor nem befolyásolja jelentős mértékben a paklitaxel maximális eliminációs sebességét és szisztémás expozícióját (AUC és  $C_{max}$ ).

Egy farmakokinetikai/farmakodinámiás modellezés, amelyet előrehaladott szolid tumorban szenvedő 125 betegről származó adatok felhasználásával végeztek, azt mutatja, hogy a 65 éves és idősebb betegek hajlamosabbak lehetnek a neutropenia kialakulására az első kezelési ciklus során, bár az életkor nem befolyásolja a plazma paklitaxel-expozícióját.

#### Gyermekek és serdülők

A paklitaxel farmakokinetikáját 30 perces intravénás alkalmazás után a  $120 \text{ mg/m}^2$  től  $270 \text{ mg/m}^2$ -ig terjedő dózistartományban határozták meg egy I/II. fázisú vizsgálat I. fázisában 64 (2 és  $\leq 18$  év közötti) rekurrens vagy refrakter gyermekkori szolid daganatos betegnél. Az adagolás  $120$ -ról  $270 \text{ mg/m}^2$ -re való növelése után a paklitaxel átlagos  $AUC_{(0-inf)}$  értéke  $8867$  és  $14361 \text{ ng}\cdot\text{óra/ml}$  közötti és  $C_{max}$  értékei  $3488$  és  $8078 \text{ ng/ml}$  közötti volt.

A dóziszra normalizált csúskoncentráció értékei összehasonlíthatók voltak a vizsgált dózistartományban; azonban a dóziszra normalizált teljes gyógyszerexpozíciós értékek csak  $120 \text{ mg/m}^2$  és  $240 \text{ mg/m}^2$  között voltak összehasonlíthatók; az alacsonyabb dóziszra normalizált  $AUC_{\infty}$  értékkel a  $270 \text{ mg/m}^2$ -es dózisszinten.  $240 \text{ mg/m}^2$  MTD érték mellett, az átlagos clearance  $19,1 \text{ l/óra}$ , az átlagos terminális felezési idő  $13,5$  óra volt.

Gyermekekben és serdülőkorú betegekben a paklitaxel expozíció növekedett az adagok emelésével, és a heti gyógyszerexpozíció magasabb volt, mint a felnőtt betegekénél.

#### Egyéb intrinszik tényezők

Az Abraxane esetében populáció-farmakokinetikai elemzések azt jelzik, hogy a nem, a rassz (ázsiai vs. fehérbőrű), valamint a szolid tumor típusa nem gyakorol klinikailag jelentős hatást a paklitaxel szisztémás expozíciójára (AUC és  $C_{max}$ ).  $50 \text{ kg}$  testtömegű betegekénél a paklitaxel AUC-értéke körülbelül  $25\%$ -kal alacsonyabb volt, mint  $75 \text{ kg}$ -os betegekénél. Ennek az eredménynek a klinikai jelentősége vitatott.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A paklitaxel karcinogén potenciálját nem vizsgálták. A publikált irodalom alapján azonban farmakodinámiás hatásmechanizmusa alapján a paklitaxel – klinikai adagokban alkalmazva – egy potenciálisan karcinogén és genotoxikus szer. A paklitaxel *in vitro* (kromoszóma aberrációk humán lymphocitákban) és *in vivo* (mikronukleusz teszt egerekben) vizsgálatokban klasztogénnek mutatkozott. A paklitaxel *in vivo* (mikronukleusz teszt egerekben) vizsgálatokban genotoxicitást mutatott, de nem volt mutagén hatású az Ames-teszt, illetve a kínai hörcsög pefészek/hipoxantin-guanin foszforibozil-transzferáz (CHO/HGPRT) génmutációs vizsgálatban.

A paklitaxel a humán terápiás dózis alatti adagokban csökkent fertilitást eredményezett, amikor hím és nőstény patkányoknak párosodás előtt és alatt adták be, és magzati toxicitást okozott patkányokban. Az Abraxane-nal végzett állatkísérletek klinikailag releváns expozíciós szintek mellett a férfi reprodukív szervekre gyakorolt irreverzibilis toxikus hatást igazoltak.

A paklitaxel és/vagy metabolitjai kiválasztódtak a szoptató patkányok tejébe. Miután a radioaktívan jelzett paklitaxelt patkányoknak a szülés utáni 9–10. napon intravénásan adták be, a radioaktivitás

koncentrációja nagyobb volt a tejben, mint a plazmában, és a plazmakoncentrációval párhuzamosan csökkent.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Humán albumin oldat (amely a következőket tartalmazza: nátrium, nátrium-kaprilát és N-acetil-DL-triptofanát).

### **6.2 Inkompatibilitások**

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

#### Felbontatlan injekciós üvegek

3 év

#### Az elkészített szuszpenzió stabilitása az injekciós üvegben

Felbontás után kémiai és fizikai stabilitását 2 °C-8 °C-on, az eredeti dobozban, fénytől védetten tárolva 24 órán át bizonyítottan megőrzi.

