PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Abraxane 5 mg/ml prášok na infúznu disperziu.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na albumín.
Každá injekčná liekovka obsahuje 250 mg paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na albumín.

Po rekonštitúcii obsahuje každý ml disperzie 5 mg paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na albumín.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúznu disperziu.
Rekonštituovaná disperzia má pH 6 – 7,5 a osmolalitu 300 – 360 mOsm/kg.
Prášok je biely až žltý.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Monoterapia Abraxanom je indikovaná na liečbu metastatického karcinómu prsníka u dospelých pacientov, u ktorých zlyhala iniciálna liečba metastatického ochorenia, a u ktorých nie je štandardná terapia s obsahom antracyklínu indikovaná (pozri časť 4.4).

Abraxane v kombinácii s gemcitabínom je indikovaný v prvej línii liečby metastatického adenokarcinómu pankreasu u dospelých pacientov.

Abraxane v kombinácii s karboplatinou je indikovaný v prvej línii liečby nemalobunkového karcinómu pľúc u dospelých pacientov, ktorí nie sú kandidátmi na potenciálne kuratívnu operáciu a/alebo radiačnú liečbu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Abraxane sa má podávať len pod dohľadom kvalifikovaného onkológa na oddeleniach špecializovaných na podávanie cytotoxických látok. Liek nemá byť náhradou iných liekov obsahujúcich paklitaxel, ani sa nemá nimi nahrádzať.

Dávkovanie

Karcinóm prsníka
Odporúčaná dávka Abraxanu je 260 mg/m^2 podávaná intravenózne po dobu 30 minút každé 3 týždne.

Úpravy dávky počas liečby karcinómu prsníka
Pacientom, u ktorých sa vyskytne závažná neutropénia (počet neutrofilov < 500 buniek/mm^3 po dobu jedného týždňa alebo dlhšie) alebo závažná senzorická neuropatia počas liečby Abraxanom, sa má dávka pre nasledujúce cykly znížiť na 220 mg/m^2. Po opätovnom výskyte závažnej neutropénie alebo závažnej senzorickej neuropatie sa má ďalšia dávka znížiť na 180 mg/m^2. Abraxane sa nemá podávať, kým sa počet neutrofilov nevráti na > 1 500 buniek/mm^3. Pri senzorickej neuropatii 3. stupňa sa liečba pozastaví dovtedy, kým sa neupraví na 1. alebo 2. stupeň, a pre všetky následné cykly sa pokračuje v podávaní zníženej dávky.

Adenokarcinóm pankreasu
Odporúčaná dávka Abraxanu v kombinácii s gemcitabínom je 125 mg/m^2 podávaná intravenózne po dobu 30 minút v 1., 8. a 15. deň každého 28-dňového cyklu. Odporúčaná dávka súbežne podávaného gemcitabínu je 1000 mg/m^2 podávaná intravenózne po dobu 30 minút ihneď po ukončení podania Abraxanu v 1., 8. a 15. deň každého 28-dňového cyklu.

Úpravy dávky počas liečby adenokarcinómu pankreasu

Tabuľka 1: Úrovne znižovania dávky u pacientov s adenokarcinómom pankreasu

Úroveň dávky	**Dávka Abraxanu (mg/m^2)**	**Dávka gemcitabínu (mg/m^2)**
Plná dávka	125	1 000
1. úroveň zníženia dávky	100	800
2. úroveň zníženia dávky	75	600
Ak sa vyžaduje ďalšie zníženie dávky	Ukončite liečbu	Ukončite liečbu

Tabuľka 2: Úpravy dávkovania pri neutropénii a/alebo trombocytopénii na začiatku cyklu alebo počas cyklu u pacientov s adenokarcinómom pankreasu

Deň cyklu	**Počet ANC (buniek/mm^3)**		**Počet trombocytov (buniek/mm^3)**	**Dávka Abraxanu**	**Dávka gemcitabínu**
1. deň	< 1 500	ALEBO	< 100 000	Odložte podávanie dávky do obnovenia počtu buniek	
8. deň	≥ 500 ale < 1 000	ALEBO	≥ 50 000 ale < 75 000	Znížte dávky o 1 úroveň	
	< 500	ALEBO	< 50 000	Nepodávajte dávky	
15. deň: Ak boli dávky 8. deň podané bez zmeny:					
15. deň	≥ 500 ale < 1 000	ALEBO	≥ 50 000 ale < 75 000	Podajte rovnaké dávky ako 8. deň a následne podajte rastové faktory granulopoézy ALEBO Znížte dávky o 1 úroveň	
	< 500	ALEBO	< 50 000	Nepodávajte dávky	
15. deň: Ak boli dávky podané 8. deň znížené:					
15. deň	≥ 1 000	A	≥ 75 000	Vráťte sa k dávkam rovnakým ako v 1. deň a následne podajte rastové faktory granulopoézy ALEBO Podajte rovnaké dávky ako 8. deň	
	≥ 500 ale < 1 000	ALEBO	≥ 50 000 ale < 75 000	Podajte rovnaké dávky ako 8. deň a následne podajte rastové faktory granulopoézy ALEBO Znížte dávky o 1 úroveň	
	< 500	ALEBO	< 50 000	Nepodávajte dávky	
15. deň: Ak neboli dávky 8. deň podané:					
15. deň	≥ 1 000	A	≥ 75 000	Vráťte sa k dávkam rovnakým ako v 1. deň a následne podajte rastové faktory granulopoézy ALEBO Znížte dávky z 1. dňa o 1 úroveň	
	≥ 500 ale < 1 000	ALEBO	≥ 50 000 ale < 75 000	Znížte dávky o 1 úroveň a následne podajte rastové faktory granulopoézy	

				ALEBO Znížte dávky z 1. dňa o 2 úrovne
	< 500	ALEBO	< 50 000	Nepodávajte dávky

Skratky: ANC=absolútny počet neutrofilov *(Absolute Neutrophil Count)*

Tabuľka 3: Úpravy dávkovania z dôvodu iných nežiaducich účinkov u pacientov s adenokarcinómom pankreasu

Nežiaduci účinok	**Dávka Abraxanu**	**Dávka Gemcitabínu**
Febrilná neutropénia: 3. alebo 4. stupeň	Pozastavte podávanie dávok dovtedy, kým horúčka neustúpi a ANC nebude ≥ 1500; pokračujte s dávkami o 1 úroveň nižšími ako boli podané[a].	
Periférna neuropatia: 3. alebo 4. stupeň	Nepodávajte dávku dovtedy, kým nedôjde k zlepšeniu aspoň na 1. stupeň; pokračujte s dávkou o 1 úroveň nižšou ako bola podaná[a].	Podajte rovnakú dávku
Kožná toxicita: 2. alebo 3. stupeň	Znížte dávky o 1 úroveň nižšie ako boli podané[a]; ak nežiaduci účinok pretrváva, ukončite liečbu	
Gastrointestinálna toxicita: mukozitída 3. stupňa alebo hnačka	Nepodávajte dávky dovtedy, kým nedôjde k zlepšeniu aspoň na 1. stupeň; pokračujte s dávkami o 1 úroveň nižšími ako boli podané[a].	

[a]Pozri tabuľku 1 pre úrovne znižovania dávky

Nemalobunkový karcinóm pľúc:
Odporúčaná dávka Abraxanu je 100 mg/m^2 podávaná ako intravenózna infúzia po dobu 30 minút v deň 1, 8 a 15 každého 21-dňového cyklu. Odporúčaná dávka karboplatiny je AUC = 6 mg•min/ml iba v deň 1 každého 21-dňového cyklu, podaná ihneď po ukončení podávania Abraxanu.

Úprava dávky počas liečby nemalobunkového karcinómu pľúc:
Abraxane sa nemá podávať v 1. deň cyklu pokiaľ nie je absolútny počet neutrofilov (ANC) ≥1 500 buniek/mm^3 a počet trombocytov ≥ 100 000 buniek/mm^3. Pre každú nasledujúcu týždennú dávku Abraxanu musia mať pacienti ANC ≥ 500 buniek/mm^3 a trombocyty >50 000 buniek/mm^3 alebo sa má odložiť podávanie dávky do obnovenia počtu buniek. Keď sa počty buniek obnovia, znovu začnite dávkovanie v nasledujúci týždeň podľa kritérií uvedených v tabuľke 4. Znížte nasledujúcu dávku iba vtedy, ak sú splnené kritériá v tabuľke 4.

Tabuľka 4: Zníženie dávky z dôvodu hematologických toxicít u pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc

Hematologická toxicita	Výskyt	**Dávka Abraxanu (mg/m^2)[1]**	**Dávka karboplatiny (AUC mg•min/ml)[1]**
Nadir ANC < 500/mm^3 s neutropenickou horúčkou > 38°C ALEBO Odložte podávanie ďalšieho cyklu z dôvodu pretrvávajúcej neutropénie[2] (Nadir ANC < 1 500/mm^3) ALEBO Nadir ANC < 500/mm^3 počas > 1 týždeň	prvý	75	4,5
	druhý	50	3,0
	tretí	Ukončite liečbu	
Nadir trombocyty < 50 000/mm^3	prvý	75	4,5
	druhý	Ukončite liečbu	

[1]1. deň 21-dňového cyklu znížte súčasne dávku Abraxanu a karboplatiny. 8. alebo 15. deň 21-dňového cyklu znížte dávku Abraxanu; v nasledujúcom cykle znížte dávku karboplatiny.
[2]Maximálne 7 dní po určenom dátume 1 dávky ďalšieho cyklu.

Pre 2. alebo 3. stupeň kožnej toxicity, hnačky 3. stupňa, alebo slizničného zápalu 3. stupňa prerušte liečbu kým sa toxicita neupraví na ≤ 1. stupeň, potom znovu obnovte liečbu podľa pokynov uvedených v tabuľke 5. Pre periférnu neuropatiu ≥3. stupňa, prerušte liečbu kým sa stav nezlepší na ≤ 1. stupeň. Liečba môže byť znovu obnovená na najbližšiu nižšiu úroveň dávky v nasledujúcich cykloch podľa pokynov uvedených v tabuľke 5. Pre akúkoľvek ďalšiu nehematologickú toxicitu 3. alebo 4. stupňa, prerušte liečbu kým sa toxicita neupraví na ≤ 2. stupeň, potom znovu obnovte liečbu podľa pokynov uvedených v tabuľke 5.

Tabuľka 5: Zníženie dávky z dôvodu nehematologických toxicít u pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc

Nehematologická toxicita	Výskyt	**Dávka Abraxanu (mg/m^2)[1]**	**Dávka karboplatiny (AUC mg•min/ml)[1]**
2. alebo 3. stupeň kožnej toxicity 3. stupeň hnačky 3. stupeň slizničného zápalu ≥ 3. stupeň periférnej neuropatie Akákoľvek iná nehematologická toxicita 3. alebo 4. stupňa	prvý	75	4,5
	druhý	50	3,0
	tretí	Ukončite liečbu	
4. stupeň kožnej toxicity, hnačky, alebo slizničného zápalu	prvý	Ukončite liečbu	

[1]1. deň 21-dňového cyklu znížte súčasne dávku Abraxanu a karboplatiny. 8. alebo 15. deň 21- dňového cyklu znížte dávku Abraxanu; v nasledujúcom cykle znížte dávku karboplatiny.

