

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Abraxane 5 mg/ml trab għal suspensjoni għall-infużjoni.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett fih 100 mg ta' paclitaxel ifformulat bħala nanopartikuli mwahħla mal-albumina.

Kull kunjett fih 250 mg ta' paclitaxel ifformulat bħala nanopartikuli mwahħla mal-albumina.

Wara r-rikostituzzjoni, kull ml ta' suspensjoni jkun fih 5 mg ta' paclitaxel ifformulat bħala nanopartikuli mwahħla mal-albumina.

Eċċipjenti b'effett magħruf:

Kull ml ta' konċentrat fih 0.183 mmol ta' sodium, li hu 4.2 mg ta' sodium.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal suspensjoni għall-infużjoni.

Is-suspensjoni rikostitwita għandha pH ta' 6-7.5 u osmolalità ta' 300-360 mOsm/kg.

It-trab huwa abjad jagħti fl-isfar

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Bħala mediċina waħidha, Abraxane hu indikat għall-kura ta' kanċer metastatiku tas-sider f'pazjenti adulti fejn il-kura inizjali tkun falliet u li għalihom it-terapija standard li jkun fiha anthracycline ma tkunx indikata (ara sezzjoni 4.4).

Abraxane flimkien ma' gemcitabine huwa indikat għall-kura primarja f'pazjenti adulti b'adenokarċinoma metastatika tal-frixa.

Abraxane flimkien ma' carboplatin hu indikat għall-kura primarja ta' kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux zġħar f'pazjenti adulti li mhumiex kandidati għal operazzjoni potenzjalment kurattiva u/jew terapija ta' radjazzjoni.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Abraxane għandu jingħata biss taht is-supervizzjoni ta' onkoloġista kkwalfikat f'ċentri speċjalizzati fil-għoti ta' sustanzi ċitotossiċi. M'għandux jintuża minflok jew ma' formulazzjonijiet oħrajn ta' paclitaxel.

Pożoloġija

Kanċer tas-sider

Id-doża rakkomandata ta' Abraxane hi ta' 260 mg/m² li tingħata fil-vina fuq perijodu ta' 30 minuta kull 3 ġimgħat.

Agġustamenti fid-doża matul il-kura tal-kanċer tas-sider

Pazjenti li jkollhom newtopenija severa (għadd tan-newtrofili ta' <500 ċelluli/mm³ għal ġimgħa jew aktar) jew newropatija sensorja severa waqt it-terapija b' Abraxane, għandu jkollhom id-doża mnaqqsa għal 220 mg/m² għall-bqija tal-korsijiet. Wara r-rikorrenza ta' newtopenija severa jew newropatija sensorja severa, għandu jsir aktar tnaqqis fid-doża għal 180 mg/m². Abraxane m'għandux jingħata

sakemm l-għadd tan-newtrofili jirkupra għal >1500 ċelluli/mm³. Għal newropatija sensorja ta' Grad 3, waqqaf il-kura sakemm il-marda ssir ta' Grad 1 jew 2, imbagħad naqqas id-doża għall-bqija tal-korsijiet kollha tal-kura.

Adenokarċinoma tal-frixa

Id-doża rrakkomandata ta' Abraxane flimkien ma' gemcitabine hi ta' 125 mg/m² li tingħata għol-vina fuq 30 minuta fi Ġranet 1, 8 u 15 ta' kull ċiklu ta' 28-ġurnata. Id-doża rrakkomandata fl-istess hin ta' gemcitabine hi ta' 1000 mg/m² li tingħata għol-vina fuq 30 minuta eżatt wara li jingħata Abraxane fi Ġranet 1, 8 u 15 ta' kull ċiklu ta' 28-ġurnata.

Aġġustamenti fid-doża matul il-kura ta' adenokarċinoma tal-frixa

Tabella 1: Tnaqqis fil-livell tad-doża għal pazjenti b'adenokarċinoma tal-frixa

Livell tad-doża	Doża ta' Abraxane (mg/m ²)	Doża ta' gemcitabine (mg/m ²)
Doża shiħa	125	1000
L-1 ^{el} tnaqqis fil-livell tad-doża	100	800
It-2 ⁿⁱ tnaqqis fil-livell tad-doża	75	600
Jekk ikun hemm bżonn tnaqqis addizzjonali fid-doża	Waqqaf il-kura	Waqqaf il-kura

Tabella 2: Modifikazzjonijiet tad-doża għal newtropenija u/jew tromboċitopenija fil-bidu ta' ċiklu jew matul ċiklu għal pazjenti b'adenokarċinoma tal-frixa

Ġurnata ta' Ċiklu	Għadd ta' ANC (ċelluli/mm ³)		Għadd ta' Plejtilts (ċelluli/mm ³)	Doża ta' Abraxane	Doża ta' gemcitabine
Ġurnata 1	< 1500	JEW	< 100,000	Ittardja d-doži sal-irkupru	
Ġurnata 8	≥ 500 iżda < 1000	JEW	≥ 50,000 iżda < 75,000	Naqqas id-doži, livell 1 ta' doża	
	< 500	JEW	< 50,000	Waqqaf id-doži	
Ġurnata 15: Jekk id-doži ta' Ġurnata 8 kienu nġhataw mingħajr tibdil:					
Ġurnata 15	≥ 500 iżda < 1000	JEW	≥ 50,000 iżda < 75,000	Ikkura bil-livell tad-doża ta' Ġurnata 8 u kompli bil-Fatturi tat-Tkabbir WBC JEW Naqqas id-doži b'livell 1 ta' doża mid-doži ta' Ġurnata 8	
	< 500	JEW	< 50,000	Waqqaf id-doži	
Ġurnata 15: Jekk id-doži ta' Ġurnata 8 kienu ġew imnaqqsa:					
Ġurnata 15	≥ 1000	U	≥ 75,000	Erga' mur fil-livelli tad-doża ta' Ġurnata 1 u kompli bil-Fatturi tat-Tkabbir WBC JEW Ikkura bl-istess doži bħal ta' Ġurnata 8	
	≥ 500 iżda < 1000	JEW	≥ 50,000 iżda < 75,000	Ikkura bil-livelli tad-doża ta' Ġurnata 8 u kompli bil-Fatturi tat-Tkabbir WBC JEW Naqqas livell 1 ta' doża mid-doži ta' Ġurnata 8	
	< 500	JEW	< 50,000	Waqqaf id-doži	
Ġurnata 15: Jekk id-doži ta' Ġurnata 8 kienu twaqqfu:					

Ġurnata 15	≥ 1000	U	$\geq 75,000$	Erga' mur fil-livelli tad-doża ta' Ġurnata 1 u kompli bil-Fatturi ta' Tkabbir WBC JEW Naqqas id-doži b'livell 1 ta' doża mid-doži ta' Ġurnata 1
	≥ 500 iżda < 1000	JEW	$\geq 50,000$ iżda $< 75,000$	Naqqas livell 1 ta' doża u kompli bil-Fatturi tat-Tkabbir WBC JEW Naqqas id-doži b'2 livelli ta' doži mid-doži ta' Ġurnata 1
	< 500	JEW	$< 50,000$	Waqqaf id-doži

Abbrevjazzjonijiet: ANC = Ghadd Assolut tan-Newtonrofilu (*ANC=Absolute Neutrophil Count*); WBC=ghadd ta' ċelluli bojod (*WBC=white blood cell*)

Tabella 3: Modifikazzjonijiet fid-doża għal reazzjonijiet avversi oħrajn għall-medicini f'pazjenti b'adenokarcinoma tal-frixa

Reazzjoni Avversa għall-Medicina (ADR)	Doża ta' Abraxane	Doża ta' gemcitabine
Newtrogenija bid-deni: Grad 3 jew 4	Waqqaf id-doži sakemm id-deni jinżel u $ANC \geq 1500$; erga' ibda fil-livell ta' doża iktar baxx li jkun imiss ^a	
Newropatija Periferali: Grad 3 jew 4	Waqqaf id-doża sakemm titjeb għal \leq Grad 1; erga' ibda fil-livell ta' doża iktar baxx li jkun imiss ^a	Ikkura bl-istess doża
Tossiċità tal-Ġilda: Grad 2 jew 3	Naqqas għal-livell ta' doża iktar baxx li jkun imiss ^a ; waqqaf il-kura jekk l-ADR tippersisti	
Tossiċità Gastrointestinali: Mukożite ta' Grad 3 jew dijarea	Waqqaf id-doži sakemm titjeb għal \leq Grad 1; erga' ibda fil-livell ta' doża iktar baxx li jkun imiss ^a	

^aAra Tabella 1 għat-tnaqqis fil-livelli ta' doża

Kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar:

Id-doża rakkomandata ta' Abraxane hi ta' 100 mg/m^2 li tingħata bħala infużjoni ġol-vini fuq perjodu ta' 30 minuta f'Jiem 1, 8 u 15 ta' kull ċiklu ta' 21 jum. Id-doża rakkomandata ta' carboplatin hi $AUC = 6 \text{ mg}\cdot\text{min/mL}$ f'Jum 1 biss ta' kull ċiklu ta' 21 jum, li jibda immedjatament wara t-tmiem tal-ġhoti ta' Abraxane.

Aġġustamenti fid-doża matul il-kura ta' kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar:

Abraxane m'għandux jingħata f'Jum 1 ta' ċiklu sakemm l-għadd assolut tan-newtrofilu (*ANC - absolute neutrophil count*) ikun ta' ≥ 1500 ċellula/ mm^3 u l-għadd tal-plejtlits ikun ta' $\geq 100,000$ ċellula/ mm^3 . Għal kull doża sussegwenti ta' Abraxane ta' kull ġimgħa, il-pazjenti jrid ikollhom *ANC* ta' ≥ 500 ċellula/ mm^3 u plejtlits ta' $> 50,000$ ċellula/ mm^3 jew id-doża trid titwaqqaf sakemm l-għadd jirkupra. Meta l-għadd jirkupra, kompli d-dożaġġ il-ġimgħa ta' wara skont il-kriterji f'Tabella 4. Naqqas id-doża sussegwenti biss jekk il-kriterji f'Tabella 4 jiġu ssodisfati.

Tabella 4: Tnaqqis fid-doża għal tossiċitajiet ematoloġiċi f'pazjenti b'kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar

Tossiċità Ematoloġika	Okkorrenza	Doża ta' Abraxane (mg/m^2) ¹	Doża ta' carboplatin ($\text{AUC mg}\cdot\text{min/mL}$) ¹
Livell minimu ta' <i>ANC</i> ta' $< 500/\text{mm}^3$ b'deni newtrogeniku ta' $> 38^\circ\text{C}$	L-ewwel	75	4.5

JEW Dewmien taç-ċiklu li jkun imiss minhabba newtopenija persistenti ² (livell minimu ta' ANC ta' <1500/mm ³)	It-tieni	50	3.0
JEW Livell minimu ta' ANC ta' <500/mm ³ għal > 1 ġimgħa	It-tielet	Waqqaf il-Kura	
Livell minimu ta' plejtlits ta' <50,000/mm ³	L-ewwel	75	4.5
	It-tieni	Waqqaf il-Kura	

¹F'Jum 1 taç-ċiklu ta' 21 jum, naqqas id-doża ta' Abraxane u carboplatin fl-istess hin. F'Jiem 8 jew 15 taç-ċiklu ta' 21 jum, naqqas id-doża ta' Abraxane; naqqas id-doża ta' carboplatin fiç-ċiklu sussegwenti.

²Massimu ta' 7 ijiem wara d-doża skedata ta' Jum 1 taç-ċiklu li jkun imiss.

Għal tossiċità tal-ġilda ta' Grad 2 jew 3, dijarea ta' Grad 3, jew mukożite ta' Grad 3, waqqaf il-kura sakemm it-tossiċità titjeb għal ≤ Grad 1, imbagħad ibda l-kura mill-ġdid skont il-linji gwida f' Tabella 5. Għal newropatija periferali ta' ≥ Grad 3, waqqaf il-kura sakemm ikun hemm titjeb għal ≤ Grad 1. Il-kura tista' titkompla fil-livell iktar baxx li jkun imiss f' ċikli sussegwenti skont il-linji gwida f' Tabella 5. Għal kwalunkwe tossiċità mhux ematoloġika oħra ta' Grad 3 jew 4, waqqaf il-kura sakemm it-tossiċità titjeb għal ≤ Grad 2, imbagħad ibda l-kura mill-ġdid skont il-linji gwida f' Tabella 5.

Tabella 5: Tnaqqis fid-doża għal tossiċitajiet mhux ematoloġiċi f'pazjenti b'kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar

Tossiċità mhux Ematoloġika	Okkorrenza	Doża ta' Abraxane (mg/m ²) ¹	Doża ta' carboplatin (AUC mg•min/mL) ¹
Tossiċità tal-ġilda ta' Grad 2 jew 3 Dijarea ta' Grad 3 Mukożite ta' Grad 3 Newropatija periferali ta' ≥ Grad 3 Kwalunkwe tossiċità mhux ematoloġika oħra ta' Grad 3 jew 4	L-ewwel	75	4.5
	It-tieni	50	3.0
	It-tielet	Waqqaf il-Kura	
Tossiċità tal-ġilda, dijarea, jew mukożite ta' Grad 4	L-ewwel	Waqqaf il-Kura	

¹F'Jum 1 taç-ċiklu ta' 21 jum, naqqas id-doża ta' Abraxane u carboplatin fl-istess hin. F'Jiem 8 jew 15 taç-ċiklu ta' 21 jum, naqqas id-doża ta' Abraxane; naqqas id-doża ta' carboplatin fiç-ċiklu sussegwenti.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-fwied

Għal pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied (bilirubina totali ta' > 1 sa ≤ 1.5 x ULN u aspartate aminotransferase [AST] ta' ≤ 10 x ULN), l-ebda aġġustamenti fid-doża mhuma meħtieġa, irrispettivament mill-indikazzjoni. Ikkura bl-istess doži bħal pazjenti b'funzjoni normali tal-fwied.

Għal pazjenti b'kanċer metastatiku tas-sider b'kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar b'indeboliment moderat sa sever tal-fwied (bilirubina totali ta' > 1.5 sa ≤ 5 x ULN u AST ta' ≤ 10 x ULN), tnaqqis ta' 20% fid-doża hu rakkomandat. Id-doża mnaqqsa tista' tiżdied għad-doża għal pazjenti b'funzjoni normali tal-fwied jekk il-pazjent ikun qed jittolera l-kura għal mill-inqas żewġ ċikli (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Għal pazjenti b'adenokarcinoma metastatika tal-frixa u pazjenti li jkollhom indeboliment moderat sa sever tal-fwied, m'hemmx biżżejjed dejta biex tippermetti rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Għal pazjenti b'bilirubina totali ta' > 5 x ULN jew AST ta' > 10 x ULN, m'hemmx biżżejjed dejta biex tippermetti rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ irrispettivament mill-indikazzjoni (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

Aġġustament tad-doża tal-bidu ta' Abraxane mhuwiex meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment minn hafif sa moderat tal-kliewi (tneħħija stmata tal-krejinina minn ≥ 30 sa < 90 ml/min). M'hemmx dejta biżżejjed disponibbli biex isiru rakkomandazzjonijiet dwar modifikazzjonijiet fid-doża ta' Abraxane f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi jew mard tal-kliewi fl-aħħar stadju (tneħħija stmata tal-krejinina ta' < 30 ml/min) (ara sezzjoni 5.2).

Anzjani

L-ebda tnaqqis addizzjonali fid-doża, hlief dawk għall-pazjenti kollha, m'hu rakkomandat f'pazjenti ta' 65 sena u iktar.

Mill-229 pazjent fl-istudju li fih il-partecipanti ntagħzlu b'mod każwali li rċiew monoterapija ta' Abraxane għall-kanċer tas-sider, 13% kellhom mill-inqas 65 sena u $< 2\%$ kellhom 75 sena u aktar. Ma seħhew l-ebda tossicitajiet b'mod notevoli iktar frekwentement fost pazjenti li kellhom mill-inqas 65 sena li rċiew Abraxane. Madankollu, analiżi sussegwenti fost 981 pazjent li rċiew monoterapija ta' Abraxane għal kanċer tas-sider metastatiku, u li minnhom 15% kellhom ≥ 65 sena u 2% kellhom ≥ 75 sena, uriet incidenza oghla li tinfarag dijarea, deidrazzjoni, għajja u edema periferali f'pazjenti ≥ 65 sena.

Mill-421 pazjent b'adenokarcinoma tal-frixa fl-istudju li fih il-partecipanti ntgħazlu b'mod każwali, li rċiew Abraxane flimkien ma' gemcitabine, 41% kellhom 65 sena u iktar u 10% kellhom 75 sena u iktar. F'pazjenti li kellhom 75 sena u iktar li rċiew Abraxane u gemcitabine, kien hemm incidenza oghla ta' reazzjonijiet avversi serji u ta' reazzjonijiet avversi li wasslu għal waqfien tal-kura (ara sezzjoni 4.4). Pazjenti b'adenokarcinoma tal-frixa li jkollhom 75 sena u iktar għandhom jiġu evalwati bir-reqqa qabel il-kura tiġi kkunsidrata (ara sezzjoni 4.4).

Mill-514-il pazjent b'kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar fi studju li fih il-partecipanti ntgħazlu b'mod każwali li rċiew Abraxane flimkien ma' carboplatin, 31% kellhom 65 sena jew aktar u 3.5% kellhom 75 sena jew aktar. Avvenimenti ta' majelosoppressjoni, avvenimenti ta' newropatija periferali, u artralġja kienu iktar frekwenti f'pazjenti li kellhom 65 sena jew aktar meta mqabbla ma' pazjenti iżgħar minn 65 sena. Hemm esperjenza limitata dwar l-użu ta' Abraxane/carboplatin f'pazjenti li għandhom 75 sena jew aktar.

