

**ILISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Abraxane 5 mg/ml infusioonidispersiooni pulber

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks vial sisaldab 100 mg paklitakseeli albumiiniga seotud nanoosakestena.

Üks vial sisaldab 250 mg paklitakseeli albumiiniga seotud nanoosakestena.

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Infusioonidispersiooni pulber.

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

Pulber on värvuselt valge kuni kollane.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

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

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

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

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

#### Annustamine

##### Rinnavähk

Abraxane'i soovitatav annus on 260 mg/m<sup>2</sup> intravenoosselt 30 minuti jooksul iga 3 nädala järel.

##### *Annuse kohandamine rinnavähi ravi käigus*

Patsientidel, kellel tekib Abraxane'iga ravi ajal raskekujuline neutropeenia (neutrofiilide arv < 500 rakku/mm<sup>3</sup> kestusega nädal aega või kauem) või raskekujuline sensoorne neuropaatia, tuleb vähendada annust järgmistel kuuridel tasemele 220 mg/m<sup>2</sup>. Raskekujulise neutropeenia või raskekujulise sensoorse neuropaatia kordumise puhul tuleb vähendada annuseid veelgi, tasemeni 180 mg/m<sup>2</sup>. Abraxane'i ei tohi manustada enne, kui neutrofiilide arv taastub tasemel > 1500 rakku/mm<sup>3</sup>. 3. astme sensoorse neuropaatia korral katkestage ravi, kuni patsiendil on taastunud 1. või 2. aste, ning pärast seda vähendage annuseid igal järgneval kuuril.

### Pankrease adenokartsinoom

Abraxane'i soovitatav annus kombinatsioonis gemtsitabiiniga on 125 mg/m<sup>2</sup>, mis manustatakse intravenoosselt 30 minuti jooksul iga 28-päevase tsükli 1., 8. ja 15. päeval. Samaaegne gemtsitabiini soovitatav annus on 1000 mg/m<sup>2</sup>, mis manustatakse iga 28-päevase tsükli 1., 8. ja 15. päeval intravenoosselt 30 minuti jooksul kohe pärast Abraxane'i manustamise lõppu.

*Annuse kohandamine pankrease adenokartsinoomi ravi käigus*

**Tabel 1: Annuse taseme vähendamine pankrease adenokartsinoomiga patsientidel**

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

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

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

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

**Tabel 3: Annuse muutmine pankrease adenokartsinoomiga patsientidel muude kõrvaltoimete korral**

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

<sup>a</sup>Annuse taseme vähendamist vt tabelist 1

#### Mitteväikerakk-kopsuvähk

Abraxane'i soovitatav annus on 100 mg/m<sup>2</sup>, manustatuna intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul iga 21-päevase tsükli 1., 8. ja 15. päeval. Karboplatiini soovitatav annus on AUC = 6 mg•min/ml ainult iga 21-päevase tsükli 1. päeval, kohe pärast Abraxane'i manustamise lõppu.

#### *Annuse kohandamine mitteväikerakk-kopsuvähi ravi käigus*

Abraxane'i ei tohi tsükli 1. päeval manustada enne, kui neutrofiilide absoluutarv on ≥ 1500 rakku/mm<sup>3</sup> ja trombotsüütide arv on ≥ 100 000 rakku/mm<sup>3</sup>. Abraxane iga järgmise iganädalase annuse manustamiseks peab patsiendil olema neutrofiilide absoluutarv ≥ 500 rakku/mm<sup>3</sup> ja trombotsüütide arv > 50 000 rakku/mm<sup>3</sup> või tuleb manustamist edasi lükata kuni rakkude arv vereringes taastub. Kui rakkude arv vereringes on taastunud, tuleb jätkata manustamist järgmisel nädalal tabelis 4 esitatud kriteeriumite kohaselt. Järgmist annust vähendatakse ainult siis, kui tabelis 4 esitatud kriteeriumid on täidetud.

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

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

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

<sup>2</sup> Maksimaalselt 7 päeva pärast järgmise tsükli ettenähtud 1. päeva annust.

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

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

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

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

### Eripopulatsioonid

#### *Maksakahjustus*

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

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

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

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

#### *Neerukahjustus*

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

#### *Eakad*

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

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

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

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

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

#### *Lapsed*

Abraxane'i ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses 0 kuni vähem kui 18 aastat ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda. Abraxane'i kasutamine lastel metastaatilise rinnavähi, pankrease adenokartsinoomi ega mitteväikerakk-kopsuvähi näidustusel ei ole asjakohane.

#### Manustamisviis

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

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine suhtes.  
Imetamine (vt lõik 4.6).  
Patsiendid, kelle neutrofiilide arvu lähteväärtus on  $< 1500$  rakku/mm<sup>3</sup>.

#### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

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

##### Ülitundlikkus

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

##### Hematoloogia

Abraxane'i manustamisel esineb sageli lüüdi supressiooni (peamiselt neutropeeniat). Neutropeenia on annusest sõltuv ja annust piirav toksilisuse. Abraxane-ravi ajal tuleb sageli kontrollida vererakkude arvu. Patsientidele ei tohi manustada järgnevat Abraxane'i ravikuure, kuni neutrofiilide arv ei ole taastunud tasemel  $> 1500$  rakku/mm<sup>3</sup> ja trombotsüütide arv taastunud tasemel  $> 100\,000$  rakku/mm<sup>3</sup> (vt lõik 4.2).

##### Neuropaatia

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

##### Sepsis

Sepsisest koos neutropeeniaga või ilma teatati 5% Abraxane'i ja gemtsitabiini kombinatsioonravi saanud patsientidest. Oluliste soodustavate teguritena määratleti pankreasevähi kui põhihaiguse tüsistused, eelkõige sapiteede obstruktsioon või sapiteede stendi olemasolu. Kui patsiendil tekib palavik (olenemata neutrofiilide arvust), tuleb alustada ravi laia spektriga antibiootikumidega. Febriilse neutropeenia korral tuleb lükata Abraxane'i ja gemtsitabiini manustamine edasi kuni palaviku kadumiseni ja neutrofiilide absoluutarvu taastumiseni  $\geq 1500$  rakku/mm<sup>3</sup>, mil tuleb ravi jätkata vähendatud annuse tasemega (vt lõik 4.2).

##### Pneumoniit

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

##### Maksakahjustused

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

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

#### Kardiotoksilisus

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

#### Kesknärvisüsteemi metastaasid

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

#### Gastrointestinaalsed sümptomid

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

#### Silma kahjustused

Abraxane'iga ravitud patsientidel on teatatud tsüstilisest maakula ödeemist. Nägemishäirega patsientidel tuleb kohe teostada põhjalik oftalmoloogiline uuring. Tsüstilise maakula ödeemi diagnoosimisel tuleb ravi Abraxane'iga katkestada ja alustada asjakohase raviga (vt lõik 4.8).