Osobitné populácie

Poškodenie pečene
U pacientov s miernym poškodením pečene (celkový bilirubín > 1 až ≤ 1,5 x ULN a aspartátaminotransferáza [AST] ≤ 10 x ULN) nie je potrebná úprava dávky, bez ohľadu na indikáciu. Lieči sa rovnakými dávkami ako u pacientov s normálnou funkciou pečene.

U pacientov s metastatickým karcinómom prsníka a u pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc so stredne závažným až závažným poškodením pečene (celkový bilirubín > 1,5 až ≤ 5 x ULN a AST ≤ 10 x ULN) je odporúčané zníženie dávky o 20 %. Znížená dávka môže byť zvýšená až na dávku rovnakú ako pre pacientov s normálnou funkciou pečene, ak pacient toleruje liečbu po dobu aspoň dvoch cyklov (pozri časti 4.4 a 5.2).

U pacientov s metastatickým adenokarcinómom pankreasu, ktorí majú stredne závažné až závažné poškodenie pečene, nie sú dostupné dostatočné údaje, ktoré by umožnili odporúčanie na dávkovanie (pozri časti 4.4 a 5.2).

U pacientov s celkovým bilirubínom > 5 x ULN alebo AST > 10 x ULN, nie sú dostupné dostatočné údaje, ktoré by umožnili odporúčanie na dávkovanie, bez ohľadu na indikáciu (pozri časti 4.4 a 5.2).

Poškodenie obličiek
Úprava začiatočnej dávky Abraxanu nie je potrebná u pacientov s miernym až stredne závažným poškodením obličiek (odhadovaný klírens kreatinínu ≥ 30 až < 90 ml/min). U pacientov so závažným poškodením obličiek alebo u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek nie sú dostupné dostatočné údaje o odporúčaniach na zmeny dávkovania Abraxanu (odhadovaný klírens kreatinínu < 30 ml/min) (pozri časť 5.2).

Starší ľudia
Pre pacientov vo veku 65 rokov a viac sa neodporúča žiadne ďalšie znižovanie dávkovania, okrem zmien odporúčaných pre všetkých pacientov.

Z 229 pacientov v randomizovanej štúdii, ktorí dostávali Abraxane v monoterapii pri liečbe karcinómu prsníka, malo 13 % minimálne 65 rokov a < 2 % pacientov malo 75 rokov a viac. Neobjavili sa žiadne toxicity, ktoré by sa vyskytovali oveľa častejšie u pacientov vo veku minimálne 65 rokov, ktorí dostávali Abraxane. Avšak následná analýza 981 pacientov, ktorí dostávali Abraxane v monoterapii na liečbu karcinómu prsníka, z ktorých 15 % bolo vo veku ≥ 65 rokov a 2 % boli vo veku ≥ 75 rokov, ukázala vyšší výskyt epistaxy, hnačky, dehydratácie, únavy a periférneho edému u pacientov vo veku ≥ 65 rokov.

V randomizovanej štúdii bolo zo 421 pacientov s adenokarcinómom pankreasu, ktorí dostávali Abraxane v kombinácii s gemcitabínom, 41 % bolo vo veku 65 rokov a viac a 10 % bolo vo veku 75 rokov a viac. U pacientov vo veku 75 rokov a viac, ktorí dostávali Abraxane a gemcitabín, bol vyšší výskyt závažných nežiaducich účinkov a nežiaducich účinkov, ktoré viedli k ukončeniu liečby (pozri časť 4.4). Pacienti s adenokarcinómom pankreasu vo veku 75 rokov a viac sa majú starostlivo vyšetriť predtým, ako sa zvažuje ich liečba (pozri časť 4.4).

Z 514 pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc v randomizovanej štúdii, ktorí dostávali Abraxane v kombinácii s karboplatinou, malo 31 % 65 rokov alebo viac a 3,5 % bolo vo veku 75 rokov alebo starších. Prípady útlmu kostnej drene, periférnej neuropatie a bolesti kĺbov boli častejšie u pacientov vo veku 65 rokov a starších v porovnaní s pacientmi mladšími ako 65 rokov. K dispozícii sú len obmedzené skúsenosti s použitím Abraxanu/karboplatiny u pacientov vo veku 75 rokov alebo starších.

Farmakokinetický/farmakodynamický model využívajúci údaje od 125 pacientov s pokročilými solídnymi tumormi naznačuje, že pacienti vo veku ≥ 65 rokov môžu byť náchylnejší k rozvoju neutropénie počas prvého liečebného cyklu.

Pediatrická populácia
Bezpečnosť a účinnosť Abraxanu u detí a dospievajúcich vo veku od 0 do menej ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 4.8, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie. Použitie Abraxanu sa netýka pediatrickej populácie pre indikáciu metastatického karcinómu prsníka, adenokarcinómu pankreasu alebo nemalobunkového karcinómu pľúc.

<u>Spôsob podávania</u>
Podajte rekonštituovanú disperziu Abraxanu intravenózne pomocou infúznej súpravy obsahujúcej 15 µm filter. Po podaní infúzie sa odporúča prepláchnuť intravenóznu linku injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) aby sa zabezpečilo podanie úplnej dávky.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
Laktácia (pozri časť 4.6).
Pacienti s východiskovým počtom neutrofilov < 1 500 buniek/mm^3.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Abraxane obsahuje paklitaxel vo forme nanočastíc viazaných na albumín, ktorý môže mať podstatne odlišné farmakologické vlastnosti v porovnaní s inými formami paklitaxelu (pozri časti 5.1 a 5.2). Liek nemá byť náhradou iných liekov obsahujúcich paklitaxel, ani sa nemá nimi nahrádzať.

<u>Precitlivenosť</u>

Hlásený bol zriedkavý výskyt závažných reakcií precitlivenosti, vrátane veľmi zriedkavých prípadov anafylaktických reakcií so smrteľným koncom. Ak sa vyskytne reakcia z precitlivenosti, liek sa má okamžite vysadiť, má sa začať symptomatická liečba a pacientovi sa nemá znovu podať paklitaxel.

Hematológia
Pri liečbe Abraxanom často dochádza k potlačeniu krvotvorby v kostnej dreni (najmä k neutropénii). Neutropénia je toxicita závislá od dávky a obmedzujúca dávku. Počas liečby Abraxanom sa má vykonávať časté monitorovanie krvného obrazu. Pacienti nemajú pokračovať v liečbe následnými cyklami Abraxanu, kým sa hladina neutrofilov nevráti na > 1 500 buniek/mm^3 a kým sa krvné doštičky nevrátia na > 100 000 buniek/mm^3 (pozri časť 4.2).

Neuropatia
Pri liečbe Abraxanom sa často vyskytuje senzorická neuropatia, hoci vývoj závažných príznakov je menej častý. Výskyt senzorickej neuropatie 1. a 2. stupňa si zvyčajne nevyžaduje zníženie dávky. Ak sa pri podávaní Abraxanu v monoterapii vyvinie senzorická neuropatia 3. stupňa, liečba sa má pozastaviť dovtedy, kým sa nezlepší na 1. alebo 2. stupeň a pre všetky následné liečby sa odporúča zníženie dávky Abraxanu (pozri časť 4.2). Ak sa vyvinie periférna neuropatia 3. alebo vyššieho stupňa pri podávaní Abraxanu v kombinácii s gemcitabínom, pozastavte podávanie Abraxanu a pokračujte v liečbe gemcitabínom v rovnakej dávke. Keď sa periférna neuropatia zlepší na stupeň 0 alebo 1, pokračujte v podávaní Abraxanu v zníženej dávke (pozri časť 4.2). V prípade kombinovaného použitia Abraxanu s karboplatinou, keď sa vyvinie periférna neuropatia 3. stupňa alebo vyššia, sa má liečba prerušiť kým sa neuropatia zlepší na 0. alebo 1. stupeň, a má nasledovať zníženie dávky pre všetky nasledujúce cykly Abraxanu a karboplatiny (pozri časť 4.2).

Sepsa
Sepsa bola hlásená u 5 % pacientov s neutropéniou alebo bez neutropénie, ktorým bol podávaný Abraxane v kombinácii s gemcitabínom. Ako významne prispievajúce faktory sa identifikovali komplikácie súvisiace so základným ochorením rakoviny pankreasu, najmä obštrukcia žlčových ciest alebo prítomnosť biliárneho stentu. Ak sa u pacienta vyvinie febrilita (bez ohľadu na počet neutrofilov), má sa začať liečba so širokospektrálnymi antibiotikami. Pri febrilnej neutropénii sa má pozastaviť podávanie Abraxanu a gemcitabínu do času, kým sa horúčka nevylieči a absolútny počet neutrofilov dosiahne ≥ 1 500 buniek/mm^3, potom sa má pokračovať v liečbe so zníženými dávkami (pozri časť 4.2).

Pneumonitída
Pneumonitída sa objavila u 1 % pacientov, keď sa Abraxane podával v monoterapii a u 4 % pacientov, keď sa Abraxane podával v kombinácii s gemcitabínom. Všetci pacienti majú byť pozorne sledovaní kvôli príznakom a symptómom pneumonitídy. Po vylúčení infekčnej etiológie a po určení diagnózy pneumonitídy sa má liečba Abraxanom a gemcitabínom trvalo vysadiť a okamžite začať s primeranou liečbou a podpornými opatreniami (pozri časť 4.2).

Poškodenie pečene
Keďže toxicita paklitaxelu môže byť zvýšená pri poškodení pečene, má sa Abraxane pacientom s poškodením pečene podávať s opatrnosťou. Pacienti s poškodením pečene môžu mať zvýšené riziko toxicity, najmä kvôli myelosupresii a títo pacienti sa majú pozorne monitorovať, či sa u nich nevyvíja ťažká myelosupresia.

Abraxane nie je odporúčaný u pacientov, ktorí majú celkový bilirubín > 5 x ULN alebo AST > 10 x ULN. Okrem toho, Abraxane nie je odporúčaný u pacientov s metastatickým adenokarcinómom pankreasu, ktorí majú stredne závažné až závažné poškodenie pečene (celkový bilirubín > 1,5 x ULN a AST ≤ 10 x ULN) (pozri časť 5.2).

Kardiotoxicita
U jedincov liečených Abraxanom sa pozorovali zriedkavé prípady kongestívneho srdcového zlyhania a dysfunkcie ľavej komory. Väčšina jedincov bola predtým vystavená kardiotoxickým liekom, ako sú antracyklíny alebo mali srdcové ochorenia v anamnéze. Preto majú lekári u pacientov dostávajúcich Abraxane dôsledne monitorovať výskyt srdcových príhod.

Metastázy v CNS
Účinnosť a bezpečnosť Abraxanu u pacientov s metastázami v centrálnom nervovom systéme (CNS) nebola stanovená. Metastázy v CNS zvyčajne nie sú dobre kontrolované systémovou chemoterapiou.

Gastrointestinálne symptómy
Ak pacienti po podaní Abraxanu cítia nevoľnosť, vracajú alebo majú hnačku, možno ich liečiť bežne používanými antiemetikami a konstipačnými látkami.

Poruchy oka
U pacientov liečených Abraxanom bol hlásený cystoidný makulárny edém (CMO, cystoid macular oedema). Pacienti s poruchou zraku sa musia podrobiť bezodkladnému a kompletnému oftalmologickému vyšetreniu. V prípade, že je diagnostikovaný CMO, liečba Abraxanom sa má ukončiť a má sa začať príslušná liečba (pozri časť 4.8).