#### Az elkészített szuszpenzió stabilitása az infúziós zsákban

Felbontás után kémiai és fizikai stabilitását 2 °C-8 °C-on 24 órán át, ezt követően 25 °C-on 4 órán át fénytől védetten tárolva bizonyítottan megőrzi.

Mikrobiológiai szempontból azonban a terméket rögtön az elkészítés és az infúziós zsákba történő áttöltés után fel kell használni, kivéve, ha az elkészítés és az infúziós zsákba történő áttöltés módszere kizárja a mikrobiológiai szennyeződés kockázatát.

Ha nem használják fel azonnal, az elkészítés utáni tárolási időtartamokért és körülményekért a felhasználó a felelős.

Az elkészített gyógyszer összesített tárolási időtartama az injekciós üvegben és az infúziós zsákban 24 óra, hűtőszekrényben és fénytől védetten tárolva. Ezt követően az infúziós zsákban legfeljebb 25 °C-on 4 órán át tárolható.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

#### Felbontatlan injekciós üvegek

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában. Sem a fagyasztás, sem a hűtés nem befolyásolja károsan a készítmény stabilitását. Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

#### Elkészített szuszpenzió

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

100 mg paklitaxelt albuminhoz kötött nanorészecskés formulában tartalmazó 50 ml-es injekciós üveg (1-es típusú üveg) dugóval (butil-gumi) és kupakkal (alumínium) lezárva.

250 mg paklitaxelt albuminhoz kötött nanorészecskés formulában tartalmazó 100 ml-es injekciós üveg (1-es típusú üveg) dugóval (butil-gumi) és kupakkal (alumínium) lezárva.

Kiszerezés: 1 injekciós üveg

## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

### Az elkészítésre és a beadásra vonatkozó óvintézkedések

A paklitaxel egy citosztatikus daganatellenes szer és – más potenciálisan toxikus anyagokhoz hasonlóan – az Abraxane-kezelés esetén is óvatosan kell eljárni. Védőkesztyű, védőszemüveg és védőruházat viselése ajánlott. Ha a szuszpenzió a bőrre kerül, azonnal alaposan le kell mosni szappannal és vízzel. Ha nyálkahártyára kerül, akkor a nyálkahártyát azonnal alaposan le kell öblíteni vízzel. Az Abraxane-t kizárólag a citosztatikus gyógyszerek kezelésére megfelelően kiképzett személy készítheti el és adhatja be. Terhes munkatársak nem dolgozhatnak az Abraxane-nal.

Tekintettel az extravasatio lehetőségére, az infúzió beadása során tanácsos gyakran ellenőrizni az infúzió beadásának helyén a lehetséges infiltráció kialakulását. Az Abraxane-infúzió – utasításoknak megfelelően – 30 percre történő korlátozása csökkenti az infúzióval kapcsolatos reakciók valószínűségét.

### A készítmény feloldása és beadása

Az Abraxane steril liofilizált por, amelyet használat előtt fel kell oldani. Feloldás után a szuszpenzió milliliterenként 5 mg paklitaxelt tartalmaz albuminhoz kötött nanorészecskés formulában.

100 ml-es injekciós üveg: Egy steril fecskendő segítségével lassan, legalább 1 perc alatt be kell fecskendezni 20 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos infúziót az Abraxane injekciós üvegébe.

250 ml-es injekciós üveg: Egy steril fecskendő segítségével lassan, legalább 1 perc alatt be kell fecskendezni 50 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos infúziót az Abraxane injekciós üvegébe.

Az oldatot az injekciós üveg belső fala felé kell irányítani. Az oldatot nem szabad közvetlenül a porra fecskendezni, mert az felhabzást okozhat.

A hozzáadás után az injekciós üveget legalább 5 percig állni kell hagyni, hogy a szilárd anyag megfelelően átnedvesedjen. Ezután az injekciós üveget óvatosan és lassan körkörösén kell mozgatni és/vagy legalább két percig fel-le kell fordítani, amíg a por teljesen szuszpendálódik. Kerülni kell a habképződést. Ha a szuszpenzió felhabzik vagy becsomósodik, akkor az oldatnak legalább 15 percig állnia kell, amíg a habzás megszűnik.

Az elkészített szuszpenzióknak tejszerűnek és homogénnek kell lennie, látható csapadék nélkül. Az elkészített szuszpenzióknál előfordulhat kismértékű üledékképződés. Ha csapadék vagy üledék látható, akkor az injekciós üveget használat előtt óvatosan újra fel-le kell forgatni a teljes szuszpendálódásig.

Szemrevételezéssel ellenőrizni kell, hogy az injekciós üvegben lévő szuszpenzióban látható-e szemcsés anyag. Az elkészített szuszpenzió nem adható be, amennyiben az injekciós üvegben szemcsés anyag észlelhető.