#### 75-aastased ja vanemad patsiendid

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

#### Muud

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

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

#### Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".



#### 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

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

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

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

##### Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

#### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

##### Kontratseptsioon meestel ja naistel

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

##### Rasedus

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

##### Imetamine

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

##### Fertiilsus

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

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

#### 4.8 Kõrvaltoimed

##### Ohutusprofiili kokkuvõte

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

##### Kõrvaltoimete tabel

Tabelis 6 on loetletud kõrvaltoimed, mida on seostatud Abraxane'i monoterapiaga kliinilistes uuringutes mis tahes annustes mis tahes näidustuste puhul (N = 789), Abraxane'i kasutamisega kombinatsioonis gemtsitabiiniga pankrease adenokartsinoomi raviks III faasi kliinilises uuringus (N = 421), Abraxane'i kasutamisega kombinatsioonis karboplatiiniga mitteväikerakk-kopsuvähi raviks III faasi kliinilises uuringus (N = 514) ja turuletulekujärgse kasutamise käigus.

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

**Tabel 6. Abraxane'i kasutamisel esinenud kõrvaltoimed**

	<b>Monoterapia (N = 789)</b>	<b>Kombinatsioonravi gemtsitabiiniga (N = 421)</b>	<b>Kombinatsioonravi karboplatiiniga (N = 514)</b>
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>			
<i>Sage</i>	Infektsioon, kuseteede infektsioon, follikuliit, ülemiste hingamisteede infektsioon, kandidiaas, sinusiit	Sepsis, kopsupõletik, suuõõne kandidoos	Kopsupõletik, bronhiit, ülemiste hingamisteede infektsioon, kuseteede infektsioon
<i>Aeg-ajalt</i>	Sepsis <sup>1</sup> , neutropeeniline sepsis <sup>1</sup> , kopsupõletik, suuõõne kandidiaas, nasofarüngiit, tselluliit, lihtherpes, viirusinfektsioon, võõtohatis, seeninfektsioon, kateetrist tingitud infektsioon, süstekoha infektsioon		Sepsis, suuõõne kandidiaas
<b>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)</b>			
<i>Aeg-ajalt</i>	Tuumori nekroos, metastaatiline valu		
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>			
<i>Väga sage</i>	Luuüdi supressioon, neutropeenia, trombotsütopeenia, aneemia, leukopeenia, lümfopeenia,	Neutropeenia, trombotsütopeenia, aneemia	Neutropeenia <sup>3</sup> , trombotsütopeenia <sup>3</sup> , aneemia <sup>3</sup> , leukopeenia <sup>3</sup>
<i>Sage</i>	Febriilne neutropeenia	Pantsütopeenia	Febriilne neutropeenia, lümfopeenia
<i>Aeg-ajalt</i>		Trombootiline trombotsütopeeniline purpur	Pantsütopeenia
<i>Harv</i>	Pantsütopeenia		
<b>Immuunsüsteemi häired</b>			

<i>Aeg-ajalt</i>	Ülitundlikkus <sup>1</sup>		Ülitundlikkus ravimi suhtes, ülitundlikkus
<i>Harv</i>	Raske ülitundlikkus <sup>1</sup>		
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>			
<i>Väga sage</i>	Anoreksia	Dehüdratsioon, söögiisu vähenemine, hüpokaleemia	Söögiisu vähenemine
<i>Sage</i>	Dehüdratsioon, söögiisu vähenemine, hüpokaleemia		Dehüdratsioon
<i>Aeg-ajalt</i>	Hüpofosfateemia, vedelikupeetus, hüpoalbumineemia, polüdüpsia, hüperglükeemia, hüpokaltseemia, hüpoglükeemia, hüponatreemia		
<i>Teadmata</i>	Tuumori lüüsi sündroom <sup>1</sup>		
<b>Psühhiaatrilised häired</b>			
<i>Väga sage</i>		Depressioon, unetus	
<i>Sage</i>	Depressioon, unetus, ärevus	Ärevus	Unetus
<i>Aeg-ajalt</i>	Rahutus		
<b>Närvisüsteemi häired</b>			
<i>Väga sage</i>	Perifeerne neuropaatia, neuropaatia, hüpesteesia, paresteesia	Perifeerne neuropaatia, pearinglus, peavalu, düsgeusia	Perifeerne neuropaatia
<i>Sage</i>	Perifeerne sensoorne neuropaatia, pearinglus, perifeerne motoorne neuropaatia, ataksia, peavalu, sensoorsed häired, unisus, düsgeusia		Düsgeusia, peavalu, düsgeusia
<i>Aeg-ajalt</i>	Polüneuropaatia, arefleksia, süngoop, asendist tulenev pearinglus, düskinesia, hüporefleksia, neuralgia, neuropaatiline valu, treemor, tundlikkuse kadu	Näonärvi halvatus	
<i>Teadmata</i>	Kraniaalnärvi halvatus mitmekordne <sup>1</sup>		
<b>Silma kahjustused</b>			
<i>Sage</i>	Hägune nägemine, suurenenud pisaravool, silmakuivus, kuiv keratokonjunktiviit, madaroos	Suurenenud pisaravool	Hägune nägemine
<i>Aeg-ajalt</i>	Nägemisteravuse langus, ebanormaalne nägemine, silmärritus, silmavalu, konjunktiviit, nägemishäired, silma kihelus, keratiit	Tsüstjas kollatähni turse	
<i>Harv</i>	Tsüstjas kollatähni turse <sup>1</sup>		
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>			
<i>Sage</i>	Vertiigo		
<i>Aeg-ajalt</i>	Tinnitus, kõrvavalu		