Pacienti vo veku 75 rokov a starší
Nepreukázal sa prínos liečby Abraxanom v kombinácii s gemcitabínom v porovnaní s monoterapiou gemcitabínom pre pacientov vo veku 75 rokov a starších. U pacientov vo vyššom veku (≥ 75 rokov), ktorí dostávali Abraxane a gemcitabín, bol vyšší výskyt závažných nežiaducich účinkov a nežiaducich účinkov, ktoré viedli k ukončeniu liečby, vrátane hematologických toxicít, periférnej neuropatie, zníženej chuti do jedla a dehydratácie. U pacientov s adenokarcinómom pankreasu vo veku 75 rokov a starších sa má starostlivo zhodnotiť ich schopnosť tolerovať Abraxane v kombinácii s gemcitabínom, so zameraním pozornosti na stav výkonnosti, komorbidity a zvýšené riziko infekcií (pozri časti 4.2 a 4.8).

Iné
Hoci sú k dispozícii len obmedzené údaje, nepreukázal sa žiadny jasný prospech s ohľadom na predĺženie celkového prežívania u pacientov s adenokarcinómom pankreasu s normálnymi hodnotami CA 19-9 pred začiatkom liečby Abraxanom a gemcitabínom (pozri časť 5.1).

Erlotinib sa nemá podávať súbežne s Abraxanom a gemcitabínom (pozri časť 4.5).

Pomocné látky
Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 100 mg, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Metabolizmus paklitaxelu je čiastočne katalyzovaný izoenzýmami cytochrómu P450 CYP2C8 a CYP3A4 (pozri časť 5.2). Preto, pri chýbaní PK štúdie liekových interakcií, je pri podávaní paklitaxelu súbežne s liekmi, ktoré sú známe ako inhibítory, buď CYP2C8, alebo CYP3A4 (napr. ketokonazol a iné imidazolové antimykotiká, erytromycín, fluoxetín, gemfibrozil, klopidogrel, cimetidín, ritonavir, saquinavir, indinavir a nelfinavir), pretože toxicita paklitaxelu môže byť zvýšená kvôli vyššej expozícii paklitaxelu. Podávanie paklitaxelu súbežne s liekmi, o ktorých je známe, že indukujú buď CYP2C8, alebo CYP3A4 (napr. rifampicín, karbamazepín, fenytoín, efavirenz, nevirapín) sa neodporúča, pretože účinnosť by mohla byť znížená kvôli nižšej expozícii paklitaxelu.

Paklitaxel a gemcitabín nezdieľajú rovnakú metabolickú cestu. Klírens paklitaxelu primárne určuje metabolizmus sprostredkovaný CYP2C8 a CYP3A4, potom nasleduje exkrécia žlčou, zatiaľ čo gemcitabín je deaktivovaný cytidín-deaminázou a potom nasleduje exkrécia močom. Farmakokinetické interakcie medzi Abraxanom a gemcitabínom neboli u ľudí hodnotené.

Farmakokinetická štúdia bola vykonaná s Abraxanom a karboplatinou u pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc. Neboli zistené žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie medzi Abraxanom a karboplatinou.

Abraxane je indikovaný v monoterapii na liečbu karcinómu prsníka, v kombinácii s gemcitabínom na liečbu adenokarcinómu pankreasu alebo v kombinácii s karboplatinou na liečbu nemalobunkového karcinómu pľúc (pozri časť 4.1). Abraxane sa nemá používať v kombinácii s inými protirakovinovými liekmi.

Pediatrická populácia
Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Antikoncepcia u mužov a žien
Ženy vo fertilnom veku majú používať účinnú antikoncepciu počas liečby až do 1 mesiaca po ukončení liečby Abraxanom. Mužským pacientom liečeným Abraxanom sa odporúča používať účinnú antikoncepciu a zabrániť splodeniu dieťaťa počas liečby a do šiestich mesiacov po liečbe.

Gravidita
Existujú len veľmi obmedzené údaje o používaní paklitaxelu počas gravidity u ľudí. Predpokladá sa, že paklitaxel spôsobuje závažné vrodené defekty, keď sa podáva počas gravidity. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Ženy vo fertilnom veku si majú pred liečbou Abraxanom urobiť tehotenský test. Abraxane sa nemá používať počas gravidity a ani u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu paklitaxelom.

Dojčenie
Paklitaxel a/alebo jeho metabolity sa vylúčili do mlieka dojčiacich potkanov (pozri časť 5.3). Nie je známe, či sa paklitaxel vylučuje do ľudského mlieka. Vzhľadom na možný výskyt závažných nežiaducich účinkov u dojčených detí, je Abraxane počas dojčenia kontraindikovaný. Dojčenie musí byť počas liečby ukončené.

Fertilita
Abraxane spôsobil neplodnosť u samcov potkanov (pozri časť 5.3). Na základe zistení u zvierat sa môže znížiť plodnosť mužov a žien. Mužskí pacienti sa majú pred liečbou poradiť o konzervácii spermií, pretože existuje možnosť trvalej neplodnosti spôsobenej liečbou Abraxanom.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Abraxane má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Abraxane môže spôsobovať nežiaduce reakcie, ako napríklad únavu (veľmi často) a závrat (často), ktoré môžu ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti majú byť upozornení, aby neviedli vozidlá a neobsluhovali stroje, keď pociťujú únavu alebo závrat.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu
Najčastejšie klinicky signifikantné nežiaduce účinky spojené s podávaním Abraxanu boli neutropénia, periférna neuropatia, artralgia/myalgia a gastrointestinálne poruchy.

Zoznam nežiaducich účinkov uvedených v tabuľke
V tabuľke 6 sú uvedené nežiaduce účinky spojené s Abraxanom v monoterapii v akejkoľvek dávke pre akúkoľvek indikáciu počas klinických skúšaní (n = 789), s Abraxanom v kombinácii s gemcitabínom na adenokarcinóm pankreasu z klinického skúšania fázy III (N = 421), s Abraxanom v kombinácii s karboplatinou na nemalobunkový karcinómom pľúc z klinického skúšania fázy III (N = 514) a z používania po registrácii lieku.
Frekvencie výskytu sú definované ako: veľmi časté (≥1/10), časté (≥1/100 až <1/10), menej časté (≥1/1 000 až <1/100), zriedkavé (≥1/10 000 až <1/1 000), veľmi zriedkavé (<1/10 000), neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 6: Nežiaduce účinky hlásené pri podávaní Abraxanu

	Monoterapia (N = 789)	**Kombinovaná liečba s gemcitabínom (N = 421)**	**Kombinovaná liečba s karboplatinou (N = 514)**
Infekcie a nákazy			
Časté:	Infekcia, infekcia močových ciest, folikulitída, infekcia horných dýchacích ciest, kandidóza, sínusitída	Sepsa, pneumónia, orálna kandidóza	Pneumónia, bronchitída, infekcia horných dýchacích ciest, infekcia močových ciest
Menej časté:	Sepsa[1], neutropenická sepsa[1], pneumónia, orálna kandidóza, nazofaryngitída, celulitída, herpes simplex, vírusová infekcia, herpes zoster, plesňová infekcia, infekcia spojená so zavedením katétra, infekcia v mieste vpichu		Sepsa, orálna kandidóza
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)			
Menej časté:	Nekróza tumoru, bolesť súvisiaca s metastázami		
Poruchy krvi a lymfatického systému			
Veľmi časté:	Supresia kostnej drene, neutropénia, trombocytopénia, anémia, leukopénia, lymfopénia	Neutropénia, trombocytopénia, anémia	Neutropénia[3], trombocytopénia[3], anémia[3], leukopénia[3]
Časté:	Febrilná neutropénia	Pancytopénia	Febrilná neutropénia, lymfopénia
Menej časté:		Trombotická trombocytopenická purpura	Pancytopénia
Zriedkavé:	Pancytopénia		
Poruchy imunitného systému			
Menej časté:	Hypersenzitivita		Hypersensitivita na liečivo, hypersenzitivita
Zriedkavé:	Závažná hypersenzitivita[1]		
Poruchy metabolizmu a výživy			
Veľmi časté:	Anorexia	Dehydratácia, znížená chuť do jedla, hypokaliémia	Znížená chuť do jedla
Časté:	Dehydratácia, znížená chuť do jedla, hypokaliémia		Dehydratácia
Menej časté:	Hypofosfatémia, zadržiavanie tekutín, hypoalbuminémia, polydipsia, hyperglykémia, hypokalciémia, hypoglykémia, hyponatriémia		
Neznáme:	Syndróm rozpadu tumoru[1]		
Psychické poruchy			
Veľmi časté:		Depresia, nespavosť	
Časté:	Depresia, nespavosť, úzkosť	Úzkosť	Nespavosť
Menej časté:	Nepokoj		

Poruchy nervového systému			
Veľmi časté:	Periférna neuropatia, neuropatia, hypestézia, parestézia	Periférna neuropatia, závrat, bolesť hlavy, dysgeúzia	Periférna neuropatia
Časté:	Periférna senzorická neuropatia, závrat, periférna motorická neuropatia, ataxia, bolesť hlavy, zmyslové poruchy, somnolencia, dysgeúzia		Závrat, bolesť hlavy, dysgeúzia
Menej časté:	Polyneuropatia, areflexia, synkopa, posturálny závrat, dyskinéza, hyporeflexia, neuralgia, neuropatická bolesť, tremor, strata zmyslov	Paralýza VII. nervu	
Neznáme:	Viacpočetné ochrnutia hlavových nervov[1]		
Poruchy oka			
Časté:	Rozmazané videnie, zvýšené slzenie, suché oči, suchá keratokonjuktivitída, madaróza	Zvýšené slzenie	Rozmazané videnie
Menej časté:	Znížená ostrosť videnia, abnormálne videnie, podráždenie očí, bolesť očí, konjunktivitída, poruchy videnia, svrbenie očí, keratitída	Cystoidný edém makuly	
Zriedkavé:	Cystoidný edém makuly[1]		
Poruchy ucha a labyrintu			
Časté:	Vertigo		
Menej časté:	Tinitus, bolesť ucha		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			
Časté:	Arytmia, tachykardia, supraventrikulárna tachykardia	Kongestívne srdcové zlyhávanie, tachykardia	
Zriedkavé:	Zástava srdca, kongestívne srdcové zlyhávanie, dysfunkcia ľavej komory, atrioventrikulárna blokáda[1], bradykardia		
Poruchy ciev			
Časté:	Hypertenzia, lymfedém, sčervenanie pokožky, návaly horúčavy	Hypotenzia, hypertenzia	Hypotenzia, hypertenzia
Menej časté:	Hypotenzia, ortostatická hypotenzia, periférny chlad	Návaly horúčavy	Návaly horúčavy
Zriedkavé:	Trombóza		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			
Veľmi časté:		Dýchavičnosť, epistaxa, kašeľ	Dýchavičnosť
Časté:	Intersticiálna pneumonitída[2], dýchavičnosť, epistaxa, faryngolaryngeálna bolesť, kašeľ, nádcha, výtok z nosa	Pneumonitída, upchanie nosa	Hemoptýza, epistaxa, kašeľ
Menej časté:	Pľúcna embólia, pľúcna tromboembólia, pleurálny výpotok, námahová dýchavičnosť, upchanie dutín, znížené dychové ozvy, produktívny kašeľ, alergická nádcha, chrapot, upchanie nosa, suchý nos, sipot	Sucho v hrdle, suchý nos	Pneumonitída
Neznáme:	Paréza hlasiviek[1]		