Az adott beteg adagjához pontosan ki kell számítani, mekkora összterefogatnyi, 5 mg/ml koncentrációjú szuszpenzióra van szükség, és be kell fecskendezni a feloldott Abraxane megfelelő mennyiségét egy üres, steril, PVC vagy nem PVC típusú infúziós zsákba.

Az Abraxane feloldásához és beadásához kenőanyagként szilikonolajat tartalmazó orvostechikai eszközök (vagyis fecskendők és iv. zsákok) használata fehérjeshálók képződését eredményezheti. A szálak bejutásának elkerülése érdekében az Abraxane-t 15 µm-es szűrőt tartalmazó infúziós szerelék használatával kell beadni. 15 mikrométeres szűrő használatával eltávolíthatók a szálak, és a szűrő használata nem befolyásolja a feloldott készítmény fizikai vagy kémiai jellemzőit.

15 mikrométernél kisebb pórusméretű szűrők használata a szűrő eltömődését eredményezheti.

Az Abraxane infúzió elkészítéséhez illetve beadásához nem szükséges speciális di(2-ethylhexil)ftalát (DEHP)-mentes tartályt vagy beadó szettet használni.

A beadást követően, a teljes adag beadásának biztosítása érdekében ajánlott az infúziós szereléklet 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) NaCl oldatos injekcióval átmosni.

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2008. január 11.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2013. január 14.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS  
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB  
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA  
VONATKOZÓAN**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profiljelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**



## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz

### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Abraxane 5 mg/ml por szuszpenziós infúzióhoz

paklitaxel

### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg paklitaxel injekciós üvegenként, albuminhoz kötött nanorészecskés formulában.

Feloldás után a szuszpenzió milliliterenként 5 mg paklitaxelt tartalmaz albuminhoz kötött nanorészecskés formulában.

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: Humán albumin oldat (amely a következőket tartalmazza: nátrium, nátrium-kaprilát és N-acetil-DL-triptofánát).

Nátriumot tartalmaz, a részleteket lásd a betegtájékoztatóban.

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por szuszpenziós infúzióhoz

1 injekciós üveg

100 mg/20 ml

### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intravénás alkalmazás.

### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Az Abraxane nem helyettesíthető a paklitaxel más gyógyszerformájával, és nem alkalmazható a paklitaxel más gyógyszerformája helyett sem.

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**Felbontatlan injekciós üveg:** A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

**Elkészített szuszpenzió:** Hűtőszekrényben, 2 °C-8 °C-on, fénytől védve, legfeljebb 24 óráig tárolható az injekciós üvegben, vagy infúziós zsákban. Az elkészített gyógyszer összesített tárolási időtartama az injekciós üvegben és az infúziós zsákban 24 óra, hűtőszekrényben és fénytől védve tárolva. Ezt követően az infúziós zsákban legfeljebb 25 °C-on 4 órán át tárolható.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/07/428/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

## **17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

## **18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

## A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Injekciós üveg

### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Abraxane 5 mg/ml por szuszpenziós infúzióhoz

paklitaxel

### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg paklitaxel injekciós üvegenként, albuminhoz kötött nanorészecskés formulában.

Feloldás után a szuszpenzió milliliterenként 5 mg paklitaxelt tartalmaz .

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: Humán albumin oldat (amely a következőket tartalmazza: nátrium, nátrium-kaprilát és N-acetil-DL-triptofanát).

Nátriumot tartalmaz, a részleteket lásd a betegtájékoztatóban.

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por szuszpenziós infúzióhoz

1 injekciós üveg

100 mg/20 ml

### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intravénás alkalmazás

### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Felbontatlan injekciós üveg: A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/07/428/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz

### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Abraxane 5 mg/ml por szuszpenziós infúzióhoz

paklitaxel

### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

250 mg paklitaxel injekciós üvegenként, albuminhoz kötött nanorészecskés formulában.

Feloldás után a szuszpenzió milliliterenként 5 mg paklitaxelt tartalmaz albuminhoz kötött nanorészecskés formulában.

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: Humán albumin oldat (amely a következőket tartalmazza: nátrium, nátrium-kaprilát és N-acetil-DL-triptofánát).

Nátriumot tartalmaz, a részleteket lásd a betegtájékoztatóban.

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por szuszpenziós infúzióhoz

1 injekciós üveg

250 mg/50 ml

### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intravénás alkalmazás.

### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Az Abraxane nem helyettesíthető a paklitaxel más gyógyszerformájával, és nem alkalmazható a paklitaxel más gyógyszerformája helyett sem.