<b>Südame häired</b>			
<i>Sage</i>	Arütmia, tahhükardia, supraventrikulaarne tahhükardia	Südame paispuudulikkus, tahhükardia	
<i>Harv</i>	Südame seiskumine, südame paispuudulikkus, vasaku vatsakese talitlushäire, atrioventrikulaarne blokaad <sup>1</sup> , bradükardia		
<b>Vaskulaarsed häired</b>			
<i>Sage</i>	Hüpertensioon, lümfödeem, õhetus, kuumahood	Hüpotensioon, hüpertensioon	Hüpotensioon, hüpertensioon
<i>Aeg-ajalt</i>	Hüpotensioon, ortostaatiline hüpotensioon, perifeerne külmatunne	Õhetus	Õhetus
<i>Harv</i>	Tromboos		
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>			
<i>Väga sage</i>		Düspnoe, ninaverejooks, köha	Düspnoe
<i>Sage</i>	Interstitsiaalne pneumoniit <sup>2</sup> , düspnoe, ninaverejooks, neelu- ja kurguvalu, köha, riniit, rinorröa	Pneumoniit, ninakinnisus	Veriköha, ninaverejooks, köha
<i>Aeg-ajalt</i>	Kopsuemboolia, kopsuarteri trombemboolia, pleuraalne efusioon, pingutusest tingitud düspnoe, ninakõrvalkoobaste turse, vähenenud hingamiskahin, produktiivne köha, allergiline riniit, hääle kähin, ninakinnisus, ninakuivus, vilistav hingamine	Kõri kuivus, ninakuivus	Pneumoniit
<i>Teadmata</i>	Häälepaelte halvatus <sup>1</sup>		
<b>Seedetrakti häired</b>			
<i>Väga sage</i>	Kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, kõhukinnisus, stomatiit	Kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, kõhukinnisus, kõhuvalu, valu ülakõhus	Kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, kõhukinnisus
<i>Sage</i>	Gastroösofageaalne reflukshaigus, düspepsia, kõhuvalu, kõhu puhitus, valu ülakõhus, oraalne hüpesteesia	Soolesulgus, koliit, stomatiit, suukuivus	Stomatiit, düspepsia, düsfaagia, kõhuvalu
<i>Aeg-ajalt</i>	Rektaalne verejooks, düsfaagia, kõhupuhitus, glossodüünia, suukuivus, igemevalu, poolvedel väljaheide, ösofagiit, valu alakõhus, suuhaavandid, suuvalu		
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>			
<i>Sage</i>		Kolangiit	Hüperbilirubineemia
<i>Aeg-ajalt</i>	Hepatomegalia		
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>			
<i>Väga sage</i>	Alopeetsia, lööve	Alopeetsia, lööve	Alopeetsia, lööve

<i>Sage</i>	Sügelus, nahakuivus, küunte häired, erütem, küunte pigmentatsioon / värvuse muutumine, naha hüperpigmentatsioon, onühholüüs, küunte muutused	Sügelus, nahakuivus, küunte häired	Sügelus, küunte häired
<i>Aeg-ajalt</i>	Valgustundlikkusreaktsioon, urtikaaria, nahavalu, üldine sügelus, kihelev lööve, nahahaigus, pigmentatsioonihäire, hüperhidroos, onühhomadees, erütemne lööve, üldine lööve, dermatiit, öine higistamine, makulopapulaarne lööve, vitiliigo, hüpotrihhoos, küünepadja hellus, ebamugavustunne küüntes, makulaarne lööve, papulaarne lööve, nahakahjustused, näoturse		Naha koorumine, allergiline dermatiit, urtikaaria
<i>Väga harv</i>	Stevensi-Johnsoni sündroom <sup>1</sup> , epidermise toksiline nekrolüüs <sup>1</sup>		
<i>Teadmata</i>	Palmaar-plantaarne erütrodüesesteesia sündroom <sup>1, 4</sup> , skleroderma <sup>1</sup>		
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>			
<i>Väga sage</i>	Artralgia, müalgia	Artralgia, müalgia, valu jäsemetes	Artralgia, müalgia
<i>Sage</i>	Seljavalu, valu jäsemetes, luuvalu, lihaskrambid, jäsemevalu	Lihasnõrkus, luuvalu	Seljavalu, valu jäsemetes, lihas-skeleti valu
<i>Aeg-ajalt</i>	Roietevaheline närvivalu, lihasnõrkus, kaelavalu, valu kubemes, lihasspasmid, lihas-skeleti valu, küljevalu, ebamugavustunne jäsemes, lihasnõrkus		
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>			
<i>Sage</i>		Äge neerupuudulikkus	
<i>Aeg-ajalt</i>	Hematuuria, düsuuria, pollakisuuria, noktuuria, polüuuria, uriinipidamatus	Hemolüütilise ureemia sündroom	
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>			
<i>Aeg-ajalt</i>	Rinnavalu		
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>			
<i>Väga sage</i>	Väsimus, asteenia, pürekxia	Väsimus, asteenia, pürekxia, perifeerne ödeem, külmavärinad	Väsimus, asteenia, perifeerne ödeem

<i>Sage</i>	Halb enesetunne, letargia, nõrkus, perifeerne ödeem, limaskestade põletik, valu, külmavärinad, ödeem, jõudluse vähenemine, valu rinnus, gripitaoline haigus, hüperpüreeksia	Infusioonikoha reaktsioon	Püreeksia, valu rinnus
<i>Aeg-ajalt</i>	Ebamugavustunne rinnus, ebanormaalne kõnnak, turse, süstekoha reaktsioon		Limaskestapõletik, ekstravasatsioon infusioonikohal, põletik infusioonikohal, lööve infusioonikohal
<i>Harv</i>	Ekstravasatsioon		
<b>Uuringud</b>			
Väga sage		Kaalulangus,alaniinaminotransferaasi aktiivsuse tõus	
<i>Sage</i>	Kaalulangus,alaniinaminotransferaasi aktiivsuse tõus,aspartaaminotransferaasi aktiivsuse tõus, hematokriti langus, vere punaliblede arvu langus, kehatemperatuuri tõus, gammaglutamüültransferaasi aktiivsuse tõus, vere leelisfosfataasi aktiivsuse tõus	Aspartaaminotransferaasi aktiivsuse tõus, vere bilirubiinisisalduse tõus, vere kreatiniinisisalduse tõus	Kaalulangus,alaniinaminotransferaasi aktiivsuse tõus,aspartaaminotransferaasi aktiivsuse tõus, vere leelisfosfataasi aktiivsuse tõus
<i>Aeg-ajalt</i>	Kõrgenenud vererõhk, kehakaalu tõus, vere laktaatdehüdrogenaasi taseme tõus, vere kreatiniinisisalduse tõus, vere glükoosisisalduse tõus, vere fosforisisalduse tõus, vere kaaliumisisalduse langus, bilirubiinisisalduse tõus		
<b>Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused</b>			
<i>Aeg-ajalt</i>	Kontusioon		
<i>Harv</i>	Kiiritusenähtude taasteke, kiiritusest tingitud pneumoniit		

<sup>1</sup> Teatatud Abraxane'i turustamisjärgse järelevalve käigus.

<sup>2</sup> Pneumoniidi esinemissagedus on arvatatud ühendandmete põhjal 1310 patsiendi kohta, kellele manustati kliinilistes uuringutes Abraxane'i monoravi rinnavähi ja muude näidustuste korral.

<sup>3</sup> Laborianalüüside põhjal, maksimaalne müelosupressiooni aste (ravitud rühm).

<sup>4</sup> Mõnel varem kapetsitabiini kasutanud patsiendil.

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Selles lõigus käsitletakse Abraxane'i kõige sagedamaid kliiniliselt olulisi kõrvaltoimeid.

Kõrvaltoimeid hinnati 229 metastaatilise rinnavähiga patsiendil, kellele manustati olulise tähtsusega III faasi kliinilises uuringus (Abraxane'i monoterapia) 260 mg/m<sup>2</sup> Abraxane'i iga kolme nädala järel.