Poruchy gastrointestinálneho traktu			
Veľmi časté:	Hnačka, vracanie, nevoľnosť, zápcha, stomatitída	Hnačka, vracanie, nevoľnosť, zápcha, bolesť brucha, bolesť hornej časti brucha	Hnačka, vracanie, nevoľnosť, zápcha
Časté:	Gastroezofageálna refluxná choroba, dyspepsia, bolesť brucha, abdominálna distenzia, bolesť hornej časti brucha, orálna hypestézia	Intestinálna obštrukcia, kolitída, stomatitída, sucho v ústach	Stomatitída, dyspepsia, dysfágia, bolesť brucha
Menej časté:	Krvácanie z rekta, dysfágia, plynatosť, glosodýnia, sucho v ústach, bolesť ďasien, riedka stolica, ezofagitída, bolesť v podbrušku, vredy v ústach, bolesť úst		
Poruchy pečene a žlčových ciest			
Časté:		Cholangitída	Hyperbilirubinémia
Menej časté:	Hepatomegália		
Poruchy kože a podkožného tkaniva			
Veľmi časté:	Alopécia, vyrážka	Alopécia, vyrážka	Alopécia, vyrážka
Časté:	Pruritus, suchá koža, ochorenie nechtov, erytém, pigmentácia/zmena sfarbenia nechtov, hyperpigmentácia kože, onycholýza, zmeny nechtov	Pruritus, suchá koža, ochorenie nechtov	Pruritus, ochorenie nechtov
Menej časté:	Precitlivenosť na svetlo, urtikária, bolesť kože, generalizovaný pruritus, svrbivá vyrážka, ochorenie kože, porucha pigmentácie, hyperhidróza, onychomadéza, erytematózna vyrážka, generalizovaná vyrážka, dermatitída, nočné potenie, makulo-papulárna vyrážka, vitiligo, hypotrichóza, citlivosť v nechtovom lôžku, diskomfort nechtov, makulárna vyrážka, papulózna vyrážka, kožná lézia, opuch tváre		Kožná exfoliácia, alergická dermatitída, urtikária
Veľmi zriedkavé:	Stevensov-Johnsonov syndróm[1], toxická epidermálna nekrolýza[1]		
Neznáme:	Syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie[1, 4], skleroderma[1]		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			
Veľmi časté:	Artralgia, myalgia	Artralgia, myalgia, bolesť v končatine	Artralgia, myalgia
Časté:	Bolesť chrbta, bolesť v končatine, bolesť v kostiach, svalové kŕče, bolesti končatín	Svalová slabosť, bolesť v kostiach	Bolesť chrbta, bolesť v končatine, muskuloskeletárna bolesť
Menej časté:	Bolesť hrudnej steny, svalová slabosť, bolesť krku, bolesť v slabinách, svalové kŕče, muskuloskeletárna bolesť, bolesť v boku, nepríjemné pocity v končatinách, svalová slabosť		
Poruchy obličiek a močových ciest			

Časté:		Akútne renálne zlyhanie	
Menej časté:	Hematúria, dyzúria, polakizúria, noktúria, polyúria, močová inkontinencia	Hemolyticko-uremický syndróm	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			
Menej časté:	Bolesť prsníkov		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			
Veľmi časté:	Únava, asténia, pyrexia	Únava, asténia, pyrexia, periférny edém, zimnica	Únava, asténia, periférny edém
Časté:	Malátnosť, letargia, slabosť, periférny edém, zápal slizníc, bolesť, rigory, edém, znížená výkonnosť, bolesť v hrudníku, ochorenie podobné chrípke, hyperpyrexia	Reakcia v mieste podania infúzie	Pyrexia, bolesť na hrudníku
Menej časté:	Nepríjemné pocity v hrudníku, abnormálna chôdza, opuch, reakcia v mieste vpichu		Sliznicový zápal, extravazácia v mieste podania infúzie, zápal v mieste podania infúzie, vyrážka v mieste podania infúzie
Zriedkavé:	Extravazácia		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia			
Veľmi časté:		Pokles telesnej hmotnosti, zvýšená alanínaminotransferáza	
Časté:	Pokles telesnej hmotnosti, zvýšená alanínaminotransferáza, zvýšená aspartátaminotransferáza, znížený hematokrit, znížený počet červených krviniek, zvýšená telesná teplota, zvýšená gamaglutamyltransferáza, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi	Zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšený bilirubín v krvi, zvýšený kreatinín v krvi	Pokles telesnej hmotnosti, zvýšená alanínaminotransferáza, zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi
Menej časté:	Zvýšený krvný tlak, zvýšenie telesnej hmotnosti, zvýšená laktátdehydrogenáza v krvi, zvýšený kreatinín v krvi, zvýšená glukóza v krvi, zvýšený fosfor v krvi, znížený draslík v krvi, zvýšený bilirubín		
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu			
Menej časté:	Kontúzia		
Zriedkavé:	Jav radiačnej pamäti (radiation recall phenomenon), radiačná pneumonitída		

[1] Ako sa zaznamenalo podľa hlásení vychádzajúcich zo sledovaní lieku Abraxane po uvedení na trh.
[2] Frekvencia výskytu pneumonitídy sa vypočítala na základe združených údajov od 1310 pacientov z klinických štúdií, ktorí dostávali Abraxane v monoterapii na liečbu rakoviny prsníka a v ďalších indikáciách
[3] Na základe laboratórnych hodnotení: maximálny stupeň útlmu kostnej drene (liečenej populácie).
[4] U niektorých pacientov s predchádzajúcou expozíciou kapecitabínu.

Opis vybraných nežiaducich účinkov

Táto časť obsahuje najčastejšie a klinicky relevantné nežiaduce reakcie súvisiace s Abraxanom.

Nežiaduce reakcie sa hodnotili u 229 pacientov s metastatickým karcinómom prsníka, ktorí boli liečení Abraxanom v dávke 260 mg/m^2 jedenkrát za tri týždne v pivotnej klinickej štúdii fázy III (Abraxane v monoterapii).

Nežiaduce reakcie sa hodnotili u 421 pacientov s metastatickým karcinómom pankreasu, ktorí sa liečili Abraxanom v kombinácii s gemcitabínom (Abraxanom v dávke 125 mg/m^2 v kombinácii s gemcitabínom v dávke 1000 mg/m^2 podávaných v 1., 8. a 15. deň každého 28-dňového cyklu) a u 402 pacientov liečených gemcitabínom v monoterapii ako systémová liečba metastatického adenokarcinómu pankreasu v prvej línii (Abraxane/gemcitabín).

Nežiaduce reakcie sa hodnotili u 514 pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc, ktorí sa liečili Abraxanom v kombinácii s karboplatinou (100 mg/m^2 Abraxane sa podával na 1., 8. a 15. deň každého 21-dňového cyklu v kombinácii s karboplatinou podávanou na 1. deň každého cyklu) v randomizovanom, kontrolovanom, klinickom skúšaní fázy III (Abraxane/karboplatina). Pacientom hlásená toxicita taxánu bola hodnotená pomocou 4 podstupníc funkčného posudku liečby rakoviny (FACT) taxánového dotazníku. Použitie opakovanej analýzy mier, 3 zo 4 podstupníc (periférna neuropatia, bolesti rúk/nôh a sluch), zvýhodňovalo Abraxan s karboplatinou ($p \leq 0,002$). Pre inú podstupnicu (edém) nebol žiadny rozdiel v liečebných ramenách.

Infekcie a nákazy
Abraxane/gemcitabín
Sepsa bola hlásená u 5 % pacientov s neutropéniou alebo bez neutropénie, ktorým bol v priebehu hodnotenia adenokarcinómu pankreasu podávaný Abraxane v kombinácii s gemcitabínom. Z 22 prípadov sepsy hlásenej u pacientov liečených Abraxanom v kombinácii s gemcitabínom malo 5 smrteľné následky. Ako významne prispievajúce faktory sa identifikovali komplikácie súvisiace so základným ochorením rakoviny pankreasu, najmä obštrukcia žlčových ciest alebo prítomnosť biliárneho stentu. Ak sa u pacienta vyvinie febrilita (bez ohľadu na počet neutrofilov), má sa začať liečba so širokospektrálnymi antibiotikami. Pri febrilnej neutropénii sa má pozastaviť podávanie Abraxanu a gemcitabínu do času, kým sa horúčka nevylieči a absolútny počet neutrofilov dosiahne $\geq$ 1 500 buniek/mm^3, potom sa má pokračovať v liečbe so zníženými dávkami (pozri časť 4.2).

Poruchy krvi a lymfatického systému
Abraxane v monoterapii metastatického karcinómu prsníka
V prípade metastatického karcinómu prsníka bola najvýznamnejšia pozorovateľná hematologická toxicita neutropénia (hlásená u 79 % pacientov), bola rýchlo reverzibilná a závisela od dávky; leukopénia bola hlásená u 71 % pacientov. Neutropénia 4. stupňa (< 500 buniek/mm^3) sa vyskytla u 9 % pacientov liečených Abraxanom. Febrilná neutropénia sa vyskytla u štyroch pacientov liečených Abraxanom. Anémia (Hb < 10 g/dl) sa pozorovala u 46 % pacientov liečených Abraxanom a bola závažná (Hb < 8 g/dl) v troch prípadoch. Lymfopénia sa pozorovala u 45 % pacientov.

Abraxane/gemcitabín
Tabuľka 7 uvádza frekvencie výskytu a závažnosť laboratórne detekovaných hematologických abnormalít u pacientov liečených Abraxanom v kombinácii s gemcitabínom alebo monoterapie gemcitabínom.

Tabuľka 7: Laboratórne detekované hematologické abnormality v štúdii s adenokarcinómom pankreasu

	Abraxane (125 mg/m^2)/ gemcitabín		**gemcitabín**	
	1.-4. stupeň (%)	**3.-4. stupeň (%)**	**1.-4. stupeň (%)**	**3.-4. stupeň (%)**
Anémia[a,b]	97	13	96	12
Neutropénia [a,b]	73	38	58	27
Trombocytopénia[b,c]	74	13	70	9

[a] V skupine liečenej Abraxanom/gemcitabínom sa hodnotilo 405 pacientov
[b] V skupine liečenej gemcitabínom sa hodnotilo 388 pacientov
[c] V skupine liečenej Abraxanom/gemcitabínom sa hodnotilo 404 pacientov

Abraxane/karboplatina
Anémia a trombocytopénia boli častejšie hlásené v ramene Abraxanu ako v ramene Taxolu a karboplatiny (54 % v porovnaní s 28 % a 45 % v porovnaní s 27 %, v uvedenom poradí).

Poruchy nervového systému
Abraxane v monoterapii metastatického karcinómu prsníka
Frekvencia a závažnosť neurotoxicity u pacientov dostávajúcich Abraxane bola vo všeobecnosti závislá od dávky. Periférna neuropatia (najmä senzorická neuropatia 1. alebo 2. stupňa) sa pozorovala u 68 % pacientov liečených Abraxanom, pričom 10 % malo 3. stupeň a 4. stupeň nemal žiadny pacient.