Mudell ta' farmakokinetika/farmakodinamika bl-użu ta' dejta minn 125 pazjent b'tumuri solidi avvanzati jindika li pazjenti ≥ 65 sena jafu jkunu iktar suxxettibbli għall-iżvilupp ta' newtrogenija matul l-ewwel ċiklu ta' kura.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Abraxane fit-tfal u adolexxenti minn età 0 sa inqas minn 18-il sena ma ġewx determinati s'issa. *Data* disponibbli hija deskritta fis-sezzjoni jiet 4.8, 5.1 u 5.2 iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija. M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' Abraxane fil-popolazzjoni pedjatrika għall-indikazzjoni ta' kanċer metastatiku tas-sider jew adenokarcinoma tal-frixa jew kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Agħti s-suspensjoni rikostitwita ta' Abraxane ġol-vina billi tuża sett tal-infużjoni li jinkorpora filtru ta' 15 μ m. Wara l-għoti, hu rakkomandat li l-linja ġol-vina tiġi fflaxxjata b'sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni biex tiżgura l-għoti tad-doża kompleta.

Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Treddiġh (ara sezzjoni 4.6).

Pazjenti li jkollhom għadd tan-newtrofili fil-linja bażi ta' <1500 ċelluli/mm³.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Abraxane hu formulazzjoni ta' nanoparticelli ta' paclitaxel marbut mal-albumina li jista' jkollu kwalitajiet farmakoloġiċi li huma differenti b'mod sostanzjali meta mqabbla ma' formulazzjonijiet oħrajn ta' paclitaxel (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2). M'għandux jintuża minflok jew ma' formulazzjonijiet oħrajn ta' paclitaxel.

Sensittività eċċessiva

Każijiet rari ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva severa, li jinkludu każijiet rari ħafna ta' reazzjonijiet anafilattiċi b'riżultat fatali, ġew irrapportati. Jekk ikun hemm reazzjoni ta' sensittività eċċessiva, il-prodott mediċinali għandu jitwaqqaf immedjatement, kura sintomatika għandha tinbeda, u l-pazjent m'għandux jerga' jinghata paclitaxel.

Ematoloġija

Abraxane spiss irażżan il-mudullun (speċjalment newtrogenija). In-newtrogenija tiddependi mid-doża u t-tossiċità tillimita d-doża. Monitoraġġ frekwenti tal-għadd ta' ċelluli tad-demem għandu jitwettaq matul it-terapija b' Abraxane. Il-pazjenti m'għandhomx ikunu kkurati mill-ġdid b'ċikli oħra ta' Abraxane sakemm in-newtrofili jirkupraw għal >1500 ċellula/mm³ u l-plejtlits jirkupraw għal $>100,000$ ċellula/mm³ (ara sezzjoni 4.2).

Newropatija

Newropatija sensorja sseħħ b'mod frekwenti b' Abraxane, għalkemm l-iżvilupp ta' sintomi severi hu inqas komuni. L-okkorrenza ta' newropatija sensorja ta' Grad 1 jew 2, ġeneralment ma tkunx teħtieġ tnaqqis fid-doża. Meta Abraxane jintuża bħala monoterapija, jekk tiżviluppa newropatija sensorja ta' Grad 3, hu rrakkomandat li l-kura għandha titwaqqaf sakemm il-marda ssir ta' Grad 1 jew 2 segwita minn tnaqqis fid-doża għall-korsijiet l-oħra kollha ta' Abraxane (ara sezzjoni 4.2). Għall-użu flimkien ta' Abraxane ma' gemcitabine, jekk tiżviluppa newropatija periferali ta' Grad 3 jew oghla, waqqaf Abraxane; kompli l-kura b' gemcitabine bl-istess doża. Erga' kompli b' Abraxane b' doża mnaqqsa meta n-newropatija periferali titjeb għal Grad 0 jew 1 (ara sezzjoni 4.2). Għal użu kombinat ta' Abraxane u carboplatin, jekk tiżviluppa newropatija periferali ta' Grad 3 jew oghla, il-kura għandha titwaqqaf sakemm ikun hemm titjeb għal Grad 0 jew 1, segwit minn tnaqqis fid-doża għall-korsijiet sussegwenti kollha ta' Abraxane u carboplatin (ara sezzjoni 4.2).

Sepsis

Sepsis giet irrapportata f' rata ta' 5% f' pazjenti bi jew mingħajr newtrogenija li rċivew Abraxane flimkien ma' gemcitabine. Kumplikazzjonijiet minħabba l-kancer sottostanti tal-frixa, b'mod speċjali l-ostruzzjoni tal-marrara jew il-preżenza ta' stent tal-marrara, ġew identifikati bħala fatturi sinifikanti li jikkontribwixxu. Jekk il-pazjent jitlagħlu d-deni (irrispettivament mill-għadd tan-newtrofili), ibda l-kura b' antibijotiċi broad spectrum. Għal newtrogenija bid-deni, waqqaf Abraxane u gemcitabine sakemm jgħaddi d-deni u ANC ≥ 1500 ċellula/mm³, imbagħad erga' ibda l-kura b'livelli ta' doża mnaqqsa (ara sezzjoni 4.2).

Pulmonite

Kien hemm pulmonite f' 1% tal-pazjenti meta Abraxane intuża bħala monoterapija u f' 4% meta Abraxane intuża flimkien ma' gemcitabine. Immonitorja mill-qrib il-pazjenti kollha għal sinjali u sintomi ta' pulmonite. Wara li teskludi etjoloġija infettiva u wara li tagħmel dijanjosi ta' pulmonite, waqqaf il-kura b' Abraxane u gemcitabine b'mod permanenti u ibda mill-ewwel il-kura u l-miżuri xierqa ta' appoġġ (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-fwied

Minħabba li t-tossiċità ta' paclitaxel tista' tiżdied b'indeboliment tal-fwied, l-għoti ta' Abraxane f' pazjenti b'indeboliment tal-fwied għandu jsir b'attenzjoni. Pazjenti b'indeboliment tal-fwied jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' tossiċità, partikularment minħabba majelosoppressjoni; dawn il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati għall-iżvilupp ta' majelosoppressjoni profonda.

Abraxane mhuwiex rakkomandat f'pazjenti li jkollhom bilirubina totali ta' >5 x ULN jew AST >10 x ULN. Flimkien ma' dan, Abraxane mhuwiex rakkomandat f'pazjenti b'adenokarcinoma metastatika tal-frixa li jkollhom indeboliment moderat sa sever tal-fwied (bilirubina totali ta' > 1.5 x ULN u AST ta' ≤ 10 x ULN) (ara sezzjoni 5.2).

Kardjotossicità

Rapporti rari ta' insuffiċjenza kongestiva tal-qalb u disfunzjoni tal-ventrikulu tax-xellug kienu osservati fost individwi li kienu qed jingħataw Abraxane. Il-biċċa l-kbira tal-individwi kienu esposti għal prodotti mediċinali kardjotossiċi fil-passat. bħal anthracyclines jew kellhom storja medika kardijaka diġà eżistenti. Għaldaqstant, il-pazjenti li jkunu qed jingħataw Abraxane, għandhom ikunu mmonitorjati bl-attenzjoni għal xi avvenimenti kardijaci.

Metastasi fis-Sistema Nervuża Ċentrali (CNS)

L-effettività u s-sigurtà ta' Abraxane f'pazjenti b'metastasi fis-sistema nervuża ċentrali (CNS) ma kinux stabbiliti. Il-metastasi jiet tas-CNS mhumiex generalment ikkontrollati tajjeb bil-kimoterapija sistemika.

Sintomi gastrointestinali

Jekk il-pazjenti jkollhom dardir, rimettar u dijarea wara l-għoti ta' Abraxane, jistgħu jkunu kkurati b'anti-emetiċi jew sustanzi konstipanti li s-soltu wiehed juża.

Pazjenti ta' 75 sena jew iktar

Għal pazjenti ta' 75 sena jew iktar, ma ntwera l-ebda benefiċċju għal kura kombinata b'Abraxane u gemcitabine meta mqabbla ma' gemcitabine mogħti waħdu. F'pazjenti anzjani ħafna (≥75 sena) li rċivew Abraxane u gemcitabine, kien hemm inċidenza oġġla ta' reazzjonijiet avversi serji u reazzjonijiet avversi li wasslu għall-waqfien tal-kura, inklużi tossiċitajiet ematologiċi, newropatija periferali, nuqqas ta' aptit u deidrazzjoni. Pazjenti b'adenokarcinoma tal-frixa li għandhom 75 u iktar għandhom jiġu evalwati bir-reqqa għall-abbiltà tagħhom li jittolleraw Abraxane flimkien ma' gemcitabine b'konsiderazzjoni speċjali għall-istat ta' prestazzjoni, komorbożitajiet u riskju oġġla ta' infezzjonijiet (ara sezzjoni 4.2 u 4.8)

Oħrajn

Għalkemm dejta limitata hi disponibbli, ma ntwera l-ebda benefiċċju ċar f'termini ta' sopravivenza globali fit-tul f'pazjenti b'adenokarcinoma pankreatika b'livelli normali ta' CA 19-9 qabel il-bidu tal-kura b'Abraxane u gemcitabine (ara sezzjoni 5.1).

Erlotinib m'għandux jingħata flimkien ma' Abraxane u gemcitabine (ara sezzjoni 4.5).

Eċċipjenti

Meta rikostitwit, kull ml ta' konċentrat ta' Abraxane ikun fih 0.183 mmol ta' sodium, li hu 4.2 mg ta' sodium. Dan għandu jitqies f'pazjenti li jikkontrollaw l-ammont ta' sodium li jieħdu fid-dieta.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Il-metaboliżmu ta' paclitaxel hu kkatalizzat, parzjalment, mill-isoenzimi CYP2C8 u CYP3A4 ta' ċitokrom P450 (ara sezzjoni 5.2). Għalhekk, fl-assenza ta' studju PK dwar interazzjoni bejn mediċina u oħra, wiehed għandu joqgħod attent meta jagħti paclitaxel fl-istess ħin ma' mediċini li huma magħrufa li jinibixxu jew CYP2C8 jew CYP3A4 (eż. ketoconazole u antifungali oħrajn ta' imidazole, erythromycin, fluoxetine, gemfibrozil, clopidogrel, cimetidine, ritonavir, saquinavir, indinavir, u nelfinavir) minħabba li t-tossiċità ta' paclitaxel tista' tiżdied minħabba esponiment ta' paclitaxel iktar. Meta paclitaxel jingħata fl-istess ħin ma' mediċini li huma magħrufa li jinduċu jew CYP2C8 jew CYP3A4 (eż. rifampicin, carbamazepine, phenytoin, efavirenz, nevirapine) mhuwiex rakkomandat minħabba li l-effikaċja tista' tiġi kompromessa minħabba esponimenti ta' paclitaxel iktar baxxi.

Paclitaxel u gemcitabine ma jużawx l-istess passagg metaboliku. It-tneħħija ta' Paclitaxel tiġi stabbilita primarjament mill-metaboliżmu medjat minn CYP2C8 u CYP3A4 segwita mit-tneħħija mill-

marrara, filwaqt li gemcitabine jiġi ddiżattivat minn cytidine deaminase segwit mit-tneħħija mill-awrina. Interazzjonijiet farmakokinetiċi bejn Abraxane u gemcitabine ma ġewx evalwati fil-bnedmin.

Twettaq studju farmakokinetiku b' Abraxane u carboplatin f' pazjenti b' kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar. Ma kien hemm l-ebda interazzjonijiet klinikament rilevanti bejn Abraxane u carboplatin.

Abraxane hu indikat bħala monoterapija għal kanċer tas-sider, flimkien ma' gemcitabine għal adenokarcinoma tal-frixa, jew flimkien ma' carboplatin għal kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar (ara sezzjoni 4.1). Abraxane m'għandux jintuża flimkien ma' sustanzi oħra ta' kontra l-kanċer.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f' adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva matul il-kura u sa xahar wara li jingħataw kura b' Abraxane. Pazjenti rġiel kkurati b' Abraxane huma mwissija biex jużaw kontraċezzjoni effettiva u biex jevitaw li jnisssu t-tfal waqt u sa sitt xhur wara li tispiċċa l-kura.

Tqala

Hemm informazzjoni limitata ħafna dwar l-użu ta' paclitaxel waqt it-tqala fil-bniedem. Paclitaxel hu ssuspettat li jista' jikkawża difetti serji tat-twelid meta jingħata waqt it-tqala. Studji f' annimali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara 5.3). Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandu jsirilhom test tat-tqala qabel ma jibdew it-trattament b' Abraxane. Abraxane m'għandux jintuża waqt it-tqala u f' nisa li jista' jkollhom it-tfal u li ma jkunux qed jużaw kontraċettiv effettiv, hlief meta jkun hemm bżonn speċifiku tat-trattament b' paclitaxel minhabba l-kundizzjoni klinika tal-mara.

Treddigh

Paclitaxel u/jew il-metaboliti tiegħu ġew imneħħija fil-halib ta' firien li jkunu qed ireddgħu (ara sezzjoni 5.3). Mhux magħruf jekk paclitaxel jiġix eliminat mill-halib tas-sider fil-bniedem. Minhabba li jista' jkun hemm reazzjonijiet avversi serji fit-trabi li jkunu qed jerdgħu, Abraxane hu kontra-indikat waqt it-treddigh. It-treddigh għandu jieqaf waqt it-trattament.

Fertilità

Abraxane jikkawża infertilità fil-firien maskili (ara sezzjoni 5.3). Abbażi ta' sejbiet fl-annimali, il-fertilità fl-irġiel u n-nisa tista' tiġi kompromessa. Il-pazjenti rġiel għandhom jieħdu parir dwar il-ħażna tal-isperma qabel il-kura minhabba l-possibbiltà ta' infertilità irriversibbli minhabba t-terapija b' Abraxane.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Abraxane f'it li xejn għandu effett jew għandu effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Abraxane jista' jikkawża reazzjonijiet avversi bħal gheja (komuni ħafna) u sturdament (komuni) li jistgħu jkollhom effett ħazin fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti għandhom ikunu mwissija biex la jsuqu u l-anqas ihaddmu magni jekk ihossuhom għajjenin jew storduti.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-iktar reazzjonijiet avversi komuni assoċjati mal-użu ta' Abraxane kienu newtrogenija, newropatija periferali, artralġja/mijaġja u disturbi gastrointestinali.

Il-frekwenzi ta' reazzjonijiet avversi assoċjati mal-ġhoti ta' Abraxane huma elenkati f' Tabella 6 (Abraxane bħala monoterapija) u f' Tabella 7 (Abraxane flimkien ma' gemcitabine), u Tabella 9 (Abraxane flimkien ma' carboplatin).

Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1000$), rari ħafna ($< 1/10,000$). F'kull grupp ta' frekwenza, rezzjonijiet avversi huma pprezentati bi gravità dejjem tonqos.

Kanċer tas-sider (Abraxane mogħti bħala monoterapija)

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Tabella 6 telenka reazzjonijiet avversi wara l-għoti ta' Abraxane lil pazjenti, fi studji li fihom ingħata biss Abraxane bħala monoterapija fi kwalunkwe doża fi kwalunkwe indikazzjoni (N = 789).

