

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Abraxane 5 mg/ml pulveris infūziju dispersijas pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur 100 mg paklitaksela (*paclitaxel*) ar albumīnu saistītu nanodaļiņu formā.

Pēc sagatavošanas katrs dispersijas mililitrs satur 5 mg paklitaksela ar albumīnu saistītu nanodaļiņu formā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju dispersijas pagatavošanai.

Sagatavotajai dispersijai pH ir 6–7,5 un osmolalitāte ir apmēram 300–360 mOsm/kg.

Pulveris ir no baltas līdz dzeltenai krāsai.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Abraxane monoterapija ir paredzēta metastātiska krūts vēža ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem metastātiskās slimības pirmās izvēles terapija ir bijusi neveiksmīga un kuriem standarta, antraciklīnu saturoša terapija nav piemērota (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Abraxane kombinācijā ar gemcitabīnu ir paredzēts pirmās izvēles terapijai pieaugušiem pacientiem ar metastātisku aizkuņģa dziedzera adenokarcinomu.

Abraxane kombinācijā ar karboplatīnu ir paredzēts nesīkšūnu plaušu vēža pirmās izvēles terapijai pieaugušiem pacientiem, kuri nav potenciāli radikālas ķirurģiskas un/vai staru terapijas kandidāti.

4.2. Devas un lietošanas veids

Abraxane jāievada tikai kvalificēta onkologa uzraudzībā nodaļās, kas ir specializējušās citotoksisko līdzekļu ievadīšanā. To nedrīkst aizstāt ar kādu citu paklitaksela zāļu formu.

Devas

Krūts vēzis

Ieteicamā Abraxane deva ir 260 mg/m², ievadot intravenozi 30 minūšu laikā ik pēc 3 nedēļām.

Devas pielāgošana krūts vēža ārstēšanas laikā

Pacientiem, kuriem Abraxane terapijas laikā novērota smagi izteikta neitropēnija (neitrofilo leukocītu skaits <500 šūnas/mm³ nedēļu vai ilgāk) vai smaga sensorā neiropātija, deva nākamajos terapijasursos jāsamazina līdz 220 mg/m². Ja atkārtoti vērojama smaga neitropēnija vai smaga sensora neiropātija, atkārtoti jāsamazina deva līdz 180 mg/m². Abraxane nedrīkst ievadīt, kamēr neitrofilo leukocītu skaits nav sasniedzis >1 500 šūnas/mm³. 3. pakāpes sensoras neiropātijas gadījumā pārtrauciet ārstēšanu, līdz sasniegta 1. vai 2. pakāpe, un samaziniet devu visos nākamajosursos.

Aizkuņģa dziedzera adenokarcinoma

Abraxane ieteicamā deva kombinācijā ar gemcitabīnu ir 125 mg/m², ko ievada intravenozi 30 minūtēs katra 28 dienu cikla 1., 8. un 15. dienā. Vienlaikus lietotā gemcitabīna ieteicamā deva ir 1 000 mg/m²,

ko tūlīt pēc Abraxane ievadīšanas ievada intravenozi 30 minūtēs katra 28 dienu cikla 1., 8. un 15. dienā.

Devas pielāgošana aizkuņģa dziedzera adenokarcinomas ārstēšanas laikā

1. tabula. Devas līmeņa pazemināšana pacientiem ar aizkuņģa dziedzera adenokarcinomu

Devas līmenis	Abraxane deva (mg/m ²)	Gemcitabīna deva (mg/m ²)
Pilna deva	125	1 000
1. devas līmeņa pazemināšana	100	800
2. devas līmeņa pazemināšana	75	600
Ja nepieciešama devas papildu samazināšana	Pārtraukt ārstēšanu	Pārtraukt ārstēšanu

2. tabula. Devas pielāgošana neitropēnijas un/vai trombocitopēnijas gadījumā cikla sākumā vai cikla laikā pacientiem ar aizkuņģa dziedzera adenokarcinomu

Cikla diena	ANS skaits (šūnas/mm ³)		Trombocītu skaits (šūnas/mm ³)	Abraxane deva	Gemcitabīna deva
1. diena	<1 500	VAI	<100 000	Atlikt devu ievadīšanu, līdz skaits atjaunojas	
8. diena	≥500, bet <1 000	VAI	≥50 000, bet <75 000	Devas samazināt par 1 devas līmeni	
	<500	VAI	<50 000	Devas neievadīt	
15. diena: ja 8. dienas devas ievadītas, tās nepielāgojot:					
15. diena	≥500, bet <1 000	VAI	≥50 000, bet <75 000	Lietot 8. dienas devas līmeni un tad <i>WBC</i> augšanas faktorus VAI Devas samazināt par 1 devas līmeni no 8. dienas devām	
	<500	VAI	<50 000	Devas neievadīt	
15. diena: ja 8. dienas devas samazinātas:					
15. diena	≥1 000	UN	≥75 000	Atgriezties pie 1. dienas devu līmeņiem un tad lietot <i>WBC</i> augšanas faktorus VAI Lietot tādas pašas devas kā 8. dienā	
	≥500, bet <1 000	VAI	≥50 000, bet <75 000	Lietot 8. dienas devu līmeņus un tad <i>WBC</i> augšanas faktorus VAI Devas samazināt par 1 devas līmeni no 8. dienas devām	
	<500	VAI	<50 000	Devas neievadīt	
15. diena: ja 8. dienas devas netika ievadītas:					
15. diena	≥1 000	UN	≥75 000	Atgriezties pie 1. dienas devu līmeņiem un tad lietot <i>WBC</i> augšanas faktorus VAI Devas samazināt par 1 devas līmeni no 1. dienas devām	
	≥500, bet <1 000	VAI	≥50 000, bet <75 000	Samazināt par 1 devas līmeni un tad lietot <i>WBC</i> augšanas faktorus VAI Devas samazināt par 2 devas līmeņiem no 1. dienas devām	
	<500	VAI	<50 000	Devas neievadīt	

Saīsinājumi: ANS = absolūtais neitrofilo leikocītu skaits (*ANC* = *Absolute Neutrophil Count*); *WBC* = leikocīti (*WBC* = *white blood cell*).

3. tabula. Devas pielāgošana citu blakusparādību gadījumā pacientiem ar aizkuņģa dziedzera adenokarcinomu

Blakusparādība (BP)	Abraxane deva	Gemcitabīna deva
Febrilā neitropēnija: 3. vai 4. pakāpe	Devas neievadīt, līdz pāriet drudzis un ANS $\geq 1\ 500$; atsākt ievadīšanu nākamajā zemākajā devas līmenī ^a	
Perifēriskā neiropātija: 3. vai 4. pakāpe	Devu neievadīt, līdz uzlabojas līdz ≤ 1 . pakāpei; atsākt ievadīšanu nākamajā zemākajā devas līmenī ^a	Lietot tādu pašu devu
Ādas toksicitāte: 2. vai 3. pakāpe	Samazināt līdz nākamam zemākajam devas līmenim ^a ; ārstēšanu pārtraukt, ja BP saglabājas	
Kuņģa-zarnu trakta toksicitāte: 3. pakāpes mukozīts vai caureja	Devas neievadīt, līdz uzlabojas līdz ≤ 1 . pakāpei; atsākt ievadīšanu nākamā zemākajā devas līmenī ^a	

^a Devas līmeņu pazemināšanu skatīt 1. tabulā.

Nesīkšūnu plaušu vēzis

Ieteicamā Abraxane deva ir 100 mg/m², ko intravenozas infūzijas veidā 30 minūtēs ievada katra 21 dienas cikla 1., 8. un 15. dienā. Ieteicamā karboplatīna deva ir AUC = 6 mg•min/ml katra 21 dienas cikla 1. dienā, sākot uzreiz pēc Abraxane ievadīšanas pabeigšanas.

Devas pielāgošana nesīkšūnu plaušu vēža ārstēšanas laikā

Cikla 1. dienā Abraxane nedrīkst ievadīt līdz brīdim, kad absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (ANS) ir ≥ 1500 šūnas/mm³ un trombocītu skaits ir $\geq 100\ 000$ šūnas/mm³. Katrā nākamajā Abraxane nedēļas devas saņemšanas reizē pacientu ANS jābūt ≥ 500 šūnas/mm³ un trombocītu skaitam $> 50\ 000$ šūnas/mm³, vai arī devas ievadīšana jāatliek līdz brīdim, kad šūnu skaits atjaunojies. Kad šūnu skaits atjaunojies, nākamajā nedēļā dozēšanu atsāk atbilstoši 4. tabulā norādītajiem kritērijiem. Nākamo devu samazina tikai tad, ja sasniegti 4. tabulā norādītie kritēriji.

4. tabula. Devu samazināšana hematoloģisku toksicitāšu gadījumā pacientiem ar nesīkšūnu plaušu vēzi

Hematoloģiska toksicitāte	Sastopamība	Abraxane deva (mg/m ²) ¹	Karboplatīna deva (AUC mg•min/ml) ¹
Vizzemākais ANS < 500 /mm ³ ar neitropēnisku drudzi $> 38\ ^\circ\text{C}$ VAI Nākamā cikla atlikšana pastāvīgas neitropēnijas dēļ ² (vizzemākais ANS < 1500 /mm ³) VAI Vizzemākais ANS < 500 /mm ³ > 1 nedēļu	Pirmoreiz	75	4,5
	Otrreiz	50	3,0
	Trešoreiz	Pārtraukt ārstēšanu	
Vizzemākais trombocītu skaits $< 50\ 000$ /mm ³	Pirmoreiz	75	4,5
	Otrreiz	Pārtraukt ārstēšanu	

¹ 21 dienas cikla 1. dienā vienlaikus samaziniet Abraxane un karboplatīna devu. 21 dienas cikla 8. vai 15. dienā samaziniet Abraxane devu; nākamajā ciklā samaziniet karboplatīna devu.

² Ne vairāk kā 7 dienas pēc ieplānotā nākamā cikla 1. dienas devas.

2. vai 3. pakāpes ādas toksicitātes, 3. pakāpes caurejas vai 3. pakāpes mukozīta gadījumā ārstēšanu pārtrauc, līdz sasniegta ≤ 1 . pakāpe, tad ārstēšanu atsāk saskaņā ar vadlīnijām 5. tabulā. ≥ 3 . pakāpes perifēriskās neiropātijas gadījumā ārstēšanu pārtrauc līdz stāvoklis uzlabojas līdz ≤ 1 . pakāpei. Ārstēšanu var atsākt ar nākamā zemākā līmeņa devu sekojošajos ciklos saskaņā ar vadlīnijām 5. tabulā. Jebkuras citas 3. vai 4. pakāpes nehematoloģiskas toksicitātes gadījumā ārstēšanu pārtrauc, līdz toksicitāte uzlabojas līdz ≤ 2 . pakāpei, tad ārstēšanu atsāk saskaņā ar vadlīnijām 5. tabulā.

5. tabula. Devu samazināšana nehematoloģisku toksicitāšu gadījumā pacientiem ar nesīkšūnu plaušu vēzi

Nehematoloģiska toksicitāte	Sastopamība	Abraxane deva (mg/m ²) ¹	Karboplatīna deva (AUC mg•min/ml) ¹
2. vai 3. pakāpes ādas toksicitāte 3. pakāpes caureja 3. pakāpes mukozīts ≥3. pakāpes perifēriska neiropātija Jebkura cita 3. vai 4. pakāpes nehematoloģiska toksicitāte	Pirmoreiz	75	4,5
	Otrreiz	50	3,0
	Trešoreiz	Pārtraukt ārstēšanu	
4. pakāpes ādas toksicitāte, caureja vai mukozīts	Pirmoreiz	Pārtraukt ārstēšanu	

¹ 21 dienas cikla 1. dienā vienlaikus samaziniet Abraxane un karboplatīna devu. 21 dienas cikla 8. vai 15. dienā samaziniet Abraxane devu; nākamajā ciklā samaziniet karboplatīna devu.

Īpašas pacientu grupas

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīns no >1 līdz ≤1,5 x NAR (normas augšējā robeža) un aspartātaminotransferāze [ASAT] ≤10 x NAR) neatkarīgi no indikācijas devu pielāgošana nav nepieciešama. Ārstēt ar tādām pašām devām kā pacientus ar normālu aknu darbību.

Pacientiem ar metastātisku krūts vēzi un nesīkšūnu plaušu vēža pacientiem ar vidēji smagiem līdz smagiem aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīns no >1,5 līdz ≤5 x NAR un ASAT ≤10 x NAR) ieteicama devas samazināšana par 20%. Samazināto devu var palielināt līdz tādai devai, kāda paredzēta pacientiem ar normālu aknu darbību, ja pacients ārstēšanu panes vismaz divus ciklus (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar metastātisku aizkuņģa dziedzera adenokarcinomu, kuriem ir vidēji smagi līdz smagi aknu darbības traucējumi, dati devu ieteikšanai nav pietiekami (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem kopējais bilirubīns >5 x NAR vai ASAT >10 x NAR, neatkarīgi no indikācijas dati devu ieteikšanai nav pietiekami (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (aprēķinātais kreatinīna klīrenss no ≥30 līdz <90 ml/min) Abraxane sākuma deva nav jāpielāgo. Dati, lai varētu ieteikt Abraxane devu pielāgošanu pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību terminālā stadijā (aprēķinātais kreatinīna klīrenss <30 ml/min) nav pietiekami (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Pacientiem no 65 gadu vecuma nav citu ieteikumu devu papildu samazināšanai, kā vien tie paši, kas visiem pacientiem.

Randomizētajā pētījumā no 229 pacientiem, kas saņēma Abraxane monoterapijā krūts vēža ārstēšanai, 13% bija vismaz 65 gadus veci un <2% bija 75 gadus veci un vecāki. Pacientiem, kuru vecums bija vismaz 65 gadi un kuri saņēma Abraxane, toksiskā iedarbība nebija ievērojami biežāka. Tomēr turpmākā datu analīze par 981 pacientu, kas saņēma Abraxane monoterapijā metastātiska krūts vēža ārstēšanai, no kuriem 15% bija ≥65 gadus veci un 2% bija ≥75 gadus veci, liecināja, ka ≥65 gadus veciem pacientiem epistakses, caurejas, dehidratācijas, noguruma un perifēras tūskas sastopamība bija lielāka.

Randomizētajā pētījumā no 421 pacienta ar aizkuņģa dziedzera adenokarcinomu, kas saņēma Abraxane kombinācijā ar gemcitabīnu, 41% bija vismaz 65 gadus veci un 10% bija 75 gadus veci un vecāki. Vismaz 75 gadus veciem pacientiem, kas saņēma Abraxane un gemcitabīnu, nopietnu blakusparādību un blakusparādību, kuru dēļ bija jāpārtrauc ārstēšana, sastopamība bija lielāka (skatīt

4.4. apakšpunktu). Pirms ārstēšanas apsvēršanas 75 gadus veci un vecāki pacienti ar aizkuņģa dziedzera adenokarcinomu ir rūpīgi jānovērtē (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Randomizētā pētījumā no 514 pacientiem ar nesīkšūnu plaušu vēzi, kuri saņēma Abraxane kombinācijā ar karboplatīnu, 31% bija 65 gadus veci vai vecāki un 3,5% bija 75 gadus veci vai vecāki. Pacientiem, kas bija 65 gadus veci vai vecāki, mielosupresijas gadījumi, perifēriskās neiropātijas gadījumi un artralģija bija biežāk nekā pacientiem, kas bija jaunāki par 65 gadiem. Pieredze par Abraxane/karboplatīna lietošanu pacientiem no 75 gadu vecuma ir ierobežota.