Abraxane/gemcitabín
U pacientov liečených Abraxanom v kombinácii s gemcitabínom bol medián času do prvého výskytu 3. stupňa periférnej neuropatie 140 dní. Medián času do zlepšenia najmenej o 1 stupeň bol 21 dní a medián času do zlepšenia z periférnej neuropatie 3. stupňa na stupeň 0 alebo 1 bol 29 dní. Z pacientov, u ktorých bola liečba prerušená z dôvodu periférnej neuropatie, bolo 44 % (31 zo 70 pacientov) schopných pokračovať v liečbe Abraxanom v zníženej dávke. U žiadneho pacienta liečeného Abraxanom v kombinácii s gemcitabínom sa nevyskytla periférna neuropatia 4. stupňa.

Abraxane/karboplatina
U pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc liečených Abraxanom a karboplatinou bol medián času do prvého výskytu 3. stupňa s liečbou súvisiacej periférnej neuropatie 121 dní a medián času do zlepšenia z 3. stupňa s liečbou súvisiacej periférnej neuropatie na 1. stupeň bol 38 dní. U žiadného z pacientov liečených Abraxanom a karboplatinou sa neprejavila periférna neuropatia 4. stupňa.

Poruchy oka
Počas liečby Abraxanom boli počas sledovania po registrácii lieku zriedkavo hlásené prípady zníženej zrakovej ostrosti zapríčinenej cystoidným edémom makuly (pozri časť 4.4).

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína
Abraxane/gemcitabín
Pneumonitída bola hlásená u 4 % pacientov pri použití Abraxanu v kombinácii s gemcitabínom. Zo 17 prípadov pneumonitídy hlásenej u pacientov liečených Abraxanom v kombinácii s gemcitabínom, boli 2 fatálne. Pacienti majú byť pozorne sledovaní kvôli príznakom a symptómom pneumonitídy. Po vylúčení infekčnej etiológie a po určení diagnózy pneumonitídy sa má liečba Abraxanom a gemcitabínom trvalo vysadiť a okamžite začať s primeranou liečbou a podpornými opatreniami (pozri časť 4.2).

Poruchy gastrointestinálneho traktu
Abraxane v monoterapii metastatického karcinómu prsníka
U 29 % pacientov sa vyskytla nauzea a u 25 % pacientov hnačka.

Poruchy kože a podkožného tkaniva
Abraxane v monoterapii metastatického karcinómu prsníka
Alopécia sa pozorovala u > 80 % pacientov liečených Abraxanom. Väčšina prípadov alopécie sa vyskytla v období kratšom ako jeden mesiac od začiatku podávania Abraxanu. U väčšiny pacientov, u ktorých sa vyskytla alopécia, sa očakáva výrazný úbytok vlasov ≥ 50 %.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva
Abraxane v monoterapii metastatického karcinómu prsníka
Artralgia sa vyskytla u 32 % pacientov liečených Abraxanom a v 6 % prípadov bola závažná. Myalgia sa vyskytla u 24 % pacientov na Abraxane a v 7 % prípadov bola závažná. Príznaky boli zvyčajne prechodné, obvykle sa vyskytli tri dni po podaní Abraxanu a vymizli do jedného týždňa.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania
Abraxane v monoterapii metastatického karcinómu prsníka
Asténia/únava sa hlásili u 40 % pacientov.

Pediatrická populácia
Štúdia pozostávala zo 106 pacientov, z ktorých 104 bolo pediatrických pacientov vo veku od 6 mesiacov do menej ako 18 rokov (pozri časť 5.1). U každého pacienta sa vyskytla najmenej 1 nežiaduca reakcia. Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami boli neutropénia, anémia, leukopénia a pyrexia. Závažnými nežiaducimi reakciami hlásenými u viac ako 2 pacientov boli pyrexia, bolesť chrbta, periférny edém a vracanie. U tohto obmedzeného počtu pediatrických pacientov liečených Abraxanom neboli zistené žiadne nové signály týkajúce sa bezpečnosti a profil bezpečnosti bol podobný ako v dospelej populácii.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Na predávkovanie paklitaxelom nie je známe žiadne antidotum. V prípade predávkovania sa má pacient pozorne monitorovať. Liečba sa má zamerať na hlavné očakávané toxicity, čo je potlačenie krvotvorby v kostnej dreni, mukozitída a periférna neuropatia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastické látky, rastlinné alkaloidy a iné prírodné liečivá, taxány, ATC kód: L01CD01

Mechanizmus účinku
Paklitaxel je antimikrotubulárna látka, ktorá podporuje zoskupenie mikrotubulov z tubulínových dimérov a mikrotubuly stabilizuje tým, že bráni ich depolymerizácii. Dôsledkom tejto stabilizácie je inhibícia normálnej dynamickej reorganizácie mikrotubulárnej siete, ktorá je nevyhnutná pre vitálne interfázové a mitotické bunkové funkcie. Okrem toho paklitaxel indukuje abnormálne usporiadanie alebo „zväzky“ mikrotubulov v celom bunkovom cykle a viacpočetné mikrotubulárne astery počas mitózy.

Abraxane obsahuje nanočastice o veľkosti približne 130 nm zložené z ľudského sérového albumínu a paklitaxelu, v ktorých sa paklitaxel nachádza v nekryštalickom, amorfnom stave. Po intravenóznom podaní sa nanočastice rýchlo disociujú na rozpustné komplexy paklitaxelu viazané na albumín o veľkosti približne 10 nm. Albumín je známy ako sprostredkovateľ endotelovej dutinovej transcytózy zložiek plazmy a štúdie *in vitro* preukázali, že prítomnosť albumínu v Abraxane zlepšuje transport

paklitaxelu cez endotelové bunky. Existuje hypotéza, že tento zlepšený transendoteliálny dutinový transport je sprostredkovaný albumínovým receptorom gp-60, a že v oblasti tumoru dochádza k zvýšenému nahromadeniu paklitaxelu následkom proteínu viazaného na albumín, tzv. vylučovaný kyslý proteín bohatý na cysteín (Secreted Protein Acidic Rich in Cysteine, SPARC).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Karcinóm prsníka
Na podporu používania Abraxanu pri metastatickom karcinóme prsníka sú k dispozícii údaje od 106 pacientov zhromaždené v dvoch otvorených jednoramenných štúdiách a od 454 pacientov liečených v randomizovanej komparatívnej štúdii fázy III. Tieto informácie sú uvedené nižšie.

Otvorené jednoramenné štúdie
V jednej štúdii sa Abraxane podával ako 30 minútová infúzia v dávke 175 mg/m^2 43 pacientom s metastatickým karcinómom prsníka. V druhom klinickom skúšaní sa používala dávka 300 mg/m^2 ako 30 minútová infúzia u 63 pacientov s metastatickým karcinómom prsníka. Pacienti sa liečili bez premedikácie steroidmi alebo plánovanej podpory G-CSF. Cykly sa podávali v 3-týždňových intervaloch. Miera odpovede u všetkých pacientov bola 39,5 % v jednej štúdii (95 % CI: 24,9 % – 54,2 %) a 47,6 % v druhej štúdii (95 % CI: 35,3 % – 60,0 %). Medián času do progresie ochorenia bol 5,3 mesiaca (175 mg/m^2; 95 % CI: 4,6 – 6,2 mesiaca) a 6,1 mesiaca (300 mg/m^2; 95 % CI: 4,2 – 9,8 mesiaca).

Randomizovaná komparatívna štúdia
Toto multicentrické klinické skúšanie sa uskutočnilo u pacientov s metastatickým karcinómom prsníka, ktorí sa liečili každé 3 týždne paklitaxelom ako jedinou látkou, buď ako paklitaxel na báze rozpúšťadla 175 mg/m^2, podávaný ako 3-hodinová infúzia s premedikáciou na zabránenie vzniku precitlivenosti (n = 225), alebo ako Abraxane 260 mg/m^2, podávaný ako 30 minútová infúzia bez premedikácie (n = 229).

Šesťdesiatštyri percent pacientov malo oslabený stav výkonnosti (ECOG 1 alebo 2) pri nástupe do štúdie, 79 % malo viscerálne metastázy a 76 % malo > 3 miesta metastáz. Štrnásť percent pacientov nedostávalo predtým chemoterapiu; 27 % dostávalo len podpornú chemoterapiu, 40 % len na liečbu metastáz a 19 % aj na liečbu metastáz a aj ako podpornú liečbu. Päťdesiatdeväť percent dostávalo skúšaný liek ako druhú alebo vyššiu ako druhú líniu liečby. Sedemdesiatsedem percent pacientov už bolo skôr vystavených účinku antracyklínov.

Výsledky celkovej miery odpovede a čas do progresie ochorenia, čas prežívania bez progresie ochorenia a čas prežívania u pacientov, ktorí dostávali > ako liečbu 1. línie, sú uvedené nižšie.

Tabuľka 8: Výsledky celkovej miery odpovede, medián času do progresie ochorenia a čas prežívania bez progresie ochorenia, podľa vyhodnotenia skúšajúceho

Premenná účinnosti	Abraxane (260 mg/m^2)	Paklitaxel na báze rozpúšťadla (175 mg/m^2)	p-hodnota
Miera odpovede [95 % CI] (%)			
> liečba 1. línie	26,5 [18,98; 34,05] (n = 132)	13,2 [7,54; 18,93] (n = 136)	0,006[a]
** Medián času do progresie ochorenia [95 % CI] (týždne)*			
> liečba 1. línie	20,9 [15,7; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 19,3] (n = 135)	0,011[b]
** Medián prežívania bez progresie ochorenia [95 % CI] (týždne)*			
> liečba 1. línie	20,6 [15,6; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 18,3] (n = 135)	0,010[b]
**Prežívanie [95 % CI] (týždne)*			
> liečba 1. línie	56,4 [45,1; 76,9] (n = 131)	46,7 [39,0; 55,3] (n = 136)	0,020[b]

*Tieto údaje sa zakladajú na správe z klinickej štúdie: CA012-0 dodatok datovaný ako finálny (23. marca 2005)
[a] Chi-kvadrát test
[b] Log-rank test

U dvestodvadsaťdeväť pacientov liečených Abraxanom v randomizovanom, kontrolovanom klinickom skúšaní sa hodnotila bezpečnosť. Neurotoxicita paklitaxelu sa vyhodnotila prostredníctvom zlepšenia o jeden stupeň u pacientov, ktorí mali periférnu neuropatiu 3. stupňa, kedykoľvek v priebehu liečby. Prirodzený priebeh periférnej neuropatie v rozlíšení základnej línie vzhľadom na kumulatívnu toxicitu Abraxanu po > 6 cykloch liečby sa nehodnotil a ostáva neznámy.