Tabella 6: Reazzjonijiet avversi rrappurtati b' monoterapija ta' Abraxane fi kwalunkwe doża fi studji kliniċi

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	<i>Komuni:</i> Infezzjoni, infezzjoni fl-apparat urinarju, follikulite, infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq, kandidijasi, sinusite <i>Mhux komuni:</i> Kandidijasi tal-ħalq, nażofaringite, ċellulite, herpes simplex, infezzjoni virali, pnemonja, infezzjoni marbuta mal-kateter, infezzjoni fungali, <i>herpes zoster</i> , infezzjoni fis-sit tal-injezzjoni, sepsis ² , sepsis newtrogenika ²
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inkluzi ċesti u polipi)	<i>Mhux komuni:</i> Uġiġħ metastatiku, nekrosi tat-tumur
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	<i>Komuni ħafna:</i> Newtrogenija, anemija, lewkopenja, trombocitopenja, limfopenja, soppresjoni tal-mudullun <i>Komuni:</i> Newtrogenija bid-deni <i>Rari:</i> Panċitopenija
Disturbi fis-sistema immuni	<i>Mhux komuni¹:</i> Sensittività eċċessiva <i>Rari:</i> Sensittività eċċessiva severa
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	<i>Komuni ħafna:</i> Anoressija <i>Komuni:</i> Deidrazzjoni, nuqqas t'aptit, ipokalemja <i>Mhux komuni:</i> Ipofofatemija, akkumulazzjoni tal-fluwidu, ipoalbuminemja, polidipsja, iperglicemja, ipokalcimja, ipoglicemja, iponatremja
Disturbi psikjatriċi	<i>Komuni:</i> Insomnja, dipressjoni, ansjetà <i>Mhux komuni:</i> Irrikwjetezza
Disturbi fis-sistema nervuża	<i>Komuni ħafna:</i> Newropatija periferali, newropatija, ipoestesija, parestesija <i>Komuni:</i> Newropatija sensorja periferali, uġiġħ ta' ras, disturb fis-sens tat-toġhma, sturdament, newropatija tal-moviment tad-dirġhajjn u s-saqajn, atassja, disturb tas-sensi, nġhas tqil <i>Mhux komuni:</i> Polineuropatija, assenza ta' riflessi, diskinesja, hyporeflexia, nevralġija, ma tibqax tħoss normali, sinkope, sturdament li jiddependi mill-pożizzjoni, uġiġħ newropatiku, roġħda
Disturbi fl-ġhajnejn	<i>Komuni:</i> Żieda fl-ammont ta' dmugħ, vista mċajpra, ġhajnejn xotti, keratoconjunctivitis sicca, madarosis <i>Mhux komuni:</i> Irritazzjoni fl-ġhajnejn, uġiġħ fl-ġhajnejn, vista mhix normali, tara inqas ċar, konguntivite, disturb tal-vista, ħakk fl-ġhajnejn, ketatite

	<i>Rari:</i> Edema makulari ċistojde ²
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	<i>Komuni:</i> Sturdament <i>Mhux komuni:</i> Uġiġh fil-widnejn, žanżin fil-widnejn
Disturbi fil-qalb	<i>Komuni:</i> Takikardija, aritmija, takikardija supraventrikulari <i>Rari:</i> bradikardija, waqfien kardijaku, disfunzjoni ventrikulari fuq ix-xellug, insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, imblokk atrioventrikulari ²
Disturbi vaskulari	<i>Komuni:</i> Fwawar, fwawar bis-šhana, pressjoni għolja, limfoedema <i>Mhux komuni:</i> Pressjoni baxxa, kesha periferali, pressjoni tad-demmm taqa' meta wiehed iqum bilwieqfa <i>Rari:</i> Trombożi
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	<i>Komuni:</i> Pulmonite interstizjali ³ , qtugħ ta' nifs, tinfaraġ, uġiġh faringolarinġjali, sogħla, rinite, tnixxija żejda mill-immieher <i>Mhux komuni:</i> Sogħla bil-katarru, qtugħ ta' nifs bl-istrapazz, kongestjoni tas-sinus, tnaqqis fil-ħsejjes tan-nifs, ħruġ ta' likwidu mill-plewra, rinite allergika, tinħanaq, kongestjoni nażali, nixfa nażali, tharħir, emboli pulmonari, tromboemboliżmu pulmonari
Disturbi gastro-intestinali	<i>Komuni ħafna:</i> Dardir, dijarea, rimettar, stitikezza, stomatite <i>Komuni:</i> Uġiġh ta' żaqq, nefha taż-żaqq, uġiġh fin-naħa ta' fuq taż-żaqq, dispepsja, mard tar-rifluss gastroesofagali, ipoestesija orali <i>Mhux komuni:</i> Problemi biex tibra', gass, glossodinja (uġiġh fl-ilsien), halq xott, uġiġh tal-ħanek, purgar mahlul, esofagite, uġiġh fin-naħa t'isfel taż-żaqq, ulċeri fil-halq, uġiġh fil-halq, emorragija tar-rektum
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	<i>Mhux komuni:</i> Epatomegalija
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	<i>Komuni ħafna:</i> Alopeċja, raxx <i>Komuni:</i> Disturbi fid-dwiefer, ħakk, ġilda xotta, ġilda ħamra, tibdil fil-kulur/pigmentazzjoni tad-dwiefer, il-ġilda toskura, onkolisi, tibdil fid-dwiefer <i>Mhux komuni:</i> Sensittività fil-baži tad-dwiefer, urtikarja, uġiġh fil-ġilda, reazzjoni tas-sensittività għad-dawl, disturbi tal-pigmentazzjoni, raxx pruritu, disturbi fil-ġilda, iperidrosi, onikomadesi, raxx bil-ħmura, raxx ġeneralizzat, dermatite, għaraq matul il-lejl, raxx makulopapulari, vitiligo, ipotrikosi, skonfort fid-dwiefer, ħakk ġeneralizzat, raxx makulari, raxx papulari, leżjonijiet fil-ġilda, wiċċ minfuħ <i>Rari ħafna:</i> Sindrome ta' Stevens-Johnson ² , nekrolisi epidermali tossika ²
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	<i>Komuni ħafna:</i> Artralġja, mijalġja <i>Komuni:</i> Uġiġh fl-estrematjiet, uġiġh fl-għadam, uġiġh fid-dahar, bugħawwieġ fil-muskoli, uġiġh fir-riglejn jew fid-dirgħajn <i>Mhux komuni:</i> Uġiġh fil-qafas tas-sider, dgħjufija fil-muskoli, uġiġh fl-għonq, uġiġh bejn il-koxxa u ż-żaqq, spażmi tal-muskoli, uġiġh muskuloskelettriku, uġiġh fil-ġenb tal-ġisem, diqa fir-riglejn jew fid-dirgħajn, dgħjufija fil-muskoli
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	<i>Mhux komuni:</i> Uġiġh u diffikultà biex tagħmel l-awrina, pollakijurja, demm fl-awrina, tghaddi awrina bil-lejl, tagħmel ammont eċċessiv ta'

	awrina, inkontinenza tal-awrina
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	<i>Mhux komuni:</i> Uġiġh fis-sider
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	<i>Komuni hafna:</i> Gheja kbira, telqa, deni <i>Komuni:</i> Edema periferali, infjammazzjoni tal-mukoża, uġiġh, tkexkix ta' bard, edema, dgħjufija, nuqqas ta' effiċjenza fix-xogħol, uġiġh fil-qafas tas-sider, mard jixbah l-influwenza, thossok ma tiflahx, letarġija, deni qawwi <i>Mhux komuni:</i> Skonfort fil-qafas tas-sider, timxi b'mod anormali, nefha, reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni <i>Rari:</i> Ħruġ tal-medicina tal-infuzjoni mill-vina
Investigazzjonijiet	<i>Komuni:</i> Tnaqqis fil-piż, żieda fl-alanine aminotransferase, żieda fl-aspartate aminotransferase, tnaqqis fl-ematokrit, tnaqqis fl-għadd taċ-ċelluli ħomor tad-demem, żieda fit-temperatura tal-ġisem, żieda fil-gamma-glutamyltransferase, żieda fl-alkaline phosphatase fid-demem <i>Mhux komuni:</i> Żieda fil-pressjoni tad-demem, żieda fil-piż, żieda fil-lactate dehydrogenase fid-demem, żieda tal-kreatinina fid-demem, żieda tal-glucose fid-demem, żieda tal-phosphorus fid-demem, tnaqqis ta' potassium fid-demem, żieda fil-bilirubina
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	<i>Mhux komuni:</i> Kontużjoni <i>Rari:</i> Fenomenu tar- <i>recall</i> tar-radjazzjoni; pnemonite tar-radjazzjoni

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities (Dizzjunarju Mediku għal Attivitajiet Regolatorji).

SMQ = Standardized MedDRA Query (Stharrig standardizzat tal-MedDRA); SMQ hu gabra ta' diversi termini ppreferuti tal-MedDRA biex jinkiseb kunċett mediku.

¹ Il-frekwenza ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva hi kkalkulata fuq il-bazi ta' każ wiehed definittivament relatat f'popolazzjoni ta' 789 pazjent.

² Kif irrappurtat fis-sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq ta' Abraxane.

³ Il-frekwenza ta' pulmonite hija kkalkulata fuq bażi ta' dejta f' 1310 pazjent fi provi kliniċi li rċievew monoterapija b' Abraxane għall-kanċer fis-sider u għal indikazzjonijiet oħra bl-użu tal-mard interstizjali tal-pulmun MedDRA SMQ. Ara sezzjoni 4.4.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

Dawn li ġejjin huma l-iktar reazzjonijiet avversi komuni u klinikament rilevanti li huma marbuta ma' 229 pazjent b'kanċer metastatiku tas-sider li ġew ikkurati b'260 mg/m² ta' Abraxane darba kull tliet ġimgħat fl-istudju kliniku importanti hafna ta' fażi III.

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika

In-newtopenija kienet l-iktar tossiċità ematoloġika notevoli (irrappurtata f'79% tal-pazjenti), u kienet riversibbli fi żmien qasir u skont id-doża; il-lewkopenija kienet irrappurtata f'71% tal-pazjenti. Kien hemm newtopenija ta' Grad 4 (<500 ċellula/mm³) f'9% tal-pazjenti kkurati b' Abraxane.

Newtopenija bid-deni seħħet f'erba' pazjenti fuq Abraxane. L-anemija (Hb <10 g/dl) kienet osservata f'46% tal-pazjenti li kienu fuq Abraxane u kienet severa (Hb <8 g/dl) fi tliet każijiet. Il-limfopenija kienet osservata f'45% tal-pazjenti.

Disturbi fis-sistema nervuża

B'mod ġenerali, il-frekwenza u s-severità tan-newrotossiċità kienet tiddependi mid-doża f'pazjenti li kienu qed jinghataw Abraxane. Newropatija periferali (ġeneralment newropatija sensorja ta' Grad 1 jew 2) kienet osservata fi 68% tal-pazjenti li kienu fuq Abraxane, b'10% li kienu ta' Grad 3, u l-ebda każ ta' Grad 4.

Disturbi gastrointestinali

Kien hemm dardir f'29% tal-pazjenti u dijarea f'25% tal-pazjenti.

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda

Alopeċja kienet osservata f' > 80% ta' pazjenti kkurati b' Abraxane. Il-maġġoranza tal-avvenimenti ta' każi ta' alopeċja seħħew f' inqas minn xahar wara li bdew Abraxane. Telf notevoli ta' xagħar $\geq 50\%$ hu mistenni għall-maġġoranza ta' pazjenti li jkollhom alopeċja.

Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi

Kien hemm artralġja fi 32% tal-pazjenti li kienu fuq Abraxane, u kienet severa f' 6% tal-każijiet. Il-majalġja seħħet f' 24% tal-pazjenti li kienu fuq Abraxane, u kienet severa f' 7% tal-każijiet. Normalment is-sintomi ma damux, tipikament bdew tlett ijiem wara l-ġhoti ta' Abraxane u fiequ fi żmien ġimgħa.

Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jingħata

Astenja/għeja kbira kienu rrapportati f' 40% tal-pazjenti.

Adenokarċinoma tal-frixa (Abraxane mogħti flimkien ma' gemcitabine)

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi ġew evalwati f' 421 pazjent ikkurati b' Abraxane flimkien ma' gemcitabine u f' 402 pazjenti kkurati b' monoterapija ta' gemcitabine li kienu qed jirċievu kura sistemika inizjali għal adenokarċinoma metastatika tal-frixa fil-prova ta' fażi III li fiha l-partecipanti ntgħażlu b' mod każwali, ikkontrollata u open-label. Tabella 7 telenka r-reazzjonijiet avversi f' pazjenti b' adenokarċinoma tal-frixa kkurati b' Abraxane flimkien ma' gemcitabine.

Tabella 7: Reazzjonijiet avversi rrapportati b' Abraxane flimkien ma' gemcitabine (N = 421)

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	<i>Komuni:</i> Sepsis, pnewmonja, kandidijasi tal-ħalq
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	<i>Komuni hafna:</i> Newtrogenija, anemija, tromboċitopenija <i>Komuni:</i> Panċitopenija <i>Mhux komuni:</i> Purpura trombotika tromboċitopenika
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	<i>Komuni hafna:</i> Deidrazzjoni, tnaqqis fl-aptit, ipokalemija
Disturbi psikjatriċi	<i>Komuni hafna:</i> Nuqqas ta' rقاد, dipressjoni <i>Komuni:</i> Ansjetà
Disturbi fis-sistema nervuża	<i>Komuni hafna:</i> Newropatija periferali ¹ , tibdil fis-sens tat-togħma, uġiġh ta' ras, sturdament <i>Mhux komuni:</i> Paralisi tas-VII nerv
Disturbi fl-għajnejn	<i>Komuni:</i> Żieda fid-dmugħ <i>Mhux komuni:</i> Edema makulari ċistojde
Disturbi fil-qalb	<i>Komuni:</i> Insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, takikardija
Disturbi vaskulari	<i>Komuni:</i> Pressjoni baxxa, pressjoni għolja
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	<i>Komuni hafna:</i> Qtuġh ta' nifs, epistassi, sogħla <i>Komuni:</i> Pulmonite, kongestjoni fl-immieher <i>Mhux komuni:</i> Gerżuma xotta, nixfa fl-immieher
Disturbi gastro-intestinali	<i>Komuni hafna:</i> Dardir, dijarea, rimettar, stitikezza, uġiġh addominali, uġiġh addominali fin-naħa ta' fuq <i>Komuni:</i> Stomatite, ostruzzjoni intestinali, kolite, ħalq xott

Tabella 7: Reazzjonijiet avversi rrappurtati b' Abraxane flimkien ma' gemcitabine (N = 421)

Disturbi fil-fwied u fil-marrara	<i>Komuni:</i> Kolangite
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	<i>Komuni hafna:</i> Alopeċja, raxx <i>Komuni:</i> Ħakk, ġilda xotta, disturbi fid-dwiefer, fwawar
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	<i>Komuni hafna:</i> Uġiġh fl-estremittajiet, artralġja, mijalġja <i>Komuni:</i> Dgħjufija fil-muskoli, uġiġh fl-ġhadam
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	<i>Komuni:</i> Insuffiċjenza akuta fil-kliewi <i>Mhux komuni:</i> Sindrome emolitiku uremiku
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	<i>Komuni hafna:</i> Għeja, edema periferali, deni, astenja, tertir ta' bard <i>Komuni:</i> Reazzjoni fis-sit tal-infużjoni
Investigazzjonijiet	<i>Komuni hafna:</i> Tnaqqis fil-piż, żieda f'alanine aminotransferase <i>Komuni:</i> Żieda f'aspartate aminotransferase, żieda fil-bilirubina fid-dem, żieda fil-krejinina fid-dem

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities (Dizzjunarju Mediku għal Attivitajiet Regulatorji).

SMQ = Standardized MedDRA Query (Stharriġ standardizzat tal-MedDRA - ġabra ta' diversi termini ppreferuti tal-MedDRA biex jinkiseb kuncett mediku).

¹ Newropatija periferali evalwata bl-użu tal-SMQ (ambitu wiesgħa).

² Il-pnewmonite tiġi evalwata bl-użu ta' SMQ mard interstizjali tal-pulmoni (skop wiesgħa)

F'din il-prova ta' fazi III li fiha l-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, ikkontrollata, open-label, reazzjonijiet avversi li rriżultaw f'mewt fi żmien 30 ġurnata mill-aħhar doża tal-medicina tal-istudju ġew irrappurtati għal 4% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu Abraxane flimkien ma' gemcitabine u għal 4% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu monoterapija b'gemcitabine.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Dawn li ġejjin huma l-inċidenzi l-aktar komuni u importanti tar-reazzjonijiet avversi marbuta ma' 421 pazjent b'adenokarcinoma metastatika tal-frixa li ġew ikkurati b'125 mg/m² ta' Abraxane flimkien ma' gemcitabine b'doża ta' 1000 mg/m² li nġhatat fi Ġranet 1, 8 u 15 ta' kull ċiklu ta' 28-ġurnata fil-fazi III tal-istudju kliniku.

Disturbi tad-dem u tas-sistema limfatika

Tabella 8 tipprovdi l-frekwenza u s-severità tal-anormalitajiet ematoloġiċi osservati fil-laboratorju għal pazjenti kkurati b' Abraxane flimkien ma' gemcitabine jew b'gemcitabine wahdu.

Tabella 8: Anormalitajiet ematoloġiċi osservati fil-laboratorju fil-prova dwar adenokarcinoma tal-frixa

	Abraxane (125 mg/m ²)/ gemcitabine		Gemcitabine	
	Gradi 1-4 (%)	Gradi 3-4 (%)	Gradi 1-4 (%)	Gradi 3-4 (%)
Anemija ^{a,b}	97	13	96	12
Newtopenija ^{a,b}	73	38	58	27
Trombocitopenija ^{b,c}	74	13	70	9

^a 405 pazjenti evalwati fil-grupp ikkurat b' Abraxane/gemcitabine

^b 388 pazjenti evalwati fil-grupp ikkurat b' gemcitabine

^c 404 pazjenti evalwati fil-grupp ikkurat b' Abraxane/gemcitabine

Newropatija periferali

Għal pazjenti kkurati b' Abraxane flimkien ma' gemcitabine, il-hin medjan għall-ewwel okkorrenza ta' newropatija periferali ta' Grad 3 kienet ta' 140 ġurnata. Il-hin medjan għat-titjib b' mill-inqas grad 1 kien ta' 21 ġurnata, u l-hin medjan biex titjeb minn newropatija ta' Grad 3 għal Grad 0 jew 1 kien ta' 29 ġurnata. Mill-pazjenti li kellhom il-kura interrotta minħabba newropatija periferali, 44% (31/70 pazjent) kienu kapaċi jkomplu b' Abraxane b' doża mnaqqa. L-ebda pazjent ikkurat b' Abraxane flimkien ma' gemcitabine ma kellu newropatija periferali ta' Grad 4.

Sepsis

Sepsis kienet irrappurtata b' rata ta' 5% f' pazjenti, bi jew mingħajr newtopenija, li rċivew Abraxane flimkien ma' gemcitabine waqt it-twertieq ta' prova dwar adenokarcinoma tal-frixa. Kumplikazzjonijiet minħabba kanċer sottostanti tal-frixa, b' mod speċjali ostruzzjoni fil-marrara jew il-preżenza ta' stent fil-marrara, ġew identifikati bħala fatturi sinifikanti li jikkontribwixxu. Jekk il-pazjent jaqdbu d-deni (irrispettivament mill-għadd tan-newtrofili), ibda l-kura b' antibijotiċi tat-tip broad spectrum. Għal newtopenija bid-deni, waqqaf Abraxane u gemcitabine sakemm jgħaddi d-deni u ANC ≤ 1500 ċellula/mm³, imbagħad erġa' ibda l-kura b' livelli ta' doża mnaqqa (ara sezzjoni 4.2).