Kõrvaltoimeid hinnati 421-l metastaatilise pankreasevähiga patsiendil, kes said kombinatsioonravi Abraxane'i ja gemtsitabiiniga (125 mg/m<sup>2</sup> Abraxane'i kombinatsioonis gemtsitabiiniga annuses

1000 mg/m<sup>2</sup>, iga 28-päevase tsükli 1, 8. ja 15. päeval) ning 402 patsiendil, kes said monoteeraapiat gemtsitabiiniga, pankrease adenokartsinoomi esmavaliku süsteemse ravi (Abraxane/gemtsitabiin).

Kõrvaltoimeid hinnati 514-l mitteväikerakk-kopsuvähiga patsiendil, keda raviti III faasi randomiseeritud, kontrollrühmaga kliinilises uuringus Abraxane'i ja karboplatiini kombinatsiooniga (100 mg/m<sup>2</sup> Abraxane'i iga 21-päevase tsükli 1., 8. ja 15.päeval kombinatsioonis karboplatiiniga iga tsükli 1. päeval) (Abraxane/ karboplatiin). Patsientide poolt teatatud taksaantoksilisust hinnati vähiravi funktsionaalse hindamise (FACT)-taksaani küsimustiku 4 alamskaala abil. Korduvate mõõtmiste analüüsi kasutades olid tulemused kolme alamskaala puhul neljast (perifeerne neuropaatia, käte/jalgade valu ja kuulmine) Abraxane'i ja karboplatiini rühmas paremad ( $p \leq 0,002$ ). Neljanda alamskaala (turse) puhul ravirühmade vahel erinevusi ei olnud.

### Infektsioonid ja infestatsioonid

#### *Abraxane/gemtsitabiin*

Sepsisest koos neutropeeniaga või ilma teatati 5% patsientidest, kes said kombinatsioonravi Abraxane'i ja gemtsitabiiniga pankrease adenokartsinoomi uuringus. Abraxane'i ja gemtsitabiini kombinatsiooniga ravitud patsientidel teatatud 22 sepsise juhtumist lõppesid 5 surmaga. Oluliste soodustavate teguritena määratleti pankreasevähi kui põhihaiguse tüsistused, eelkõige sapiteede obstruktsioon või sapiteede stendi olemasolu. Kui patsiendil tekib palavik (olenemata neutrofiilide arvust), tuleb alustada ravi laia spektriga antibiootikumidega. Febriilse neutropeenia korral tuleb lükata Abraxane'i ja gemtsitabiini manustamine edasi kuni palaviku kadumiseni ja neutrofiilide absoluutarvu taastumiseni  $\geq 1500$  rakku/mm<sup>3</sup>, mil tuleb ravi jätkata vähendatud annuse tasemega (vt lõik 4.2).

### Vere ja lümfisüsteemi häired

#### *Abraxane'i monoteeraapia metastaatilise rinnavähi korral*

Metastaatilise rinnavähiga patsientidel oli kõige märkimisväärsem oluline hematoloogiline toksilisus (mida täheldati 79% patsientidest) neutropeenia, mis oli kiirelt mööduv ja annusest sõltuv; leukopeeniast teatati 71% patsientidest. 4. astme neutropeenia ( $< 500$  rakku/mm<sup>3</sup>) tekkis 9% Abraxane'iga ravitud patsientidest. Febriilne neutropeenia tekkis neljal Abraxane'iga ravitud patsiendil. Aneemiat (Hb  $< 10$  g/dl) täheldati 46% Abraxane'iga ravitud patsientidest ning kolmel juhul oli see raskekujuline (Hb  $< 8$  g/dl). Lümfopeeniat täheldati 45% patsientidest.

#### *Abraxane/gemtsitabiin*

Tabelis 7 on esitatud laboratoorsetes analüüsides esinenud hematoloogiliste kõrvalekallete esinemissagedus ja raskusaste Abraxane'i ja gemtsitabiini kombinatsiooniga või gemtsitabiiniga ravitud patsientidel.

**Tabel 7 Hematoloogilised kõrvalekalded laboratoorsetes analüüsides pankrease adenokartsinoomi uuringus**

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

<sup>a</sup> Abraxane'i/gemtsitabiiniga ravitud rühmas hinnati 405 patsienti

<sup>b</sup> Gemtsitabiiniga ravitud rühmas hinnati 388 patsienti

<sup>c</sup> Abraxane'i/gemtsitabiiniga ravitud rühmas hinnati 404 patsienti

#### *Abraxane/karboplatiin*

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

### Närvisüsteemi häired

#### *Abraxane'i monoteeraapia metastaatilise rinnavähi korral*

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

#### Abraxane/gemtsitabiin

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

#### Abraxane/karboplatiin

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

#### Silma kahjustused

Ravi ajal Abraxane'iga ja turuletulekujärgse järelevalve käigus on harva teatatud nägemisteravuse langusest, tingituna tsüstjast kollatähni tursest (vt lõik 4.4).

#### Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

##### Abraxane/gemtsitabiin

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

#### Seedetrakti häired

##### Abraxane'i monoterapia metastaatilise rinnavähi korral

Iiveldus tekkis 29% patsientidest ja kõhulahtisus 25% patsientidest.

#### Naha ja nahaaluskoe kahjustused

##### Abraxane'i monoterapia metastaatilise rinnavähi korral

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

#### Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

##### Abraxane'i monoterapia metastaatilise rinnavähi korral

Artralgia tekkis 32% Abraxane'iga ravitud patsientidest ja 6% juhtudest oli see raskekujuline. Müalgia tekkis 24% Abraxane'iga ravitud patsientidest ja 7% juhtudest oli see raskekujuline. Sümptomid olid harilikult mööduvad, tekkides tavaliselt kolme päeva jooksul pärast Abraxane'i manustamist ja möödudes ühe nädala jooksul.

#### Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

##### Abraxane'i monoterapia metastaatilise rinnavähi korral

Asteeniast/väsimusest teatati 40% patsientidest.

#### Lapsed

Uuringus osales 106 patsienti, kellest 104 olid lapsed vanuses 6 kuud kuni vähem kui 18 aastat (vt lõik 5.1). Igal patsiendil esines vähemalt 1 kõrvaltoime. Kõige sagedamini teatati järgnevatest kõrvaltoimetest: neutropeenia, aneemia, leukopeenia ja pürektsia. Teadete kohaselt esinesid rohkem kui kahel patsiendil järgnevad rasked kõrvaltoimed: pürektsia, seljavalu, perifeerne ödeem ja



oksendamine. Uusi ohutussignaale Abraxane'iga ravitud vähesel arvul lastel ei tuvastatud ja nende ohutusprofiil sarnanes täiskasvanute omaga.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

#### **4.9 Üleannustamine**

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

### **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

#### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

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

#### Toimemehhanism

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

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

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

##### Rinnavähk

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

##### Ühe ravirühmaga avatud uuringud

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

### Randomiseeritud võrdlev uuring

See mitmekeskuseline uuring viidi läbi metastaatilise rinnavähiga patsientidega, keda raviti iga 3 nädala järel paklitakseeli monoterapiaga, mida manustati lahustipõhise paklitakseeli 175 mg/m<sup>2</sup> 3 tundi kestnud infusioonina, millele eelnes ülitundlikkust ärahoidva ravimi manustamine (N = 225), või Abraxane'i 260 mg/m<sup>2</sup> 30 minutit kestnud infusioonina ilma eelravimita (N = 229).