**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**Felbontatlan injekciós üveg:** A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

**Elkészített szuszpenzió:** Hűtőszekrényben, 2 °C-8 °C-on, fénytől védve, legfeljebb 24 óráig tárolható az injekciós üvegben, vagy infúziós zsákban. Az elkészített gyógyszer összesített tárolási időtartama az injekciós üvegben és az infúziós zsákban 24 óra, hűtőszekrényben és fénytől védve tárolva. Ezt követően az infúziós zsákban legfeljebb 25 °C-on 4 órán át tárolható.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/07/428/002

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

## **17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

## **18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

## **A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

Injekciós üveg

### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Abraxane 5 mg/ml por szuszpenziós infúzióhoz

paklitaxel

### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

250 mg paklitaxel injekciós üvegenként, albuminhoz kötött nanorészecskés formulában.

Feloldás után a szuszpenzió milliliterenként 5 mg paklitaxelt tartalmaz .

### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Segédanyagok: Humán albumin oldat (amely a következőket tartalmazza: nátrium, nátrium-kaprilát és N-acetil-DL-triptofánát).

Nátriumot tartalmaz, a részleteket lásd a betegtájékoztatóban.

### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Por szuszpenziós infúzióhoz

1 injekciós üveg

250 mg/50 ml

### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intravénás alkalmazás

### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Felbontatlan injekciós üveg: A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/07/428/002

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

## 18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:  
SN:  
NN:

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

### Abraxane 5 mg/ml por szuszpenziós infúzióhoz paklitaxel

**Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### **A betegájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer az Abraxane és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Abraxane alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Abraxane-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Abraxane-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### **1. Milyen típusú gyógyszer az Abraxane és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

##### **Milyen típusú gyógyszer az Abraxane?**

Az Abraxane az albumin nevű emberi fehérjéhez kötött paklitaxelt tartalmazza hatóanyagként, amely apró részecskék, úgynevezett nanorészecskék formájában található. A paklitaxel a „taxán” elnevezésű gyógyszerek csoportjába tartozik, melyeket rákos megbetegedések kezelésére alkalmaznak.

- A paklitaxel a gyógyszer azon része, amely a rákos megbetegedésre hat oly módon, hogy meggátolja a daganatsejtek szaporodását – ami azt jelenti, hogy a daganatsejtek elpusztulnak.
- Az albumin a gyógyszer azon alkotórésze, amely elősegíti a paklitaxel vérben való eloszlását és bejutását az erek falán át a daganatba. Ezt azt jelenti, hogy nincs szükség olyan egyéb vegyi anyagokra, amelyek akár életet veszélyeztető mellékhatásokat okozhatnak. Ilyen mellékhatások az Abraxane alkalmazása mellett sokkal kisebb gyakorisággal fordulnak elő.

##### **Milyen betegségek esetén alkalmazható az Abraxane?**

Az Abraxane a rák alábbi típusainak kezelésére szolgál

###### **Emlőrák**

- A szervezet egyéb részeire is áttért emlőrák (ezt „áttétes” emlőráknak nevezik).
- Az Abraxane-t áttétes emlőrákban akkor alkalmazzák, ha már legalább egy másik kezelést kipróbáltak, de az sikertelennek bizonyult és, ha Önél nem alkalmazható az úgynevezett „antraciklinek” csoportjába tartozó gyógyszerekkel végzett kezelés.
- Azoknál az áttétes emlőrákban szenvedő betegeknél, akik egyéb sikertelen terápia után Abraxane-kezelésben részesültek, nagyobb eséllyel értek el csökkentést a daganat méretében, és hosszabb ideig éltek azokhoz a betegekhez képest, akik más terápiát kaptak.

###### **Hasnyálmirigyrák**

- Ha Ön áttétes hasnyálmirigyrákban szenved, az Abraxane-t egy gemcitabin nevű gyógyszerrel együtt alkalmazzák. Azok az áttétes hasnyálmirigyrákban (olyan hasnyálmirigyrák, ami a szervezet egyéb részeire is áttért) szenvedő betegek, akik egy klinikai vizsgálat során

Abraxane-t kaptak gemcitabinnal, hosszabb ideig éltek, mint azok, akik csak gemcitabint kaptak.

#### Tüdőrák

- Az Abraxane-t a karboplatin nevű gyógyszerrel együtt is alkalmazzák, amennyiben a tüdőrák leggyakoribb típusa, az úgynevezett „nem kissejtes tüdőrák” áll fenn.
- Az Abraxane-t akkor alkalmazzák nem kissejtes tüdőrák esetén, ha műtét vagy sugárkezelés nem lenne megfelelő a betegség kezelésére.

## 2. Tudnivalók az Abraxane alkalmazása előtt

### Ne alkalmazza az Abraxane-t:

- ha allergiás (túlérzékeny) a paklitaxelre vagy az Abraxane (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha szoptat;
- ha alacsony a fehérvérsejtszáma (a kiindulási neutrofilszáma  $<1500$  sejt/mm<sup>3</sup> – kezelőorvosa megfelelő felvilágosítást ad majd ezzel kapcsolatban).

### Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Abraxane alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

- ha veseműködése károsodott;
- ha súlyos májbetegségben szenved;
- ha szívpanaszai vannak;

Ha az Abraxane-kezelés során e problémák bármelyike jelentkezik Önnél, beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, mert, kezelőorvosa leállíthatja a kezelést, vagy lecsökkentheti az adagot:

- ha bármilyen furcsa véraláfutást, vérzést vagy fertőzés jeleit, például torokfájást vagy lázat tapasztal;
- ha zsibbadást, szúró, bizsergő érzést, érintéssel szembeni érzékenységet vagy izomgyengeséget tapasztal;
- ha légzési problémákat, például légszomjat vagy száraz köhögést tapasztal.

### Gyermekek és serdülők

Az Abraxane csak felnőtteknél alkalmazható, 18 évesnél fiatalabb gyermekeknek és serdülőknek nem adható.

### Egyéb gyógyszerek és az Abraxane

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről. Beleértve a vény nélkül kapható készítményeket és gyógynövénykészítményeket is. Erre azért van szükség, mert az Abraxane befolyásolhatja bizonyos gyógyszerek hatásmódját. Egyes gyógyszerek pedig az Abraxane hatásmódját befolyásolhatják.

Amennyiben az alábbi gyógyszerek valamelyikét az Abraxane-nal azonos időben szedi, legyen óvatos, és beszéljen kezelőorvosával:

- fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerek (vagyis antibiotikumok, például eritromicin, rifampicin, stb.; amennyiben nem biztos abban, hogy a gyógyszer, amit szed antibiotikum-e vagy sem, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert), valamint gombás fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerek (például ketokonazol),
- a hangulat javítására alkalmazott gyógyszerek, melyeket antidepresszánsoknak is neveznek (például fluoxetin),
- görcsrohamok (epilepszia) kezelésére alkalmazott gyógyszerek (például karbamazepin, fenitoin),
- a vér zsírszintjének csökkentését elősegítő gyógyszerek (például gemfibrozil),



- gyomorégésre vagy gyomorfekély kezelésére szolgáló gyógyszerek (például cimetidin),
- a HIV és az AIDS kezelésére alkalmazott gyógyszerek (például ritonavir, szakvinavir, indinavir, nelfinavir, efavirenz, nevirapin),
- klopidoogrel hatóanyagú gyógyszer vérrögképződés megelőzésére.

### **Terhesség, szoptatás és termékenység**

A paklitaxel súlyos születési rendellenességeket okozhat, ezért terhesség idején nem alkalmazható. Kezelőorvosa terhességi tesztet fog végezteni az Abraxane-kezelés megkezdése előtt.

Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk az Abraxane-kezelés alatt és egy hónapig azt követően.

Az Abraxane szedése ideje alatt ne szoptasson, mivel nem ismert, hogy a hatóanyag, a paklitaxel átkerül-e az anyatejbe.

Férfi betegek számára a kezelés idején és azt követően hat hónapig hatékony fogamzásgátlás alkalmazása ajánlott, és nem javasolt a gyermeknemzés, valamint a kezelés előtt ajánlatos tanácsot kérniük ondósejtjeik konzerválásával kapcsolatban, az Abraxane terápia lehetséges meddőséget okozó hatása miatt.

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Az Abraxane-kezelésben részesülő bizonyos betegek fáradtságot vagy szédülést tapasztalhatnak. Amennyiben ez előfordul, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket.

Ha a kezelése részeként más gyógyszereket is kap, akkor kérje ki orvosa tanácsát azzal kapcsolatban, hogy vezethet-e vagy kezelhet-e gépeket.

### **Az Abraxane nátriumot tartalmaz**

Az Abraxane körülbelül 4,2 mg nátriumot tartalmaz milliliterenként, amit kontrollált nátrium diéta esetén figyelembe kell venni.

## **3. Hogyan kell alkalmazni az Abraxane-t?**

Az Abraxane-t egy orvos vagy egy nővér adja be Önnek intravénás infúzió formájában. Az Ön adagját testfelületének nagysága és a vérvizsgálat eredményei határozzák meg. A készítmény szokásos adagja emlőrák kezelésére 260 mg/testfelület m<sup>2</sup>, 30 perc alatt beadva. A készítmény szokásos adagja hasnyálmirigyrák kezelésére 125 mg/testfelület m<sup>2</sup>, 30 perc alatt beadva. Nem kissejtes tüdőrák kezelésére a szokásos adag 100 mg/m<sup>2</sup> testfelület, 30 perc alatt beadva.

### **Milyen gyakran kapja majd az Abraxane-t?**

Áttétes emlőrák kezelésére az Abraxane-t általában háromhetente egyszer adják (egy 21 napos ciklus 1. napján).

Előrehaladott hasnyálmirigyrák kezelésére az Abraxane-t minden egyes 28 napos kezelési ciklus 1., 8. és 15. napján alkalmazzák gemcitabinnal együtt, melyet közvetlenül az Abraxane után adnak be.