Adenokarcinóm pankreasu
Vykonala sa multicentrická, medzinárodná, randomizovaná, otvorená klinická štúdia u 861 pacientov, ktorá porovnávala liečbu Abraxanom a gemcitabínom voči monoterapii gemcitabínom ako liečba prvej línie u pacientov s metastatickým adenokarcinómom pankreasu. Abraxane sa podával pacientom (n = 431) ako intravenózna infúzia po dobu 30-40 minút v dávke 125 mg/m^2, po ktorej nasledovala intravenózna infúzia gemcitabínu po dobu 30-40 minút v dávke 1 000 mg/m^2, obe podávané v 1., 8. a 15. deň každého 28-dňového cyklu. V porovnávacom ramene sa podával pacientom (n = 430) gemcitabín v monoterapii v súlade s odporúčanými dávkami a režimom. Liečba sa podávala do času progresie ochorenia alebo do rozvoja neprijateľnej toxicity. Zo 431 pacientov s adenokarcinómom pankreasu, ktorí boli randomizovaní do skupiny, ktorá dostávala Abraxane v kombinácii s gemcitabínom, bola väčšina (93 %) bielej rasy, 4 % boli čiernej rasy a 2 % boli Aziati. 16 % malo stav výkonnosti podľa Karnofského (*Karnofsky performance status*, KPS) 100; 42 % malo KPS 90; 35 % malo KPS 80; 7 % malo KPS 70; a <1 % pacientov malo KPS pod 70. Pacienti s vysokým kardiovaskulárnym rizikom, periférnou arteriálnou chorobou a/alebo ochorením spojivového tkaniva a/alebo intersticiálnym ochorením pľúc v anamnéze boli vylúčení zo štúdie.

Medián trvania liečby pacientov v ramene s Abraxanom a gemcitabínom bol 3,9 mesiaca a v ramene s gemcitabínom to bolo 2,8 mesiaca. 32 % pacientov v ramene s Abraxanom a gemcitabínom podstúpilo 6 alebo viac mesiacov liečby v porovnaní s 15 % pacientov v ramene s gemcitabínom. Pre liečenú populáciu bol medián relatívnej intenzity dávky pre gemcitabín 75 % v ramene Abraxane/gemcitabín a 85 % v ramene s gemcitabínom. Medián relatívnej intenzity dávky Abraxanu bol 81 %. Vyšší medián kumulatívnej dávky gemcitabínu bol podaný v ramene Abraxane/gemcitabín (11 400 mg/m^2) v porovnaní s ramenom s gemcitabínom (9 000 mg/m^2).

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bola miera celkového prežívania (CP; *overall survival*, OS). Kľúčovými sekundárnymi cieľovými ukazovateľmi bolo prežitie bez progresie (PBP; *progression-free survival*, PFS) a celková miera odpovede (CMO; *overall response rate*, ORR), obidva sekundárne cieľové ukazovatele boli hodnotené nezávislým, centrálnym, zaslepeným rádiológickým vyšetrením s použitím kritérií RECIST (verzia 1.0).

Tabuľka 9: Výsledky účinnosti z randomizovanej štúdie u pacientov s adenokarcinómom pankreasu („intent-to-treat“ populácia - so zámerom liečiť)

	Abraxane (125 mg/m^2)/gemcitabín (n = 431)	**gemcitabín (n = 430)**

Celkové prežívanie		
Počet úmrtí (%)	333 (77)	359 (83)
Medián celkového prežitia, v mesiacoch (95 % CI)	**8,5** (7,89; 9,53)	**6,7** (6,01; 7,23)
$HR_{A+G/G}$ (95 % CI)[a]	0,72 (0,617; 0,835)	
p-hodnotab	< 0,0001	
Miera prežitia % (95 % CI)		
v 1. roku	35 % (29,7; 39,5)	22 % (18,1; 26,7)
v 2. roku	9 % (6,2; 13,1)	4 % (2,3; 7,2)
75. percentil celkového prežitia (mesiace)	14,8	11,4
Prežitie bez progresie		
Smrť alebo progresia, n (%)	277 (64)	265 (62)
Medián prežitia bez progresie, v mesiacoch (95 % CI)	**5,5** (4,47; 5,95)	**3,7** (3,61; 4,04)
$HR_{A+G/G}$ (95 % CI)[a]	0,69 (0,581; 0,821)	
p-hodnota[b]	<0,0001	
Celková miera odpovede		
Potvrdená úplná alebo čiastočná celková odpoveď, n (%)	**99** (23)	**31** (7)
95 % CI	19,1; 27,2	5,0; 10,1
p_{A+G}/p_G (95 % CI)	3,19 (2,178; 4,662)	
p-hodnota (chi-kvadrát test)	< 0,0001	

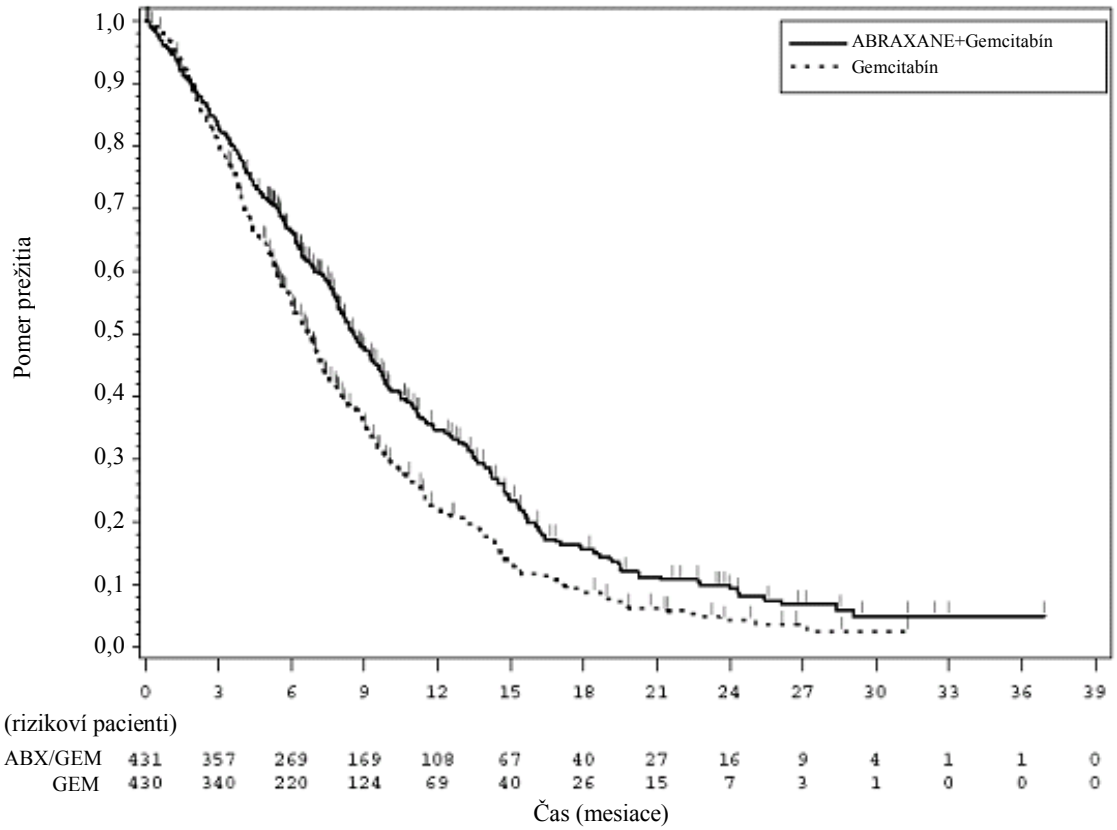
CI = interval spoľahlivosti (z angl. confidence interval), $HR_{A+G/G}$ = pomer rizika Abraxane+gemcitabín/gemcitabín, p_{A+G}/p_G= pomer miery odpovedí Abraxane+gemcitabín/gemcitabín

[a] stratifikovaný Coxov model proporčného rizika

[b] stratifikovaný log-rank test, stratifikovaný podľa geografických regiónov (Severná Amerika verzus ostatné), KPS (70 až 80 verzus 90 až 100) a prítomnosťou metastáz v pečeni (áno verzus nie).

Zaznamenalo sa štatisticky významné zlepšenie v celkovom prežívaní u pacientov liečených Abraxanom a gemcitabínom v porovnaní s gemcitabínom samotným, so zvýšením mediánu celkového prežitia o 1,8 mesiaca, 28 % celkového zníženia rizika úmrtia, 59 % miery zlepšenia v 1-ročnom prežívaní a 125 % miery zlepšenia v 2-ročnom prežívaní.

Obrázok 1: Kaplan-Meierova krivka celkového prežitia („intent-to-treat“ populácia)



Účinky liečby na celkové prežívanie uprednostňujú rameno Abraxanu a gemcitabínu spomedzi väčšiny preddefinovaných podskupín (vrátane pohlavia, KPS, geografického regiónu, primárneho miesta rakoviny pankreasu, rozsahu nádoru v čase diagnózy (stage), prítomnosti metastáz v pečeni, prítomnosti peritoneálnej karcinomatózy, uskutočnenia Whipplerovej operácie, prítomnosti biliárneho stentu na začiatku liečby, prítomnosti metastáz v pľúcach a počtu miest metastáz). U pacientov vo veku ≥ 75 rokov v ramene Abraxane a gemcitabín a v ramene s gemcitabínom bol pomer rizika prežívania 1,08 (95 % CI 0,653; 1,797). U pacientov s normálnymi hodnotami CA 19-9 na začiatku liečby bol pomer rizika prežívania 1,07 (95 % CI 0,692; 1,661).

K štatisticky významnému zlepšeniu v prežívaní bez progresie ochorenia došlo u pacientov liečených Abraxanom a gemcitabínom v porovnaní s gemcitabínom samotným, a to zvýšením v mediáne prežívania bez progresie o 1,8 mesiaca.

Nemalobunkový karcinóm pľúc

Multicentrická, randomizovaná, otvorená klinická štúdia bola vykonaná u 1 052 chemoterapiou neliečených pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc v štádiu IIIb/IV. Štúdia porovnávala Abraxane v kombinácii s karboplatinou voči paklitaxelu na báze rozpúšťadla v kombinácii s karboplatinou v prvej línii liečby u pacientov s pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc. Viac ako 99 % pacientov malo ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) status výkonu 0 alebo 1. Pacienti s už existujúcou neuropatiou ≥ 2. stupňa alebo s vážnym zdravotným rizikovým faktorom ktoréhokoľvek z hlavných orgánových systémov, boli vylúčení. Abraxane sa podával pacientom (N=521) ako intravenózna infúzia po dobu 30 minút v dávke 100 mg/m^2 v dňoch 1, 8 a 15 každého 21-dňového cyklu bez akejkoľvek steroidovej premedikácie a bez profylaxie faktora stimulujúceho kolónie granulocytov. Karboplatina sa podávala intravenózne len v deň 1 každého 21-dňového cyklu v dávke AUC = 6 mg•min/ml podávaná ihneď po skončení podávania Abraxanu. Paklitaxel na báze rozpúšťadla sa podával pacientom (N = 531) v dávke 200 mg/m^2 formou intravenóznej infúzie po dobu 3 hodín so štandardnou premedikáciou, po ktorej ihneď nasledovala karboplatina intravenóznym podávaním v dávke AUC = 6 mg•min/ml. Každý liek sa podával v 1. deň každého 21-dňového cyklu. V oboch liečebných ramenách štúdie sa podával až do progresie alebo rozvoja neprijateľnej toxicity. Pacienti dostávali medián 6 cyklov liečby v oboch ramenách štúdie.