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā modelēšana, izmantojot datus par 125 pacientiem ar progresējošiem norobežotiem audzējiem, liecina, ka ≥ 65 gadus veciem pacientiem pirmajā terapijas ciklā var vieglāk veidoties neitropēnija.

Pediatriskā populācija

Abraxane drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā no 0 līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt. Abraxane nav piemērots lietošanai pediatriskā populācijā metastātiska krūts vēža vai aizkuņģa dziedzera adenokarcinomas, vai nesīkšūnu plaušu vēža indikācijas gadījumā.

Lietošanas veids

Sagatavoto Abraxane dispersiju ievada intravenozi, izmantojot infūzijas komplektu ar iestrādātu 15 μ m filtru. Pēc ievadīšanas intravenozo sistēmu ieteicams izskalot ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām, lai nodrošinātu visas devas ievadīšanu.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Bērna barošanas ar krūti periods (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Pacienti, kuriem sākotnējais neitrofilo leukocītu skaits ir $<1\ 500$ šūnas/mm³.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Abraxane ir ar albumīnu saistīta paklitaksela nanodaļiņu zāļu forma, kurai var būt ievērojami atšķirīgas farmakoloģiskās īpašības, salīdzinot ar citām paklitakselu saturošām zāļu formām (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu). To nedrīkst aizstāt ar kādu citu paklitaksela zāļu formu.

Paaugstināta jutība

Ir ziņots par retām smagas pakāpes paaugstinātas jutības reakcijām, tostarp ļoti reti anafilaktisko reakciju gadījumiem ar letālu iznākumu. Ja rodas paaugstinātas jutības reakcija, zāļu ievadīšana nekavējoties jāpārtrauc, jāuzsāk simptomātiska ārstēšana, un atkārtota paklitaksela lietošana šim pacientam ir aizliegta.

Hematoloģija

Lietojošajiem Abraxane, bieži rodas kaula smadzeņu supresija (galvenokārt neitropēnija). Neitropēnija ir no devas atkarīga un devu ierobežojoša toksicitāte. Abraxane terapijas laikā bieži jākontrolē asinsaina. Pacientiem nedrīkst uzsākt nākamās Abraxane ārstēšanas kursus, līdz neitrofilo leukocītu skaits nav sasniedzis $>1\ 500$ šūnas/mm³ un trombocītu skaits nav sasniedzis $>100\ 000$ šūnas/mm³ (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Neiropātija

Lietojot Abraxane, bieži rodas sensora neiropātija, kaut gan smagi simptomi rodas retāk. 1. vai 2. pakāpes sensora neiropātijas gadījumā parasti nav vajadzīga devas samazināšana. Ja Abraxane lieto monoterapijā un attīstās 3. pakāpes sensora neiropātija, ārstēšana jāpārtrauc, līdz tiek sasniegta 1. vai 2. pakāpe, un turpmāk ieteicams samazināt Abraxane devu visos nākamajosursos (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ja Abraxane lieto kombinācijā ar gemcitabīnu un attīstās vismaz 3. pakāpes perifēriskā neiropātija, neievadīt Abraxane; turpināt ārstēšanu ar gemcitabīnu tādā pašā devā. Abraxane ievadīšanu mazākā devā atsākt, kad perifēriskā neiropātija uzlabojusies līdz 0. vai 1. pakāpei (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ja kombinētas Abraxane un karboplatīna lietošanas gadījumā rodas 3. vai augstākas pakāpes perifēriskā neiropātija, ārstēšana jāpārtrauc līdz stāvoklis uzlabojas līdz 0. vai 1. pakāpei, kam seko devas samazināšana visos sekojošajos Abraxane un karboplatīnaursos (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Sepse

Pacientiem ar neitropēniju vai bez tās, kas saņēma Abraxane kombinācijā ar gemcitabīnu, ziņotais sepsses rādītājs bija 5%. Aizkuņģa dziedzerā vēža pamatslimības izraisītas komplikācijas, īpaši žultsvadu nosprostošanās vai ievietots žults stents, atzītas par nozīmīgiem veicinošiem faktoriem. Ja pacientam paaugstinās temperatūra (neatkarīgi no neitrofīlo leukocītu skaita), sākt ārstēšanu ar plaša spektra antibiotikām. Ja ir febrīlā neitropēnija, jāpārtrauc Abraxane un gemcitabīna lietošana, līdz pāriet drudzis un $ANS \geq 1\ 500$ šūnas/mm³, tad jāatsāk ārstēšana ar pazeminātu devu līmeni (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pneimonīts

Pneimonīts radās 1% pacientu, ja Abraxane lietoja monoterapijā, un 4% pacientu, ja Abraxane lietoja kombinācijā ar gemcitabīnu. Rūpīgi novērojiet visus pacientus, vai nerodas pneimonīta pazīmes un simptomi. Pēc infekciozā izraisītāja izslēgšanas un pneimonīta diagnozes noteikšanas pilnībā jāpārtrauc ārstēšana ar Abraxane un gemcitabīnu un nekavējoties jāuzsāk piemērota ārstēšana un atbilstoši pasākumi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Tā kā paklitaksela toksicitāte aknu darbības traucējumu gadījumā pieaug, pacientiem ar aknu darbības traucējumiem Abraxane jāordinē piesardzīgi. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ir iespējams paaugstināts toksicitātes risks, īpaši mielosupresijas risks; šādi pacienti ir rūpīgi jānovēro, lai novērstu izteiktas mielosupresijas veidošanos.

Abraxane nav ieteicams pacientiem, kuriem kopējais bilirubīns $>5 \times \text{NAR}$ vai ASAT $>10 \times \text{NAR}$. Turklāt Abraxane nav ieteicams pacientiem ar metastātisku aizkuņģa dziedzera adenokarcinomu, kuriem ir vidēji smagi un smagi aknu darbības traucējumi (kopējais bilirubīns $>1,5 \times \text{NAR}$ un ASAT $\leq 10 \times \text{NAR}$) (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Kardiotoksicitāte

Ir saņemti atsevišķi ziņojumi par sastrēguma sirds mazspēju un kreisā kambara disfunkciju pacientiem, kas saņem Abraxane. Lielākā daļa šo pacientu iepriekš ir bijuši pakļauti kardiotoksisku zāļu, piemēram, antaciklīnu, iedarbībai vai arī ir slimojuši ar sirds slimībām. Tāpēc ārstiem rūpīgi jānovēro pacienti, kuri saņem Abraxane, sekojot, vai neattīstīsies sirds funkcijas traucējumi.

Metastāzes CNS

Abraxane efektivitāte un drošums pacientiem ar metastāzēm centrālajā nervu sistēmā (CNS) nav noteikts. Parasti sistēmiska ķīmijterapija nenodrošina labu CNS metastāžu kontroli.

Kuņģa-zarnu trakta simptomi

Ja pacientiem pēc Abraxane lietošanas novēro sliktu dūšu, vemšanu un caureju, ārstēšanai var lietot parasti izmantotās zāles pret vemšanu un caureju.

Acu bojājumi

Ir ziņots par cistoīdu makulas tūsku (CMT) pacientiem, kuri ārstēti ar Abraxane. Pacientiem ar redzes traucējumiem nekavējoties jāveic pilna oftalmoloģiskā izmeklēšana. Ja tiek diagnosticēta CMT, ārstēšana ar Abraxane jāpārtrauc un jāsāk atbilstoša ārstēšana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

75 gadus veci un vecāki pacienti

75 gadus veciem un vecākiem pacientiem nav konstatēts Abraxane un gemcitabīna kombinētās terapijas ieguvums salīdzinājumā ar gemcitabīna monoterapiju. Gados ļoti veciem pacientiem (≥ 75 gadus veciem), kas saņēma Abraxane un gemcitabīnu, nopietnu blakusparādību un blakusparādību, kuru dēļ bija jāpārtrauc ārstēšana, ieskaitot hematoloģiskas toksicitātes, perifēro neiropātiju, samazinātu ēstgribu un dehidratāciju, sastopamība bija lielāka. 75 gadus veciem un vecākiem pacientiem ar aizkuņģa dziedzera adenokarcinomu rūpīgi jānovērtē viņu Abraxane kombinācijas ar gemcitabīnu panesības spējas, īpaši ņemot vērā funkcionālo stāvokli, blakusslimības un paaugstinātu infekciju risku (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Citi

Lai gan ir pieejami ierobežoti dati, pacientiem ar aizkuņģa dziedzera adenokarcinomu, kuriem CA 19-9 līmenis pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Abraxane un gemcitabīnu bija normāls, skaidrs ieguvums attiecībā uz kopējās dzīvildzes pagarināšanos nav pierādīts (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Erlotinibu nedrīkst lietot vienlaikus ar Abraxane plus gemcitabīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Palīgvielas

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 100 mg, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Paklitaksela metabolismu daļēji katalizē citohroma P450 izoenzīmi CYP2C8 un CYP3A4 (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tāpēc, tā kā nav farmakokinētiska zāļu–zāļu mijiedarbības pētījuma, jāievēro piesardzība, lietojot paklitakselu vienlaikus ar zālēm, kas ir vai nu CYP2C8, vai CYP3A4 inhibitori (piemēram, ketokonazols un citi imidazola grupas pretsēnīšu līdzekļi, eritromicīns, fluoksetīns, gemfibrozils, klopidoģrels, cimetidīns, ritonavīrs, sahinavīrs, indinavīrs un nelfinavīrs), jo paklitaksela iedarbības dēļ var paaugstināties paklitaksela toksicitāte. Nav ieteicama paklitaksela lietošana vienlaikus ar zālēm, kas ir vai nu CYP2C8, vai CYP3A4 induktori (piemēram, rifampicīns, karbamazepīns, fenitoīns, efavirenzis, nevirapīns), jo zemākas paklitaksela iedarbības dēļ var pasliktināties efektivitāte.

Paklitakselam un gemcitabīnam nav kopīgu metabolisko ceļu. Paklitaksela klīrensu galvenokārt nosaka CYP2C8 un CYP3A4 mediēts metabolisms, kam seko izdalīšanās ar žulti, bet gemcitabīnu inaktivē citidīna deamināze, kam seko izdalīšanās ar urīnu. Abraxane un gemcitabīna farmakokinētiskā mijiedarbība cilvēkiem nav vērtēta.

Pacientiem ar nesīkšņu plaušu vēzi tika veikts farmakokinētikas pētījums ar Abraxane un karboplatīnu. Klīniski nozīmīgas farmakokinētiskas Abraxane un karboplatīna mijiedarbības nebija.

Abraxane ir paredzēts monoterapijā krūts vēža ārstēšanai, kombinācijā ar gemcitabīnu – aizkuņģa dziedzera adenokarcinomas ārstēšanai vai kombinācijā ar karboplatīnu – nesīkšņu plaušu vēža ārstēšanai (skatīt 4.1. apakšpunktu). Abraxane nedrīkst lietot kopā ar citiem pretvēža preparātiem.

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ārstēšanas laikā un vismaz 6 mēnešus pēc pēdējās Abraxane devas lietošanas jālieto efektīva kontracepcijas metode. Vīriešu dzimuma pacientiem, kuriem ir partneres ar reproduktīvo potenciālu, ir ieteicams lietot efektīvu kontracepcijas metodi un izvairīties kļūt par bērna tēvu ārstēšanas ar Abraxane laikā un vismaz trīs mēnešus pēc pēdējās Abraxane devas lietošanas.

Grūtniecība

Ir pieejami ļoti ierobežoti dati par paklitaksela lietošanu cilvēkiem grūtniecības laikā. Paklitaksels, ja to lieto grūtniecības laikā, iespējams, izraisa nopietnus iedzimtus defektus. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Abraxane ir jāveic grūtniecības tests. Abraxane nedrīkst lietot grūtniecības laikā un sievietes ar reproduktīvo potenciālu, kuras neizmanto efektīvu kontracepciju, ja vien mātes klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar paklitakselu.

Barošana ar krūti

Paklitaksels un/vai tā metabolīti izdalījās laktējošu žurku mātišu pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nav zināms, vai paklitaksels izdalās cilvēka pienā. Tā kā pastāv nopietnu blakusparādību risks ar krūti barotiem zīdaiņiem, Abraxane ir kontrindicēts krūts barošanas laikā. Paklitaksela terapijas laikā bērna barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

Fertilitāte

Abraxane izraisīja neauglību žurku tēviņiem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pamatojoties uz atradēm dzīvniekiem, var būt nevēlama ietekme uz vīriešu un sieviešu fertilitāti. Vīriešu dzimuma pacientiem pirms ārstēšanas jākonsultējas par spermas konservāciju, jo pēc Abraxane terapijas iespējama neatgriezeniska neauglība.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Abraxane maz ietekmē vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Abraxane var izraisīt tādas nevēlamas blakusparādības kā nogurums (ļoti bieži) un reibonis (bieži), kas var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti ir jābrīdina, ka viņi nedrīkst vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, ja izjūt nogurumu vai reiboni.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežākās klīniski nozīmīgās ar Abraxane lietošanu saistītās blakusparādības bija neitropēnija, perifēriskā neiropātija, artralģija/mialģija un kuņģa-zarnu trakta traucējumi.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulā

6. tabulā norādītas nevēlamās blakusparādības, kas saistītas ar Abraxane monoterapiju jebkādā devā un jebkuras indikācijas gadījumā (N = 789), Abraxane kombinācijā ar gemcitabīnu aizkuņģa dziedzera adenokarcinomas gadījumā no III fāzes klīniskā pētījuma (N = 421), Abraxane kombinācijā ar

karboplatīnu nesīkšūnu plaušu vēža gadījumā no III fāzes klīniskā pētījuma (N = 514) un no pēcreģistrācijas lietošanas.