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

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

**Tabel 8: Üldine ravivastuse määr, mediaanne aeg haiguse progresseerumiseni ja progressioonivaba elulemus, vastavalt uurija hinnangule**

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

<sup>a</sup>Andmed põhinevad kliinilise uuringu aruandel: CA012-0 dateeritud lõplik lisa (23. märts 2005)

<sup>a</sup> Hii-ruut test (*chi-squared test*)

<sup>b</sup> Logaritmiline astaktest (*Log-rank test*)

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

### Pankrease adenokartsinoom

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

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

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

**Tabel 9: Efektiivsuse tulemused randomiseeritud uuringus pankrease adenokartsinoomi patsientidega (ravikavatsuslik populatsioon)**

	<b>Abraxane (125 mg/m<sup>2</sup>)/gemtsitabiin (N = 431)</b>	<b>Gemtsitabiin (N = 430)</b>
<b>Üldine elulemus</b>		
Surmajuhtumite arv (%)	333 (77)	359 (83)
Mediaanne üldine elulemus, kuud (95% usaldusvahemik)	<b>8,5</b> (7,89; 9,53)	<b>6,7</b> (6,01; 7,23)
HR <sub>A+G/G</sub> (95% usaldusvahemik) <sup>a</sup>	0,72 (0,617; 0,835)	
P-väärtus <sup>b</sup>	< 0,0001	
Elulemuse % (95% usaldusvahemik)		
1 aasta	35% (29,7; 39,5)	22% (18,1; 26,7)
2 aastat	9% (6,2; 13,1)	4% (2,3; 7,2)
75. protsentiili üldine elulemus (kuud)	14,8	11,4
<b>Progressioonivaba elulemus</b>		
Surm või progresseerumine, n (%)	277 (64)	265 (62)
Mediaanne progressioonivaba elulemus, kuud (95% usaldusvahemik)	<b>5,5</b> (4,47; 5,95)	<b>3,7</b> (3,61; 4,04)
HR <sub>A+G/G</sub> (95% usaldusvahemik) <sup>a</sup>	0,69 (0,581; 0,821)	
P-väärtus <sup>b</sup>	< 0,0001	
<b>Üldine ravivastuse määr</b>		

Kinnitust leidnud täielik või osaline üldine ravivastus, n (%)	<b>99 (23)</b>	<b>31 (7)</b>
95% usaldusvahemik	19,1; 27,2	5,0; 10,1
$p_{A+G}/p_G$ (95% usaldusvahemik)	3,19 (2,178; 4,662)	
P-väärtus (hii-ruut test)	< 0,0001	

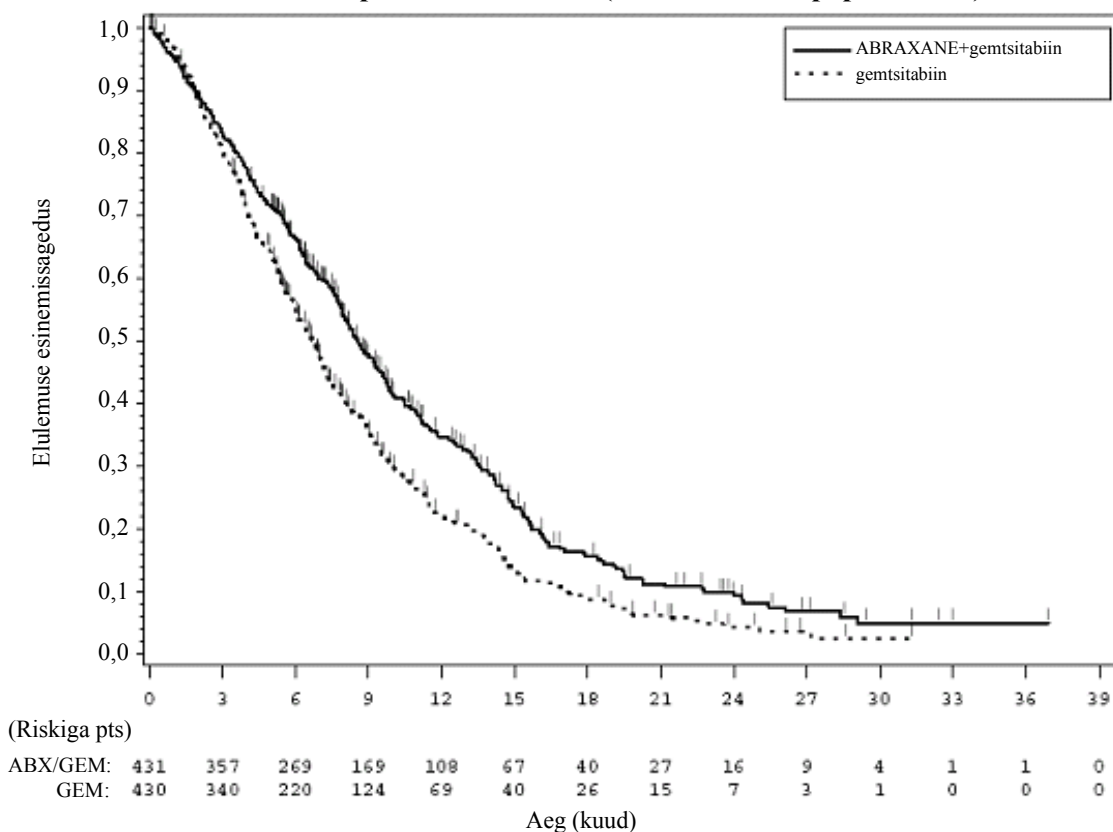
$HR_{A+G/G}$  = Abraxane'i+gemtsitabiini/gemtsitabiini riskisuhe,  $p_{A+G}/p_G$  = Abraxane'i+gemtsitabiini/gemtsitabiini ravivastuse esinemissagedus

<sup>a</sup> stratifitseeritud Coxi proportsionaalsete riskide mudel

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

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

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



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

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

#### Mitteväikerakk-kopsuvähk

Mitmekeskuseline, randomiseeritud, avatud uuring hõlmas 1052 patsienti IIIb/IV staadiumi mitteväikerakk-kopsuvähiga, kes ei olnud saanud keemiaravi. Uuringus võrreldi Abraxane'i