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bola celková miera reakcie definovaná ako percento pacientov, ktorí dosiahli cieľom potvrdzujúcu úplnú odpoveď alebo čiastočnú odpoveď na základe nezávislého, centrálneho, zaslepeného rádiologického prieskumu použitím RECIST (verzia 1.0). Pacienti v ramene Abraxane/karboplatina mali významne vyššiu mieru odpovede v porovnaní s pacientmi v kontrolnom ramene: 33 % v porovnaní s 25 %, p = 0,005 (tabuľka 10). V celkovej miere odpovede existuje významný rozdiel v ramene Abraxane/karboplatina v porovnaní s kontrolným ramenom u pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc skvamózneho histologického typu (N=450, 41 % vs. 24 %, p< 0,001), avšak tento rozdiel sa nepreniesol do rozdielu v PFS alebo OS. Nebol žiadny rozdiel v ORR v rámci liečebných ramien u pacientov s neskvamóznou histológiou (N=602, 26 % vs 25 %, p=0,808).

Tabuľka 10: Celková miera odpovede v randomizovanej štúdii nemalobunkového karcinómu pľúc („intent-to-treat“ populácia).

Parameter účinnosti	**Abraxane (100 mg/m^2/týždeň) + karboplatina (N=521)**	**Paklitaxel na báze rozpúšťadla (200 mg/m^2 každé 3 týždne) + karboplatina (N=531)**
Pomer celkovej odpovede (nezávislý prieskum)		
Potvrdená úplná alebo čiastočná celková odpoveď, n (%)	170 (33 %)	132 (25 %)
95 % CI (%)	28,6; 36,7	21,2; 28,5
p_A/p_T (95,1 % CI)	1,313 (1,082; 1,593)	
P-hodnota[a]	0,005	

CI = interval spoľahlivosti; $HR_{A/T}$ = pomer rizika Abraxane/karboplatina voči paklitaxel na báze rozpúšťadla/karboplatina; p_A/p_T = pomer miery odpovede Abraxane/karboplatina oproti paklitaxel na báze rozpúšťadla/karboplatina.
[a] P-hodnota je založená na chi-square teste.

Nezaznamenalo sa štatisticky významné zlepšenie v celkovom prežívaní bez progresie (podľa zaslepeného hodnotenia rádiológov) ani v celkovom prežívaní medzi oboma liečebnými ramenami. Non-inferiority analýza bola vykonaná pre PFS a OS, s vopred špecifikovaným non-inferiority okrajom vo výške 15 %. Kritérium non-inferiority spĺňalo obe PFS aj OS s hornou hranicou intervalu spoľahlivosti 95 % pre súvisiace pomery rizík ktoré boli menšie ako 1,176 (Tabuľka 11).

Tabuľka 11: Non-inferiority analýzy na prežívanie bez progresie a celkové prežívanie v randomizovanej štúdii nemalobunkového karcinómu pľúc („intent-to-treat“ populácia).

Parameter účinnosti	**Abraxane (100 mg/m^2/týždeň) + karboplatina (N=521)**	**Paklitaxel na báze rozpúšťadla (200 mg/m^2 každé 3 týždne) + karboplatina (N=531)**
Prežívanie bez progresie[a] (nezávislý prieskum)		
Smrť alebo progresia, n (%)	429 (82 %)	442 (83 %)
Medián PFS (95 % CI) (mesiace)	6,8 (5,7; 7,7)	6,5 (5,7; 6,9)
$HR_{A/T}$ (95 % CI)	0,949 (0,830; 1,086)	
Celkové prežívanie		
Počet úmrtí, n (%)	360 (69 %)	384 (72 %)
Medián OS (95 % CI) (mesiace)	12,1 (10,8; 12,9)	11,2 (10,3; 12,6)
$HR_{A/T}$ (95,1 % CI)	0,922 (0,797; 1,066)	

CI = interval spoľahlivosti; $HR_{A/T}$ = pomer rizika Abraxane/karboplatina oproti paklitaxel na báze rozpúšťadla/karboplatina; p_A/p_T = pomer miery odpovede Abraxane/karboplatina oproti paklitaxel na báze rozpúšťadla/karboplatina.
[a] Na EMA metodické úvahy pre PFS koncový bod, chýbajúce pozorovania alebo začatie následnej novej terapie neboli použité pre cenzúru.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť v pediatrickej populácii neboli doteraz stanovené (pozri časť 4.2).

Štúdia ABI-007-PST-001, multicentrická, nezaslepená, dávku zisťujúca štúdia fázy 1/2, zameraná na zhodnotenie bezpečnosti, znášanlivosti a predbežnej účinnosti Abraxanu, podávaného raz za týždeň pediatrickým pacientoom s recidivujúcimi alebo refraktérnymi solídnymi nádormi, zahŕňala spolu 106 pacientov vo veku od ≥ 6 mesiacov do ≤ 24 rokov.

Do časti fázy 1 tejto štúdie bolo zaradených spolu 64 pacientov vo veku od 6 mesiacov do menej ako 18 rokov a bola stanovená maximálna tolerovaná dávka (MTD) 240 mg/m^2 podávaná intravenóznou infúziou v priebehu 30 minút v 1., 8. a 15. deň každého 28-dňového cyklu.

Do časti fázy 2 bolo podľa Simonovho dvojstupňového dizajnu minimax zaradených spolu 42 pacientov vo veku od 6 mesiacov do 24 rokov s recidivujúcim alebo refraktérnym Ewingovým sarkómom, neuroblastómom alebo rabdomyosarkómom s cieľom vyhodnotiť protinádorovú aktivitu podľa celkovej miery odpovede (CMO). Z týchto 42 pacientov bol 1 pacient vo veku < 2 roky, 27 pacientov bolo vo veku od ≥ 2 do < 12 rokov, 12 pacientov bolo vo veku od ≥ 12 do < 18 rokov a 2 dospelí pacienti boli vo veku od ≥ 18 do 24 rokov.

Priemerne pacienti užívali 2 cykly liečby s MTD. Spomedzi 41 pacientov spĺňajúcich podmienky pre hodnotenie účinnosti pri 1. štádiu 1 pacient v skupine s rabdomyosarkómom (N = 14) mal potvrdenú čiastočnú odpoveď, čo viedlo k CMO 7,1 % (95 % IS: 0,2; 33,9). Nebola pozorovaná žiadna potvrdená úplná odpoveď ani čiastočná odpoveď v skupine s Ewingovým sarkómom (N = 13) ani v skupine s neuroblastómom (N = 14). Žiadn a skupina v rámci štúdie nepokračovala v 2. štádiu, pretože nebola splnená požiadavka definovaná protokolom ≥ 2 pacienti s potvrdenou odpoveďou.

Výsledný medián celkového prežitia vrátane 1-ročného obdobia ďalšieho sledovania bol 32,1 týždňov (95 % CI: 21,4; 72,9), 32,0 týždňov (95 % CI: 12, nestanovené) a 19,6 týždňov (95 % CI: 4, 25,7) v skupine s Ewingovým sarkómom, v skupine s neuroblastómom a v skupine s rabdomyosarkómom v príslušnom poradí.

Celkový profil bezpečnosti Abraxanu u pediatrických pacientov bol v súlade so známym profilom bezpečnosti Abraxanu u dospelých (pozri časť 4.8). Na základe týchto výsledkov sa dospelo k záveru, že Abraxane ako monoterapia neprejavuje významnú klinickú aktivitu ani prínos pre prežitie, čo si vyžaduje ďalší vývoj v pediatrickej populácii.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

V klinických štúdiách sa zistila farmakokinetika celkového podaného paklitaxelu po 30 a 180 minútových infúziách Abraxanu pri hladinách dávok 80 až 375 mg/m^2. Expozícia paklitaxelu (AUC) sa zvyšovala lineárne od 2 653 do 16 736 ng.hod/ml po podaní dávok od 80 do 300 mg/m^2.

V štúdii s pacientmi s pokročilými solídnymi tumormi sa farmakokinetické parametre paklitaxelu po Abraxane podávanom intravenózne v dávke 260 mg/m^2 počas 30 minút porovnávali s dávkami 175 mg/m^2 infúzie paklitaxelu na báze rozpúšťadla podávaného v priebehu 3 hodín. Na základe nekompartmentovej farmakokinetickej analýzy vyplýva, že plazmatický klírens paklitaxelu s Abraxanom bol väčší (43 %) ako po infúzii paklitaxelu na báze rozpúšťadla a aj jeho distribučný objem bol vyšší (53 %). V terminálnom polčase neboli žiadne rozdiely.
V štúdii s opakovaným podávaním uskutočnenej na 12 pacientoch, ktorí dostávali Abraxane intravenózne v dávke 260 mg/m^2, bola intraindividuálna variabilita AUC 19 % (rozsah = 3,21 % – 37,70 %). Pri viacnásobných liečebných cykloch sa nepozoroval žiadny dôkaz kumulácie paklitaxelu.

<u>Distribúcia</u>
Po podaní Abraxanu pacientom so solídnymi tumormi je paklitaxel rovnomerne distribuovaný do krvných buniek a plazmy a je vo vysokej miere viazaný na plazmatické proteíny (94 %).

Množstvo proteínu, na ktorý sa viaže paklitaxel po podaní Abraxanu bolo vyhodnotené ultrafiltráciou v rámci porovnávacej štúdie pacienta. Frakcia voľného paklitaxelu bola významne vyššia pri Abraxane (6,2 %) ako u paklitaxelu na báze rozpúšťadla (2,3 %). To malo za následok významne vyššiu expozíciu neviazaného paklitaxelu pri Abraxane v porovnaní s paklitaxelom na báze

rozpúšťadla, hoci celková expozícia bola porovnateľná. Je to pravdepodobne z dôvodu nezachytenia paklitaxelu v micelách Cremophor EL, ako je to v prípade paklitaxelu na báze rozpúšťadla. Z publikácií v literatúre vyplýva, že *in vitro* štúdie väzbovosti na ľudské proteíny v sére (použitím paklitaxelu v koncentráciách v rozmedzí od 0,1 do 50 µg/ml) naznačujú, že prítomnosť cimetidínu, ranitidínu, dexametazónu ani difenhydramínu neovplyvnila väzbu paklitaxelu na proteíny.

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy je celkový distribučný objem približne 1 741 l; veľký distribučný objem naznačuje rozsiahlu extravaskulárnu distribúciu a/alebo väzbu paklitaxelu v tkanivách.

Biotransformácia a eliminácia
Z publikácií v literatúre vyplýva, že *in vitro* štúdie s mikrozómami z ľudskej pečene a rezmi tkaniva ukazujú, že paklitaxel sa metabolizuje primárne na 6α-hydroxypaklitaxel a na dva menšie metabolity, 3'-*p*-hydroxypaklitaxel a 6α-3'-*p*-dihydroxypaklitaxel. Vznik týchto hydroxylovaných metabolitov je katalyzovaný prostredníctvom CYP2C8 v prípade 6α-hydroxypaklitaxelu, CYP3A4 v prípade 3'-*p*-hydroxypaklitaxelu, a oboma typmi izoenzýmov CYP2C8 aj CYP3A4 v prípade 6α-3'-*p*-dihydroxypaklitaxelu.

U pacientov s metastatickým karcinómom prsníka bola po 30 minútovej infúzii Abraxanu v dávke 260 mg/m^2 priemerná hodnota kumulovaného vylučovania nezmeneného liečiva 4 % z celkovej podanej dávky, menej ako 1 % bolo vylúčené močom vo forme metabolitov 6α-hydroxypaklitaxelu a 3'-*p*-hydroxypaklitaxelu, čo indikuje rozsiahly klírens mimo obličiek. Paklitaxel sa primárne eliminuje metabolizáciou v pečeni a vylučovaním žlčou.