Biezums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

6. tabula. Blakusparādības, par kurām ziņots, lietojot Abraxane

	Monoterapija (N = 789)	Kombinācijas terapija ar gemcitabīnu (N = 421)	Kombinācijas terapija ar karboplatīnu (N = 514)
Infekcijas un infestācijas			
<i>Bieži:</i>	Infekcija, urīnceļu infekcija, folikulīts, augšējo elpceļu infekcija, kandidoze, sinusīts	Sepse, pneimonija, mutes kandidoze	Pneimonija, bronhīts, augšējo elpceļu infekcija, urīnceļu infekcija
<i>Retāk:</i>	Sepse ¹ , neitropēniska sepsē ¹ , pneimonija, mutes kandidoze, nazofaringīts, celulīts, <i>herpes simplex</i> , vīrusu infekcija, <i>herpes zoster</i> , sēnīšu infekcija, ar katetru saistīta infekcija, infekcija injekcijas vietā		Sepse, mutes kandidoze
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)			
<i>Retāk:</i>	Audzēja nekroze, metastātiskas sāpes		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			
<i>Ļoti bieži:</i>	Kaulu smadzeņu nomākums, neitropēnija, trombocitopēnija, anēmija, leikopēnija, limfopēnija	Neitropēnija, trombocitopēnija, anēmija	Neitropēnija ³ , trombocitopēnija ³ , anēmija ³ , leikopēnija ³
<i>Bieži:</i>	Febrīlā neitropēnija	Pancitopēnija	Febrīlā neitropēnija, limfopēnija
<i>Retāk:</i>		Trombotiskā trombocitopēniskā purpura	Pancitopēnija
<i>Reti:</i>	Pancitopēnija		
Imūnās sistēmas traucējumi			
<i>Retāk:</i>	Paaugstināta jutība		Paaugstināta jutība pret zālēm, paaugstināta jutība
<i>Reti:</i>	Smagas pakāpes paaugstināta jutība ¹		
Vielmaiņas un uztures traucējumi			
<i>Ļoti bieži:</i>	Anoreksija	Dehidratācija, samazināta ēstgriba, hipokaliēmija	Samazināta ēstgriba
<i>Bieži:</i>	Dehidratācija, samazināta ēstgriba, hipokaliēmija		Dehidratācija
<i>Retāk:</i>	Hipofosfatēmija, šķidruma aizture, hipoalbuminēmija, polidipsija, hiperglikēmija, hipokalcēmija, hipoglikēmija, hiponatriēmija		
<i>Nav zināmi:</i>	Audzēja sabrukšanas sindroms ¹		

	Monoterapija (N = 789)	Kombinācijas terapija ar gemcitabīnu (N = 421)	Kombinācijas terapija ar karboplatīnu (N = 514)
Psihiskie traucējumi			
<i>Ļoti bieži:</i>		Depresija, bezmiegs	
<i>Bieži:</i>	Depresija, bezmiegs, satraukums	Satraukums	Bezmiegs
<i>Retāk:</i>	Nemiers		
Nervu sistēmas traucējumi			
<i>Ļoti bieži:</i>	Perifēriskā neiropātija, neiropātija, hipestēzija, parestēzija	Perifēriskā neiropātija, reibonis, galvassāpes, disgeizija	Perifēriskā neiropātija
<i>Bieži:</i>	Perifēriskā sensoriska neiropātija, reibonis, perifēriskā motoriskā neiropātija, ataksija, galvassāpes, sensori traucējumi, miegainība, disgeizija		Reibonis, galvassāpes, disgeizija
<i>Retāk:</i>	Polineuropātija, arefleksija, sinkope, ar ķermeņa stāvokli saistīts reibonis, diskinēzija, hiporefleksija, neiralģija, neiropātiskas sāpes, trīce, jutības zudums	VII nerva paralīze	
<i>Nav zināmi:</i>	Multiplas kraniālo nervu paralīzes ¹		
Acu bojājumi			
<i>Bieži:</i>	Neskaidra redze, pastiprināta asarošana, sausās acs sindroms, <i>keratoconjunctivitis sicca</i> , madaroze	Pastiprināta asarošana	Neskaidra redze
<i>Retāk:</i>	Samazināts redzes asums, redzes traucējumi, acs kairinājums, sāpes acī, konjunktivīts, vizuāli traucējumi, niezoša sajūta acī, keratīts	Cistoīda makulas tūska	
<i>Reti:</i>	Cistoīda makulas tūska ¹		
Ausu un labirinta bojājumi			
<i>Bieži:</i>	Vertigo		
<i>Reti:</i>	Tinnīts (troksnis ausīs), sāpes ausī		
Sirds funkcijas traucējumi			
<i>Bieži:</i>	Aritmija, tahikardija, supraventrikulāra tahikardija	Sastrēguma sirds mazspēja, tahikardija	
<i>Reti:</i>	Sirds blokāde, sastrēguma sirds mazspēja, kreisā kambara disfunkcija, atrioventrikulāra blokāde ¹ , bradikardija		
Asinsvadu sistēmas traucējumi			
<i>Bieži:</i>	Hipertensija, limfātiskā tūska, sejas piesarkums, karstuma viļņi	Hipotensija, hipertensija	Hipotensija, hipertensija
<i>Retāk:</i>	Hipotensija, ortostatiska hipotensija, ķermeņa, perifēro daļu salšana	Piesarkums	Piesarkums
<i>Reti:</i>	Tromboze		

	Monoterapija (N = 789)	Kombinācijas terapija ar gemcitabīnu (N = 421)	Kombinācijas terapija ar karboplatīnu (N = 514)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības			
<i>Ļoti bieži:</i>		Aizdusa, epistakse (deguna asiņošana), klepus	Aizdusa
<i>Bieži:</i>	Intersticiāls pneimonīts ² , aizdusa, epistakse (deguna asiņošana), sāpes rīklē un balsenē, klepus, rinīts, rinoreja	Pneimonīts, aizlikts deguns	Hemoptīze, deguna asiņošana, klepus
<i>Retāk:</i>	plaušu embolija, plaušu trombembolija, izsvīdums pleirā, aizdusa pēc slodzes, aizlikti deguna blakusdobumi, novājināta elpošana, produktīvs klepus, alerģisks rinīts, aizsmakums, aizlikts deguns, deguna gļotādas sausums, sēkšana	Sausa rīkle, deguna gļotādas sausums	Pneimonīts
<i>Nav zināmi:</i>	Balss saišu parēze ¹		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi			
<i>Ļoti bieži:</i>	Caureja, vemšana, slikta dūša, aizcietējums, stomatīts	Caureja, vemšana, slikta dūša, aizcietējums, sāpes vēderā, sāpes vēdera augšdaļā	Caureja, vemšana, slikta dūša, aizcietējums
<i>Bieži:</i>	Gastroezofageālā atvīļņa slimība, dispepsija, sāpes vēderā, vēdera uzpūšanās, sāpes vēdera augšdaļā, mutes dobuma hipestēzija	Zarnu nosprostošanās, kolīts, stomatīts, sausa mute	stomatīts, dispepsija, disfāģija, sāpes vēderā
<i>Retāk:</i>	Asiņošana no taisnās zarnas, disfāģija, meteorisms, sāpīga mēle, sausā mute, sāpīgas smaganas, šķidra vēdera izeja, ezofagīts, sāpes vēdera lejasdaļā, izčūlojumi mutē, sāpīga mutes gļotāda		
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			
<i>Bieži:</i>		Holangīts	Hiperbilirubinēmija
<i>Retāk:</i>	Hepatomegālija		

	Monoterapija (N = 789)	Kombinācijas terapija ar gemcitabīnu (N = 421)	Kombinācijas terapija ar karboplatīnu (N = 514)
Ādas un zemādas audu bojājumi			
<i>Ļoti bieži:</i>	Alopēcija, izsitumi	Alopēcija, izsitumi	Alopēcija, izsitumi
<i>Bieži:</i>	Nieze, sausa āda, nagu bojājumi, eritēma, nagu pigmentācija/krāsas izmaiņas, ādas hiperpigmentācija, oniholīze, nagu izmaiņas	Nieze, sausa āda, nagu bojājumi	Nieze, nagu bojājumi
<i>Retāk:</i>	Fotosensitivitāte, nātrene, ādas sāpīgums, ģeneralizēta nieze, niezoši izsitumi, ādas bojājumi, pigmentācijas traucējumi, hiperhidroze, onihomadēze, eritematozi izsitumi, ģeneralizēti izsitumi, dermatīts, nakts svīšana, makulopapulozi izsitumi, vitiligo, hipotrihoze, naga gultnes sāpīgums, nagu diskomforts, makulāri izsitumi, papulozi izsitumi, ādas bojājumi, sejas tūska		Ādas eksfoliācija, alerģisks dermatīts, nātrene
<i>Ļoti reti:</i>	Stīvensa–Džonsona sindroms ¹ , toksiska epidermas nekrolīze ¹		
<i>Nav zināmi:</i>	Palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindroms ^{1, 4} , sklerodermija ¹		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi			
<i>Ļoti bieži:</i>	Artralģija, mialģija	Artralģija, mialģija, sāpes ekstremitātēs	Artralģija, mialģija
<i>Bieži:</i>	Muguras sāpes, sāpes ekstremitātēs, kaulu sāpes, muskuļu krampji, locekļu sāpes	Muskuļu vājums, kaulu sāpes	Muguras sāpes, sāpes ekstremitātēs, skeleta-muskuļu sāpes
<i>Retāk:</i>	Sāpes krūškurvja sienā, muskuļu vājums, sāpes kaklā, sāpes cirkšņos, muskuļu spazmas, skeleta-muskuļu sāpes, sāpes sānos, diskomforta sajūta locekļos, muskuļu vājums		
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			
<i>Bieži:</i>		Akūta nieru mazspēja	
<i>Retāk:</i>	Hematūrija, dizūrija, polakiūrija, niktūrija, poliūrija, urīna nesaturēšana	Hemolītiski urēmiskais sindroms	
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības			
<i>Retāk:</i>	Sāpes krūtīs		

	Monoterapija (N = 789)	Kombinācijas terapija ar gemcitabīnu (N = 421)	Kombinācijas terapija ar karboplatīnu (N = 514)
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā			
<i>Ļoti bieži:</i>	Nogurums, astēnija, pireksija	Nogurums, astēnija, pireksija, perifēra tūska, drebuļi	Nogurums, astēnija, perifēra tūska
<i>Bieži:</i>	Nespēks, letarģija, vājums, perifēra tūska, gļotādas iekaisums, sāpes, drebuļi, tūska, samazinātas funkcionālās spējas, sāpes krūtīs, gripai līdzīgi simptomi, hiperpireksija	Reakcija infūzijas vietā	Pireksija, sāpes krūtīs
<i>Retāk:</i>	Diskomforts krūtīs, gaitas traucējumi, pietūkums, reakcija injekcijas vietā		Gļotādu iekaisums, ekstravazācija infūzijas vietā, iekaisums infūzijas vietā, izsitumi infūzijas vietā
<i>Reti:</i>	Ekstravazācija		
Izmeklējumi			
<i>Ļoti bieži:</i>		Svara samazināšanās, paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis	
<i>Bieži:</i>	Svara samazināšanās, paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartāminotransferāzes līmenis, samazināts hematokrīts, samazināts eritrocītu skaits, ķermeņa temperatūras paaugstināšanās, paaugstināts gammaglutamiltransferāzes līmenis, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs	Paaugstināts aspartāminotransferāzes līmenis, paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs	Samazināts svars, paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartāminotransferāzes līmenis, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs
<i>Retāk:</i>	Paaugstināts asinsspiediens, svara pieaugums, paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, paaugstināts glikozes līmenis asinīs, pazemināts kālija līmenis asinīs, paaugstināts bilirubīna līmenis		
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas			
<i>Retāk:</i>	Kontūzija		
<i>Reti:</i>	Radiācijas izraisīts fenomens, starojuma izraisīts pneimonīts		

¹ Saskaņā ar ziņojumiem Abraxane pēcreģistrācijas uzraudzības laikā.

² Pneimonīta sastopamības biežums aprēķināts, pamatojoties uz apkopotajiem datiem par 1 310 pacientiem, kas klīniskos pētījumos saņēma Abraxane monoterapijā krūts vēža un citu indikāciju gadījumā.

³ Pamatojoties uz laboratoriskiem novērtējumiem: maksimālā mielosupresijas pakāpe (ārstētajā populācijā).

⁴ Dažiem pacientiem, kuri iepriekš lietojuši kapecitabīnu).

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Šajā apakšpunktā norādītas visbiežāk sastopamās un klīniski nozīmīgākās blakusparādības, kas saistītas ar Abraxane.

Nevēlamās blakusparādības tika izvērtētas 229 pacientiem ar metastātisku krūts vēzi, kurus ārstēja ar Abraxane 260 mg/m² reizi trīs nedēļās III fāzes pivotālajā klīniskajā pētījumā (Abraxane monoterapijā).

Blakusparādības novērtēja 421 pacientam ar metastātisku aizkuņģa dziedzera vēzi, ko ārstēja ar Abraxane kombinācijā ar gemcitabīnu (Abraxane 125 mg/m² kombinācijā ar gemcitabīnu 1 000 mg/m², ko lietoja katra 28 dienu cikla 1., 8. un 15. dienā) un 402 pacientiem, ko ārstēja ar gemcitabīnu monoterapijā; ārstētie pacienti saņēma pirmās izvēles sistēmisku terapiju metastātiskas aizkuņģa dziedzera adenokarcinomas ārstēšanai (Abraxane/gemcitabīns).

Ziņots arī par nevēlamām blakusparādībām, kas tika novērtētas 514 pacientiem ar nesīkšūnu plaušu vēzi, ko ārstēja ar Abraxane kombinācijā ar karboplatīnu (100 mg/m² Abraxane ievadīts katra 21 dienu cikla 1., 8. un 15. dienā kopā ar karboplatīnu, kas ievadīts katra cikla 1. dienā) III fāzes randomizētā, kontrolētā klīniskajā pētījumā (Abraxane/karboplatīns). Pacientu ziņotā toksicitāte tika novērtēta, izmantojot Vēža terapijas funkcionālā novērtējuma – taksāna (*Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) – Taxane*) anketas 4 apakšskalās. Izmantojot atkārtoto mērījumu analīzi, 3 apakšskalās (perifēriskā neiropātija, sāpes rokās/pēdās un dzirde) no 4 apakšskalām liecināja par labu Abraxane un karboplatīnam ($p \leq 0,002$). Citā apakšskalā (tūska) atšķirības ārstēšanas grupu rādītājos nebija.

Infekcijas un infestācijas

Abraxane/gemcitabīns

Pētījumā aizkuņģa dziedzera adenokarcinomu pacientiem ar neitropēniju vai bez tās, kuri saņēma Abraxane kombinācijā ar gemcitabīnu, ziņotais sepses rādītājs bija 5%. No 22 sepses gadījumiem, par kuriem ziņots pacientiem, kuri ārstēti ar Abraxane kombinācijā ar gemcitabīnu, 5 gadījumi bija ar letālu iznākumu. Aizkuņģa dziedzera vēža pamatslimības izraisītas komplikācijas, īpaši žultsvadu nosprostošanās vai ievietots žultsvadu stents, atzītas par nozīmīgiem veicinošiem faktoriem. Ja pacientam paaugstinās temperatūra (neatkarīgi no neitrofilo leukocītu skaita), jāsāk ārstēšana ar plaša spektra antibiotikām. Ja ir febrilā neitropēnija, jāpārtrauc Abraxane un gemcitabīna lietošana, līdz pāriet drudzis un $ANS \geq 1\,500$ šūnas/mm³, tad jāatsāk ārstēšana ar pazeminātu devu līmeni (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Abraxane monoterapijā – metastātisks krūts vēzis

Pacientiem ar metastātisku krūts vēzi neitropēnija bija svarīgākā novērotā hematoloģiskā toksicitāte (ziņota 79% pacientu), kas bija atgriezeniska īsā laikā un atkarīga no devas; leukopēnija tika ziņota 71% pacientu. 4. pakāpes neitropēniju (<500 šūnas/mm³) novēroja 9% pacientu, kurus ārstēja ar Abraxane. Febrilā neitropēnija radās četriem pacientiem, kuri lietoja Abraxane. Anēmiju ($Hb < 10$ g/dl) novēroja 46% pacientu, kas lietoja Abraxane, un trijos gadījumos tā bija smaga ($Hb < 8$ g/dl). Limfopēniju novēroja 45% pacientu.