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

Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja oli üldine ravivastuse määr, määratletuna patsientide osakaaluna, kes saavutasid objektiivse tõendatud täieliku ravivastuse või osalise ravivastuse sõltumatu keskse pimendatud radioloogilise läbivaatuse põhjal, kasutades RECIST (versioon 1.0) kriteeriume. Abraxane'i/karboplatiini rühma patsientidel oli üldine ravivastuse määr oluliselt kõrgem, võrreldes kontrollrühma patsientidega: 33% versus 25%, p = 0,005 (tabel 10). Üldine ravivastuse määr erines oluliselt Abraxane'i ja karboplatiini kombinatsioonravi rühma patsientide ja kontrollrühma patsientide vahel, kellel oli histoloogiliselt lamerakuline mitteväikerakk-kopsuvähk (N = 450, 41% vs 24%, p < 0,001), kuid see erinevus ei kajastunud progresseerumisvaba elulemuse ega üldise elulemuse erinevusena. Histoloogiliselt mittelamerakulise kasvajaga patsientidel üldine ravivastuse määr ravirühmade vahel ei erinenud (N = 602, 26% vs 25%, p = 0,808).

**Tabel 10: Ravivastuse üldine esinemissagedus mitteväikerakk-kopsuvähi randomiseeritud uuringus (ravikavatsuslik populatsioon)**

Efektiivsuse parameeter	Abraxane (100 mg/m <sup>2</sup> nädalas) + karboplatiin (N = 521)	Lahustipõhine paklitakseel (200 mg/m <sup>2</sup> iga 3 nädala järel) + karboplatiin (N = 531)
<b>Üldine ravivastuse määr (sõltumatu hinnang)</b>		
Tõendatud täielik või osaline üldine ravivastus, n (%)	170 (33%)	132 (25%)
95% CI (%)	28,6; 36,7	21,2; 28,5
p <sub>A</sub> /p <sub>T</sub> (95,1% CI)	1,313 (1,082; 1,593)	
P-väärtus <sup>a</sup>	0,005	

CI = usaldusvahemik; HR<sub>A/T</sub> = Abraxane'i/karboplatiini ja lahustipõhise paklitakseeli/karboplatiini riskisuhe; p<sub>A</sub>/p<sub>T</sub> = Abraxane'i/karboplatiini ja lahustipõhise paklitakseeli/karboplatiini ravivastuse määrade suhe.

<sup>a</sup> P-väärtus põhineb hii-ruut testil.

Progresseerumisvaba elulemus (pimemeetodil radioloogilise hinnangu põhjal) ja üldine elulemus kahe ravirühma vahel statistiliselt olulisel määral ei erinenud. Tehti samaväärsuse analüüs progresseerumisvaba elulemuse ja üldise elulemuse kohta, kasutades eelnevalt määratletud 15% samaväärsuse määra. Progresseerumisvaba elulemuse ja üldise elulemuse osas oli samaväärsuse kriteerium täidetud, nendega seotud riskisuhete 95% usaldusvahemiku ülempiir oli vähem kui 1,176 (tabel 11).

**Tabel 11: Progresseerumisvaba elulemuse ja üldise elulemuse mittehalvemuse analüüsid mitteväikerakk-kopsuvähi randomiseeritud uuringus (ravikavatsuslik populatsioon)**

Efektiivsuse parameeter	Abraxane (100 mg/m <sup>2</sup> nädalas) + karboplatiin	Lahustipõhine paklitakseel (200 mg/m <sup>2</sup> iga 3 nädala järel) + karboplatiin
-------------------------	--	---

	(N = 521)	(N = 531)
<b>Progresseerumisvaba elulemus<sup>a</sup> (sõltumatu hinnang)</b>		
Surm või progresseerumine, n (%)	429 (82%)	442 (83%)
Mediaanne progresseerumisvaba elulemus, kuud (95% CI)	6,8 (5,7; 7,7)	6,5 (5,7; 6,9)
HR <sub>A/T</sub> (95% usaldusvahemik)	0,949 (0,830, 1,086)	
<b>Üldine elulemus</b>		
Surmajuhumite arv, n (%)	360 (69%)	384 (72%)
Mediaanne üldine elulemus, kuud (95% CI)	12,1 (10,8; 12,9)	11,2 (10,3; 12,6)
HR <sub>A/T</sub> (95,1% CI)	0,922 (0,797; 1,066)	

CI = usaldusvahemik; HR<sub>A/T</sub> = Abraxane'i/karboplatiini ja lahustipõhise paklitakseeli/karboplatiini riskisuhe; p<sub>A</sub>/p<sub>T</sub> = Abraxane'i/karboplatiini ja lahustipõhise paklitakseeli/karboplatiini ravivastuste määrade suhe.

<sup>a</sup> Tulenevalt EMA meetodilistest kaalutlustest progresseerumisvaba elulemuse tulemusnäitaja suhtes ei kasutatud tsenseerimisel puuduvaid andmeid ega järgnevalt alustatud uut ravi

### Lapsed

Ohutus ja efektiivsus lastel ei ole tõestatud (vt lõik 4.2).

Uuring ABI-007-PST-001 oli I/II faasi, mitmekeskuseline, avatud, annuse määramise uuring, millega hinnati kord nädalas manustatud Abraxane'i ohutust, taluvust ja esialgset efektiivsust korduvate või refraktaarsete soliidtuumoritega lastel ja selles osales kokku 106 patsienti vanuses  $\geq 6$  kuud kuni  $\leq 24$  aastat.

Uuringu I faasi osas osales kokku 64 patsienti vanuses 6 kuud kuni vähem kui 18 aastat ja selles määrati maksimaalse talutava annusena kindlaks 240 mg/m<sup>2</sup>, mida manustati intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul iga 28-päevase tsükli 1., 8. ja 15. päeval.

II faasi osasse kaasati kokku 42 patsienti, kasutades Simoni kaheastmelist nn minimaks-kava; retsidiveeruva või refraktaarse Ewingi sarkoomi, neuroblastoomi või rabdomüosarkoomiga patsientide vanus oli 6 kuud kuni 24 aastat. Hinnati ravimi kasvavastast efektiivsust, kasutades üldist ravivastuse määra (ORR). 42-st patsiendist üks oli < 2-aastane, 27 olid vanuses  $\geq 2$  kuni < 12 aastat, 12 olid  $\geq 12$  kuni < 18 aastat vanad ja 2 täiskasvanud patsienti olid  $\geq 18$  kuni 24 aasta vanused.