Nem kissejtes tüdőrák kezelésére az Abraxane-t hetente egyszer (vagyis 21 napos kezelési ciklus 1., 8. és 15. napján) alkalmazzák karboplatinval együtt, melyet háromhetente (vagyis a 21 napos kezelési ciklusnak csak az 1. napján), közvetlenül az Abraxane-adag beadása után adnak be.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

#### 4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Az alábbi **nagyon gyakori** mellékhatások 10 beteg közül több mint 1 beteget érinthetnek:

- Hajhullás (a hajhullással járó esetek többsége az Abraxane-kezelés megkezdése után kevesebb mint egy hónappal jelentkezett. Előfordulása esetén a legtöbb betegnél kifejezett (több mint 50%-os) a hajhullás mértéke.)
- Bőrkiütés
- A vérben lévő fehérvérsejt fajták (neutrofil, limfocita vagy leukocita) számának kóros csökkenése
- Alacsony vörösvértest szám
- A vérben lévő vérlemezkék számának csökkenése
- A perifériás idegekre gyakorolt hatás (fájdalom, zsibbadás, bizsergés vagy érzéskiesés)
- Ízületi fájdalom egy vagy több ízületben
- Izomfájdalom
- Hányinger, hasmenés, székrekedés, szájnnyálkahártya-gyulladás, étvágytalanság
- Hányás
- Gyengeség és fáradtság, láz
- Kiszáradás, az ízérzés zavara, testtömeg-csökkenés
- Alacsony káliumszint a vérben
- Depresszió, alvási problémák
- Fejfájás
- Hidegrázás
- Légzési nehézség
- Szédülés
- A nyálkahártya és a lágyszövetek vizenyője
- A májműködést jelző vérvizsgálati eredmények emelkedett értékei
- Fájdalom a végtagokban
- Köhögés
- Hasi fájdalom
- Orrvérzés

A **gyakori** mellékhatások 10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek:

- Viszketés, bőrszárazság, körömváltozás
- Fertőzés, az egyik fehérvérsejt fajta (neutrofil vérsejtek) számának csökkenésével járó láz, kivörösödés, szájpenész, a vér súlyos fertőzése, melyet az alacsony fehérvérsejtszám okoz
- Az összes vérsejt számának csökkenése
- Mellkasi fájdalom vagy torokfájás
- Emésztési zavar, hasi diszkomfort
- Orrdugulás
- A hát fájdalma vagy csontfájdalom
- Gyengült izomkoordináció vagy olvasási nehézség, fokozott vagy csökkent könnyképződés, a szempillák kihullása
- A szívritmus változása, szívelégtelenség
- Csökkent vagy emelkedett vérnyomás
- Pirosság vagy duzzanat a tü beszúrásának helyén
- Szorongás
- Tüdőfertőzés
- Húgyúti fertőzés
- Bélelzáródás, a vastagbél gyulladása, az epeutak gyulladása
- Heveny veseelégtelenség
- Emelkedett bilirubinszint a vérben

- Vér felkőhögése
- Szájszárazság, nyelési nehézség
- Izomgyengeség
- Homályos látás

A **nem gyakori** mellékhatások 100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek:

- Súlynövekedés, a vér laktát-dehidrogenáz szintjének emelkedése, csökkent veseműködés, fokozott vércukorszint, a vér foszforszintjének emelkedése
- Csökkent vagy hiányzó reflexek, akaratlan mozgások, fájdalom az idegek mentén, ájulás, szédülés felálláskor, remegés, az arcideg bénulása
- Szemirritáció, szemfájdalom, vörös szem, szemviszketés, kettőslátás, csökkent látás, illetve villódzó fények látása, homályos látás az ideghártya vizenyője miatt (cisztoid makuláris ödéma)
- Fül-fájdalom, fülszengés
- Váladékos köhögés, járás, illetve lépcsőzés közben jelentkező légszomj, orrfolyás, orrkiszáradás, csökkent légzési hangok, tüdővizesedés, rekedtség, vérrög kialakulása a tüdőben, a torok kiszáradása
- Bélgázképződés, gyomorgörcsök, fájdalmas vagy érzékeny íny, végbélvérzés
- Fájdalmas vizelet, gyakori vizelet, vér a vizeletben, vizelettartási képtelenség
- Körömfájdalom, kellemetlenség érzése a körömök területén, körömlécsés, csalánkiütés, bőrfájdalom, napfényre bevörösödő bőr, bőrszíneződés, fokozott izzadás, éjszakai izzadás, fehér területek a bőrön, fájdalom, duzzadt arc
- A vér foszforszintjének csökkenése, folyadékretenció, a vér albuminszintjének csökkenése, fokozott szomjúság, a vér kalciumszintjének csökkenése, a vér cukorszintjének csökkenése, a vér nátriumszintjének csökkenése
- Fájdalom és gyulladás az orrban, bőrfertőzések, katéter okozta fertőzés
- Véraláfutás
- Fájdalom a daganat helyén, a daganat elhalásának helyén
- A vérnyomás csökkenése felálláskor, hidegség a kéz és a láb területén
- Járási nehézség, duzzanat
- Allergiás reakció
- Csökkent májműködés, a májméret növekedése
- Fájdalom az emlőkben
- Nyugtalanság
- Kisebb vérzések a bőrben, melyet véralvadékok okoznak
- A vörösvértestek lebomlásával és heveny veseelégtelenséggel járó állapot