Abraxane/gemcitabīns

7. tabulā norādīts laboratorijā konstatētu patoloģisku hematoloģisko rādītāju sastopamības biežums un smaguma pakāpe pacientiem, kas ārstēti ar Abraxane kombinācijā ar gemcitabīnu vai ar gemcitabīnu.

7. tabula. Laboratorijā konstatētie patoloģiskie hematoloģiskie rādītāji aizkuņģa dziedzera adenokarcinomas pētījumā

	Abraxane (125 mg/m ²)/gemcitabīns		Gemcitabīns	
	1.–4. pakāpe (%)	3.–4. pakāpe (%)	1.–4. pakāpe (%)	3.–4. pakāpe (%)
Anēmija ^{a,b}	97	13	96	12
Neitropēnija ^{a,b}	73	38	58	27
Trombocitopēnija ^{b,c}	74	13	70	9

^a 405 pacienti, kas novērtēti ar Abraxane/gemcitabīnu ārstētā grupā.

^b 388 pacienti, kas novērtēti ar gemcitabīnu ārstētā grupā.

^c 404 pacienti, kas novērtēti ar Abraxane/gemcitabīnu ārstētā grupā.

Abraxane/karboplatīns

Par anēmiju un trombocitopēniju biežāk ziņoja Abraxane un karboplatīna grupā nekā Taxol un karboplatīna grupā (attiecīgi 54%, salīdzinot ar 28% un 45%, salīdzinot ar 27%).

Nervu sistēmas traucējumi

Abraxane monoterapijā – metastātisks krūts vēzis

Kopumā pacientiem, kuri saņēma Abraxane, neirotoksicitātes biežums un smagums bija atkarīgs no devas. Perifēro neiropātiju (galvenokārt 1. vai 2. pakāpes sensorisko neiropātiju) novēroja 68% pacientu, kuri saņēma Abraxane, savukārt 10% novēroja 3. pakāpes neiropātiju, bet 4. pakāpes gadījumu nebija.

Abraxane/gemcitabīns

Pacientiem, ko ārstēja ar Abraxane kombinācijā ar gemcitabīnu, mediānais laiks līdz 3. pakāpes perifēriskās neiropātijas pirmajai epizodei bija 140 dienas. Mediānais laiks līdz uzlabojumam par vismaz 1 pakāpi bija 21 diena, un mediānais laiks līdz uzlabojumam no 3. pakāpes perifēriskās neiropātijas uz 0. vai 1. pakāpi bija 29 dienas. No pacientiem, kuriem ārstēšanu pārtrauca perifēriskās neiropātijas dēļ, 44% (31/70 pacientiem) varēja atsākt Abraxane lietošanu samazinātā devā. Nevienam pacientam, ko ārstēja ar Abraxane kombinācijā ar gemcitabīnu, nebija 4. pakāpes perifēriskās neiropātijas.

Abraxane/karboplatīns

Pacientiem ar nesīkšņu plaušu vēzi, kurus ārstēja ar Abraxane un karboplatīnu, mediānais laiks līdz pirmajai 3. pakāpes perifēriskās neiropātijas izpausmei, kas saistīta ar ārstēšanu, bija 121 diena, un mediānais laiks no 3. pakāpes perifēriskās neiropātijas, kas saistīta ar ārstēšanu, līdz uzlabojumam 1. pakāpes līmenī bija 38 dienas. Nevienam pacientam, ko ārstēja ar Abraxane un karboplatīnu, nebija 4. pakāpes perifēriskās neiropātijas.

Acu bojājumi

Pēcregistrācijas uzraudzības periodā ārstēšanas laikā ar Abraxane ir bijuši reti ziņojumi par redzes asuma pasliktināšanos, ko izraisījusi cistoīda makulas tūska (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Abraxane/gemcitabīns

Lietojot Abraxane kombinācijā ar gemcitabīnu, ziņotais pneimonīta rādītājs bija 4%. No 17 ziņotajiem pneimonīta gadījumiem pacientiem, ko ārstēja ar Abraxane kombinācijā ar gemcitabīnu, 2 gadījumos iznākums bija letāls. Rūpīgi novērojiet pacientus, vai nerodas pneimonīta pazīmes un simptomi. Pēc infekciozā izraisītāja izslēgšanas un pneimonīta diagnozes noteikšanas pilnībā jāpārtrauc ārstēšana ar Abraxane un gemcitabīnu un nekavējoties jāuzsāk piemērota ārstēšana un atbilstoši pasākumi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Abraxane monoterapijā – metastātisks krūts vēzis

Slikta dūša radās 29% pacientu, un caureja - 25% pacientu.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Abraxane monoterapijā – metastātisks krūts vēzis

Alopēciju novēroja > 80% pacientu, kurus ārstēja ar Abraxane. Vairākums alopēcijas gadījumu radās nepilnu mēnesi pēc Abraxane lietošanas uzsākšanas. Lielākai daļai pacientu, kuriem ir alopēcija, paredzama izteikta (≥50%) matu izkrišana.

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Abraxane monoterapijā – metastātisks krūts vēzis

Artralģija radās 32% pacientu, kuri lietoja Abraxane, un 6% gadījumu tā bija smaga. Mialģija radās 24% pacientu, kuri lietoja Abraxane, un 7% gadījumu tā bija smaga. Simptomi parasti bija pārejoši, parasti parādījās trīs dienas pēc Abraxane ievadīšanas un izzuda nedēļas laikā.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Abraxane monoterapijā – metastātisks krūts vēzis

Astēnija/nogurums tika ziņots 40% pacientu.

Pediātriskā populācija

Pētījumā piedalījās 106 pacienti, no kuriem 104 bija pediātriski pacienti vecumā no 6 mēnešiem līdz 18 gadiem (skatīt 5.1. apakšpunktu). Katram pacientam novēroja vismaz vienu nevēlamu blakusparādību. Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības bija neitropēnija, anēmija, leukopēnija un pireksija. Nopietnas nevēlamās blakusparādības, kuras novēroja vairāk nekā 2 pacientiem, bija pireksija, muguras sāpes, perifērā tūska un vemšana. Ar Abraxane ārstēto pediātrisko pacientu ierobežotajā skaitā netika identificēti jauni drošuma signāli, un drošuma profils bija līdzīgs pieaugušo populācijā novērotajam.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Antidots paklitaksela pārdozēšanas gadījumā nav zināms. Pārdozēšanas gadījumā pacients ir rūpīgi jānovēro. Ārstēšana jāvērs pret nozīmīgākajām paredzamām toksicitātēm, kas ir kaula smadzeņu supresija, mukozīts un perifēra neiropātija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, augu alkaloīdi un citi dabas produkti, taksāni, ATĶ kods: L01CD01

Darbības mehānisms

Paklitaksels ir antimikrotubulu līdzeklis, kas veicina mikrotubulu veidošanos no tubulīna dimēriem un stabilizē mikrotubulus, aizkavējot depolimerizāciju. Šī stabilitāte rada mikrotubulu tīkla normālās dinamiskās reorganizācijas kavēšanu, kas nepieciešama vitālai interfāzei un mitotiskām šūnas funkcijām. Turklāt paklitaksels inducē mikrotubulu patoloģisku izkārtojumu jeb „kūlīšus” visā šūnas dzīves cikla laikā un dažādus mikrotubulu kopojumus mitozes laikā.

Abraxane satur apmēram 130 nm lielas cilvēka seruma albumīna-paklitaksela nanodaļiņas, kurās paklitaksels ir nekristāliskā, amorfā formā. Pēc intravenozas ievadīšanas nanodaļiņas ātri disociējas apmēram 10 nm lielos šķīstošos, ar albumīnu saistītos paklitaksela kompleksos. Ir zināms, ka albumīns veicina plazmas sastāvdaļu endoteliālo kaveolu transcitozi, un *in vitro* pētījumos tika konstatēts, ka albumīna klātbūtne Abraxane uzlabo paklitaksela transportu cauri endotēlija šūnām. Pastāv hipotēze, ka transendoteliālais kaveolu transports notiek ar gp-60 albumīna receptora starpniecību un ka notiek

paklitaksela pastiprināta akumulācija audzēja apvidū, ko veicina albumīnu saistošais proteīns (sekretētais skābes proteīns ar lielu cisteīna daudzumu (*SPARC*)).

Klīniskā efektivitāte un drošums

Krūts vēzis

Ir pieejami dati, kas savākti divos vienas grupas atklātos pētījumos par 106 pacientiem, un dati par 454 pacientiem, kuri piedalījās randomizētā III fāzes salīdzinošā pētījumā, lai noskaidrotu sīkāku informāciju par Abraxane lietošanu pacientiem ar metastātisku krūts vēzi. Šī informācija ir norādīta turpmāk.

Vienas grupas atklātie pētījumi

Vienā no pētījumiem 43 pacientiem ar metastātisku krūts vēzi Abraxane tika ievadīts 30 minūšu ilgas infūzijas veidā, lietojot devu 175 mg/m². Otrā pētījumā izmantotā deva bija 300 mg/m² 30 minūšu ilgas infūzijas veidā 63 pacientiem ar metastātisku krūts vēzi. Pacientiem netika pielietota premedikācija ar steroīdiem vai iepļānota ārstēšana ar G-CSF. Ārstēšanas kursi notika ar 3 nedēļu intervālu. Kopējā pacientu atbildes reakcija bija atbilstoši 39,5% (95% TI: 24,9–54,2%) un 47,6% (95% TI: 35,3–60,0%). Mediānais laiks līdz slimības progresēšanai bija 5,3 mēneši (175 mg/m²; 95% TI: 4,6–6,2 mēneši) un 6,1 mēneši (300 mg/m²; 95% TI: 4,2–9,8 mēneši).

Randomizēts salīdzinošais pētījums

Šajā daudzcentru pētījumā piedalījās pacienti ar metastātisku krūts vēzi, kuri ik pēc 3 nedēļām saņēma paklitakselu monoterapijā vai nu kā paklitakselu uz šķīdinātāja bāzes 175 mg/m² devā 3 stundu ilgas infūzijas veidā ar premedikāciju, lai novērstu paaugstinātas jutības reakciju (N = 225), vai arī kā Abraxane 260 mg/m² devā 30 minūšu ilgas infūzijas veidā bez premedikācijas (N = 229).

Sešdesmit četriem procentiem pacientu pētījuma sākumā bija samazinātas funkcionālās spējas (ECOG 1 vai 2); 79% bija viscerālas metastāzes; un 76% metastāzes bija > nekā 3 vietās. Četrpadsmit procenti pacientu iepriekš nebija saņēmuši ķīmijterapiju; 27% bija saņēmuši ķīmijterapiju tikai adjuvantas terapijas shēmā, 40% saņēma tikai metastāžu ārstēšanai un 19% saņēma gan metastāžu ārstēšanai, gan kā adjuvantas terapijas shēmu. Piecdesmit deviņi procenti saņēma pētījuma zāles kā otrās vai tālākas izvēles terapiju. Septiņdesmit septiņi procenti no pacientiem iepriekš ir saņēmuši antraciklīnus.

Turpmāk norādīti vispārējās atbildes reakcijas un laika līdz slimības progresēšanai rezultāti, kā arī dzīvildzes bez slimības progresēšanas un dzīvildzes pacientiem, kas ir saņēmuši >1 izvēles terapiju, rezultāti.

8. tabula. Pētnieka novērtētie vispārējās atbildes reakcijas, mediānā laika līdz slimības progresēšanai un dzīvildzes bez slimības progresēšanas rezultāti

Efektivitātes rādītājs	Abraxane (260 mg/m ²)	Paklitaksels uz šķīdinātāja bāzes (175 mg/m ²)	p vērtība
<i>Atbildes reakcijas rādītājs [95% TI] (%)</i>			
>1. izvēles terapija	26,5 [18,98; 34,05] (n = 132)	13,2 [7,54; 18,93] (n = 136)	0,006 ^a
<i>* Mediānais laiks līdz slimības progresēšanai [95% TI] (nedēļas)</i>			
>1. izvēles terapija	20,9 [15,7; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 19,3] (n = 135)	0,011 ^b
<i>* Mediānā dzīvildze bez slimības progresēšanas [95% TI] (nedēļas)</i>			
>1. izvēles terapija	20,6 [15,6; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 18,3] (n = 135)	0,010 ^b
<i>* Dzīvildze [95% TI] (nedēļas)</i>			
>1. izvēles terapija	56,4 [45,1; 76,9] (n = 131)	46,7 [39,0; 55,3] (n = 136)	0,020 ^b

* Šie dati pamatojas uz klīniskā pētījuma ziņojumu: CA012-0 pielikums, kas datēts kā galīgā versija (2005. gada 23. marts).

^a Hī kvadrāta tests.

^b Log-rank novērtējuma tests.

Abraxane drošums tika izvērtēts divsimt divdesmit deviņiem pacientiem randomizētā kontrolētā klīniskā pētījumā. Paklitaksela neirotoksicitāte tika izvērtēta, novērojot uzlabošanos par vienu pakāpi

pacienti, kuriem jebkurā terapijas laikā bija 3. pakāpes perifēriskā neiropātija. Perifēriskās neiropātijas dabiskā izzušanas gaita līdz sākotnējam līmenim netika izvērtēta un joprojām nav zināma sakarā ar Abraxane kumulatīvo toksicitāti pēc >6 ārstēšanas kursiem.

Aizkuņģa dziedzera adenokarcinoma

Daudzcentru, starptautisks, randomizēts, atklāts pētījums tika veikts, iesaistot 861 pacientu, lai salīdzinātu terapiju ar Abraxane/gemcitabīnu un monoterapiju ar gemcitabīnu kā pirmās izvēles terapiju pacientiem ar metastātisku aizkuņģa dziedzera adenokarcinomu. Abraxane devā 125 mg/m² pacientiem (N = 431) ievadīja intravenozas infūzijas veidā 30–40 minūtēs katra 28 dienu cikla 1., 8. un 15. dienā, tad intravenozas infūzijas veidā 30–40 minūtēs ievadīja gemcitabīnu devā 1 000 mg/m². Terapijas salīdzināšanas grupā pacienti (N = 430) saņēma gemcitabīna monoterapiju saskaņā ar ieteicamo devu un shēmu. Ārstēšanu turpināja līdz slimības progresēšanai vai līdz brīdim, kad toksicitāte kļuva nepieņemama. No 431 pacienta ar aizkuņģa dziedzera adenokarcinomu, kas tika randomizēti, lai saņemtu Abraxane kombinācijā ar gemcitabīnu, lielākā daļa (93%) bija baltās rases, 4% – melnās rases un 2% – aziāti. 16% pacientu funkcionālais stāvoklis pēc Karnovska (KVS – *Karnofsky Performance Status*) skalas bija 100; 42% KVS bija 90; 35% KVS bija 80; 7% KVS bija 70 un <1% pacientu KVS bija mazāk par 70. Pacientus ar augstu kardiovaskulāro risku, perifēro artēriju slimību un/vai saistaudu bojājumiem, un/vai intersticiālu plaušu slimību anamnēzē izslēdza no pētījuma.