Pulmonite

Pulmonite ġiet irrappurtata f' rata ta' 4% bl-użu ta' Abraxane flimkien ma' gemcitabine. Mis-17-il każ ta' pulmonite rrappurtati f' pazjenti kkurati b' Abraxane flimkien ma' gemcitabine, 2 kellhom riżultat fatali. Immonitorja l-pazjenti mill-qrib għal sinjali u sintomi ta' pulmonite. Wara li teskludi etjoloġija infettiva u wara li tagħmel dijanjosi ta' pulmonite, waqqaf il-kura b' Abraxane b' mod permanenti u gemcitabine u ibda mill-ewwel il-kura u l-miżuri xierqa ta' appoġġ (ara sezzjoni 4.2).

Kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar (Abraxane mogħti flimkien ma' carboplatin)

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Tabella 9 telenka r-reazzjonijiet avversi assoċjati mal-għoti ta' Abraxane flimkien ma' carboplatin.

Tabella 9: Reazzjonijiet avversi rrappurtati b' Abraxane flimkien ma' carboplatin (N = 514)

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	<i>Komuni:</i> Pnewmonja, bronkite, infezzjonifil-parti ta' fuq tal-passaġġ respiratorju, infezzjoni tal-passaġġ urinarju <i>Mhux komuni:</i> Sepsis, kandidjasite tal-ħalq
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika ¹	<i>Komuni ħafna:</i> Newtopenija ¹ , tromboċitopenija ¹ , anemija ¹ , lewkopenija ¹ <i>Komuni:</i> Newtopenja bid-deni, limfopenija <i>Mhux komuni:</i> Panċitopenija
Disturbi fis-sistema immuni	<i>Mhux komuni:</i> Sensittività eċċessiva għall-medicina, sensittività eċċessiva
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	<i>Komuni ħafna:</i> Nuqqas ta' aptit <i>Komuni:</i> Deidratazzjoni
Disturbi psikjatriċi	<i>Komuni:</i> Nuqqas ta' rقاد
Disturbi fis-sistema nervuża	<i>Komuni ħafna:</i> Newropatija periferali ² <i>Komuni:</i> Indeboliment fis-sens tat-togħma, uġiġħ ta' ras, sturdament
Disturbi fl-għajnejn	<i>Komuni:</i> Vista mċajpra
Disturbi vaskulari	<i>Komuni:</i> Pressjoni baxxa, pressjoni għolja <i>Mhux komuni:</i> Fwawar

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	<i>Komuni ħafna:</i> Qtuġħ ta' nifs <i>Komuni:</i> Emoptisi, tinfaraġ, sogħla <i>Mhux komuni:</i> Pnewmonite ³
Disturbi gastro-intestinali	<i>Komuni ħafna:</i> Dijarea, rimettar, dardir, stitikezza <i>Komuni:</i> Stomatite, dispepsija, uġiġħ ta' ʒaqq, problemi biex tibra'
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	<i>Komuni:</i> Iperbilirubinemija
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	<i>Komuni ħafna:</i> Raxx, alopeċja <i>Komuni:</i> Ħakk, disturb fid-dwiefer <i>Mhux komuni:</i> Il-ġilda titqaxxar, dermatite allergika, urtikarja
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	<i>Komuni ħafna:</i> Artralġja, majalġja <i>Komuni:</i> Uġiġħ fid-dahar, uġiġħ fl-estremittajiet, uġiġħ muskoloskeletriku
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	<i>Komuni ħafna:</i> Gheja kbira, astenja, edema periferali <i>Komuni:</i> Deni, uġiġħ fis-sider <i>Mhux komuni:</i> Infjammazzjoni fil-mukuża, ħruġ ta' fluwidu fis-sit tal-infużjoni, infjammazzjoni fis-sit tal-infużjoni, raxx fis-sit tal-infużjoni
Investigazzjonijiet	<i>Komuni:</i> Żieda f'alanine aminotransferase, żieda f'aspartate aminotransferase, żieda ta' alkaline phosphatase fid-demm, tnaqqis fil-piż

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities: SMQ = Standardized MedDRA Query

¹ Ibbażat fuq evalwazzjonijiet fil-laboratorju: grad massimu ta' majelosoppressjoni (popolazzjoni kkurata)

² Newropatija periferali tiġi evalwata bl-użu ta' SMQ newropatija (skop wiesgħa)

³ Il-pnewmonite tiġi evalwata bl-użu ta' SMQ mard interstizjali tal-pulmuni (skop wiesgħa)

Għal pazjenti b'kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux zġħar ikkurati b' Abraxane u carboplatin, il-medjan taż-żmien għall-ewwel okkorrenza ta' newropatija periferali ta' Grad 3 assoċjata mal-kura kien ta' 121 jum, u l-medjan taż-żmien għal titjib minn newropatija periferali ta' Grad 1 assoċjata mal-kura kien ta' 38 jum. L-ebda pazjenti kkurati b' Abraxane u carboplatin ma kellhom newropatija periferali ta' Grad 4.

Anemija u tromboċitopenija kienu rrapportati b' mod aktar komuni fil-parti tal-istudju dwar Abraxane milli fil-parti tal-istudju dwar Taxol (54% kontra 28% u 45% kontra 27% rispettivament).

Tossiċità għal taxane irrappurtata mill-pazjenti giet evalwata bl-użu tal-4 sottoskali tal-kwestjonarju dwar l-Evalwazzjoni Funzjonali tat-Terapija Kontra l-Kanċer (Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT)) għal Taxane. Bl-użu ta' analiżi ta' kejl ripetut, 3 mill-4 sottoskali (newropatija periferali, uġiġħ tal-idejn/saqajn, u smiġħ) kienu favur Abraxane u carboplatin ($p \geq 0.002$). Għas-sottoskala l-oħra (edema), ma kien hemm l-ebda differenza fil-partijiet tal-istudju dwar il-kura.

Esperjenza miġbura wara t-tqegħid fis-suq

Palsi tan-nervituri tal-kranju, paresi tal-kordi vokali, u rapporti rari ta' reazzjonijiet severi ta' sensitività eċċessiva waqt is-sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' Abraxane.

Kien hemm rapporti rari ta' tnaqqis fiċ-ċarezza tal-vista minħabba edema makulari ċistojde matul il-kura b' Abraxane. Meta ssir dijanjosi ta' edema makulari ċistojde, il-kura b' Abraxane għandha titwaqqaf.

Kien hemm rapporti ta' sindrome tal-lisi tat-tumur waqt it-trattament b' Abraxane.

Ġiet irrappurtata skleroderma tal-ġilda. F'xi pazjenti li fil-passat kienu esposti għal capecitabine, każi ta' *palmar-plantar erythrodysaesthesiae* kienu rrapportati bhala parti mis-sorveljanza li qed tkompli ta' Abraxane. Minhabba li dawn il-każijiet kienu rrapportati b' mod volontarju matul il-prattika klinika, l-istimi reali tal-frekwenza ma jistgħux isiru, u r-relazzjoni kawżali mal-avvenimenti ma kinitx stabbilita.

Popolazzjoni pedjatrika

L-istudju kkonsista minn 106 pazjenti, li 104 minnhom kienu pazjenti pedjatriki li kellhom minn 6 xhur sa inqas minn 18-il sena (ara sezzjoni 5.1). Kull pazjent esperjenza tal-inqas reazzjoni avversa 1. Ir-reazzjonijiet avversi li ġew irrappurtati bl-aktar mod frekwenti kienu newtrogenija, anemija, lewkopenija u deni. Reazzjonijiet avversi serji rrapportati f'aktar minn 2 pazjenti kienu deni, uġiġh fid-dahar, edema periferali u rimettar. Ma ġie identifikat l-ebda sinjal ġdid ta' sigurtà fin-numru limitat ta' pazjenti pedjatriki ttrattati b' Abraxane u l-profil tas-sigurtà kien simili għal dak tal-popolazzjoni adulta.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#)**.

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda antidotu magħruf għal doża eċċessiva ta' paclitaxel. Fil-każ ta' suspett ta' doża eċċessiva, il-pazjent għandu jkun immonitorjat mill-qrib. Il-kura għandha tkun immirata lejn it-tossiċitajiet antiċipati magġuri, li huma t-trażzin tal-mudullun, l-mukożite u n-newropatija periferali.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antineoplastiċi, alkaloidi tal-pjanti u prodotti naturali oħrajn, taxanes, Kodiċi ATC: L01CD01

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Paclitaxel hu sustanza kontra l-mikrotubuli li tgħin fil-bini ta' mikrotubuli minn *dimers* tat-tubulin u tistabbilizza l-mikrotubuli billi tfixkel id-dipolimerizzazzjoni. Din l-istabbiltà tirriżulta fl-inibizzjoni tar-riorganizzazzjoni dinamika normali tax-xibka tal-mikrotubuli li hi essenzjali għal *interphase* vitali u l-funzjonijiet ċellulari mitotiċi. Flimkien ma' dan, paclitaxel jikkawża sfilati jew "qatet" anormali ta' mikrotubuli tul iċ-ċiklu kollu taċ-ċellula, kif ukoll *asters* multipli ta' mikrotubuli waqt il-mitosi.

Abraxane fih nanopartiċelli b' daqs ta' madwar 130 nm, magħmula minn albumina tas-serum tal-bniedem u paclitaxel, fejn paclitaxel ikun preżenti fi stat mhux ikkristallizzat, amorf. Meta jingħata ġol-vina, in-nanopartiċelli jinfirdu malajr f'kumplessi ta' paclitaxel li jistgħu jinħallu, li jeħlu mal-albumina, b' daqs ta' madwar 10 nm. Hu magħruf li l-albumina hija involuta fit-transċitosi kaveolari endoteljali tal-komponenti tal-plażma, u studji *in vitro* wrew li l-preżenza tal-albumina f' Abraxane tiffaċilita t-trasport ta' paclitaxel minn naħa għall-oħra taċ-ċelluli endoteljali. Hu maħsub li dan it-trasport kaveolari mtejjeb transendoteljali hu mmedjat mir-riċettur tal-albumina gp-60, u li hemm akkumulazzjoni mtejjba ta' paclitaxel fiż-żona tat-tumur minhabba l-proteina li tehel mal-albumina Secreted Protein Acidic Rich in Cysteine (SPARC).

Effikaċja klinika u sigurtà

Kanċer tas-sider

Informazzjoni fuq 106 pazjent li ngabret minn żewġ studji ta' fergħa waħda *open-label* u minn 454 pazjent mhux magħżula li kienu kkurati fi studju komparattiv ta' Fażi III, hija disponibbli biex issostni l-użu ta' Abraxane f'kanċer metastatiku tas-sider. Din l-informazzjoni hi pprezentata hawn taħt.

Studji ta' fergħa waħda open-label

Fi studju wiehed, Abraxane ngħata bhala infużjoni fuq perijodu ta' 30 minuta f'doża ta' 175 mg/m² lil 43 pazjent b'kanċer metastatiku tas-sider. Fit-tieni prova, intużat doża ta' 300 mg/m² bhala infużjoni fuq perijodu ta' 30 minuta fi 63 pazjent b'kanċer metastatiku tas-sider. Il-pazjenti li kienu kkurati ma ħadux minn qabel steroidi jew appoġġ ippjanat ta' G-CSF. Iċ-ċikli ngħataw f'intervalli ta' 3 ġimgħat. Ir-rati ta' rispons fil-pazjenti kollha kienu ta' 39.5% (95% CI: 24.9% - 54.2%) u 47.6% (95% CI: 35.3% - 60.0%), rispettivament. Iż-żmien medjan tar-rispons għall-kura tal-marda kien ta' 5.3 xhur (175 mg/m²; 95% CI: 4.6 – 6.2 xhur) u 6.1 xhur (300 mg/m²; 95% CI: 4.2 – 9.8 xhur).

Studju każwali komparattiv

Din il-prova klinika f'ħafna ċentri saret f'pazjenti b'kanċer metastatiku tas-sider, li kienu kkurati kull 3 ġimgħat b'paclitaxel waħdu, jew bhala paclitaxel ibbażat fuq is-solvent 175 mg/m² mogħti bhala infużjoni ta' 3 sigħat bi premedikazzjoni biex tiġi evitata s-sensittività eċċessiva (N = 225), jew bhala Abraxane 260 mg/m² mogħti bhala infużjoni ta' 30 minuta mingħajr premedikazzjoni (N = 229).

Erbgħa u sittin fil-mija tal-pazjenti kellhom indeboliment fl-istat tal-prestazzjoni (ECOG 1 jew 2) fil-bidu tal-istudju; 79% kellhom metastasi vixxerali; u 76% kellhom >3 siti ta' metastasi. Erbatax fil-mija tal-pazjenti ma kinux ħadu kimoterapija fil-passat; 27% kienu ħadu l-kimoterapija biss bhala kura addizzjonali, 40% kellhom metastasi biss, u 19% kellhom kemm metastasi kif ukoll kura addizzjonali. Disgħa u hamsin fil-mija rċivew il-prodott medicinali li kien qed ikun studjat bhala t-tieni terapija jew iktar mit-tieni terapija. Sebgha u sebghin fil-mija tal-pazjenti kienu esposti fil-passat għal anthracyclines.

Riżultati għar-rata tar-rispons totali u iż-żmien għall-progressjoni tal-marda, u s-sopravivenza mingħajr progressjoni u s-sopravivenza għall-pazjenti li kienu qed jirċievu > terapija tal-ewwel għażla, huma mniżżla hawn taħt.

Tabella 10: Riżultati għar-rata tar-rispons totali, iż-żmien medjan għall-progressjoni tal-marda u s-sopravivenza mingħajr progressjoni, hekk kif evalwata mill-investigatur

Effikaċja varjabbli	Abraxane (260 mg/m ²)	Paclitaxel ibbażat fuq is-solvent (175 mg/m ²)	Valur-p
<i>Rata ta' rispons [95% CI] (%)</i>			
> Terapija tal-ewwel għażla	26.5 [18.98, 34.05] (n = 132)	13.2 [7.54, 18.93] (n = 136)	0.006 ^a
<i>*Żmien medjan għall-progressjoni tal-marda [95% CI] (ġimgħat)</i>			
> Terapija tal-ewwel għażla	20.9 [15.7, 25.9] (n = 131)	16.1 [15.0, 19.3] (n = 135)	0.011 ^b
<i>*Medjan tal-progressjoni tas-sopravivenza ħielsa [95% CI] (ġimgħat)</i>			

Tabella 10: Rizultati ghar-rata tar-rispons totali, iż-żmien medjan għall-progressjoni tal-marda u s-sopravivenza mingħajr progressjoni, hekk kif evalwata mill-investigatur

Effikaċja varjabbli	Abraxane (260 mg/m ²)	Paclitaxel ibbażat fuq is-solvent (175 mg/m ²)	Valur-p
> Terapija tal-ewwel għażla	20.6 [15.6, 25.9] (n = 131)	16.1 [15.0, 18.3] (n = 135)	0.010 ^b
<i>*Sopravivenza [95% CI] (gimghat)</i>			
> Terapija tal-ewwel għażla	56.4 [45.1, 76.9] (n = 131)	46.7 [39.0, 55.3] (n = 136)	0.020 ^b

^a Din l-informazzjoni hi bbażata fuq ir-Rapport dwar Studju Klinik: CA012-0 Addendum bid-data finali (23 ta' Marzu, 2005)

^a Chi-squared test

^b Log-rank test

Mitejn u disgħa u għoxrin pazjent ikkurati b' Abraxane fil-prova klinika każwali u kkontrollata li kienu evalwati għas-sigurtà. In-newtrossiċità għal paclitaxel kienet evalwata permezz ta' tijib bi grad wiehed għall-pazjenti li kellhom newropatija periferali ta' Grad 3 fi kwalunkwe hin matul it-terapija. Il-kors naturali tan-newropatija periferali għar-rizoluzzjoni għal-linja bażi minhabba tossiċità kumulattiva ta' Abraxane wara >6 korsijiet ta' kura ma kienx evalwat u għadu mhux magħruf.

Adenokarċinoma tal-frixa

Studju multiċentriku, multinazzjonali, u open-label, li fih il-partecipanti ntgħażlu b' mod każwali, twettaq fi 861 pazjent biex jiġi pparagunat Abraxane/gemcitabine ma' monoterapija b' gemcitabine bħala l-kura primarja f' pazjenti b' adenokarċinoma metastatika tal-frixa. Abraxane ingħata lill-pazjenti (N = 431) bħala infużjoni ġol-vina fuq perijodu ta' 30-40 minuta b' doża ta' 125 mg/m² segwit minn gemcitabine bħala infużjoni ġol-vina fuq perijodu ta' 30-40 minuta b' doża ta' 1000 mg/m² mogħtija f' Jiem 1, 8 u 15 ta' kull ċiklu ta' 28-ġurnata. Fil-parti tal-istudju dwar kura comparator, monoterapija b' gemcitabine ingħatat lill-pazjenti (N = 430) skont id-doża u l-kors irrakkomandati. Il-kura ngħatat sakemm seħhet il-progressjoni tal-marda jew tfaċċat tossiċità inaċċettabbli. Mill-431 pazjent b' adenokarċinoma tal-frixa li ntgħażlu b' mod każwali biex jirċievu Abraxane flimkien ma' gemcitabine, il-parti l-kbira tagħhom (93%) kienu bojod, 4% kienu suwed u 2% kienu Asjatiċi. 16% kellhom Stat tal-Prestazzjoni ta' Karnofsky (KPS) ta' 100; 42% kellhom KPS ta' 90; 35% kellhom KPS ta' 80; 7% kellhom KPS ta' 70; u <1% tal-pazjenti kellhom KPS ta' inqas minn 70. Pazjenti b' riskju kardjovaskulari għoli, li kellhom fil-passat mard tal-arterji periferali u/jew ta' disturbi fit-tessut konnettiv u/jew mard interstizjali tal-pulmun, ġew esklużi mill-istudju.