Patsiente raviti keskmiselt 2 tsükli vältel maksimaalse talutava annusega. 41 patsiendist, kes sobisid 1. etapis efektiivsushinnangusse, ühel patsiendil rabdomüosarkoomi rühmas (N = 14) leidis kinnitust osaline ravivastus, mille tulemusena oli ravivastuse üldine esinemissagedus 7,1% (95% usaldusvahemik: 0,2; 33,9). Ewingi sarkoomi rühmas (N = 13) ega neuroblastoomi rühmas (N = 14) kinnitust leidnud täielikku ega osalist ravivastust ei saavutatud. Ükski uuringurühmadest ei jätanud 2. etapiga, kuna uuringuplaanis määratud nõuet, et rohkem kui kahel patsiendil peab esinema kinnitatud vastus, ei rahuldatud.

Keskmine üldine elulemus, sealhulgas 1-aastase järelkontrolli perioodil, oli 32,1 nädalat (usaldusvahemik 95%: 21,4; 72,9), 32,0 nädalat (usaldusvahemik 95%: 12, ei tuvastatud) ja 19,6 nädalat (usaldusvahemik 95%: 4; 25,7) vastavalt Ewingi sarkoomi, neuroblastoomi ja rabdomüosarkoomiga rühmadel.

Abraxane'i üldine ohutusprofiil lastel oli kooskõlas Abraxane'i teadaoleva ohutusprofiiliga täiskasvanutel (vt lõik 4.8). Nende tulemuste põhjal jõuti järeldusele, et monoteraapiana kasutatud Abraxane'il ei ole olulist kliinilist toimet ega kasulikku toimet elulemusele, mis õigustaks selle edasist arendamist laste ravis.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Paklitakseeli farmakokineetikat on uuritud kliinilistes uuringutes Abraxane'i 30-minutilise ja 180-minutilise infusiooni puhul annustega 80 kuni 375 mg/m<sup>2</sup>. Paklitakseeli süsteemne saadavus (kontsentratsioonikõvera alune pindala) suurenes lineaarselt 2653-lt kuni 16 736 ng.h/ml pärast annuste 80 kuni 300 mg/m<sup>2</sup> manustamist.

Uuringus kaugelarenenud soliidtuumoriga patsientidega võrreldi paklitakseeli farmakokineetilisi omadusi pärast Abraxane'i intravenooset manustamist 260 mg/m<sup>2</sup> 30 minuti jooksul lahustipõhise paklitakseeli annusega 175 mg/m<sup>2</sup>, mida manustati 3 tunni jooksul. Mittekambriilise farmakokineetilise analüüsi põhjal oli paklitakseeli plasmakliirens Abraxane'iga kiirem (43%) kui pärast lahustipõhise paklitakseeli süstimist ning selle jaotusruumala oli samuti suurem (53%). Lõplikes poolväärtusaegades erinevusi ei olnud.

Korduvmanustamise uuringus 12 patsiendiga, kellele manustati Abraxane'i intravenooselt annuses 260 mg/m<sup>2</sup>, varieerus AUC samal patsiendil 19% (vahemikus 3,21%...37,70%). Paklitakseeli akumulatsiooni mitme ravikuuri tulemusena ei esinenud.

#### Jaotumine

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

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

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

#### Biotransformatsioon ja eritumine

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

Pärast Abraxane'i 30-minutilist infusiooni annuses 260 mg/m<sup>2</sup> metastaatilise rinnavähiga patsientidele, moodustas uriiniga muutumatu eritunud toimeaine kumulatiivne keskmine väärtus 4% manustatud koguanusest; vähem kui 1% eritus metaboliitidena, 6α-hüdroksüpaklitakseeli ja 3'-*p*-hüdroksüpaklitakseelina, mis viitab ulatuslikule mitterenaalsele puhastumisele. Paklitakseel eritub põhiliselt sapiga pärast metabolismi maksas.

Kliinilises annusevahemikus 80 kuni 300 mg/m<sup>2</sup> on paklitakseeli keskmine plasmakliirens vahemikus 13 kuni 30 l/h/m<sup>2</sup> ja keskmine lõplik poolväärtusaeg vahemikus 13 kuni 27 tundi.

#### Maksakahjustus

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

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

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

#### Neerukahjustus

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

#### Eakad

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

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

#### Lapsed

Paklitakseeli farmakokineetika pärast 30-minutilist intravenoosset manustamist annuse tasemetel  $120 \text{ mg/m}^2$  kuni  $270 \text{ mg/m}^2$  määrati kindlaks I/II faasi uuringu I faasis 64 patsiendil (2 kuni  $\leq 18$  aastat), kellel olid korduvad või refraktaarsed lapseea soliidtuumorid. Pärast annuse suurendamist  $120$ -lt  $270 \text{ mg/m}^2$ -ni olid paklitakseeli keskmine  $AUC_{(0-\text{inf})}$  ja  $C_{max}$  vastavalt  $8867$  kuni  $14361 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$  ja  $3488$  kuni  $8078 \text{ ng/ml}$ .

Annusega normaliseeritud maksimaalse ravimikontsentratsiooni väärtused olid uuringu annusevahemikus võrreldavad; kuid annusega normaliseeritud ravimikontsentratsiooni koguväärtused olid võrreldavad ainult annusevahemikus  $120 \text{ mg/m}^2$  kuni  $240 \text{ mg/m}^2$ ; madalam annusega normaliseeritud  $AUC_{\infty}$  esines annuse tasemel  $270 \text{ mg/m}^2$ . Maksimaalse talutava annuse  $240 \text{ mg/m}^2$  kasutamisel oli keskmine kliirens  $19,1 \text{ l/h}$  ja keskmine lõplik poolväärtusaeg  $13,5$  tundi.

Lastel ja noorukitel suurenes suuremate annuste korral paklitakseeli kontsentratsioon ning iganädalased ravimikontsentratsioonid olid suuremad kui täiskasvanud patsientidel.

#### Teised loomupärased tegurid

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

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

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



Inimese terapeutilisest annusest väiksemate paklitakseeli annuste manustamine enne paaritumist ja paaritumise ajal oli seotud isas- ja emasrottide madala viljakusega ning fetotoksilisusega rottidel. Loomkatsed Abraxane'iga näitasid pöördumatut toksilist mõju isasloomade reproduktiivorganitele kliiniliselt olulise süsteemse saadavuse korral.

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

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Inimalbumiini lahus (sisaldab naatriumkaprülaati ja N-atsetüül-L- trüptofan).

### **6.2 Sobimatus**

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

### **6.3 Kõlblikusaeg**

#### Avamata viaalid

3 aastat

#### Manustamiskõlblikuks muudetud dispersiooni stabiilsus viaalis

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

#### Manustamiskõlblikuks muudetud dispersiooni stabiilsus infusioonikotis

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

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

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

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

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

#### Avamata viaalid

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

#### Manustamiskõlblikuks muudetud dispersioon

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

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

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

Pakis on üks viaal.