Abraxane/gemcitabīna grupā pacientu ārstēšanas mediānais ilgums bija 3,9 mēneši un gemcitabīna grupā – 2,8 mēneši. 32% pacientu Abraxane/gemcitabīna grupā salīdzinājumā ar 15% pacientu gemcitabīna grupā tika ārstēti 6 mēnešus vai ilgāk. Ārstētajiem pacientiem mediānā relatīvā gemcitabīna devas intensitāte bija 75% Abraxane/gemcitabīna grupā un gemcitabīna grupā – 85%. Mediānā relatīvā Abraxane devas intensitāte bija 81%. Lielāka mediānā gemcitabīna kumulatīvā deva tika lietota Abraxane/gemcitabīna grupā (11 400 mg/m²), salīdzinot ar gemcitabīna grupu (9 000 mg/m²).

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija kopējā dzīvildze (*overall survival – OS*). Galvenie sekundārie mērķa kritēriji bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression-free survival – PFS*) un kopējās atbildes reakcijas rādītājs (*overall response rate – ORR*) – abus šos kritērijus novērtēja neatkarīgā, centrālā, maskētā radioloģiskā pārbaudē atbilstoši RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) vadlīnijām (1.0. versija).

9. tabula. Randomizētā pētījuma efektivitātes rezultāti pacientiem ar aizkuņģa dziedzera adenokarcinomu (terapijai paredzēto pacientu grupa)

	Abraxane (125 mg/m²)/gemcitabīns (N = 431)	Gemcitabīns (N = 430)
Kopējā dzīvildze		
Letālu iznākumu skaits (%)	333 (77)	359 (83)
Mediānā kopējā dzīvildze, mēneši (95% TI)	8,5 (7,89; 9,53)	6,7 (6,01; 7,23)
RA _{A+G/G} (95% TI) ^a	0,72 (0,617; 0,835)	
P vērtība ^b	<0,0001	
Dzīvildzes rādītājs, % (95% TI) pēc		
1 gada	35% (29,7; 39,5)	22% (18,1; 26,7)
2 gadiem	9% (6,2; 13,1)	4% (2,3; 7,2)
75. procentīles kopējā dzīvildze (mēneši)	14,8	11,4

	Abraxane (125 mg/m ²)/gemcitabīns (N = 431)	Gemcitabīns (N = 430)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas		
Letāls iznākums vai progresēšana, n (%)	277 (64)	265 (62)
Mediānā dzīvildze bez progresēšanas, mēneši (95% TI)	5,5 (4,47; 5,95)	3,7 (3,61; 4,04)
RA _{A+G/G} (95% TI) ^a	0,69 (0,581; 0,821)	
P vērtība ^b	<0,0001	
Kopējās atbildes reakcijas rādītājs		
Apstiprināta pilnīga vai daļēja kopējā atbildes reakcija, n (%)	99 (23)	31 (7)
95 % TI	19,1; 27,2	5,0; 10,1
p _{A+G} /p _G (95% TI)	3,19 (2,178; 4,662)	
P vērtība (Hī kvadrāta tests)	<0,0001	

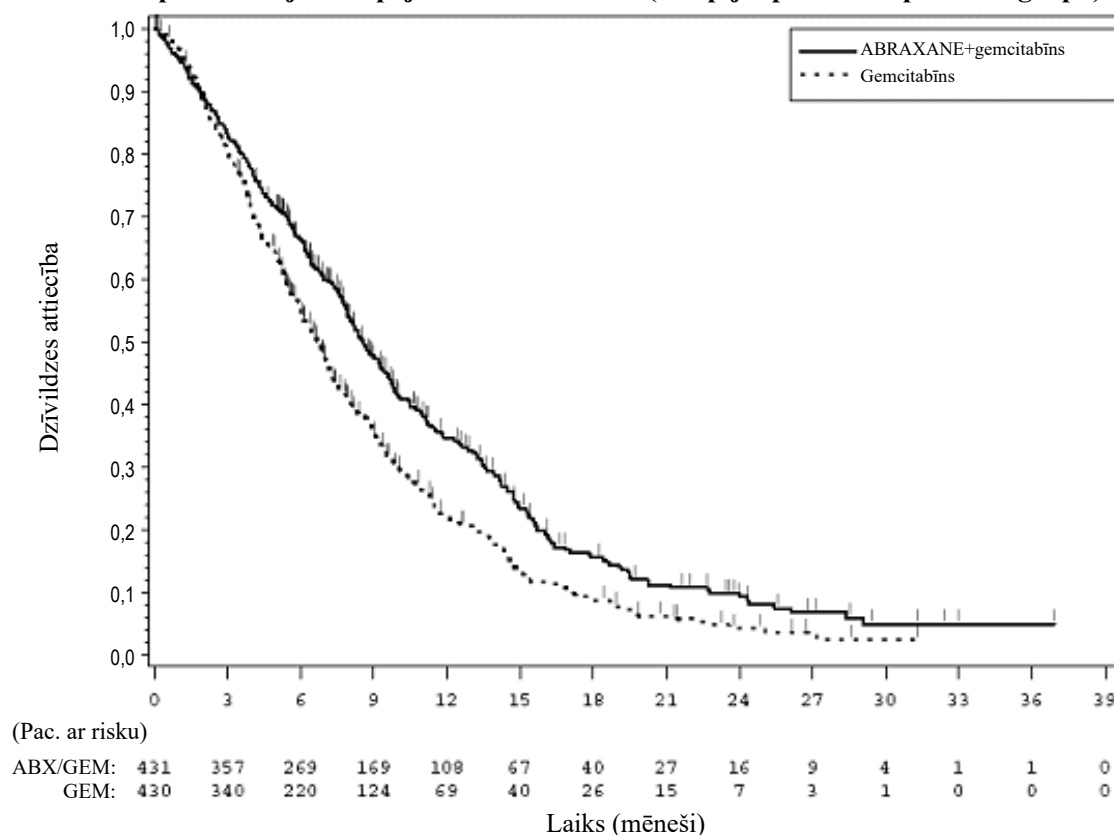
TI = ticamības intervāls, RA_{A+G/G} = Abraxane+gemcitabīna/gemcitabīna riska attiecība, p_{A+G}/p_G = Abraxane+gemcitabīna/gemcitabīna atbildes reakcijas rādītājs.

^a stratificēts Koks (Cox) proporcionālā riska modelis.

^b stratificēts mediānais *log-rank* tests, stratificēts pēc ģeogrāfiskā reģiona (Ziemeļamerika salīdzinājumā ar citiem), *KFS* skalas (70–80 vai 90–100) un metastāzes aknās (jā vai nē).

OS uzlabošanās pacientiem, ko ārstēja ar Abraxane/gemcitabīnu, salīdzinot ar vienu pašu gemcitabīnu, bija statistiski nozīmīga, ar mediānās OS palielināšanos par 1,8 mēnešiem, nāves riska kopējo samazināšanos par 28%, 1 gada dzīvildzes uzlabošanos par 59% un 2 gadu dzīvildzes rādītāju uzlabošanos par 125%.

1. attēls. Kaplana-Meijera kopējās dzīvildzes līkne (terapijai paredzēto pacientu grupa)



Ārstēšanas ietekme uz OS bija labāka Abraxane/gemcitabīna grupā lielākajā daļā iepriekš noteikto apakšgrupu (ieskaitot dzimumu, *KFS*, ģeogrāfisko reģionu, aizkuņģa dziedzera vēža primāro lokalizāciju, stadiju diagnozes noteikšanas laikā, metastāzes aknās, peritoneālo karcinomatozi, Vipla

(Whipple) operāciju anamnēzē, jau pētījuma sākumā ievietotu žults stentu, metastāzes plaušās un vairākas metastātiskas vietas). Pacienti ≥ 75 gadu vecumā Abraxane/gemcitabīna un gemcitabīna grupā dzīvildzes riska attiecība (RA) bija 1,08 (95% TI 0,653; 1,797). Pacienti ar normālu sākotnējo CA 19-9 līmeni dzīvildzes RA bija 1,07 (95% TI 0,692; 1,661).

PFS uzlabošanās pacientiem, ko ārstēja ar Abraxane/gemcitabīnu, salīdzinot ar vienu pašu gemcitabīnu, bija statistiski nozīmīga, mediānā PFS pagarinājās par 1,8 mēnešiem.

Nesīkšūnu plaušu vēzis

1052 ķīmijterapiju nesaņēmušiem pacientiem ar IIIb/IV stadijas nesīkšūnu plaušu vēzi tika veikts daudzcentru, randomizēts, atklāts pētījums. Pētījumā salīdzināja Abraxane kombinācijā ar karboplatīnu un šķīdinātāju saturošu paklitakselu kombinācijā ar karboplatīnu kā pirmās izvēles ārstēšanu pacientiem ar progresējušu nesīkšūnu plaušu vēzi. Vairāk nekā 99% pacientu ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group – Austrumu kooperatīvās onkoloģijas grupas) funkcionālā stāvokļa novērtējums bija 0 vai 1. Pacienti ar jau esošu ≥ 2 . pakāpes neiropātiju vai nopietniem medicīniskiem riska faktoriem kādā no galvenajām orgānu sistēmām tika izslēgti. Pacienti (N = 521) katra 21 dienas cikla 1., 8. un 15. dienā ievadīja Abraxane 100 mg/m² devā intravenozas infūzijas veidā 30 minūtēs, iepriekš neordinējot nedz steroīdus, nedz profilaktiski granulocītu koloniju stimulējošo faktoru. Sākot ievadīšanu uzreiz pēc Abraxane infūzijas pabeigšanas, karboplatīnu intravenozi ievadīja devā AUC = 6 mg•min/ml tikai katra 21 dienas cikla 1. dienā. Šķīdinātāju saturošu paklitakselu pacientiem (N = 531) ievadīja 200 mg/m² devā intravenozas infūzijas veidā 3 stundās līdz ar iepriekšēju standarta ārstēšanu, kam uzreiz sekoja intravenoza karboplatīna ievadīšana devā AUC = 6 mg•min/ml. Katras zāles tika ievadītas katra 21 dienas cikla 1. dienā. Abās pētījuma grupās zāles tika ievadītas līdz slimības progresēšanai vai nevēlamai toksicitātei. Abās pētījuma grupās pacienti saņēma mediāni 6 ārstēšanas ciklus.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija kopējās atbildes reakcijas rādītājs, definēts kā pacientu procentuālais īpatsvars, kas sasniedza objektīvi apstiprinātu pilnīgu atbildes reakciju vai daļēju atbildes reakciju, pamatojoties uz neatkarīgu, centralizētu, maskētu radioloģisku pārskatu, izmantojot RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, versiju 1.0). Pacienti Abraxane/karboplatīna grupā bija nozīmīgi lielāks kopējais atbildes reakcijas rādītājs, salīdzinot ar pacientiem kontroles grupā: 33%, salīdzinot ar 25%, p = 0,005 (10. tabula). Pacienti Abraxane/karboplatīna grupā bija nozīmīga kopējās atbildes reakcijas rādītāja atšķirība salīdzinājumā ar kontroles grupas pacientiem ar plakanšūnu histoloģijas nesīkšūnu plaušu vēzi (N = 450, 41% salīdzinājumā ar 24%, p < 0,001), taču šī atšķirība neizpaužas kā PFS vai OS atšķirība. Pacienti ar audzēja neplakanšūnu histoloģiju ORR atšķirību ārstēšanas grupās nebija (N = 602; 26% salīdzinājumā ar 25%, p = 0,808).

10. tabula. Kopējās atbildes reakcijas rādītājs randomizētā nesīkšūnu plaušu vēža pētījumā (terapijai paredzēto pacientu grupa)

	Abraxane (100 mg/m ² /nedēļā) + karboplatīns (N = 521)	Šķīdinātāju saturošs paklitaksels (200 mg/m ² ik pēc 3 nedēļām) + karboplatīns (N = 531)
Efektivitātes rādītājs		
Kopējās atbildes reakcijas rādītājs (neatkarīgs pārskats)		
Apstiprināta pilna vai daļēja kopējā atbildes reakcija, n (%)	170 (33%)	132 (25%)
95% TI (%)	28,6; 36,7	21,2; 28,5
p _A /p _T (95,1% TI)	1,313 (1,082; 1,593)	
P vērtība ^a	0,005	

TI = ticamības intervāls; RA_{A/T} = Abraxane/karboplatīna un šķīdinātāju saturoša paklitaksela/karboplatīna riska attiecība; p_A/p_T = Abraxane/karboplatīna un šķīdinātāju saturoša paklitaksela/karboplatīna atbildes reakcijas rādītāju attiecība.

^a P vērtība, pamatojoties uz *hī* kvadrāta testu.

Statistiski nozīmīgas dzīvildzes bez slimības progresēšanas (pēc radiologa maskēta novērtējuma) un kopējās dzīvildzes atšķirības starp divām terapijas grupām nebija. PFS un OS tika veikta līdzvērtības

analīze, iepriekš nosakot 15% līdzvērtības robežu. Līdzvērtības kritēriju sasniedza gan *PFS*, gan *OS* ar saistīto riska attiecību 95% ticamības intervāla augšējo robežu mazāku par 1,176 (11. tabula).

11. tabula. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas un kopējās dzīvildzes līdzvērtības analīze randomizētā nesīkšūnu plaušu vēža pētījumā (terapijai paredzēto pacientu grupa)

	Abraxane (100 mg/m ² /nedēļā) + karboplatīns (N = 521)	Šķīdinātāju saturošs paklitakssels (200 mg/m ² ik pēc 3 nedēļām) + karboplatīns (N = 531)
Efektivitātes rādītājs		
Dzīvildze bez slimības progresēšanas ^a (neatkarīgs pārskats)		
Nāve vai slimības progresēšana, n (%)	429 (82%)	442 (83%)
Vidējā PFS (95% TI) (mēneši)	6,8 (5,7; 7,7)	6,5 (5,7; 6,9)
RA _{A/T} (95% TI)	0,949 (0,830; 1,086)	
Kopējā dzīvildze		
Nāves gadījumi, n (%)	360 (69%)	384 (72%)
Mediānā OS (95% TI) (mēneši)	12,1 (10,8; 12,9)	11,2 (10,3; 12,6)
RA _{A/T} (95,1% TI)	0,922 (0,797; 1,066)	

TI = ticamības intervāls; RA_{A/T} = Abraxane/karboplatīna un šķīdinātāju saturoša paklitakssela/karboplatīna riska attiecība; p_A/p_T = Abraxane/karboplatīna un šķīdinātāju saturoša paklitakssela/karboplatīna atbildes reakcijas rādītāju attiecība.

^a Pēc EMA metodoloģiskajiem apsvērumiem *PFS* mērķa kritērija cenšanās netika izmantoti izlaisti novērojumi vai turpmākās jaunas terapijas uzsākšana.

Pediatriskā populācija

Drošums un efektivitāte bērniem nav pierādīta (skatīt 4.2. apakšpunktu).

1./2. fāzes, daudzcentru, atklātā pētījumā ABI-007-PST-001 Abraxane devas noteikšanai, kurā novērtēja vienreiz nedēļā ievadīta Abraxane drošumu, panesamību un provizorisko efektivitāti pediatriskiem pacientiem ar atkārtotiem vai refraktāriem norobežotiem audzējiem, piedalījās 106 pacienti vecumā no ≥ 6 mēnešiem līdz ≤ 24 gadiem.