Il-pazjenti rċievw kura ta' tul medjan ta' 3.9 xhur fil-parti tal-istudju b' Abraxane/gemcitabine u 2.8 xhur fil-parti tal-istudju b' gemcitabine. 32% tal-pazjenti fil-parti tal-istudju b' Abraxane/gemcitabine meta mqabbla ma' 15% tal-pazjenti fil-parti tal-istudju b' gemcitabine irċievw kura ta' 6 xhur jew aktar. Għall-popolazzjoni kkurata, il-medjan tal-intensità tad-doża relattiva kienet ta' 75% fil-parti tal-istudju b' Abraxane/gemcitabine u 85% fil-parti tal-istudju b' gemcitabine. Il-medjan tal-intensità tad-doża relattiva ta' Abraxane kienet ta' 81%. Irriżulta medjan oġhla tad-doża kumulattiva ta' gemcitabine fil-parti tal-istudju b' Abraxane/gemcitabine (11,400 mg/m²) meta mqabbel mal-parti tal-istudju b' gemcitabine (9000 mg/m²).

Il-punt aħhari tal-effikaċja primarja kienet is-sopravivenza globali (OS). Il-punti aħharin sekondarji ewlenin kienu sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) u r-rata ta' rispons globali (ORR), it-tnejn evalwati minn evalwazzjoni radjoloġika indipendenti, ċentralizzata, u blinded bl-użu ta' linji gwida ta' RECIST (Verżjoni 1.0).

Tabella 11: Rizultati tal-effikaċja minn studju li fih il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali f'pazjenti b'adenokarcinoma tal-frixa (Popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi kkurata)

	Abraxane(125 mg/m²)/gemcitabine (N=431)	Gemcitabine (N=430)
Sopravivenza Globali		
Numru ta' mwiet (%)	333 (77)	359 (83)
Medjan ta' Sopravivenza Globali, xhur (95% CI)	8.5 (7.89, 9.53)	6.7 (6.01, 7.23)
HR _{A+G/G} (95% CI) ^a	0.72 (0.617, 0.835)	
valur-P ^b	<0.0001	
Rata ta' Sopravivenza % (95% CI) wara		
Sena	35% (29.7, 39.5)	22% (18.1, 26.7)
Sentejn	9% (6.2, 13.1)	4% (2.3, 7.2)
Il-75 Percentile ta' Sopravivenza Globali (xhur)	14.8	11.4
Sopravivenza mingħajr Progressjoni		
Mewt jew progressjoni, n (%)	277 (64)	265 (62)
Medjan ta' Sopravivenza mingħajr Progressjoni, xhur (95% CI)	5.5 (4.47, 5.95)	3.7 (3.61, 4.04)
HR _{A+G/G} (95% CI) ^a	0.69 (0.581, 0.821)	
valur-P ^b	<0.0001	
Rata ta' Rispons Globali		
Rispons globali kkonfermat shih jew parzjali, n (%)	99 (23)	31 (7)
95% CI	19.1, 27.2	5.0, 10.1
p _{A+G/pG} (95% CI)	3.19 (2.178, 4.662)	
valur-P (chi-square test)	<0.0001	

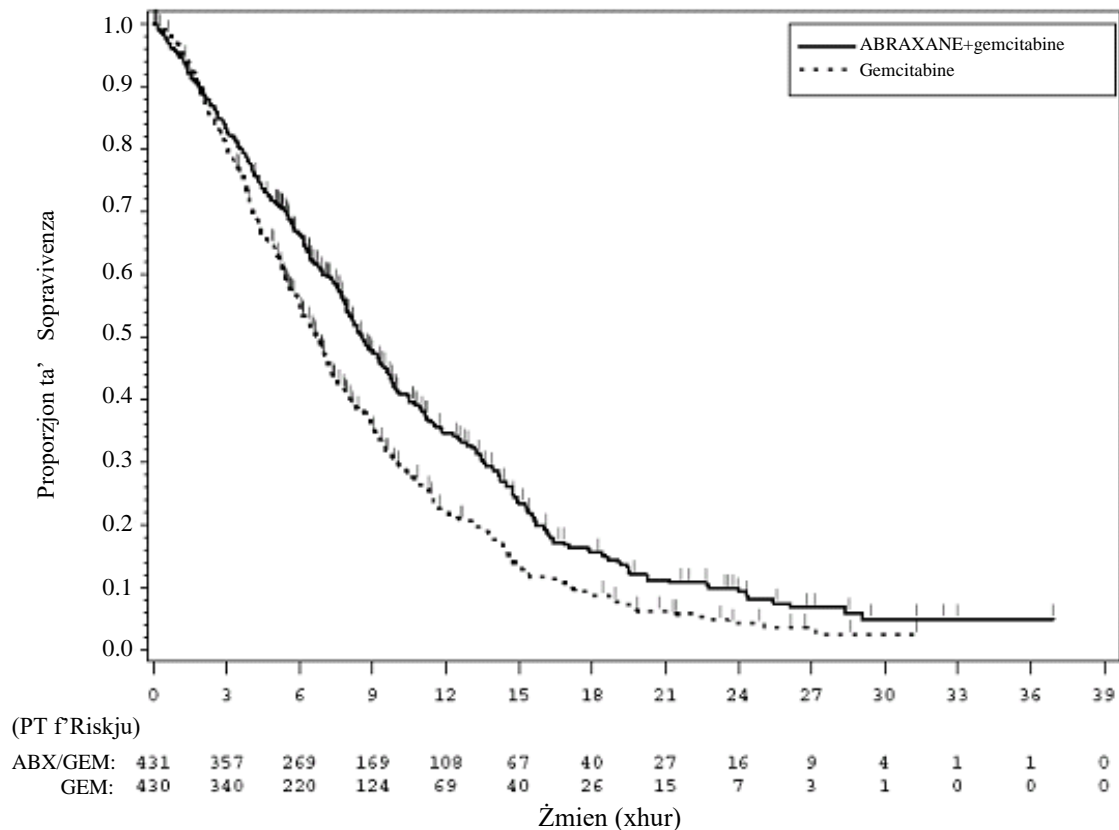
CI = Intervall ta' kunfidenza, HR_{A+G/G} = proporzjon ta' periklu ta' Abraxane+gemcitabine/gemcitabine, p_{A+G/pG}=proporzjon tar-rata ta' rispons ta' Abraxane+gemcitabine/gemcitabine,

^a mudell stratifikat ta' Cox tal-proporzjon ta' periklu

^b test log-rank stratifikat, stratifikat skont ir-reġjun ġeografiku (Amerika ta' Fuq kontra l-oħrajn), KPS (70 sa 80 kontra 90 sa 100), u l-prezenza ta' metastasi tal-fwied (iva kontra le).

Kien hemm titjib statistikament sinifikanti fl-OS għal pazjenti kkurati b' Abraxane/gemcitabine meta mqabbla ma' gemcitabine waħdu, b'żieda ta' 1.8 xhur fil-medjan tal-OS, tnaqqis globali ta' 28% fir-riskju ta' mewt, 59% ta' titjib fis-sopravivenza wara sena, u titjib ta' 125% fir-rati ta' sopravivenza wara sentejn.

Stampa 1: Kurva ta' Kaplan-Meier ta' sopravivenza globali (popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi kkurata)



L-effetti tal-kura fuq l-OS iffavoriet il-parti tal-istudju dwar Abraxane/gemcitabine fil-maġġoranza tas-sottogruppi speċifikati minn qabel (li jinkludu s-sess tal-persuna, KPS, ir-reġjun ġeografiku, il-post primarju tal-kanċer tal-frixa, l-istadju meta tkun saret id-dijanjosi, il-preżenza ta' metastasi fil-fwied, il-preżenza ta' karċinomatози peritoneali, proċedura Whipple fil-passat, il-preżenza ta' stent fil-marrara fil-linja bażi, il-preżenza ta' metastasi fil-pulmun, u numru ta' postijiet metastatiċi). F'pazjenti ta' ≥ 75 sena fil-partijiet tal-istudju dwar Abraxane/gemcitabine u gemcitabine, il-Proporzjon ta' Periklu tas-sopravivenza (HR) kien ta' 1.08 (95% CI 0.653, 1.797). Għal pazjenti b'linja bażi normali tal-livelli ta' CA 19-9, is-sopravivenza HR kienet ta' 1.07 (95% CI 0.692, 1.661).

Kien hemm titjib statistikament sinifikanti fil-PFS għal pazjenti kkurati b' Abraxane/gemcitabine kontra gemcitabine wahdu, b'żieda ta' 1.8 xhur fil-medjan tal-PFS.

Kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar

Twettaq studju multicentriku, li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, open-label, fuq 1052 pazjent li qatt ma rċievew kimoterapija fil-passat, b'kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar fi Stadju IIIb/IV. L-istudju qabbel Abraxane flimkien ma' carboplatin kontra paclitaxel ibbażat fuq is-solvent flimkien ma' carboplatin bħala kura primarja f'pazjenti b'kanċer avanzat tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar. Iktar minn 99% tal-pazjenti kellhom stat ta' prestazzjoni ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ta' 0 jew 1. Pazjenti b'newropatija ta' Grad ≤ 2 li kienet teżisti minn qabel jew b'fatturi ta' riskju mediku serji li kienu jinvolvu kwalunkwe mis-sistemi tal-organi maġġuri ġew esklużi. Abraxane ingħata lill-pazjenti (N=521) bħala infużjoni ġol-vini fuq perjodu ta' 30 minuta f'doża ta' 100 mg/m² f'Jiem 1, 8 u 15 ta' kull ċiklu ta' 21 jum mingħajr l-ebda premedikazzjoni ta' steroidi u mingħajr profilassi tal-fattur li jstimula l-kolonji tal-granulociti. B'bidu immedjatament wara t-tmiem tal-għoti ta' Abraxane, carboplatin f'doża ta' AUC = 6 mg•min/mL ingħata ġol-vini f'Jum 1 biss ta' kull ċiklu ta' 21 jum. Paclitaxel ibbażat fuq is-solvent ingħata lill-pazjenti (N=531) f'doża ta' 200 mg/m² bħala infużjoni ġol-vini fuq perjodu ta' 3 sigħat bi premedikazzjoni standard, immedjatament segwit minn carboplatin mogħti ġol-vina f'AUC = 6 mg•min/mL. Kull medicina ngħatat f'Jum 1 ta' kull ċiklu ta' 21 jum. Fiz-żewġ partijiet tal-istudju, il-kura ngħatat sal-progressjoni tal-marda jew l-iżvilupp ta' tossicità inaċċettabbli. Il-pazjenti rċievew medjan ta' 6 ċikli ta' kura fiz-żewġ partijiet tal-istudju.

Il-punt aħhari tal-effikaċja primarja kienet ir-rata tar-rispons globali, definit bħala l-perċentwali ta' pazjenti li kisbu rispons sħiħ oġġettiv ikkonfermat jew rispons parzjali bbażat fuq evalwazzjoni indipendenti, ċentrali, blinded, bl-użu ta' RECIST (verżjoni 1.0). Il-pazjenti fil-parti tal-istudju dwar Abraxane/carboplatin kellhom rata oghla ta' rispons globali b' mod sinifikanti meta mqabbel ma' pazjenti fil-parti tal-istudju dwar il-kontroll: 33% kontra 25%, $p = 0.005$ (Tabella 12). Kien hemm differenza sinifikanti fir-rata ta' rispons globali fil-parti tal-istudju ta' pazjenti kkurati b' Abraxane/carboplatin meta mqabbla mal-parti tal-istudju dwar il-kontroll f' pazjenti li kellhom kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar ta' istoloġija skwamuża ($N=450$, 41% kontra 24%, $p<0.001$), madankollu din id-differenza ma' rriżultatx f' differenza fil-PFS jew OS. Ma kien hemm l-ebda differenza fl-ORR bejn il-partijiet tal-istudju dwar il-kura f' pazjenti b' istoloġija mhux skwamuża ($N=602$, 26% vs 25%, $p=0.808$).

Tabella 12: Rata ta' rispons globali fil-prova dwar kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar li fiha l-partiċipanti ntgħażlu b' mod każwali (popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi kkurata)

	Abraxane (100 mg/m²/ġimgha) + carboplatin (N=521)	Paclitaxel ibbażat fuq is-solvent (200 mg/m² kull 3 ġimghat) + carboplatin (N=531)
Parametru ta' Effikaċja		
Rata ta' Rispons Globali (Evalwazzjoni Indipendenti)		
Rispons sħiħ jew rispons parzjali globali kkonfermat, n (%)	170 (33%)	132 (25%)
95% CI (%)	28.6, 36.7	21.2, 28.5
p_A/p_T (95.1% CI)	1.313 (1.082, 1.593)	
Valur p^a	0.005	

CI = intervall ta' kunfidenza; $HR_{A/T}$ = proporzjon ta' periklu ta' Abraxane/carboplatin meta mqabbel ma' paclitaxel/carboplatin ibbażat fuq is-solvent; p_A/p_T = proporzjon ta' rata ta' rispons ta' Abraxane/carboplatin għal paclitaxel/carboplatin ibbażat fuq is-solvent.

^a Il-valur p hu bbażat fuq chi-square test.

Ma kien hemm ebda differenza statistikament sinifikanti fis-sopravivenza hielsa mill-progressjoni (permezz ta' evalwazzjoni blinded minn radjologu) u s-sopravivenza globali bejn iż-żewġ partijiet tal-istudju dwar il-kura. Analiżi sussegwenti tan-noninferjorità twettqet għal PFS u OS, b' margni ta' noninferjorità speċifikata minn qabel ta' 15%. Il-kriterju ta' noninferjorità ġie ssodisfat kemm għal PFS kif ukoll għal OS bl-upper bound tal-intervall ta' kunfidenza ta' 95% għal proporzjonijiet ta' periklu assoċjati li kien inqas minn 1.176 (Tabella 13).

Tabella 13: Analizzjiet ta' noninferjorità f' sopravivenza hielsa mill-progressjoni u sopravivenza globali fi prova dwar kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar li fiha l-partecipanti ntgħażlu b' mod każwali (popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi kkurata)

Parametru ta' Effikaċja	Abraxane (100 mg/m²/ġimgħa) + carboplatin (N=521)	Paclitaxel ibbażat fuq is-solvent (200 mg/m² kull 3 ġimgħat) + carboplatin (N=531)
Sopravivenza hielsa mill-Progressjoni (evalwazzjoni indipendenti)		
Mewt jew progressjoni, n (%)	429 (82%)	442 (83%)
PFS medjan (95% CI) (xhur)	6.8 (5.7, 7.7)	6.5 (5.7, 6.9)
HR _{AT} (95% CI)	0.949 (0.830, 1.086)	
Sopravivenza Totali		
Numru ta' mwiet, n (%)	360 (69%)	384 (72%)
OS medjan (95% CI) (xhur)	12.1 (10.8, 12.9)	11.2 (10.3, 12.6)
HR _{AT} (95.1% CI)	0.922 (0.797, 1.066)	

CI = intervall ta' kunfidenza; HR_{AT} = proporzjon ta' periklu ta' Abraxane/carboplatin meta mqabbel ma' paclitaxel/carboplatin ibbażat fuq is-solvent; p_A/p_T = proporzjon ta' rata ta' rispons ta' Abraxane/carboplatin għal paclitaxel/carboplatin ibbażat fuq is-solvent.

* Skont il-konsiderazzjonijiet metodoloġiċi tal-EMA għall-punt aħħari PFS, osservazzjonijiet neqsin jew il-bidu ta' terapija ġdida sussegwenti ma ntużawx għall-iċċensurar.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja f' pazjenti pedjatriċi ma ġewx determinati s'issa (ara sezzjoni 4.2).

Studju ABI-007-PST-001, studju ta' Fażi 1/2, multicentriku, open-label, ta' sejbien tad-doża biex jivvaluta s-sigurtà, it-tollerabbiltà u l-effikaċja preliminari ta' Abraxane kull ġimgħa fil-pazjenti pedjatriċi b'tumuri solidi rikorrenti jew refrattarji inkluda total ta' 106 pazjenti li kellhom ≥ 6 xhur sa ≤ 24 sena.

Il-parti ta' Fażi 1 tal-istudju inkludiet total ta' 64 pazjent li kellhom minn 6 xhur sa inqas minn 18-il sena u ddeterminat li d-doża massima ttollerata (MTD, maximum tolerated dose) kienet 240 mg/m² mogħtija bħala infużjoni ġol-vini fuq perjodu ta' 30 minuta, f' Jiem 1, 8, u 15 ta' kull ċiklu ta' 28 jum.

Il-parti ta' Fażi 2 tal-istudju rreġistrat total ta' 42 pazjent permezz ta' disinn minimax ta' Simon ta' żewġ stadji, li kellhom minn 6 xhur sa 24 sena b'sarkoma ta' Ewing, newroblastoma jew rabdomijosarkoma, rikorrenti jew refrattarji għall-evalwazzjoni ta' attività kontra t-tumur vvalutata mir-rata ta' rispons globali (ORR, overall response rate). Mit-42 pazjent, pazjent 1 kellu età < 2, 27 kellhom età ≥ 2 sa < 12-il sena, 12 kellhom ≥ 12 sa < 18-il sena u 2 pazjenti adulti kellhom ≥ 18 sa 24 sena.