A **ritka** mellékhatások 1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek:

- Más anyag kiváltotta bőrreakció vagy tüdőgyulladás a besugárzás után
- Vérrögzépződés
- Nagyon lassú pulzus, szívroham
- A gyógyszer vénán kívülre történő kiszivárgása
- A szív elektromos vezetési rendszerének zavara (atrioventrikuláris blokk)

A **nagyon ritka** mellékhatások 10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek:

- A bőr és a nyálkahártyák súlyos gyulladása/kiütése (Stevens-Johnson-szindróma, toxikus epidermális nekrolízis)

**Nem ismert** gyakoriságú mellékhatások (a rendelkezésre álló adatokból a gyakoriság nem állapítható meg)

- A bőr megkeményedése/megvastagodása (szkleroderma)

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#)

található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell az Abraxane-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üvegen feltüntetett lejárati idő {EXP} után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Felbontatlan injekciós üveg: A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

Az első feloldást követően a szuszpenziót azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, akkor az injekciós üvegben lévő szuszpenzió dobozban, fénytől védetten, legfeljebb 24 órán át tárolható hűtőszekrényben (2 °C-8 °C).

Az infúziós zsákba töltött, elkészített szuszpenzió hűtőszekrényben (2 °C-8 °C hőmérsékleten), fénytől védetten, legfeljebb 24 órán át tárolható.

Az elkészített gyógyszer összesített tárolási időtartama az injekciós üvegben és az infúziós zsákban 24 óra, hűtőszekrényben és fénytől védetten tárolva. Ezt követően az infúziós zsákban legfeljebb 25 °C-on 4 órán át tárolható.

A fel nem használt Abraxane előírásoknak megfelelően történő megsemmisítése a kezelőorvos vagy a gyógyszerész feladata.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz az Abraxane?**

A készítmény hatóanyaga a paklitaxel.

Egy injekciós üveg 100 mg vagy 250 mg paklitaxelt tartalmaz albuminhoz kötött nanorészecskés formulában.

Feloldás után a szuszpenzió milliliterenként 5 mg paklitaxelt tartalmaz, albuminhoz kötött nanorészecskés formulában.

Egyéb összetevő: emberi albumin (amely a következőket tartalmazza: nátrium, nátrium-kaprilát és N-acetil-DL-triptofánát).

### **Milyen az Abraxane külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

Az Abraxane fehér vagy sárga por szuszpenziós infúzióhoz. Az Abraxane 100 mg vagy 250 mg paklitaxelt albuminhoz kötött nanorészecskés formulában tartalmazó injekciós üvegekben kerül forgalomba.

Egy darab injekciós üveget tartalmaz csomagonként.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

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

### **Gyártó**

Celgene Distribution B.V.  
Winthontlaan 6 N

3526 KV Utrecht  
Hollandia

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjához.

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

---

**Orvosok és más egészségügyi szakemberek**

Az alábbi információk kizárólag orvosoknak vagy más egészségügyi szakembereknek szólnak:

**A készítmény felhasználására, kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó útmutatások**

**Az elkészítésre és a beadásra vonatkozó óvintézkedések**

A paklitaxel egy citosztatikus daganatellenes szer és - más lehetségesen mérgező anyagokhoz hasonlóan – az Abraxane kezelése esetén is óvatosan kell eljárni. Védőkesztyű, védőszemüveg és védőruházat viselése kötelező. Ha az Abraxane szuszpenzió a bőrre kerül, azonnal alaposan le kell mosni szappannal és vízzel. Ha az Abraxane a nyálkahártyára kerül, akkor a nyálkahártyát azonnal alaposan le kell öblíteni vízzel. Az Abraxane-t kizárólag a citosztatikus gyógyszerek kezelésére megfelelően kiképzett személy készítheti el és adhatja be. Terhes munkatársak nem dolgozhatnak az Abraxane-nal.

Tekintettel az extravasatio lehetőségére, az infúzió beadása során tanácsos gyakran ellenőrizni az infúzió beadásának helyén a lehetséges infiltráció kialakulását. Az Abraxane-infúzió – utasításoknak megfelelően – 30 percre történő korlátozása csökkenti az infúzióval kapcsolatos reakciók valószínűségét.

**A készítmény feloldása és beadása**

Az Abraxane csak szakképzett onkológus felügyelete mellett, citotoxikus szerek adására specializálódott osztályokon adható.