Pētījuma 1. fāzes daļā, kurā piedalījās kopā 64 pacienti vecumā no 6 mēnešiem līdz 18 gadiem, tika noteikts, ka maksimālā panesamā deva (MTD) ir 240 mg/m², ko ievada intravenozas infūzijas veidā 30 minūšu laikā katra 28 dienu cikla 1., 8. un 15. dienā.

Pētījuma 2. fāzes daļā, izmantojot Saimona (Simon) divu posmu minimāli-maksimālo plānu, piedalījās kopā 42 pacienti, vecumā no 6 mēnešiem līdz 24 gadiem, ar atkārtotu vai refraktāru Evinga sarkomu, neirolblastomu un rabdomiosarkomu, lai novērtētu pretvēža aktivitāti, ko noteica pēc kopējās atbildes reakcijas rādītāja (*overall response rate, ORR*). No 42 pacientiem, viena pacienta vecums bija <2 gadiem, 27 pacienti bija vecumā no ≥ 2 līdz <12 gadiem, 12 pacienti bija vecumā no ≥ 12 līdz <18 gadiem, un divi pieaugušie pacienti bija vecumā no ≥ 18 līdz 24 gadiem.

Pacientu ārstēšanas ar MTD mediāna bija 2 cikli. No 41 pacienta, kas bija piemērots efektivitātes novērtēšanai 1. posmā, 1 pacientam rabdomiosarkomas grupā (N = 14) bija apstiprināta daļēja atbildes reakcija (*partial response, PR*), kā rezultātā *ORR* bija 7,1% (95% TI: 0,2; 33,9). Netika novērota apstiprināta pilnīga atbildes reakcija (*complete response, CR*) vai PR ne Evinga sarkomas grupā (N = 13), ne neirolblastomas grupā (N = 14). Neviena no pētījuma grupām netika iekļauta 2. posmā, jo netika apmierināta protokolā noteiktā prasība par ≥ 2 pacientiem ar apstiprinātu atbildes reakciju.

Kopējie mediānas dzīvildzes rezultāti, ieskaitot 1 gada novērošanas periodu, bija 32,1 nedēļa (95% TI: 21,4; 72,9), 32,0 nedēļas (95% TI: 12, netika noteikts) un 19,6 nedēļas (95% TI: 4; 25,7), attiecīgi Evinga sarkomas, neirolblastomas un rabdomiosarkomas grupā.

Abraxane vispārējais drošuma profils pediatriskiem pacientiem bija līdzīgs zināmajam Abraxane drošuma profilam pieaugušiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pamatojoties uz šiem rezultātiem, tika

secināts, ka Abraxane monoterapijai nav nozīmīgas klīniskās aktivitātes vai ieguvuma dzīvildzē, kas attaisnotu tālāku attīstību pediātriskajā populācijā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Klīniskos pētījumos tika noteikta kopējā paklitaksela farmakokinētika pēc 30 un 180 minūšu ilgām Abraxane infūzijām, izmantojot devu no 80 līdz 375 mg/m². Paklitaksela iedarbība (AUC), lietojot devas no 80 līdz 300 mg/m², pieauga lineāri no 2 653 līdz 16 736 ng.stundā/ml.

Pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar progresējošiem norobežotiem audzējiem, paklitaksela farmakokinētiskais raksturojums pēc intravenozi ievadīta Abraxane 260 mg/m² devā 30 minūšu laikā tika salīdzināts ar rādītājiem pēc 175 mg/m² paklitaksela uz šķīdinātāja bāzes injekcijas, kas tika veikta 3 stundu laikā. Pamatojoties uz nenodalījumu farmakokinētikas analīzi, lietojot Abraxane, paklitaksela plazmas klīrenss bija lielāks (43%) nekā pēc paklitaksela injekcijas uz šķīdinātāja bāzes, turklāt arī izkļiedes tilpums bija lielāks (53%). Terminālais eliminācijas pusperiods neatšķīrās.

Atkārtotas devas pētījumā, kur 12 pacienti intravenozi saņēma 260 mg/m² Abraxane, AUC variabilitāte starp pacientiem bija 19% (robežās no 3,21% līdz 37,70%). Vairākkārtēju ārstēšanas kursu laikā paklitaksela uzkrāšanos nenovēroja.

Izkļiede

Pēc Abraxane ievadīšanas pacientiem ar norobežotiem audzējiem paklitaksels vienmērīgi izkļiedžas asins šūnās un plazmā un izteikti saistās ar plazmas olbaltumvielām (94%).

Paklitaksela saistīšanos ar olbaltumvielām pēc Abraxane lietošanas novērtēja ar ultrafiltrācijas palīdzību salīdzinājuma pētījumā katram pacientam. Brīvā paklitaksela frakcija bija ievērojami lielāka Abraxane lietošanas gadījumā (6,2%), salīdzinot ar paklitaksela uz šķīdinātāja bāzes lietošanu (2,3%). Tas radīja ievērojami lielāku nesaistītā paklitaksela iedarbību Abraxane lietošanas gadījumā, salīdzinot ar paklitakselu uz šķīdinātāja bāzes, lai gan kopējā iedarbība bija līdzīga. Iespējams, tas ir tādēļ, ka paklitaksels netiek saistīts Cremophor EL micellās, kā tas notiek paklitaksela uz šķīdinātāja bāzes gadījumā. Pamatojoties uz publicētās literatūras datiem, *in vitro* pētījumi par piesaistīšanos cilvēka seruma proteīniem (izmantojot paklitaksela koncentrāciju no 0,1 līdz 50 µg/ml) liecina, ka cimetidīna, ranitidīna, deksametazona vai difenhidramīna klātbūtne neietekmē paklitaksela piesaistīšanos proteīniem.

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, kopējais izkļiedes tilpums ir apmēram 1 741 l; lielais izkļiedes tilpums liecina par izteiktu ekstravaskulāru izkļiedi un/vai paklitaksela piesaistīšanos audiem.

Biotransformācija un eliminācija

Pamatojoties uz publicētās literatūras datiem, *in vitro* pētījumi ar cilvēka aknu mikrosomām un audu paraugiem liecina, ka paklitaksels galvenokārt metabolizējas par 6α-hidroksipaklitakselu; un vēl diviem mazākiem metabolītiem, 3'-*p*-hidroksipaklitakselu un 6α-3'-*p*-dihidroksipaklitakselu. Šo hidroksilēto metabolītu veidošanos katalizē attiecīgi CYP2C8, CYP3A4 un gan CYP2C8, gan CYP3A4 izoenzīmi.

Pacientiem ar metastātisku krūts vēzi pēc Abraxane 260 mg/m² 30 minūšu ilgas infūzijas neizmainītas aktīvās vielas kumulatīvās urīna ekskrecijas vidējā vērtība bija 4% no kopējās ievadītās devas un metabolītu, 6α-hidroksipaklitaksela un 3'-*p*-hidroksipaklitaksela, bija mazāk nekā 1%, liecinot par izteiktu klīrensu, kas nenotiek caur nierēm. Paklitaksels galvenokārt eliminējas aknu metabolisma un žults ekskrecijas ceļā.

Klīniskās devas diapazonā no 80 līdz 300 mg/m² vidējais paklitaksela plazmas klīrenss ir no 13 līdz 30 l/h/m², un vidējais terminālais eliminācijas pusperiods ir no 13 līdz 27 stundām.

Aknu darbības traucējumi

Aknu darbības traucējumu ietekmi uz Abraxane populācijas farmakokinētiku pētīja pacientiem ar progresējošiem norobežotiem audzējiem. Šajā analīzē ietilpa pacienti ar normālu aknu darbību ($n = 130$) un ar iepriekšējiem viegliem ($n = 8$), vidēji smagiem ($n = 7$) vai smagiem ($n = 5$) aknu darbības traucējumiem (saskaņā ar *NCI (National Cancer Institute)* Orgānu darbības traucējumu darba grupas kritērijiem). Rezultāti liecina, ka viegliem aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīns no >1 līdz $\leq 1,5 \times \text{NAR}$) nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz paklitaksela farmakokinētiku. Pacientiem ar vidēji smagiem (kopējais bilirubīns no $>1,5$ līdz $\leq 3 \times \text{NAR}$) vai smagiem (kopējais bilirubīns no >3 līdz $\leq 5 \times \text{NAR}$) aknu darbības traucējumiem maksimālais paklitaksela eliminācijas ātrums ir par 22%–26% mazāks, un vidējais paklitaksela AUC ir apmēram par 20% lielāks nekā pacientiem ar normālu aknu darbību. Aknu darbības traucējumiem nav ietekmes uz vidējo paklitaksela $C_{\max}$. Turklāt paklitaksela eliminācija liecina par apgrieztu korelāciju ar kopējo bilirubīnu un pozitīvu korelāciju ar seruma albumīnu.

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā modelēšana liecina, ka starp aknu darbību (par ko liecina albumīna vai kopējā bilirubīna līmeņa sākotnējie rādītāji) un neitropēniju pēc pielāgošanās Abraxane iedarbībai nav korelācijas.

Farmakokinētikas dati pacientiem ar kopējo bilirubīnu $>5 \times \text{NAR}$ vai pacientiem ar metastātisku aizkuņģa dziedzera adenokarcinomu nav pieejami (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Populācijas farmakokinētikas analīzē ietilpa pacienti ar normālu nieru darbību ($n = 65$) un ar iepriekšējiem viegliem ($n = 61$), vidēji smagiem ($n = 23$) vai smagiem ($n = 1$) nieru darbības traucējumiem (saskaņā ar *FDA (Food and Drug Administration)* 2010. gada vadlīniju kritērijiem). Viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss no ≥ 30 līdz $<90 \text{ ml/min}$) nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz paklitaksela maksimālo eliminācijas ātrumu un sistēmisko iedarbību (AUC un $C_{\max}$). Farmakokinētikas dati pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav pietiekami un pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā nav pieejami.

Gados vecāki cilvēki

Abraxane populācijas farmakokinētikas analīzē ietilpa pacienti vecumā no 24 līdz 85 gadiem, un tā liecina, ka vecumam nav nozīmīgas ietekmes uz paklitaksela maksimālo eliminācijas ātrumu un sistēmisko iedarbību (AUC un $C_{\max}$) nozīmīgi.

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā modelēšana, izmantojot datus par 125 pacientiem ar progresējošiem norobežotiem audzējiem, liecina, ka ≥ 65 gadus veciem pacientiem pirmajā terapijas ciklā var vieglāk veidoties neitropēnija, lai gan vecums neietekmē paklitaksela koncentrāciju plazmā.

Pediātriskā populācija

Paklitaksela farmakokinētika pēc 30 minūšu ilgas intravenozas ievadīšanas devā no 120 līdz 270 mg/m^2 , tika noteikta 64 pacientiem (no 2 līdz ≤ 18 gadiem) 1/2. fāzes pētījuma 1. fāzē ar atkārtotiem vai refraktāriem norobežotiem audzējiem bērniem. Pēc devas palielināšanas no 120 līdz 270 mg/m^2 paklitaksela vidējais $\text{AUC}_{(0-\text{inf})}$ un $C_{\max}$ bija attiecīgi no 8867 līdz 14361 $\text{ng}\cdot\text{st/ml}$ un no 3488 līdz 8078 ng/ml .

Devas normalizētās maksimālās zāļu iedarbības vērtības bija salīdzināmas visā pētītajā devu diapazonā; tomēr devas normalizētās kopējās zāļu iedarbības vērtības bija salīdzināmas no 120 mg/m^2 līdz 240 mg/m^2 ; ar zemāku normalizētu devu AUC_{∞} pie 270 mg/m^2 devas līmeņa. Pie MTD 240 mg/m^2 vidējais CL bija 19,1 l/st, bet vidējais terminālais eliminācijas pusperiods bija 13,5 stundas.

Bērniem un pusaudžiem paklitaksela iedarbība pastiprinājās, palielinot devu, un zāļu iedarbība, lietojot vienu reizi nedēļā, bija spēcīgāka nekā pieaugušiem pacientiem.

Citi būtiski faktori

Populācijas Abraxane farmakokinētikas analīze liecina, ka dzimums, rase (aziātu salīdzinājumā ar balto) un norobežotu audzēju veids klīniski nozīmīgi neietekmē paklitaksela sistēmisko iedarbību (AUC un C_{max}). Pacienti ar 50 kg ķermeņa masu paklitaksela AUC bija apmēram par 25% mazāks nekā pacientiem ar 75 kg ķermeņa masu. Šīs atrades klīniskā nozīme nav skaidra.

5.3. Prekliniskie dati par drošumu

Paklitaksela kancerogenitātes potenciāls nav pētīts. Tomēr literatūras dati liecina, ka, ņemot vērā paklitaksela farmakodinamisko darbības mehānismu, paklitaksels klīniskās devās ir potenciāli kancerogēns un genotoksisks līdzeklis. Paklitakselam ir konstatēta klastogēna iedarbība *in vitro* (hromosomu aberācijas cilvēka limfocītos) un *in vivo* (mikrokodoliņu tests pelēm). Konstatēta paklitaksela genotoksicitāte *in vivo* (mikrokodoliņu tests pelēm), bet tam nav atklāta mutagēna ietekme Eimsa testā vai Ķīnas kāmjā olnīcu/hipoksantīna-guanīna fosforiboziltransferāzes (CHO/HGPRT) gēnu mutāciju raudzē.

Paklitaksels devās, kas bija mazākas nekā cilvēka terapeitiskā deva, tika saistīts ar žurku zemo auglību, kad to ievadīja žurku tēviņiem un mātītēm pirms pārošanās un tās laikā, un toksisku iedarbību uz augli. Abraxane pētījumi ar dzīvniekiem liecina par neatgriezenisku toksisku ietekmi uz tēviņu dzimumorgāniem, lietojot klīniski nozīmīgas iedarbības devas.

Paklitaksels un/vai tā metabolīti izdalījās laktējošu žurku mātišu pienā. Pēc radioaktīvi iezīmēta paklitaksela intravenozas ievadīšanas žurkām 9. un 10. dienā pēc dzemdībām radioaktivitātes koncentrācija pienā bija lielāka nekā plazmā un samazinājās līdztekus tās koncentrācijai plazmā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Cilvēka albumīna šķīdums (satur nātrija kaprilātu un N-acetil-L-triptofānu).

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērti flakoni

3 gadi.

Sagatavotas dispersijas stabilitāte flakonā

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 24 stundas 2 °C –8 °C temperatūrā oriģinālā iepakojumā, kas pasargāts no gaismas.

Sagatavotas dispersijas stabilitāte infūzijas maisā

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 24 stundas 2 °C –8 °C temperatūrā, pēc tam to drīkst uzglabāt 4 stundas 25 °C, sargājot no gaismas.

Tomēr no mikrobioloģiskā viedokļa, ja vien infūzijas maisu sagatavošanas un uzpildīšanas metode neizslēdz mikrobioloģiskā piesārņojuma risku, zāles jāizlieto nekavējoties pēc sagatavošanas un infūzijas maisu uzpildīšanas.

Ja to neizlieto nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem lietošanas laikā atbild lietotājs.