Il-pazjenti ġew ittrattati għal medjan ta' 2 ċikli bl-MTD. Mill-41 pazjent elegibbli għall-evalwazzjoni tal-effikaċja fl-istadju 1, pazjent 1 fil-grupp tar-rabdomijosarkoma (N=14) kellu rispons parzjali (PR partial response) ikkonfermat li rrizulta f' ORR ta' 7.1% (95% CI: 0.2, 33.9). Ma ġie kkonfermat l-ebda rispons sħiħ (CR, complete response) jew PR fil-grupp ta' sarkoma ta' Ewing (N=13) jew fil-grupp tan-newroblastoma (N=14). L-ebda waħda mill-fergħat tal-istudju ma kompliet fl-istadju 2 minhabba li ma ġie issodisfat ir-rekwiżit definit mill-protokoll ta' ≥ 2 pazjenti li jkollhom rispons ikkonfermat.

Ir-riżultati medjani tas-sopravvivenza globali, inkluż il-perjodu ta' segwitu ta' sena kienu 32.1 ġimgħat (95% CI: 21.4, 72.9), 32.0 ġimgħat (95% CI: 12, mhux determinat) u 19.6 ġimgħat (95% CI: 4, 25.7) għall-gruppi tas-sarkoma ta' Ewing, newroblastoma u rabdomiosarkoma, rispettivament.

Il-profil tas-sigurtà ġenerali ta' Abraxane f'pazjenti pedjatriċi kien konsistenti mal-profil tas-sigurtà magħruf ta' Abraxane fl-adulti (ara sezzjoni 4.8). Abbażi ta' dawn ir-riżultati, ġie konkluż li Abraxane bħala monoterapija ma kellux attività ta' sinifikat kliniku jew benefiċċju ta' sopravvivenza li jiġġustifika żvilupp ulterjuri fl-popolazzjoni pedjatrika.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika tat-total ta' paclitaxel wara infużjonijiet ta' 30 u 180 minuta ta' Abraxane f'doži ta' minn 80 sa 375 mg/m² kienu stabbiliti fl-istudji kliniċi. L-espożizzjoni ta' paclitaxel (AUC) żdiedet b'mod lineari minn 2653 sa 16,736 ng.siegħa/ml wara dożi ta' minn 80 sa 300 mg/m².

Fi studju f'pazjenti b'tumuri solidi avvanzati, il-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' paclitaxel wara li Abraxane ngħata fil-vina b'rata ta' 260 mg/m² fuq perijodu ta' 30 minuta, tqabblu ma dawk wara l-għoti ta' 175 mg/m² ta' injezzjoni ta' paclitaxel ibbażata fuq is-solvent, mogħtija fuq perijodu ta' 3 sigħat. Ibbażat fuq analiżi PK mhux kompartmentali, it-tneħħija ta' paclitaxel mill-plażma b' Abraxane kienet ikbar (43%) minn dik b'injezzjoni ta' paclitaxel ibbażata fuq is-solvent, u l-volum tad-distribuzzjoni tiegħu kien ukoll oġhla (53%). Ma kien hemm l-ebda differenzi fil-*half-lives* terminali.

Fi studju b'doži ripetuti fuq 12-il pazjent li ngħataw Abraxane minn ġol-vina f'doża ta' 260 mg/m², il-varjabilità bejn il-pazjenti fl-AUC kienet ta' 19% (medda = 3.21%-37.70%). Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' akkumulazzjoni ta' paclitaxel b'korsijiet multipli ta' kura.

Distribuzzjoni

Wara l-għoti ta' Abraxane lil pazjenti b'tumuri solidi, paclitaxel jiġi ddistribwit b'mod konsistenti goċ-ċelluli tad-demmu u l-plażma u jehel hafna mal-proteini tal-plażma (94%).

L-irbit mal-proteina ta' paclitaxel wara l-għoti ta' Abraxane kien evalwat permezz ta' ultrafiltrazzjoni fi studju ta' paragun fil-pazjent. Il-porzjon ta' paclitaxel hieles kien oġhla b'mod sinifikanti b' Abraxane (6.2%) milli bi paclitaxel ibbażat fuq is-solvent (2.3%). Dan irriżulta f'espożizzjoni li kienet oġhla b'mod sinifikanti għal paclitaxel mhux imwaħħal ma' Abraxane meta mqabbel ma' paclitaxel ibbażat fuq is-solvent, minkejja li l-espożizzjoni totali hi komparabbli. Dan jista' jkun minħabba li paclitaxel ma jinqabadx fi Cremophor EL micelles bħal paclitaxel ibbażat fuq is-solvent. Ibbażat fuq il-letteratura ppubblikata, studji *in vitro* tal-għaqda ma' proteini fis-serum uman, (bl-użu ta' paclitaxel f'koncentrazzjonijiet li jvarjaw minn 0.1 sa 50 µg/ml), jindikaw li l-preżenza ta' cimetidine, ranitidine, id-dexamethasone, jew diphenhydramine ma affettwatx l-għaqda ta' paclitaxel mal-proteina.

Ibbażat fuq analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, il-volum totali tad-distribuzzjoni hu ta' madwar 1741 L; il-volum il-kbir tad-distribuzzjoni jindika distribuzzjoni extravaskulari estensiva u/jew twaħħil ta' paclitaxel mat-tessut.

Bijotrasformazzjoni u tneħħija

Ibbażat fuq il-letteratura ppubblikata, studji *in vitro* b'mikrosomi tal-fwied tal-bniedem u biċċiet ta' tessut juru li paclitaxel hu mmetabolizzat primarjament għal 6 α -hydroxypaclitaxel; u għal żewġ metaboliti żgħar, 3'-*p*-hydroxypaclitaxel u 6 α -3'-*p*-dihydroxypaclitaxel. Il-formazzjoni ta' dawn il-metaboliti hydroxylated hi katalizzata minn CYP2C8, CYP3A4, u kemm isoenzimi CYP2C8 u CYP3A4, rispettivament.

F'pazjenti b'kancer metastatiku tas-sider, wara 30 minuta ta' infużjoni ta' Abraxane b'doża ta' 260 mg/m², il-medja tal-ammont kumulattiv tas-sustanza attiva mhux mibdula li tneħħa fl-awrina kienet ta' 4% tad-doża totali mogħtija, b'inqas minn 1% bħala l-metaboliti 6 α -hydroxypaclitaxel u

3'-p-hydroxypaclitaxel, li jindika tneħħija estensiva mhux mill-kliewi. Paclitaxel hu eliminat primarjament permezz tal-metaboliżmu tal-fwied u tneħħija mill-marrara.

Fil-medda klinika tad-doża ta' 80 sa 300 mg/m², it-tneħħija medja ta' paclitaxel mill-plażma tvarja minn 13 sa 30 L/h/m², u l-medja tal-half-life terminali tvarja minn 13 sa 27 siegħa.

Indeboliment tal-fwied

L-effett tal-indeboliment tal-fwied fuq il-farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' Abraxane ġie studjat f'pazjenti b'tumuri solidi avvanzati. Din l-analiżi kienet tinkludi pazjenti b'funzjoni normali tal-fwied (n=130), u b'indeboliment tal-fwied li kien jeżisti minn qabel, ħafif (n=8), moderat (n=7), jew sever (n=5) (skont il-kriterja tal-NCI Organ Dysfunction Working Group). Ir-riżultati juru li indeboliment ħafif tal-fwied (bilirubina totali ta' >1 sa ≤1.5 x ULN) m'għandu l-ebda effett klinikament importanti fuq il-farmakokinetika ta' paclitaxel. Pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied (bilirubina totali ta' >1.5 sa ≤3 x ULN) jew sever (bilirubina totali ta' >3 sa ≤5 x ULN) ikollhom tnaqqis ta' 22% sa 26% fir-rata massima ta' eliminazzjoni ta' paclitaxel u zieda ta' madwar 20% fil-medja tal-AUC ta' paclitaxel meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni normali tal-fwied. L-indeboliment tal-fwied m'għandu l-ebda effett fuq il-medja tas-C_{max}. Flimkien ma' dan, l-eliminazzjoni ta' paclitaxel turi korrelazzjoni inversa b'bilirubina totali u korrelazzjoni pożittiva mal-albumina tas-serum.

Immodellar farmakokinetiku/farmakodinamiku jindika li m'hemm l-ebda korrelazzjoni bejn il-funzjoni tal-fwied (kif indikat mill-albumina fil-linja bażi jew il-livell ta' bilirubina) u newtrogenija wara li tiġi agġustata għall-esponiment ta' Abraxane.

Dejta farmakokinetika mhijiex disponibbli għal pazjenti b'bilirubina totali ta' >5 x ULN jew għal pazjenti b'adenokarcinoma metastatika tal-frixa (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-kliewi

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni kienet tinkludi pazjenti b'funzjoni normali tal-kliewi (n=65), u indeboliment tal-kliewi li kienu jeżisti minn qabel, ħafif (n=61), moderat (n=23), jew sever (n=1) (skont l-abbozz tal-kriterji gwida tal-FDA 2010). Indeboliment minn ħafif sa moderat tal-kliewi (tneħħija tal-kreatinina ta' ≤30 sa <90 ml/min) m'għandu l-ebda effett klinikament importanti fuq ir-rata massima ta' eliminazzjoni u l-esponiment sistemiku (AUC u C_{max}) ta' paclitaxel. Dejta farmakokinetika mhijiex biżżejjed għal pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi, u mhijiex disponibbli għal pazjenti b'mard tal-kliewi fl-istadju tal-aħħar.

Anzjani

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni għal Abraxane kienet tinkludi pazjenti b'etajiet li kienu jvarjaw minn 24 sa 85 sena u turi li l-età ma tinfluwenzax b'mod sinifikanti r-rata massima ta' eliminazzjoni l-esponiment sistemiku (AUC u C_{max}) ta' paclitaxel.

Mudell ta' farmakokinetika/farmakodinamika bl-użu ta' dejta minn 125 pazjent b'tumuri solidi avvanzati jindika li pazjenti ≥ 65 sena jafu jkunu iktar suxxettibbli għall-iżvilupp ta' newtrogenija matul l-ewwel ciklu ta' kura, għalkemm l-esponiment ta' paclitaxel fil-plażma mhuwiex affettwat mill-età.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika ta' paclitaxel wara 30 minuta ta' għoti ġol-vini f'livelli tad-doża ta' 120 mg/m² sa 270 mg/m² ġiet determinata f'64 pazjent (sentejn sa ≤ 18-il sena) f'Fażi 1 ta' studju ta' Fażi 1/2 f'tumuri solidi pedjatriki rikorrenti jew refrattorji. Wara zieda fid-dożagġ minn 120 għal 270 mg/m², l-AUC_(0-inf) u s-C_{max} medji ta' paclitaxel varjaw minn 8,867 sa 14,361 ng*siegħa/ml u minn 3,488 sa 8,078 ng/ml, rispettivament.

Il-valuri massimi tal-esponiment għall-medicina normalizzati għad-doża kienu komparabbli fil-medda tad-doża studjata; madankollu, il-valuri totali tal-esponiment għall-medicina normalizzati għad-doża kienu komparabbli biss minn 120 mg/m² sa 240 mg/m²; b'AUC_∞ normalizzata għad-doża aktar baxxa fil-livell tad-doża ta' 270 mg/m². Fl-MTD ta' 240 mg/m², is-CL medja kienet 19.1 L/siegħa u l-half-life terminali medja kienet 13.5 sigħat.

F'pazjenti tfal u adolexxenti, l-esponiment għal paclitaxel żdied b'dożaġġ oghla u l-esponiment għall-mediċina kull ġimgħa kien oghla minn f'pazjenti adulti.

Fatturi intrinżiċi oħrajn

Analiżijiet farmakokinetiċi tal-popolazzjoni għal Abraxane jindikaw li s-sess tal-persuna, ir-razza (Asjatika vs. Bajda), u t-tip ta' tumuri solidi m'għandhomx effett klinikament importanti fuq l-esponiment sistemiku (AUC u C_{max}) ta' paclitaxel. Persuni li jiżnu 50 kg kellhom l-AUC ta' paclitaxel li kienet madwar 25% iktar baxxa minn dawk li jiżnu 75 kg. Ir-rilevanza klinika ta' din is-sejba hi incerta.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Il-potenzjal karċinoġeniku ta' paclitaxel ma kienx studjat. Madankollu, ibbażat fuq il-letteratura ppubblikata, paclitaxel hu sustanza potenzjalment karċinoġenika u ġenotossika f'dożi kliniċi, ibbażat fuq il-mekkaniżmu farmakodinamiku tal-azzjoni tiegħu. Intwera li paclitaxel kien klastoġeniku *in vitro* (aberrazzjonijiet tal-kromosomi f'limfoċiti umani) u *in vivo* (test tal-mikronukleu fil-ġrieden). Intwera li paclitaxel kien ġenotossiku *in vivo* (test tal-mikronukleu fil-ġrieden), iżda ma kkawżax mutageniċità fit-test ta' Ames jew fl-assaġġ tal-mutazzjoni tal-ġeni tal-ovarju tal-ħamster Ċiniż/hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase (CHO/HGPRT).

F'dozi li kienu inqas mid-doża terapewtika fil-bniedem, paclitaxel kien assoċjat ma' fertilità baxxa meta nġhata qabel jew waqt it-tgħammir fil-firien irġiel u nisa u ma' tossiċità tal-fetu fil-firien. Studji fuq l-animali b'Abraxane wrew effetti tossiċi mhux riversibbli fuq l-organi riproduttivi tal-irġiel f'livelli ta' espożizzjoni klinikament rilevanti.

Paclitaxel u/jew il-metaboliti tiegħu ġew imneħħija fil-ħalib ta' firien li jkunu qed iredgħu. Wara l-ġhota ġol-vini ta' paclitaxel radjutikkettat lil firien f'jiem 9 sa 10 wara t-twelid, il-koncentrazzjonijiet ta' radjuattività fil-ħalib kienu oghla milli fil-plażma u naqsu b'mod parallel mal-koncentrazzjonijiet fil-plażma.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Soluzzjoni tal-albumina umana (li fiha sodium, sodium caprylate u N-acetyl DL tryptophanate).

6.2 Inkompatibbiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjetti mhux miftuħa

3 snin

L-istabbiltà tas-suspensjoni rikostitwita fil-kunjett

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C - 8°C fil-kaxxa tal-kartun oriġinali, protetta mid-dawl.

L-istabbiltà tas-suspensjoni rikostitwita fil-borża tal-infużjoni

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C - 8°C segwiti minn 4 sigħat f'temperatura ta' 25°C, protetta mid-dawl.

Madankollu, minn aspekk mikrobijologiku, hlief jekk il-metodu tar-rikostituzzjoni u l-mili tal-boroż tal-infuzjoni jipprekludi r-riskju ta' kontaminazzjoni mikrobjali, il-prodott għandu jintuża immedjatament wara r-rikostituzzjoni u l-mili tal-boroż tal-infuzjoni.

Jekk ma jintużax immedjatament, il-hinjiet tal-ħażna u l-kundizzjonijiet waqt l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent.

Il-hin totali kombinat ta' ħażna tal-prodott mediċinali rikostitwit fil-kunjett u fil-borża tal-infuzjoni meta jkun fil-frigġ u protett mid-dawl hu ta' 24 siegħa. Dan jista' jiġi segwit minn ħażna fil-borża tal-infuzjoni għal 4 sigħat f' temperaturi taħt 25°C.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Kunjetti mhux miftuħa

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl. La l-iffriżar u lanqas ir-refriġerazzjoni ma għandhom effett ħażin fuq l-istabbiltà tal-prodott. Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

Suspensjoni rikostitwita:

Għall-kundizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kunjett ta' 50 ml (ħġieg ta' tip 1) b'tapp (lastku tal-butyl), b'sigill fuqu (aluminju), li fih 100 mg ta' paclitaxel ifformulat bħala nanopartikuli mwahħla mal-albumina.

Kunjett ta' 100 ml (ħġieg ta' tip 1) b'tapp (lastku tal-butyl), b'sigill fuqu (aluminju), li fih 250 mg ta' paclitaxel ifformulat bħala nanopartikuli mwahħla mal-albumina.

Daqs tal-pakkett ta' kunjett wieħed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Prekawzjonijiet dwar il-preparazzjoni u l-għoti

Paclitaxel hu prodott mediċinali ċitotossiku kontra l-kanċer u, bħalma jiġri b'sustanzi mediċinali oħrajn li huma potenzjalment tossiċi, għandha tingħata attenzjoni fl-immaniġġjar ta' Abraxane. L-użu ta' ingwanti, nuċċali ta' sigurtà u lbies protettiv hu rrakkomandat. Jekk is-suspensjoni tmiss mal-ġilda, il-ġilda għandha tinħasel immedjatament u bir-reqqa bis-sapun u bl-ilma. Jekk il-mediċina tmiss mar-riti mukużi, ir-riti għandhom jitlaħalhu tajjeb bl-ilma. Abraxane għandu jkun ippreparat u mogħti biss minn staff li jkun imħarreġ kif suppost fl-immaniġġjar ta' sustanzi ċitotossiċi. Membri tal-istaff li jkunu ħarġu tqal m'għandhomx jippreparaw/jagħtu Abraxane.