Az Abraxane steril liofilizált por, amelyet használat előtt fel kell oldani. Feloldás után az elkészített szuszpenzió milliliterenként 5 mg paklitaxelt tartalmaz albuminhoz kötött nanorészecskés formulában. Az elkészített Abraxane szuszpenziót intravénásan, 15 µm-es szűrőt tartalmazó infúziós szerelék használatával kell beadni.

*A 100 mg-ot tartalmazó készítmény feloldása:*

Egy steril fecskendő segítségével lassan, minimum 1 perc alatt lassan be kell fecskendezni 20 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos infúziót az Abraxane 100 mg-os injekciós üvegébe.

*A 250 mg-ot tartalmazó készítmény feloldása:*

Egy steril fecskendő segítségével lassan, minimum 1 perc alatt be kell lassan fecskendezni 50 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos infúziót az Abraxane 250 mg-os injekciós üvegébe.

Az oldatot az injekciós üveg belső fala felé kell irányítani. Az oldatot nem szabad közvetlenül a porra fecskendezni, mert az felhabzást okozhat.

A hozzáadás befejezése után az injekciós üveget legalább 5 percig állni kell hagyni, így biztosítva a szilárd anyag megfelelő átnedvesedését. Ezután óvatosan és lassan kevergetni kell az injekciós üveget és/vagy fel-le kell forgatni legalább 2 percen keresztül, amíg a por teljesen szuszpendálódik. Kerülni

kell a habképződést. Ha a szuszpenzió felhabzik vagy becsomósodik, akkor az oldatot hagyni kell állni legalább 15 percig, amíg a hab eltűnik.

Az elkészített szuszpenzióknak tejszerűnek és homogénnek kell lennie, látható csapadék nélkül. Az elkészített szuszpenziónál előfordulhat kismértékű üledékképződés. Ha csapadék vagy üledék látható, akkor az injekciós üveget használat előtt óvatosan újra fel-le kell forgatni a teljes szuszpendálódásig.

Szemrevételezéssel ellenőrizni kell, hogy az injekciós üvegben lévő szuszpenzióban látható-e szemcsés anyag. Az elkészített szuszpenzió nem adható be, amennyiben az injekciós üvegben szemcsés anyag észlelhető.

Az adott beteg adagjához pontosan ki kell számítani, mekkora ösztérfogatnyi, 5 mg/ml koncentrációjú szuszpenzióra van szükség, és be kell fecskendezni a feloldott Abraxane megfelelő mennyiségét egy üres, steril, PVC vagy nem PVC típusú infúziós zsákba.

Az Abraxane feloldásához és beadásához kenőanyagként szilikonolajat tartalmazó orvostechikai eszközök (vagyis fecskendők és iv. zsákok) használata fehérjeszálak képződését eredményezheti. A szálak bejutásának elkerülése érdekében az Abraxane-t 15 mikrométeres szűrőt tartalmazó infúziós szerelék használatával kell beadni. 15 mikrométeres szűrő használatával eltávolíthatók a szálak, és a szűrő használata nem befolyásolja a feloldott készítmény fizikai vagy kémiai jellemzőit.

15 mikrométernél kisebb pórusméretű szűrők használata a szűrő eltömődését eredményezheti.

Az Abraxane infúzió elkészítéséhez, illetve beadásához nem szükséges speciális DEHP-mentes tartályt vagy beadó szettet használni.

A beadást követően, a teljes adag beadásának biztosítása érdekében ajánlott az infúziós szerelék 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) NaCl oldatos injekcióval átmosni.

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

### **Stabilitás**

A felbontatlan Abraxane injekciós üvegek – a külső dobozban, fénytől védetten tárolva – a csomagoláson jelzett időpontig stabilak. Sem a fagyasztás, sem a hűtés nem befolyásolja károsan a készítmény stabilitását. Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

### **Az elkészített szuszpenzió stabilitása az injekciós üvegben**

Felbontás után kémiai és fizikai stabilitását 2 °C-8 °C-on, az eredeti dobozban, fénytől védetten tárolva 24 órán át bizonyítottan megőrzi.

### **Az elkészített szuszpenzió stabilitása az infúziós zsákban**

Felbontás után kémiai és fizikai stabilitását 2 °C-8 °C-on 24 órán át, ezt követően 25 °C-on 4 órán át fénytől védetten tárolva bizonyítottan megőrzi.

Mikrobiológiai szempontból azonban a terméket rögtön az elkészítés és az infúziós zsákba történő áttöltés után fel kell használni, kivéve, ha az elkészítés és az infúziós zsákba történő áttöltés módszere kizárja a mikrobiológiai szennyeződés kockázatát.

Ha nem használják fel azonnal, az elkészítés utáni tárolási időtartamokért és körülményekért a felhasználó a felelős.

Az elkészített gyógyszer összesített tárolási időtartama az injekciós üvegben és az infúziós zsákban 24 óra, hűtőszekrényben és fénytől védetten tárolva. Ezt követően az infúziós zsákban legfeljebb 25 °C-on 4 órán át tárolható.