## 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

### Manustamise ettevalmistamine ja ettevaatusabinõud

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

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

### Preparaadi manustamiskõlblikuks muutmine ja manustamine

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Iirimaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

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

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

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

## **II LISA**

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

## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Celgene Distribution B.V.  
Orteliuslaan 1000  
3528 BD Utrecht  
Holland

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

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

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

- **Riskijuhtimiskava**

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp

### **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Abraxane 5 mg/ml infusioonidispersiooni pulber  
paklitakseel

### **2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

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

### **3. ABIAINED**

Abiained: inimalbumiini lahus (sisaldab naatriumkaprülaati ja N-atsetüül-L- trüptofan).

### **4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Infusioonidispersiooni pulber

Üks viaal  
100 mg/20 ml

### **5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Intravenoosne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### **7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

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



**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**Avamata viaalid:** hoida viaal karbis, valguse eest kaitstult.

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

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

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Iirimaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/07/428/001

**13. PARTII NUMBER**

Lot

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

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks aktsepteeritud.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood**

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

## **SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

Viaal

### **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Abraxane 5 mg/ml infusioonidispersiooni pulber  
paklitakseel

### **2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

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

### **3. ABIAINED**

Abiained: inimalbumiini lahus (sisaldab naatriumkaprülaati ja N-atsetüül-L- trüptofan).

### **4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Infusioonidispersiooni pulber

Üks viaal

100 mg/20 ml

### **5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenoosne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### **7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

### **8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Avamata viaalid: hoida viaal karbis, valguse eest kaitstult.

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

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Iirimaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/07/428/001

**13. PARTII NUMBER**

Lot

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

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks aktsepteeritud.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Abraxane 5 mg/ml infusioonidispersiooni pulber  
paklitakseel

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

### 3. ABIAINED

Abiained: inimalbumiini lahus (sisaldab naatriumkaprülaati ja N-atsetüül-L- trüptofan).

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonidispersiooni pulber

Üks viaal  
250 mg/50 ml

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Intravenoosne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

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

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

## 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**Avamata viaalid:** hoida viaal karbis, valguse eest kaitstult.

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

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

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## 11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Iirimaa

## 12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/428/002

## 13. PARTII NUMBER

Lot

## 14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

## 15. KASUTUSJUHEND

## 16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks aktsepteeritud.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood**

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

## **SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

Viaal

### **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Abraxane 5 mg/ml infusioonidispersiooni pulber  
paklitakseel

### **2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

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

### **3. ABIAINED**

Abiained: inimalbumiini lahus (sisaldab naatriumkaprülaati ja N-atsetüül-L- trüptofan).

### **4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Infusioonidispersiooni pulber

Üks viaal  
250 mg/50 ml

### **5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Intravenoosne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### **7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

### **8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP



**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Avamata viaalid: hoida viaal karbis, valguse eest kaitstult.

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

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Iirimaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/07/428/002

**13. PARTII NUMBER**

Lot

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

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks aktsepteeritud.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## **Pakendi infoleht: teave kasutajale**

### **Abraxane 5 mg/ml infusioonidispersiooni pulber paklitakseel**

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

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

#### **Infolehe sisukord**

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

#### **1. Mis ravim on Abraxane ja milleks seda kasutatakse**

##### **Mis ravim on Abraxane**

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

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

##### **Milleks Abraxane'i kasutatakse**

Abraxane'i kasutatakse järgnevalt loetletud vähivormide raviks.

##### **Rinnavähk**

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

##### **Pankreasevähk**

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

##### **Kopsuvähk**

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

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

## 2. Mida on vaja teada enne Abraxane'i kasutamist

### Abraxane'i ei tohi kasutada

- kui olete paklitakseeli või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui imetate last;
- kui teie vere valgeliblede arv on madal (neutrofiilide arv ravi algul < 1500 rakku/mm<sup>3</sup> – teie arst nõustab teid selles osas).

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

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

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

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

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

### Lapsed ja noorukid

Abraxane on ette nähtud ainult täiskasvanutele ning seda ei tohi võtta lapsed ja alla 18 aasta vanused noorukid.

### Muud ravimid ja Abraxane

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

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

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

### Rasedus, imetamine ja viljakus

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

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

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

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

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arstiga.

#### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

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

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

#### **Abraxane sisaldab naatriumi**

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 100 mg kohta, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

### **3. Kuidas Abraxane'i kasutada**

Abraxane'i manustab teile tilgutiga veeni medõde või arst. Teile manustatav annus sõltub teie kehapindalast ja vereproovi tulemustest. Tavaline annus rinnavähi korral on 260 mg/m<sup>2</sup> kehapindala kohta, mida manustatakse 30 minuti vältel. Tavaline annus kaugelearenenud pankreasevähi korral on 125 mg/m<sup>2</sup> kehapindala kohta, mida manustatakse 30 minuti vältel. Tavaline annus mitteväikerakk-kopsuvähi korral on 100 mg/m<sup>2</sup> kehapindala kohta, mida manustatakse 30 minuti vältel.

#### **Kui sageli teile Abraxane'i manustatakse?**

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

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

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

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

### **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Teadmata** kõrvaltoimed (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- naha kõvastumine/paksenemine (sklerodermia)

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Abraxane'i säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Avamata viaalid: hoida viaal karbis, valguse eest kaitstult.

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

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

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

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

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Abraxane sisaldab**

Toimeaine on paklitakseel.

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

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml dispersiooni 5 mg paklitakseeli albumiiniga seotud nanoosakestena.

Teine koostisosa on inimalbumiini lahus (mis sisaldab naatriumkaprülaati ja N-atsetüül-L- trüptofan), vt lõik 2 "Abraxane sisaldab naatriumi".

### **Kuidas Abraxane välja näeb ja pakendi sisu**

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

Pakendis on üks viaal.

### **Müügiloa hoidja**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Iirimaa

### **Tootja**

Celgene Distribution B.V.  
Orteliuslaan 1000  
3528 BD Utrecht  
Holland

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja poole.

### **Infoleht on viimati uuendatud**

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

---

### **Meditsiini- või tervishoiutöötajad**

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

### **Kasutamise-, käsitlemise- ja hävitamisjuhend**

#### **Valmistamine ja ettevaatusabinõud manustamiseks**

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



ja manustama ainult tsütotoksiliste ainete käsitlemise alal küllaldase väljaõppe saanud personal. Rasedad meditsiinivõõrad ei tohi Abraxane'i käsitseda.

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

### **Preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja manustamine**

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

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

#### *100 mg lahustamine:*

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

#### *250 mg lahustamine:*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Stabiilsus**

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

**Manustamiskõlblikuks muudetud dispersiooni stabiilsus viaalis**

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

**Manustamiskõlblikuks muudetud dispersiooni stabiilsus infusioonikotis**

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

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

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

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