Minħabba l-possibbiltà ta' ħruġ tal-mediċina tal-infuzjoni mill-vina, hu rrakkomandat li jsir monitoraġġ mill-qrib tas-sit tal-infuzjoni għal xi infiltrazzjoni li jista' jkun hemm waqt l-għoti tal-prodott mediċinali. Jekk tillimita l-infuzjoni ta' Abraxane għal 30 minuta, skont l-istruzzjonijiet, tnaqqas il-possibbiltà ta' reazzjonijiet assoċjati mal-infuzjoni.

Ir-rikostituzzjoni u l-għoti tal-prodott

Abraxane jiġi fis-suq bħala trab lajofilizzat li għandu jkun ippreparat qabel l-użu. Wara r-rikostituzzjoni, kull ml ta' suspensjoni jkun fih 5 mg ta' paclitaxel ifformulat bħala nanopartikuli mwahħla mal-albumina.

Kunjett ta' 100 mg: Bl-użu ta' siringa sterili, 20 ml ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-infuzjoni għandhom ikunu injettati bil-mod fil-kunjett ta' Abraxane fuq perijodu minimu ta' minuta.

Kunjett ta' 250 mg: Bl-użu ta' siringa sterili, 50 ml ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-infuzjoni għandhom ikunu injettati bil-mod fil-kunjett ta' Abraxane fuq perijodu minimu ta' minuta.

Is-soluzzjoni għandha tkun immirita fuq in-naħa ta' ġewwa tal-ġenb tal-kunjett. Is-soluzzjoni m'għandhiex tkun injettata dritt fuq it-trab biex ma jagħmilx ir-ragħwa.

Ġaladarba dan isir, il-kunjett għandu jithalla joqgħod għal mill-inqas 5 minuti biex jigi żgurat li l-materjal solidu jixxarrab kif suppost. Imbagħad, il-kunjett għandu jiddawwar bil-mod u/jew jinqaleb bil-mod għal mill-inqas 2 minuti biex it-trab isir kollu suspensjoni. Il-formazzjoni tar-ragħwa għandha tkun evitata. Jekk tifforma r-ragħwa jew jiffurmaw ċapep, is-soluzzjoni trid toqgħod għal mill-inqas 15-il minuta sakemm ma jkunx hemm aktar ragħwa.

Is-suspensjoni rikostitwita għandha tkun qisha ħalib u omogenja, mingħajr ma jkun hemm materjal solidu viżibbli. Jista' jkun hemm xi materjal li jkun niżel fil-qiegħ tas-suspensjoni rikostitwita. Jekk materjal solidu jew materjal li jkun qagħad fil-qiegħ ikun viżibbli, il-kunjett għandu jinqaleb bil-mod mill-ġdid ta' taħt fuq, sabiex tiġi żgurata s-suspensjoni kompleta mill-ġdid qabel l-użu.

Eżamina s-suspensjoni fil-kunjett għal xi materjal solidu. Tagħtix is-suspensjoni rikostitwita jekk tara materjal solidu fil-kunjett.

Il-volum totali eżatt tad-dożaġġ ta' suspensjoni ta' 5 mg/ml meħtieġ għall-pazjent għandu jkun ikkalkulat u l-ammont li suppost ta' Abraxane irikostitwit għandu jkun injettat go borża għall-infuzjoni vojta, sterili, tal-PVC jew mhux tal-PVC.

L-użu ta' tagħmir mediku li jkun fih żejt tas-silicone bħala lubrikant (i.e. siringi u boroż tal-IV) biex tirikostitwixxi u tagħti Abraxane, jista' jirriżulta li jkun hemm ħjut ta' proteini. Agħti Abraxane billi tuża sett tal-infuzjoni li jkun fih filtru ta' 15 µm biex tevita li tagħti dawn il-ħjut. L-użu ta' filtru ta' 15 µm inehħi l-ħjut u ma jibdix il-propjetajiet fiżiċi jew kimiċi tal-prodott irikostitwit.

L-użu ta' filtri b'daqqs ta' pori ta' inqas minn 15 µm jista' jirriżulta fl-imblukkar tal-filtru.

L-użu ta' kontenituri speċjalizzati għas-soluzzjoni, hielsa minn di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP), jew settijiet tal-għoti, mhumiex meħtieġa biex tipprepara jew tagħti infużjonijiet ta' Abraxane.

Wara l-għoti, hu rakkomandat li l-linja ġol-vina tiġi fflaxxjata b'sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni biex tiżgura l-għoti tad-doża kompleta.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
L-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/0/428/001
EU/1/07/428/002

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 11 ta' Jannar 2008

Data tal-aħħar tiġdid: 14 ta' Jannar 2013

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU.**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ.**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD
TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Celgene Distribution B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
L-Olanda

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-gestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (L-MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-gestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNEX III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kaxxa tal-kartun

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Abraxane 5 mg/ml trab għal suspensjoni għall-infużjoni
paclitaxel

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 100 mg ta' paclitaxel ifformulat bħala nanopartikuli mwahhla mal-albumina.

Wara r-rikostituzzjoni, kull ml ta' suspensjoni jkun fih 5 mg ta' paclitaxel ifformulat bħala nanopartikuli mwahhla mal-albumina.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: Soluzzjoni tal-albumina umana (li fiha sodium, sodium caprylate u N-acetyl DL tryptophanate)

Fih is-sodium, ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal suspensjoni għall-infużjoni

1 Kunjett

100 mg/20 ml

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu għal ġol-vini

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Abraxane m'għandux jiġi ssostitwit għal jew ma' formulazzjonijiet oħrajn ta' paclitaxel.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Kunjetti mhux miftuħa: Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Suspensjoni rikostitwita: Tista' tinhażen fi friġġ f' temperatura ta' 2°C sa 8°C sa 24 siegħa jew fil-kunjett jew fil-borża tal-infużjoni, protetta mid-dawl. Il-hin totali kombinat ta' hażna tal-prodott mediċinali rikostitwit fil-kunjett u fil-borża tal-infużjoni meta jkun fil-friġġ u protett mid-dawl hu ta' 24 siegħa. Dan jista' jiġi segwit minn hażna fil-borża tal-infużjoni għal 4 sigħat f' temperaturi taħt 25°C.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/07/428/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-gustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

Kunjett

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Abraxane 5 mg/ml trab għal suspensjoni għall-infużjoni
paclitaxel

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 100 mg ta' paclitaxel ifformulat bhala nanopartikuli mwahhla mal-albumina.
Wara r-rikostituzzjoni, kull ml ta' suspensjoni jkun fih 5 mg ta' paclitaxel.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: Soluzzjoni ta' albumina umana (li fiha sodium, sodium caprylate u N-acetyl DL tryptophanate).

Fih is-sodium, ara fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal suspensjoni għall-infużjoni

1 kunjett

100 mg/20 ml

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu għal ġol-vini

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Kunjetti mhux miftuħa: Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża, jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott, għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/07/428/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kaxxa tal-kartun

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Abraxane 5 mg/ml trab għal suspensjoni għall-infużjoni
paclitaxel

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 250 mg ta' paclitaxel ifformulat bħala nanopartikuli mwahħla mal-albumina.
Wara r-rikostituzzjoni, kull ml ta' suspensjoni jkun fih 5 mg ta' paclitaxel ifformulat bħala nanopartikuli mwahħla mal-albumina.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: Soluzzjoni tal-albumina umana (li fiha sodium, sodium caprylate u N-acetyl DL tryptophanate)

Fih is-sodium, ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal suspensjoni għall-infużjoni

1 Kunjett

250 mg/50 ml

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu għal ġol-vini

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Abraxane m'għandux jiġi ssostitwit għal jew ma' formulazzjonijiet oħrajn ta' paclitaxel.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Kunjetti mhux miftuħa: Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Suspensjoni rikostitwita: Tista' tinħażen fi friġġ f' temperatura ta' 2°C sa 8°C sa 24 siegħa jew fil-kunjett jew fil-borża tal-infużjoni, protetta mid-dawl. Il-ħin totali kombinat ta' hażna tal-prodott mediċinali rikostitwit fil-kunjett u fil-borża tal-infużjoni meta jkun fil-friġġ u protett mid-dawl hu ta' 24 siegħa. Dan jista' jiġi segwit minn hażna fil-borża tal-infużjoni għal 4 sigħat f' temperaturi taħt 25°C.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/07/428/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-gustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

Kunjett

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Abraxane 5 mg/ml trab għal suspensjoni għall-infużjoni
paclitaxel

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 250 mg ta' paclitaxel ifformulat bhala nanopartikuli mwaħħla mal-albumina.
Wara r-rikostituzzjoni, kull ml ta' suspensjoni jkun fih 5 mg ta' paclitaxel.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: Soluzzjoni ta' albumina umana (li fiha sodium, sodium caprylate u N-acetyl DL tryptophanate).

Fih is-sodium, ara fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal suspensjoni għall-infużjoni

1 kunjett

250 mg/50 ml

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu għal gol-vini

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Kunjetti mhux miftuħa: Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża, jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott, għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/07/428/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Abraxane 5 mg/ml trab għal suspensjoni għall-infuzjoni paclitaxel

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Abraxane u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Abraxane
3. Kif għandek tuża Abraxane
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Abraxane
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Abraxane u għalxiex jintuża

X'inhu Abraxane

Abraxane fih, bħala s-sustanza attiva tiegħu, paclitaxel imwahnal mal-albumina tal-proteina umana, fil-forma ta' partikuli żgħar hafna magħrufa bħala nanopartikuli. Paclitaxel jappartieni għal grupp ta' medicini msejha 'taxanes' li jintużaw għall-kura tal-kanċer.

- Paclitaxel hi l-parti tal-medicina li taffettwa l-kanċer, taħdem billi twaqqaf iċ-ċelluli tal-kanċer milli jiddividu – dan ifisser li jmutu.
- Albumina hi l-parti tal-medicina li tgħin lil paclitaxel jinħall fid-demm u jgħaddi minn ġol-ħitan tal-vini/arterji għal ġot-tumur. Dan ifisser li mhumiex meħtieġa kimiċi oħra li jistgħu jikkawżaw effetti sekondarji li jistgħu jkunu ta' theddida għall-ħajja. Effetti sekondarji bħal dawn isehħu hafna inqas ta' spiss b'Abraxane.

Għalxiex jintuża Abraxane

Abraxane jintuża għal dawn it-tipi ta' kanċer li ġejjin:

Kanċer tas-Sider

- Kanċer tas-sider li jkun infirex għal partijiet oħrajn tal-ġisem (dan jissejjaħ kanċer "metastatiku" tas-sider).
- Abraxane jintuża f'kanċer metastatiku tas-sider meta mill-inqas terapija waħda oħra tkun għet ippruvata iżda ma tkunx hadmet u inti ma tkunx adattata għal kuri li jkun fihom grupp ta' medicini msejha "anthracyclines".
- Persuni b'kanċer metastatiku fis-sider li rċievew Abraxane meta terapija oħra ma tkunx irnexxiet, kienu iktar probabbli li jkollhom tnaqqis fid-daqs tat-tumur, u għexu aktar min-nies li għamlu terapija alternattiva.

Kanċer tal-frixa

- Abraxane jintuża flimkien ma' medicina msejha gemcitabine jekk għandek kanċer metastatiku tal-frixa. Persuni b'kanċer metastatiku tal-frixa (kanċer tal-frixa li jkun infirex għall-partijiet oħra tal-ġisem) li rċievew Abraxane flimkien ma' gemcitabine fi prova klinika, għexu aktar minn persuni li kienu rċievew gemcitabine biss.

Kanċer tal-Pulmun

- Abraxane jintuża wkoll flimkien ma' mediċina msejja carboplatin jekk ikollok l-iktar tip komuni ta' kanċer tal-pulmun, imsejjah "kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar".
- Abraxane jintuża f'każ ta' kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar fejn operazzjoni jew radjoterapija mhux se jkun adattati biex jikkuraw il-marda.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Abraxane

Tużax Abraxane

- jekk inti allergiku għal paclitaxel jew għal xi sustanza oħra ta' Abraxane (imniżżla fis-sezzjoni 6);
- jekk qed tredda';
- jekk għandek għadd baxx taċ-ċelluli bojod tad-demmm (għadd tan-newtrofili fil-linja bażi ta' <1500 ċellula/mm³- it-tabib tiegħek ser jagħtik parir dwar dan).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel tuża Abraxane

- jekk għandek funzjoni tal-kliewi batuta;
- jekk għandek problemi severi tal-fwied;
- jekk għandek problemi tal-qalb.

Kellem lit-tabib jew l-infermier tiegħek jekk ikollok xi waħda minn dawn il-kundizzjonijiet waqt li tkun qed tinghata kura b' Abraxane, għax it-tabib tiegħek jista' jkun jixtieq iwaqqaf il-kura jew inaqqas id-doża:

- jekk ikollok xi tbenġil mhux normali, ħruġ ta' demm, jew sinjali ta' infezzjonijiet bħal uġiġh fil-grizmejn jew deni;
- jekk ikollok tmewwit, tmemnim, sensazzjonijiet ta' tingiż, sensitività għall-mess, jew dgħjufija fil-muskoli;
- jekk ikollok problemi tan-nifs, bħal qtugħ ta' nifs jew sogħla xotta.

Tfal u adolexxenti

Abraxane huwa biss għall-adulti u m'għandux jittiehed minn tfal u adolexxenti li għandhom inqas minn 18-il sena.

Mediċini oħra u Abraxane

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu jew ħadt dan l-aħħar xi mediċini oħra. Dan jinkludi anki dawk mingħajr riċetta, inklużi mediċini li ġejjin mill-ħxejjex. Dan għaliex Abraxane jista' jaffettwa l-mod li bih xi mediċini oħra jahdmu. Flimkien ma' dan, xi mediċini oħra jistgħu jaffettwaw il-mod kif jahdem Abraxane.

Oqgħod attenta u kellem lit-tabib tiegħek meta tkun qed tieħu Abraxane fl-istess hin ma' kwalunkwe minn dawn li ġejjin:

- mediċini għall-kura ta' infezzjonijiet (i.e. antibijotiċi bħal erythromycin, rifampicin, eċċ.; staqsi lit-tabib, lill-infermier jew lill-ispizjar tiegħek jekk ma tkunx ċerta jekk il-mediċina li qed tieħu hix antibijotiku), u dawn jinkludu mediċini għall-kura ta' infezzjonijiet fungali (eż. ketoconazole)
- mediċini li jintużaw biex jgħinuk tistabbilizza l-burdata tiegħek, li xi kultant jissejħu antidipressanti (eż. fluoxetine)
- mediċini li jintużaw għall-kura ta' aċċessjonijiet (epilessija) (eż. carbamazepine, phenytoin)
- mediċini li jintużaw biex jgħinuk tbaxxi l-livelli ta' lipidi fid-demmm (eż. gemfibrozil)
- mediċina li jintużaw għal qrusa fl-istonku jew ulċeri fl-istonku (eż. cimetidine)
- mediċini li jintużaw għall-kura tal-HIV u AIDS (eż. ritonavir, saquinavir, indinavir, nelfinavir, efavirenz, nevirapine)
- mediċina msejja clopidogrel użata biex tipprevjeni l-emboli tad-demmm.

Tqala, treddigh u fertilità

Paclitaxel jista' jikkawża difetti serji fit-tarbija u għalhekk m'għandux jintuża jekk inti tqila. It-tabib tiegħek ser jirringa għal test tat-tqala qabel ma tibda t-trattament b'Abraxane.

Nisa li jista' jkollhom it-tfal, għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva matul u sa xahar wara li jirċievu l-kura b'Abraxane.

Treddax meta tkun qed tieħu Abraxane, għax mhux magħruf jekk is-sustanza attiva paclitaxel tgħaddix fil-ħalib tal-omm.

Pazjenti rġiel huma mwissija biex jużaw kontraċezzjoni effettiva u biex jevitaw li jnisslu t-tfal waqt u sa sitt xhur wara l-kura, u biex jieħdu parir dwar il-konservazzjoni tal-isperma qabel il-kura, minħabba l-possibbiltà ta' infertilità irriversibbli minħabba t-terapija b'Abraxane.

Itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Xi wħud jistgħu jhossuhom għajjenin jew storduti wara li jingħataw Abraxane. Jekk dan jigri lilek, m'għandekx issuq jew tuża xi għodda jew magni.

Jekk tingħata mediċini oħrajn bħala parti mill-kura tiegħek, għandek tistaqsi lit-tabib tiegħek għal parir dwar is-sewqan u thaddim ta' magni.

Abraxane fih is-sodium

Kull ml ta' Abraxane fih madwar 4.2 mg ta' sodium. Dan għandu jitqies jekk int tikkontrolla l-ammont ta' sodium li tieħu fid-dieta.

3. Kif għandek tuża Abraxane

Abraxane ser jingħatalek minn tabib jew infermiera fil-vina permezz ta' dripp għal ġol-vina. Id-doża li tirċievi hi bbażata fuq l-erja tas-superfiċje ta' ġismek u fuq ir-riżultati tat-testijiet tad-demem. Id-doża li ssoltu tingħata għall-kanċer tas-sider hija ta' 260 mg/m² ta' erja tas-superfiċje tal-ġisem mogħtija fuq perijodu ta' 30 minuta. Id-doża li s-soltu tingħata għal kanċer avanzat tal-frixa hi ta' 125 mg/m² tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem mogħtija fuq perijodu ta' 30 minuta. Id-doża tas-soltu għal kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux zġħar hi ta' 100 mg/m² ta' erja tas-superfiċje tal-ġisem mogħtija fuq perijodu ta' 30 minuta.

Kemm ta' spiss ser tingħata Abraxane?