Kopējais sagatavoto zāļu uzglabāšanas laiks flakonā un infūzijas maisā, ja tās atdzesētas un pasargātas no gaismas, ir 24 stundas. Pēc tam drīkst uzglabāt infūzijas maisā 4 stundas līdz 25 °C.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Neatvērti flakoni

Flakonu uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas. Ne sasaldēšana, ne atdzesēšana ledusskapī negatīvi neietekmē zāļu stabilitāti. Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

Sagatavota dispersija

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

50 ml flakons (1. klases stikls) ar aizbāzni (butilkaučuka) un aizsargvāciņu (alumīnija), kas satur 100 mg paklitaksela ar albumīnu saistītu nanodaļiņu formā.

Iepakojumā ir viens flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Norādījumi par sagatavošanu un ievadīšanu

Paklitaksels ir citotoksiskas pretvēža zāles, un, tāpat kā citu potenciāli toksisku līdzekļu gadījumā, rīkojoties ar Abraxane, ir jāievēro piesardzība. Ieteicams izmantot cimdus, aizsargbrilles un aizsargtērpu. Ja dispersija nonāk saskarē ar ādu, nekavējoties rūpīgi nomazgājiet ādu ar ziepēm un ūdeni. Ja tā nonāk saskarē ar gļotādām, tās rūpīgi jānoskalo ar ūdeni. Abraxane var sagatavot un ievadīt tikai personāls, kas ir īpaši apmācīts, lai rīkotos ar citotoksiskiem līdzekļiem. Ar Abraxane nedrīkst rīkoties darbinieces, kuras ir grūtniecības stāvoklī.

Ņemot vērā ekstravazācijas iespēju, ieteicams rūpīgi kontrolēt infūzijas vietu, lai konstatētu iespējamo infiltrāciju zāļu ievadīšanas laikā. Ja saskaņā ar norādījumiem Abraxane infūziju ierobežo līdz 30 minūtēm, ar infūziju saistītu reakciju iespējamība samazinās.

Zāļu sagatavošana un ievadīšana

Abraxane ir pieejams kā sterils liofilizēts pulveris, kas pirms lietošanas jāizšķīdina. Pēc izšķīdināšanas katrs dispersijas mililitrs satur 5 mg paklitaksela ar albumīnu saistītu nanodaļiņu formā.

100 mg flakons: Izmantojot sterilu šļirci, lēni injicējiet 20 ml nātrija hlorīda infūziju šķīduma 9 mg/ml (0,9%) Abraxane flakonā ne ātrāk kā 1 minūtes laikā.

Šķīdums jāievada, virzot to uz flakona iekšējo sienīņu. Šķīdumu nedrīkst injicēt tieši pulverī, jo tas izraisīs putošanos.

Kad pievienošana pabeigta, flakonam jāļauj pastāvēt vismaz 5 minūtes, lai nodrošinātu pilnīgu cietvielu saslapināšanu. Pēc tam saudzīgi un lēni groziet un/vai apvērsiet flakonu vismaz 2 minūtes, līdz pulveris ir pilnīgi disperģējies. Nedrīkst pieļaut putu veidošanos. Ja notikusi putošanās vai saķepšana, ļaujiet dispersijai pastāvēt vismaz 15 minūtes, līdz putas ir izzudušas.

Sagatavotajai dispersijai jābūt pienainai un homogēnai bez redzamām nogulsnēm. Sagatavotajai dispersijai var būt neliela noslāņošanās. Ja redzamas nogulsnes vai noslāņošanās, flakons vēlreiz saudzīgi jāpagroza, lai nodrošinātu pilnīgu disperģēšanos pirms lietošanas.

Pārbaudiet dispersiju, vai flakonā nav sīku daļiņu. Ja flakonā pamanāt sīkas daļiņas, neievadiet sagatavoto dispersiju.

Jāaprēķina precīzs kopējais 5 mg/ml dispersijas dozēšanas tilpums, kas nepieciešams pacientam, un atbilstošs sagatavotā Abraxane daudzums jāinjicē tukšā, sterilā polivinilhlorīda vai nepolivinilhlorīda tipa i.v. maisiņā.

Ja Abraxane sagatavošanai un ievadīšanai izmanto medicīniskas ierīces (t.i., šļirces un i/v maisus), kas kā ziežvielu satur silikona eļļu, var veidoties olbaltumvielu pavedieni. Lai izvairītos no šo pavedienu ievadīšanas, Abraxane jāievada, izmantojot infūzijas komplektu ar iestrādātu 15 µm filtru. Ar 15 µm filtru pavedieni tiek atdalīti, bet sagatavoto zāļu fizikālās un ķīmiskās īpašības nemainās.

Ja lieto filtrus, kuru poras ir mazākas par 15 µm, filtrs var aizsprostoties.

Lai sagatavotu vai lietotu Abraxane infūzijas, nav nepieciešami īpaši di(2-etilheksil)ftalātu (DEHP) nesaturoši šķīdumu trauki vai ievadīšanas komplekti.

Pēc ievadīšanas intravenozo sistēmu ieteicams izskalot ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām, lai nodrošinātu visas devas ievadīšanu.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/07/428/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2008. gada 11. janvāris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2013. gada 14. janvāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Abraxane 5 mg/ml pulveris infūziju dispersijas pagatavošanai

paclitaxel

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 100 mg paklitaksela ar albumīnu saistītu nanodaļiņu formā.

Pēc sagatavošanas katrs dispersijas mililitrs satur 5 mg paklitaksela ar albumīnu saistītu nanodaļiņu formā.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: cilvēka albumīna šķīdums (satur nātrija kaprilātu un N-acetil-L-triptofānu)

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju dispersijas pagatavošanai

1 flakons

100 mg/20 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravenozai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Abraxane nedrīkst aizstāt ar kādu citu paklitaksela zāļu formu.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Neatvērti flakoni: flakonu uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Sagatavotā dispersija: to var uzglabāt atdzesētu 2 °C–8 °C temperatūrā līdz 24 stundām flakonā vai infūzijas maisā, sargājot no gaismas. Kopējais sagatavoto zāļu uzglabāšanas laiks flakonā un infūzijas maisā, ja tās atdzesētas un pasargātas no gaismas, ir 24 stundas. Pēc tam to drīkst uzglabāt infūzijas maisā 4 stundas līdz 25 °C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/07/428/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Abraxane 5 mg/ml pulveris infūziju dispersijas pagatavošanai

paclitaxel

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 100 mg paklitaksela ar albumīnu saistītu nanodaļiņu formā.

Pēc sagatavošanas katrs dispersijas mililitrs satur 5 mg paklitaksela.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: cilvēka albumīna šķīdums (satur nātrija kaprilātu un N-acetil-L-triptofānu).

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju dispersijas pagatavošanai

1 flakons

100 mg/20 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravenozai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Neatvērti flakoni: flakonu uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/07/428/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Abraxane 5 mg/ml pulveris infūziju dispersijas pagatavošanai

paclitaxel

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Abraxane un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Abraxane lietošanas
3. Kā lietot Abraxane
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Abraxane
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Abraxane un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Abraxane

Abraxane kā aktīvo vielu satur paklitakselu, kas ir piesaistīts cilvēka proteīnam albumīnam sīku, par nanodaļiņām sauktu daļiņu formā. Paklitaksels pieder zāļu grupai, ko sauc par taksāniem, kurus izmanto vēža ārstēšanai.

- Paklitaksels ir tā zāļu daļa, kas ietekmē vēzi, tas darbojas, apturot vēža šūnu dalīšanos – tas nozīmē, ka šūnas iet bojā.
- Albumīns ir tā zāļu daļa, kas palīdz paklitakselam izšķīst asinīs un šķērsot asinsvadu sienas, lai iekļūtu audzējā. Tas nozīmē, ka citas ķīmiskās vielas, kas var izraisīt blakusparādības, kuras var būt dzīvībai bīstamas, nav nepieciešamas. Lietojot Abraxane, šādas blakusparādības rodas daudz retāk.

Kādam nolūkam Abraxane lieto

Abraxane lieto šādu vēžu veidu ārstēšanai.

Krūts vēzis

- Krūts vēzis, kas ir izplatījies uz citām ķermeņa daļām (to sauc par metastātisku krūts vēzi).
- Abraxane lieto metastātiska krūts vēža ārstēšanai, ja ir izmēģināta vismaz viena cita terapija, bet tā ir bijusi neefektīva un Jums nav piemērota ārstēšana ar zāļu grupu, ko sauc par antraciklīniem.
- Cilvēkiem ar metastātisku krūts vēzi, kas saņēma Abraxane, kad cita terapija izrādījās neveiksmīga, audzēja izmēra samazināšanās iespējamība bija lielāka, un viņi dzīvoja ilgāk nekā cilvēki, kas saņēma alternatīvu terapiju.

Aizkuņģa dziedzera vēzis

- Ja ir metastātisks aizkuņģa dziedzera vēzis, Abraxane lieto kopā ar zālēm, ko sauc par gemcitabīnu. Cilvēki ar metastātisku aizkuņģa dziedzera vēzi (aizkuņģa dziedzera vēzis, kas izplatījies uz citām organisma daļām), kuri klīniskā pētījumā saņēma Abraxane kopā ar gemcitabīnu, dzīvoja ilgāk nekā cilvēki, kas saņēma tikai gemcitabīnu.

Plaušu vēzis

- Visizplatītākā plaušu vēža veida, ko sauc par nesīkšūnu plaušu vēzi, gadījumā Abraxane lieto arī kopā ar zālēm, ko sauc par karboplatīnu.
- Abraxane lieto nesīkšūnu plaušu vēža gadījumā, kad slimības ārstēšanai nav piemērota ne operācija, ne staru terapija.

2. Kas Jums jāzina pirms Abraxane lietošanas

Nelietojiet Abraxane šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret paklitakselu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu,
- ja barojat bērnu ar krūti,
- ja Jums ir zems leikocītu skaits (sākotnējais neitrofilo leikocītu skaits $<1\,500$ šūnas/mm³ – Jūsu ārsts to noteiks un sniegs par to atbilstošu padomu).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Abraxane lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu:

- ja Jums ir slikta nieru darbība,
- ja Jums ir smagi aknu darbības traucējumi,
- ja Jums ir sirdsdarbības traucējumi.

Konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, ja ārstēšanas laikā ar Abraxane Jums rodas kāds no šiem stāvokļiem; ārsts varētu lemt par ārstēšanas pārtraukšanu vai devas samazināšanu:

- ja Jums rodas neparasti zilumi, asiņošana vai infekciju pazīmes, piemēram, sāpīga rīkle vai drudzis,
- ja Jums ir tirpšana, durstīšanas sajūta, pastiprināta jutība pret pieskārieniem vai muskuļu vājums,
- ja Jums rodas elpošanas traucējumi, piemēram, elpas trūkums vai sauss klepus.

Bērni un pusaudži

Abraxane ir paredzēts tikai pieaugušajiem, un to nedrīkst lietot bērni un pusaudži, kas ir jaunāki par 18 gadiem.

Citas zāles un Abraxane

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis. Tas attiecas arī uz zālēm, ko var iegādāties bez receptes, tostarp augu izcelsmes zālēm. Tas jā dara tāpēc, ka Abraxane var ietekmēt citu zāļu iedarbību. Arī dažas citas zāles var ietekmēt Abraxane iedarbību.

Ievērojiet piesardzību un konsultējieties ar ārstu, ja lietojat Abraxane vienlaicīgi ar kādu no šādām zālēm:

- zāles infekciju ārstēšanai (t.i., antibiotikas, piemēram, eritromicīns, rifampicīns u.c.; ja nav skaidrs, vai lietotās zāles ir antibiotikas, jautājiet ārstam, medmāsai vai farmaceitam), kā arī zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai (piemēram, ketokonazols);
- zāles, kas palīdz stabilizēt garastāvokli un ko dažkārt sauc par antidepresantiem (piemēram, fluoksetīns);
- zāles, ko lieto krampju (epilepsijas) ārstēšanai (piemēram, karbamazepīns, fenitoīns);
- zāles, kas palīdz pazemināt lipīdu līmeni asinīs (piemēram, gemfibrozils);
- zāles, ko lieto grēmu vai kuņģa čūlu ārstēšanai (piemēram, cimetidīns);
- zāles, ko lieto HIV un AIDS ārstēšanai (piemēram, ritonavīrs, sahinavīrs, indinavīrs, nelfinavīrs, efavirenzs, nevirapīns);
- zāles, ko sauc par klopidoģrelu un ko lieto, lai novērstu trombu veidošanos.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Paklitaksels var izraisīt nopietnus iedzimtus defektus, tāpēc to nedrīkst lietot grūtniecības laikā. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Abraxane Jūsu ārsts liks veikt grūtniecības testu.

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu Abraxane lietošanas laikā un vismaz 6 mēnešus pēc ārstēšanas ar Abraxane jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Ja lietojat Abraxane, nebarojiet bērnu ar krūti, jo nav zināms, vai aktīvā viela paklitaksels izdalās mātes pienā.

Vīriešu dzimuma pacientiem ir ieteicams lietot efektīvu kontracepcijas metodi un izvairīties kļūt par bērna tēvu ārstēšanas laikā un vismaz trīs mēnešus pēc tās, un pirms ārstēšanas ir ieteicams konsultēties par spermas konservāciju, jo pēc Abraxane terapijas ir iespējama neatgriezeniska neauglība.

Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Dažiem cilvēkiem pēc Abraxane lietošanas var būt nogurums vai reibonis. Ja tā notiek ar Jums, nevadiet transportlīdzekli, nelietojiet darbarīkus un neapkalpojiet mehānismus.

Ja Jūs kā daļu no ārstēšanas saņemat arī citas zāles, Jums jākonsultējas ar ārstu par spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus.

Abraxane satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 100 mg, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Abraxane

Abraxane Jums vēnā ievadīs ārsts vai medmāsa ar intravenozās pilienvēda infūzijas sistēmas palīdzību. Jūsu deva būs atkarīga no ķermeņa virsmas laukuma un asins analīžu rezultātiem. Parastā deva krūts vēža ārstēšanai ir 260 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma, ko ievada 30 minūtēs. Parastā deva progresējoša aizkuņģa dziedzera vēža ārstēšanai ir 125 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma, ko ievada 30 minūtēs. Parastā deva nesīkšņu plaušu vēža ārstēšanai ir 100 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma, ko ievada 30 minūtēs.

Cik bieži es saņemšu Abraxane?

Metastātiska krūts vēža ārstēšanai Abraxane parasti ievada vienu reizi ik pēc trim nedēļām (21 dienas cikla 1. dienā).

Progresējuša aizkuņģa dziedzera vēža ārstēšanai Abraxane ievada katra 28 dienu terapijas cikla 1., 8. un 15. dienā; tūlīt pēc Abraxane ievada gemcitabīnu.

Nesīkšņu plaušu vēža ārstēšanai Abraxane ievada vienreiz nedēļā (t.i., katra 21 dienas cikla 1., 8. un 15. dienā), karboplatīnu ievadot vienreiz ik pēc trim nedēļām (t.i., tikai katra 21 dienas cikla 1. dienā) uzreiz pēc Abraxane devas ievadīšanas.