Għall-kura ta' kanċer metastatiku tas-sider, Abraxane normalment jingħata darba kull tliet ġimgħat (fl-1 ġurnata ta' ċiklu ta' 21-ġurnata).

Għall-kura ta' kanċer avanzat tal-frixa, Abraxane jingħata fi ġranet 1, 8 u 15 ta' kull ċiklu ta' kura ta' 28-ġurnata b'gemcitabine li jingħata eżatt wara Abraxane.

Għal kura ta' kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux zġħar, Abraxane jingħata darba f'ġimgħa (i.e. f'jiem 1, 8 u 15 ta' ċiklu ta' 21 jum), b'carboplatin li jingħata darba kull tliet ġimgħat (i.e. biss f'jum 1 ta' kull ċiklu ta' 21 jum), immedjatement wara li tkun ingħatat id-doża ta' Abraxane.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

L-effetti sekondarji **komuni hafna** li ġejjin jistgħu jaffettwaw iktar minn 1 minn kull 10 persuni:

- Telf ta' xagħar (il-maġġoranza tal-każijiet ta' telf ta' xagħar seħħew f'inqas minn xahar wara li Abraxane kien imbeda. Meta jseħħ, it-telf ta' xagħar ikun notevoli (iktar minn 50%) fil-maġġoranza tal-pazjenti)
- Raxx
- Tnaqqis anormali fin-numru ta' tipi ta' ċelluli bojod tad-demmm (newtrofili, limfoċiti jew lewkoċiti) fid-demmm
- Defiċjenza ta' ċelluli ħomor tad-demmm
- Tnaqqis fin-numru ta' plejtlits fid-demmm
- Effett fuq nervituri periferali (uġiġħ, tmewwit, tmemnim jew telf tas-sens tal-mess)
- Uġiġħ f'xi ġog jew ġogi
- Uġiġħ fil-muskoli
- Dardir, dijarea, stitikezza, uġiġħ fil-ħalq, telf ta' aptit
- Rimettar
- Dgħjufija u gheja, deni
- Deidrazzjoni, disturb fit-togħma, telf tal-piż
- Livelli baxxi ta' potassium fid-demmm
- Dipressjoni, problemi ta' rqaq
- Uġiġħ ta' ras
- Tertir ta' bard
- Diffikultà biex tiehu n-nifs
- Sturdament
- Nefha ta' tessuti mukużi u rotob
- Żieda fir-riżultati tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied
- Uġiġħ fl-estremittajiet
- Sogħla
- Uġiġħ ta' żaqq
- Tinfarag

L-effetti **komuni** jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni:

- Ħakk, ġilda xotta, disturb fid-dwiefer
- Infezzjoni, deni bi tnaqqis fin-numru ta' tip ta' ċelluli bojod tad-demmm (newtrofili) fid-demmm, fwawar, tbajja' bojod fil-ħalq, infezzjoni severa fid-demmm tiegħek li tista' tkun ikkawżata minn tnaqqis taċ-ċelluli bojod tad-demmm
- Tnaqqis fl-ghadd taċ-ċelluli kollha tad-demmm
- Uġiġħ fis-sider jew fil-gerżuma
- Indiġestjoni, skonfort fiż-żaqq
- Imnieher misdud
- Uġiġħ fid-dahar, uġiġħ fl-ghadam
- Nuqqas ta' koordinazzjoni fil-muskoli jew diffikultà biex taqra, żieda jew tnaqqis fid-dmugh, telf tax-xagħar tal-ghajnejn
- Bdil fir-rata jew fir-ritmu ta' taħbit tal-qalb, insuffiċjenza tal-qalb
- Tnaqqis jew żieda fil-pessjoni tad-demmm
- Ħmura jew nefha fil-post fejn il-labra tkun daħlet fil-ġisem
- Ansjetà
- Infezzjoni fil-pulmun
- Infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina
- Ostruzzjoni fil-imsaren, infjammazzjoni fil-musrana l-kbira, infjammazzjoni fil-kanal tal-marrara
- Insuffiċjenza akuta tal-kliewi
- Żieda fil-bilirubina fid-demmm
- Tisgħol id-demmm
- Ħalq xott, diffikultà biex tibra'
- Dgħjufija fil-muskoli

- Vista mċajpra

L-effetti sekondarji **mhux komuni** jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna:

- Żieda fil-piż, żieda fil-lactate dehydrogenase fid-demmm, tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi, żieda fiz-zokkor fid-demmm, żieda ta' phosphorus fid-demmm
- Tnaqqis jew nuqqas ta' riflessi, movimenti involontarji, uġiġħ tul xi nerv, tintilef minn sensik, sturdament meta tqum bilwieqfa, roġħda, paralisi fin-nerv tal-wiċċ
- Għajnejn irritati, uġiġħ fl-għajnejn, għajnejn homor, ħakk fl-għajnejn, vista doppja, tnaqqis fil-vista, jew tara dwal bħal leħħa ta' berqa, vista mċajpra minħabba nefħa fir-retina (edema makulari ċistojde)
- Uġiġħ fil-widnejn, żarżir f'widnejk
- Sogħla bil-bili, taqta' nifsek meta timxi jew titla' t-taraġ, imnieher li jnixxi, jew imnieher xott, tnaqqis fil-hoss meta tieħu n-nifs, ilma fil-pulmun, telf tal-vuċi, emboli tad-demmm fil-pulmun, gerżuma xotta
- Gass, wegħhat fl-istonku, uġiġħ jew selħa fil-ħanek, ħruġ ta' demmm mir-rektum
- Twegġa' meta tagħmel l-awrina, tagħmel l-awrina ta' spiss, demmm fl-awrina, ma tistax iżżomm l-awrina
- Uġiġħ fid-dwiefer, skonfort fid-dwiefer, id-dwiefer jaqgħu, horriqija, uġiġħ fil-ġilda, il-ġilda tiħmar minħabba d-dawl tax-xemx, telf ta' kulur tal-ġilda, żieda fl-għaraq, għaraq bil-lejl, żoni bojod fuq il-ġilda, feriti, wiċċ minfuħ
- Nuqqas ta' phosphorus fid-demmm, akkumulazzjoni ta' fluwidi, livell baxx ta' albumina fid-demmm, tħossok aktar bil-għatx, nuqqas ta' kalċju fid-demmm, nuqqas ta' zokkor fid-demmm, nuqqas ta' sodium fid-demmm
- Uġiġħ u nefħa fl-imnieher, infezzjonijiet tal-ġilda, infezzjoni minħabba l-pajp tal-kateter
- Tbenġil
- Uġiġħ fis-sit tat-tumur, mewt tat-tumur
- Taqa' il-pessjoni tad-demmm meta tqum bilwieqfa, kesħa f'idejk u f'saqajk
- Diffikultà biex timxi, nefħa
- Reazzjoni allergika
- Nuqqas fil-funzjoni tal-fwied, il-fwied isir ikbar
- Uġiġħ fis-sider
- Irrikwjetezza
- Tbjaja' żgħar ta' demmm fil-ġilda minħabba emboli tad-demmm
- Kundizzjoni li tinvolvi distruzzjoni taċ-ċelluli homor tad-demmm u insuffiċjenza akuta tal-kliewi

L-effetti sekondarji **rari** jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1000 persuna:

- Reazzjoni tal-ġilda għal xi sustanza oħra jew infjammazzjoni fil-pulmun wara r-radjażzjoni
- Biċċa demmm magħqud
- Taħbit tal-polz bil-mod ħafna, attakk tal-qalb
- Tnixxija tal-mediċina 'l barra mill-vina
- Disturb tas-sistema ta' konduzzjoni elettrika tal-qalb (imblokk atriyoventrikulari)

L-effetti **rari ħafna** jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10,000 persuna:

- Infjammazzjoni severa/joħorġu leżjonijiet tal-ġilda u tal-membrani mukużi (sindrome ta' Stevens-Johnson, nekrolisi epidermali tossika)

Effetti sekondarji **mhux magħrufa** (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli)

- Ebusija/ħxuna tal-ġilda (skleroderma).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mħuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħzen Abraxane

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq il-kunjett wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Kunjetti mhux miftuħa: Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Wara l-ewwel rikostituzzjoni, is-suspensjoni għandha tintuża minnufih. Jekk ma tintużax minnufih is-suspensjoni tista' tinħażen fi friġġ (2°C-8°C) sa 24 siegħa fil-kunjett meta tinżamm fil-kartuna ta' barra biex tiprotegħiha mid-dawl.

Is-suspensjoni rrikostitwita fid-dripp li jingħata fil-vina tista' tinħażen fi friġġ (2 °C – 8 °C) sa 24 siegħa protetta mid-dawl.

Il-hin totali kombinat ta' hażna tal-prodott mediċinali rikostitwit fil-kunjett u fil-borża tal-infużjoni meta jkun fil-friġġ u protett mid-dawl hu ta' 24 siegħa. Dan jista' jiġi segwit minn hażna fil-borża tal-infużjoni għal 4 sigħat f' temperaturi taħt 25°C.

It-tabib jew l-ispizjar tiegħek huma responsabbli biex jarmu kwalunkwe Abraxane mhux użat b'mod korrett.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Abraxane

Is-sustanza attiva hi paclitaxel.

Kull kunjett fih 100 mg jew 250 mg ta' paclitaxel ifformulat bħala nanopartikuli mwaħħla mal-albumina.

Wara r-rikostituzzjoni, kull ml ta' suspensjoni jkun fih 5 mg ta' paclitaxel ifformulat bħala nanopartikuli mwaħħla mal-albumina.

Is-sustanza l-oħra hi l-albumina umana (li fiha sodium, sodium caprylate u l-N-acetyl DL tryptophanate).

Kif jidher Abraxane u l-kontenut tal-pakkett

Abraxane hu trab abjad jagħti fl-isfar għal suspensjoni għall-infużjoni. Abraxane jiġi f' kunjetti tal-ħgieg li fihom 100 mg jew 250 mg ta' paclitaxel ifformulat bħala nanopartikuli mwaħħla mal-albumina.

Kull pakkett fih kunjett wiehed.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
L-Olanda

Manifattur

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

L-Olanda

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq.

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>.

Professjonisti fil-qasam mediku jew fil-qasam tal-kura tas-saħħa

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti fil-qasam mediku jew tal-kura tas-saħħa:

Istruzzjonijiet għall-użu, immaniġġjar u rimi

Prekawzjonijiet dwar il-preparazzjoni u l-ghoti

Paclitaxel hu prodott medicinali ċitotossiku kontra l-kanċer u, bħal ma jiġri b'sustanzi medicinali oħrajn li huma potenzjalment tossiċi, għandha tingħata attenzjoni fl-immaniġġjar ta' Abraxane. Ingwanti, nuċċali ta' sigurtà u lbies protettiv għandhom jintużaw. Jekk is-suspensjoni ta' Abraxane tmiss mal-ġilda, il-ġilda għandha tinhasel immedjatament u bir-reqqa bis-sapun u bl-ilma. Jekk Abraxane imiss il-membrani mukużi, il-membrani għandhom jitlahalhu tajjeb bl-ilma. Abraxane għandu jkun ippreparat u mogħti biss minn staff li jkun imħarreg kif suppost fl-immaniġġjar ta' sustanzi ċitotossici. Membri tal-istaff li jkunu harġu tqal m'għandhomx jimmaniġġjaw Abraxane.

Minhabba l-possibbiltà ta' hrug tal-prodott medicinali tal-infuzjoni mill-vina, hu rrakkomandat li jsir monitoraġġ mill-qrib tas-sit tal-infuzjoni għal xi infiltrazzjoni li jista' jkun hemm waqt l-ghoti tal-medicina. Jekk tillimita l-infuzjoni ta' Abraxane għal 30 minuta, skont l-istruzzjonijiet, tnaqqas il-possibbiltà ta' reazzjonijiet assoċjati mal-infuzjoni.

Ir-rikostituzzjoni tal-prodott u l-ghoti

Abraxane għandu jingħata taht is-supervizjoni ta' onkologista li jkun ikkwalifikat, f'unitajiet speċjalizzati fl-ghoti ta' sustanzi ċitotossici.

Abraxane jiġi bħala trab lajofilizzat sterili li għandu jkun ippreparat qabel l-użu. Wara r-rikostituzzjoni, kull ml ta' suspensjoni jkun fih 5 mg ta' paclitaxel ifformulat bħala nanopartikuli mwahħla mal-albumina. Is-suspensjoni rikostitwita ta' Abraxane tingħata ġol-vina billi jintuża sett tal-infuzjoni li jkun fih filtru ta' 15 µm.

Rikostituzzjoni ta' 100 mg

Bl-użu ta' siringa sterili, 20 ml ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-infuzjoni għandha tkun injettata bil-mod ġol-kunjett ta' 100 mg ta' Abraxane fuq perijodu minimu ta' minuta.

Rikostituzzjoni ta' 250 mg

Bl-użu ta' siringa sterili, 50 ml ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-infuzjoni għandha tkun injettata bil-mod ġol-kunjett ta' 250 mg ta' Abraxane fuq perijodu minimu ta' minuta.

Is-soluzzjoni għandha tkun immirita fuq in-naħa ta' ġewwa tal-ġenb tal-kunjett. Is-soluzzjoni m'għandhiex tkun injettata dritt fuq it-trab biex ma jagħmilx ir-ragħwa.

Ġaladarba dan isir, il-kunjett għandu jithalla joqgħod għal mill-inqas 5 minuti biex jiġi żgurati li l-materjal solidu jixxarrab kif suppost. Imbagħad, il-kunjett għandu jiddawwar bil-mod u/jew jinqaleb bil-mod għal mill-inqas 2 minuti sakemm it-trab isir kollu suspensjoni. Il-formazzjoni tar-ragħwa għandha tkun evitata. Jekk tiffurma r-ragħwa jew jiffurmaw ċapep, is-soluzzjoni għandha toqgħod għal mill-inqas 15-il minuta sakemm ma jkunx hemm aktar ragħwa.

Is-suspensjoni rikostitwita għandha tkun qisha ħalib u omoġenja, mingħajr ma jkun hemm materjal solidu viżibbli. Jista' jkun hemm xi materjal li jkun niżel fil-qiegħ tas-suspensjoni rikostitwita. Jekk materjal solidu jew materjal li jkun qagħad fil-qiegħ ikun viżibbli, il-kunjett għandu jinqaleb bil-mod mill-ġdid ta' taht fuq, sabiex tiġi żgurata s-suspensjoni kompleta mill-ġdid qabel l-użu.

Eżamina s-suspensjoni fil-kunjett għal xi materjal solidu. Tagħtix is-suspensjoni rikostitwita jekk tara materjal solidu fil-kunjett.

Il-volum totali eżatt tad-dożaġġ ta' suspensjoni ta' 5 mg/ml meħtieġ għall-pazjent għandu jkun ikkalkulat u l-ammont li suppost ta' Abraxane irikostitwit għandu jkun injettat go borża għall-infużjoni vojta, sterili, tal-PVC jew mhux tal-PVC.

L-użu ta' tagħmir mediku li jkun fih żejt tas-silicone bħala lubrikant (i.e. siringi u boroż tal-IV) biex tirikostitwixxi u tagħti Abraxane, jista' jirriżulta li jkun hemm ħjut ta' proteini. Agħti Abraxane billi tuża sett tal-infużjoni li jkun fih filtru ta' 15 µm biex tevita li tagħti dawn il-ħjut. L-użu ta' filtru ta' 15 µm inehħi l-ħjut u ma jibdix il-propjetajiet fiżiċi jew kimiċi tal-prodott irikostitwit.

L-użu ta' filtri b'daq ta' pori ta' inqas minn 15 µm jista' jirriżulta fl-imblukkar tal-filtru.

L-użu ta' kontenituri speċjalizzati għas-soluzzjoni, hielsa minn DEHP, jew settijiet tal-ġhoti, mhumiex meħtieġa biex tipprepara jew tagħti infużjonijiet ta' Abraxane.

Wara l-ġhoti, hu rakkomandat li l-linja ġol-vina tiġi fflaxxjata b'sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni biex tiżgura l-ġhoti tad-doża kompleta.

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Stabbiltà

Kunjetti mhux miftuħa ta' Abraxane huma stabbli sad-data indikata fuq il-pakkett meta l-kunjett jibqa' fil-kartuna ta' barra biex tipproteġih mid-dawl. La l-iffriżar u lanqas ir-refriġerazzjoni ma għandhom effett hażin fuq l-istabbiltà tal-prodott. Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

L-istabbiltà tas-suspensjoni rikostitwita fil-kunjett

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C-8°C fil-kaxxa tal-kartun oriġinali, protetta mid-dawl.

L-istabbiltà tas-suspensjoni rikostitwita fil-borża tal-infużjoni

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C-8°C segwiti minn 4 sigħat f'temperatura ta' 25°C, protetta mid-dawl.

Madankollu, minn aspett mikrobijologiku, hlief jekk il-metodu tar-rikostituzzjoni u l-mili tal-boroż tal-infużjoni jipprekludi r-riskju ta' kontaminazzjoni mikrobjali, il-prodott għandu jintuża immedjatament wara r-rikostituzzjoni u l-mili tal-boroż tal-infużjoni.

Jekk ma jintużax immedjatament, il-hinijiet tal-ħażna u l-kundizzjonijiet waqt l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent.

Il-hin totali kombinat ta' ħażna tal-prodott mediċinali rikostitwit fil-kunjett u fil-borża tal-infużjoni meta jkun fil-frigġ u protett mid-dawl hu ta' 24 siegħa. Dan jista' jiġi segwit minn ħażna fil-borża tal-infużjoni għal 4 sigħat f'temperaturi taht 25°C.