Ja jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautāji ar ārstam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ļoti biežas blakusparādības; var novērot vairāk nekā 1 cilvēkam no 10:

- matu izkrišana (lielākā daļā gadījumu mati izkrita agrāk par mēnesi pēc Abraxane lietošanas uzsākšanas. Ja tā notiek, lielākai daļai pacientu ir izteikta (vairāk nekā 50%) matu izkrišana),
- izsitumi,
- patoloģiska balto asins šūnu (neitrofilo leukocītu, limfocītu vai leukocītu) skaita samazināšanās asinīs,

- nepietiekams eritrocītu skaits asinīs,
- trombocītu skaita samazināšanās asinīs,
- iedarbība uz perifērajiem nerviem (sāpes, nejutīgums, tirpšana vai jušanas zudums),
- sāpes vienā vai vairākās locītavās,
- sāpes muskuļos,
- slikta dūša, caureja, aizcietējums, sāpes mutes dobumā, ēstgribas zudums,
- vemšana,
- vājums un nogurums, drudzis,
- dehidratācija, garšas sajūtas izmaiņas, svara zudums,
- zems kālija līmenis asinīs,
- depresija, miega traucējumi,
- galvassāpes,
- drebuļi,
- apgrūtināta elpošana,
- reibonis,
- gļotādu un mīksto audu tūska,
- paaugstināti aknu funkcionālo testu rādītāji,
- sāpes ekstremitātēs,
- klepus,
- sāpes vēderā,
- deguna asiņošana.

Biežas blakusparādības; var novērot ne vairāk kā 1 cilvēkam no 10:

- nieze, sausa āda, nagu bojājumi,
- infekcija, drudzis ar balto asins šūnu (neitrofilo leukocītu) skaita samazināšanos asinīs, pietvīkums, piena sēnīte, smaga asins infekcija, ko var izraisīt samazināts balto asins šūnu skaits,
- visu asins šūnu skaita samazināšanās,
- sāpes krūšu kurvī vai rīklē,
- gremošanas traucējumi, diskomforta sajūta vēderā,
- aizlikts deguns,
- sāpes mugurā, kaulu sāpes,
- samazināta muskuļu koordinācija vai grūtības lasīt, palielināts vai samazināts asaru daudzums, skropstu izkrišana,
- sirdsdarbības ātruma vai ritma izmaiņas, sirds mazspēja,
- pazemināts vai paaugstināts asinsspiediens,
- apsārtums vai pietūkums vietā, kur adata tika iedurta ķermenī,
- trauksme,
- plaušu infekcija,
- urīnceļu infekcija,
- zarnu nosprostošanās, resnās zarnas iekaisums, žultsvadu iekaisums,
- akūta nieru mazspēja,
- paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs,
- asiņu atklepošana,
- sausa mute, apgrūtināta rīšana,
- muskuļu vājums,
- neskaidra redze.

Retākas blakusparādības; var novērot ne vairāk kā 1 cilvēkam no 100:

- svara pieaugums, laktātdehidrogenāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs, nieru funkcijas pavājināšanās, cukura līmeņa paaugstināšanās asinīs, fosfora līmeņa paaugstināšanās asinīs,
- refleksu samazināšanās vai izžušana, neapzinātas kustības, sāpes pa nerva gaitu, samaņas zaudēšana, reibonis piecēloties, drebēšana, sejas nerva paralīze,

- iekaisušas acis, sāpošas acis, piesarkušas acis, niezošas acis, redzes dubultošanās, vai mirgojošu gaismas avotu redzēšana, neskaidra redze, ko izraisa tīklenes pietūkums (cistiska makulas tūska),
- sāpes ausīs, džinkstēšana ausīs,
- klepus ar gļotām, aizdusa, staigājot vai kāpjot pa kāpnēm, iesnas vai sausums degunā, elpas trūkuma trokšņi, ūdens plaušās, aizsmakums, asins receklis plaušās, sausa rīkle,
- gāzu izdalīšanās, vēdera krampji, sāpīgas vai jēlas smaganas, asiņošana no taisnās zarnas,
- sāpīga urinācija, bieža urinācija, asinis urīnā, urīna nesaturēšana,
- sāpīgi nagi, nepatīkamas sajūtas nagos, nagu zaudēšana, nātrene, sāpīga āda, apsārtusi āda no saules gaismas, ādas krāsas izmaiņas, pastiprināta svīšana, svīšanā naktī, balti plankumi uz ādas, jēlumi, pietūkusi seja,
- samazināts fosfora daudzums asinīs, šķidrums uzkrāšanās, zems albumīna līmenis asinīs, pastiprinātas slāpes, kalcija daudzuma samazināšanās asinīs, cukura līmeņa pazemināšanās asinīs, nātrija daudzuma samazināšanās asinīs,
- sāpes un tūska degunā, ādas infekcijas, infekcija no katetra,
- zilumi,
- sāpes audzēja apvidū, audzēja atmiršana,
- pazemināts asinsspiediens piecēloties, aukstas rokas un kājas,
- grūtības staigāt, pietūkums,
- alerģiskas reakcijas,
- aknu funkciju pasliktināšanās, aknu palielināšanās,
- sāpēs krūtīs,
- nemiers,
- neliela ādas asiņošana asins trombu dēļ,
- stāvoklis, kas saistīts ar sarkano asins šūnu saīšanos, un akūta nieru mazspēja.

Retas blakusparādības; var novērot ne vairāk kā 1 cilvēkam no 1 000:

- ādas reakcija uz citu vielu vai plaušu iekaisums pēc apstarošanas,
- asins trombi,
- ļoti lēns pulss, sirdslēkme,
- zāļu noplūde no vēnas,
- sirds elektrisko impulsu vadītājsistēmas traucējums (atrioventrikulāra blokāde).

Ļoti retas blakusparādības; var novērot ne vairāk kā 1 cilvēkam no 10 000:

- smags ādas un gļotādu iekaisums/izsitumi (Stīvensa–Džonsona sindroms, toksiska epidermas nekrolīze).

Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- ādas sacietējums/sabiezējums (sklerodermija).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Abraxane

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Neatvērti flakoni: flakonu uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pēc pirmās sagatavošanas dispersija ir nekavējoties jāizlieto. Ja dispersija netiek tūlīt izlietota, to var uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C) līdz 24 stundām, ja flakons tiek uzglabāts ārējā iepakojumā, lai pasargātu to no gaismas.

Sagatavotu dispersiju intravenozās ievadīšanas iekārtā var uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C) līdz 24 stundām, sargājot no gaismas.

Kopējais sagatavoto zāļu uzglabāšanas laiks flakonā un infūzijas maisā, ja tās atdzesētas un pasargātas no gaismas, ir 24 stundas. Pēc tam drīkst uzglabāt infūzijas maisā 4 stundas līdz 25 °C.

Ārsts vai farmaceits ir atbildīgs par neizlietotā Abraxane pareizu iznīcināšanu.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Abraxane satur

Aktīvā viela ir paklitaksels.

Katrs flakons satur 100 mg paklitaksela ar albumīnu saistītu nanodaļiņu formā.

Pēc sagatavošanas katrs dispersijas mililitrs satur 5 mg paklitaksela ar albumīnu saistītu nanodaļiņu formā.

Cita sastāvdaļa ir cilvēka albumīna šķīdums (satur nātrija kaprilātu un N-acetil-L-triptofānu), skatīt 2. apakšpunktu "Abraxane satur nātriju".

Abraxane ārējais izskats un iepakojums

Abraxane ir balts līdz dzeltens pulveris infūziju dispersiju pagatavošanai. Abraxane ir pieejams stikla flakonos, kuri satur 100 mg paklitaksela ar albumīnu saistītu nanodaļiņu formā.

Katrā iepakojumā ir 1 flakons.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

Belgique/België/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: + 370 52 369140
medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: + 359 2 4942 480
medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.

Tel: + 420 221 016 111

medinfo.czech@bms.com

Danmark

Bristol-Myers Squibb Denmark

Tlf: + 45 45 93 05 06

medinfo.denmark@bms.com

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)

medwiss.info@bms.com

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: + 372 640 1030

medinfo.estonia@swixxbiopharma.com

Ελλάδα

Bristol-Myers Squibb A.E.

Τηλ: + 30 210 6074300

medinfo.greece@bms.com

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.

Tel: + 34 91 456 53 00

informacion.medica@bms.com

France

Bristol-Myers Squibb SAS

Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96

infomed@bms.com

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: + 385 1 2078 500

medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc

Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)

medical.information@bms.com

Ísland

Vistor ehf.

Sími: + 354 535 7000

medical.information@bms.com

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.

Tel: + 39 06 50 39 61

medicalinformation.italia@bms.com

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Kft.

Tel.: + 36 1 301 9797

Medinfo.hungary@bms.com

Malta

A.M. Mangion Ltd

Tel: + 356 23976333

pv@ammangion.com

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.

Tel: + 31 (0)30 300 2222

medischeafdeling@bms.com

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway AS

Tlf: + 47 67 55 53 50

medinfo.norway@bms.com

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH

Tel: + 43 1 60 14 30

medinfo.austria@bms.com

Polska

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 2606400

informacja.medyczna@bms.com

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.

Tel: + 351 21 440 70 00

portugal.medinfo@bms.com

România

Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.

Tel: + 40 (0)21 272 16 19

medinfo.romania@bms.com

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: + 386 1 2355 100

medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: + 421 2 20833 600

medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab

Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

medinfo.finland@bms.com

Κύπρος
Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)
medinfo.greece@bms.com

Sverige
Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: + 371 66164750
medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieku.

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Medicīnas vai veselības aprūpes speciālistiem

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai medicīnas vai veselības aprūpes speciālistiem:

Norādījumi par lietošanu, rīkošanos ar šīm zālēm un to likvidēšanu

Norādījumi par sagatavošanu un ievadīšanu

Paklitaksels ir citotoksiskas pretvēža zāles, un, tāpat kā citu potenciāli toksisku līdzekļu gadījumā, rīkojoties ar Abraxane, ir jāievēro piesardzība. Ir jālieto aizsargcimdi, aizsargbrilles un aizsargtērps. Ja Abraxane dispersija nonāk saskarē ar ādu, nekavējoties rūpīgi nomazgājiet ādu ar ziepēm un ūdeni. Ja Abraxane nonāk saskarē ar gļotādām, tās rūpīgi jānoskalo ar ūdeni. Abraxane var sagatavot un ievadīt tikai personāls, kas īpaši apmācīts, lai rīkotos ar citotoksiskiem līdzekļiem. Ar Abraxane nedrīkst rīkoties darbinieces, kuras ir grūtnieces.

Ņemot vērā ekstravazācijas iespēju, ieteicams rūpīgi kontrolēt infūzijas vietu, lai konstatētu iespējamo infiltrāciju zāļu ievadīšanas laikā. Ja saskaņā ar norādījumiem Abraxane infūziju ierobežo līdz 30 minūtēm, ar infūziju saistītu reakciju iespējamība samazinās.

Zāļu sagatavošana un ievadīšana

Abraxane jāievada kvalificēta onkologa uzraudzībā nodaļās, kas ir specializējušās citotoksisko līdzekļu ievadīšanā.

Abraxane ir pieejams kā sterils liofilizēts pulveris, kas pirms lietošanas jāizšķīdina. Pēc izšķīdināšanas katrs dispersijas mililitrs satur 5 mg paklitaksela ar albumīnu saistītu nanodaļiņu formā. Sagatavoto Abraxane dispersiju ievada intravenozi, izmantojot infūzijas komplektu ar iestrādātu 15 µm filtru.

100 mg sagatavošana

Izmantojot sterilu šļirci, lēni injicējiet 20 ml nātrija hlorīda infūziju šķīduma 9 mg/ml (0,9%) 100 mg Abraxane flakonā ne ātrāk kā 1 minūtes laikā.

Šķīdums jāievada, virzot to uz flakona iekšējo sienīņu. Šķīdumu nedrīkst injicēt tieši pulverī, jo tas izraisīs putošanos.

Kad pievienošana pabeigta, flakonam jāļauj pastāvēt vismaz 5 minūtes, lai nodrošinātu pilnīgu cietvielu sasalpināšanu. Pēc tam saudzīgi un lēni groziet un/vai apvērsiet flakonu vismaz 2 minūtes, līdz pulveris ir pilnīgi disperģējies. Nedrīkst pieļaut putu veidošanos. Ja notikusi putošanās vai sāķepšana, ļaujiet dispersijai pastāvēt vismaz 15 minūtes, līdz putas ir izzudušas.

Sagatavotajai dispersijai jābūt pienainai un homogēnai bez redzamām nogulsnēm. Sagatavotajai dispersijai var būt neliela noslāņošanās. Ja redzamas nogulsnes vai noslāņošanās, flakons vēlreiz saudzīgi jāpagroza, lai nodrošinātu pilnīgu disperģēšanos pirms lietošanas.

Pārbaudiet dispersiju, vai flakonā nav sīku daļiņu. Ja flakonā pamanāt sīkas daļiņas, neievadiet sagatavoto dispersiju.

Jāaprēķina precīzs kopējais 5 mg/ml dispersijas dozēšanas tilpums, kas nepieciešams pacientam, un atbilstošs sagatavotā Abraxane daudzums jāinjicē tukšā, sterilā polivinilhlorīda vai nepolivinilhlorīda tipa i.v. maisiņā.

Ja Abraxane sagatavošanai un ievadīšanai izmanto medicīniskas ierīces (t.i., šļirces un i/v maisus), kas kā ziežvielu satur silikona eļļu, var veidoties olbaltumvielu pavedieni. Lai izvairītos no šo pavedienu ievadīšanas, Abraxane jāievada, izmantojot infūzijas komplektu ar iestrādātu 15 µm filtru. Ar 15 µm filtru pavedieni tiek atdalīti, bet sagatavoto zāļu fizikālās un ķīmiskās īpašības nemainās.

Ja lieto filtrus, kuru poras ir mazākas par 15 µm, filtrs var aizsprostoties.

Lai sagatavotu vai lietotu Abraxane infūzijas, nav nepieciešami īpaši *DEHP* nesaturoši šķīdumu trauki vai ievadīšanas komplekti.

Pēc ievadīšanas intravenozo sistēmu ieteicams skalot ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām, lai nodrošinātu visas devas ievadīšanu.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Stabilitāte

Neatvērti Abraxane flakoni ir stabili līdz datumam, kas norādīts uz iepakojuma, ja flakons tiek glabāts ārējā iepakojumā, kas pasargā no gaismas. Ne sasaldēšana, ne atdzesēšana ledusskapī negatīvi neietekmē zāļu stabilitāti. Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

Sagatavotās dispersijas stabilitāte flakonā

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 24 stundas 2 °C–8 °C temperatūrā oriģinālā iepakojumā, kas pasargāts no gaismas.

Sagatavotās dispersijas stabilitāte infūzijas maisā

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 24 stundas 2 °C–8 °C temperatūrā, pēc tam to drīkst uzglabāt 4 stundas 25 °C, sargājot no gaismas.

Tomēr no mikrobioloģiskā viedokļa, ja vien infūzijas maisu sagatavošanas un uzpildīšanas metode neizslēdz mikrobioloģiskā piesārņojuma risku, zāles jāizlieto nekavējoties pēc sagatavošanas un infūzijas maisu uzpildīšanas.

Ja to neizlieto nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem lietošanas laikā atbild lietotājs.

Kopējais sagatavoto zāļu uzglabāšanas laiks flakonā un infūzijas maisā, ja tās atdzesētas un pasargātas no gaismas, ir 24 stundas. Pēc tam drīkst uzglabāt infūzijas maisā 4 stundas līdz 25 °C.