V rozmedzí klinických dávok 80 až 300 mg/m^2 sa priemerný plazmatický klírens paklitaxelu pohybuje v rozmedzí od 13-30 l/h/m^2 a priemerný terminálny polčas sa pohybuje v rozmedzí od 13 do 27 hodín.

Poškodenie pečene
Vplyv poškodenia pečene na populačnú farmakokinetiku Abraxanu bol skúmaný u pacientov s pokročilými solídnymi nádormi. Táto analýza zahŕňala pacientov s normálnou funkciou pečene (n = 130), a už existujúcim miernym (n = 8), stredne závažným (n = 7) alebo závažným (n = 5) poškodením pečene (podľa kritérií *Organ Dysfunction Working Group* NCI). Výsledky ukazujú, že mierne poškodenie pečene (celkový bilirubín > 1 až ≤ 1,5 x ULN) nemá žiadny klinicky významný vplyv na farmakokinetiku paklitaxelu. U pacientov so stredne závažným (celkový bilirubín > 1,5 až ≤ 3 x ULN) alebo závažným (celkový bilirubín > 3 až ≤ 5 x ULN) poškodením pečene dochádza k poklesu maximálnej miery eliminácie paklitaxelu o 22 % až 26 % a k zvýšeniu priemernej AUC paklitaxelu približne o 20 % v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene. Poškodenie pečene nemá žiadny vplyv na priemernú C_{max} paklitaxelu. Okrem toho je eliminácia paklitaxelu nepriamo úmerná množstvu celkového bilirubínu a priamo úmerná množstvu sérového albumínu.

Farmakokinetický/farmakodynamický model naznačuje, že neexistuje žiadna korelácia medzi funkciou pečene (stanovenou počiatočnou hladinou albumínu alebo hladinou celkového bilirubínu) a neutropéniou po úprave expozície Abraxanu.

Farmakokinetické údaje nie sú k dispozícii pre pacientov s celkovým bilirubínom > 5 x ULN alebo pre pacientov s metastatickým adenokarcinómom pankreasu (pozri časť 4.2).

Poškodenie obličiek
Farmakokinetická populačná analýza zahŕňala pacientov s normálnou funkciou obličiek (n = 65) a s už existujúcim miernym (n = 61), stredne závažným (n = 23) alebo závažným (n = 1) poškodením obličiek (podľa kritérií FDA 2010 – *draft FDA guidance criteria 2010*). Mierne až stredne ťažké poškodenie obličiek (klírens kreatinínu ≥ 30 až < 90 ml/min) nemá žiadny klinicky významný vplyv na maximálnu mieru eliminácie a systémovú expozíciu paklitaxelu (AUC a C_{max}). Farmakokinetické údaje sú nedostatočné pre pacientov so závažným poškodením obličiek a nie sú k dispozícii pre pacientov v terminálnom štúdiu ochorenia obličiek.

Starší pacienti

Farmakokinetická populačná analýza Abraxanu zahŕňala pacientov vo vekovom rozmedzí 24 až 85 rokov a ukazuje, že vek nemá významný vplyv na maximálnu mieru eliminácie a systémovú expozíciu (AUC a C_{max}) paklitaxelu.

Farmakokinetický/farmakodynamický model využívajúci údaje od 125 pacientov s pokročilými solídnymi tumormi naznačuje, že pacienti vo veku ≥ 65 rokov môžu byť náchylnejší k rozvoju neutropénie počas prvého liečebného cyklu, hoci expozícia paklitaxelu v plazme nie je ovplyvnená vekom.

Pediatrická populácia
Farmakokinetika paklitaxelu po 30-minútovom intravenóznom podávaní dávok 120 až 270 mg/m^2 sa zisťovala u 64 pacientov (2 až ≤ 18 rokov) v 1. fáze v štúdii fázy 1/2 v prípade recidivujúcich alebo refraktérnych pediatrických solídnych tumorov. Po zvýšení dávky zo 120 na 270 mg/m^2 stredná hodnota $AUC_{(0\text{-}inf)}$ a C_{max} paklitaxelu boli v rozsahu od 8 867 do 14 361 ng*hod./ml a v rozsahu od 3 488 do 8 078 ng/ml v príslušnom poradí.

Maximálne hodnoty expozície lieku normalizovanej pri dávke boli porovnateľné v celom skúmanom rozsahu dávok, ale hodnoty celkovej expozície lieku normalizovanej pri dávke boli porovnateľné iba v rozmedzí od 120 do 240 mg/m^2, pričom nižšia hodnota AUC_{∞} normalizovaná pri dávke bola pri hladine 270 mg/m^2. Pri MTD 240 mg/m^2 bol priemerný klírens 19,1 l/h a priemerný terminálny polčas bol 13,5 hodiny.

U detí a dospievajúcich pacientov sa expozícia paklitaxelu zvýšila pri vyšších dávkach a týždenné expozície lieku boli vyššie ako u dospelých pacientov.

Ostatné vnútorné faktory
Farmakokinetické populačné analýzy Abraxanu naznačujú, že pohlavie, rasa (ázijská vs. biela) a typ solídnych nádorov nemajú klinicky významný vplyv na systémovú expozíciu (AUC a C_{max}) paklitaxelu. Pacienti s hmotnosťou 50 kg mali AUC paklitaxelu približne o 25 % nižší ako tí, ktorí vážili 75 kg. Klinický význam týchto zistení je neistý.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Karcinogénny potenciál paklitaxelu sa neskúmal. Na základe publikácií v literatúre je však paklitaxel potenciálne karcinogénnou a genotoxickou látkou pri klinických dávkach na základe jeho farmakodynamického mechanizmu účinku. Ukázalo sa, že paklitaxel je klastogenický *in vitro* (chromozómové aberácie v ľudských lymfocytoch) a *in vivo* (mikronukleárny test u myší). Ukázalo sa, že paklitaxel je genotoxický *in vivo* (mikronukleárny test u myší), no nevyvolával mutagenitu v Amesovom teste ani na ováriách čínskeho škrečka/hypoxantín-guanín fosforibozyltransferáza (CHO/HGPRT).

Paklitaxel pri nižších dávkach ako je terapeutická dávka pre ľudí sa spájal s nízkou plodnosťou pri podávaní samcom a samiciam potkanov pred párením a počas párenia a fetálnou toxicitou u potkanov. Štúdie na zvieratách s Abraxanom preukázali ireverzibilné toxické účinky na mužské reprodukčné orgány v dávkach zodpovedajúcich klinickému podaniu.

Paklitaxel a/alebo jeho metabolity sa vylúčili do mlieka dojčiacich potkanov. Po intravenóznom podaní rádioaktívne označeného paklitaxelu potkanom v 9. až 10. deň po pôrode boli koncentrácie rádioaktivity v mlieku vyššie ako v plazme a klesali paralelne s koncentráciami v plazme.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Roztok ľudského albumínu (obsahujúci kaprylát sodný a N-acetyl-L-tryptofan).

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorené injekčné liekovky
3 roky

Stabilita rekonštituovanej disperzie v injekčnej liekovke
Chemická a fyzikálna stabilita použiteľnosti bola preukázaná počas 24 hodín pri 2°C – 8°C v pôvodnom obale a chránená pred svetlom.

Stabilita rekonštituovanej disperzie v infúznom vaku
Chemická a fyzikálna stabilita použiteľnosti bola preukázaná počas 24 hodín pri 2°C – 8°C, po ktorých nasledovali 4 hodiny pri 25°C, chránená pred svetlom.

Napriek tomu, z mikrobiologického hľadiska, pokiaľ metóda rekonštitúcie a naplnenia infúznych vakov nevylučuje riziká mikrobiálnej kontaminácie, by sa mal prípravok použiť okamžite po rekonštitúcii a naplnení infúznych vakov.

Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ.

Celkový kombinovaný čas uchovávania rekonštituovaného lieku v injekčnej liekovke a infúznom vaku uchovávaného v chladničke a chráneného pred svetlom, je 24 hodín. Potom sa môže liek uchovávať v infúznom vaku po dobu 4 hodín pri teplote nižšej ako 25°C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neotvorené injekčné liekovky
Injekčné liekovky uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom. Zmrazenie ani chladenie nemajú na stabilitu tohto lieku nežiaduce účinky. Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Rekonštituovaná disperzia
Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

50 ml injekčná liekovka (sklo typu I) so zátkou (butylkaučuk), s vrchným uzáverom (hliník), obsahujúca 100 mg paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na albumín.

100 ml injekčná liekovka (sklo typu I) so zátkou (butylkaučuk), s vrchným uzáverom (hliník), obsahujúca 250 mg paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na albumín.

Veľkosť balenia je jedna injekčná liekovka.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Bezpečnostné opatrenia pri príprave a podávaní
Paklitaxel je cytotoxický liek proti rakovine, a tak ako pri iných potenciálne toxických zlúčeninách je pri manipulácii s Abraxanom potrebné postupovať opatrne. Odporúča sa použitie rukavíc, ochranných okuliarov a ochranného oblečenia. Ak sa disperzia dostane do kontaktu s pokožkou, okamžite ju dôkladne umyte mydlom a vodou. Ak sa dostane do kontaktu so sliznicami, okamžite ich dôkladne opláchnite vodou. Abraxane majú pripravovať a podávať len pracovníci primerane vyškolení na manipuláciu s cytotoxickými látkami. Tehotné pracovníčky nemajú manipulovať s Abraxanom.

Vzhľadom na možnosť extravazácie sa odporúča starostlivo sledovať miesto infúzie z dôvodu možnej infiltrácie počas podávania lieku. Obmedzenie infúzie Abraxane podľa odporúčania na 30 minút znižuje pravdepodobnosť reakcií súvisiacich s infúziou.

Príprava a podávanie lieku
Abraxane sa dodáva ako sterilný lyofilizovaný prášok na rekonštitúciu pred použitím. Po rekonštitúcii každý mililiter disperzie obsahuje 5 mg paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na albumín.

100 mg injekčná liekovka: Pomocou sterilnej striekačky pomaly vstrekujte 20 ml roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) na infúzny roztok do injekčnej liekovky s Abraxanom minimálne počas 1 minúty.

250 mg injekčná liekovka: Pomocou sterilnej striekačky pomaly vstrekujte 50 ml roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) na infúzny roztok do injekčnej liekovky s Abraxanom minimálne počas 1 minúty.

Roztok sa má nasmerovať na vnútornú stenu injekčnej liekovky. Roztok sa nemá vstrekovať priamo do prášku, pretože to spôsobí spenenie.

Po ukončení dolievania nechajte injekčnú liekovku stáť minimálne 5 minút, aby sa tuhé častice riadne navlhčili. Potom je potrebné injekčnú liekovku jemne a pomaly miešať a/alebo preklápať najmenej 2 minúty, kým sa prášok úplne neresuspenduje. Musíte sa vyhnúť vytvoreniu peny. Ak dôjde k vytvoreniu peny alebo zhlukov, nechajte roztok stáť najmenej 15 minút, kým pena neopadne.

Rekonštituovaná disperzia má byť mliečna a homogénna bez viditeľných zrazenín. Môže dôjsť k drobnému usadeniu rekonštituovanej disperzie. Ak sú viditeľné zrazeniny alebo usadeniny, injekčnú liekovku treba znova jemne preklopiť, aby sa pred použitím zabezpečila úplná resuspenzia.

Skontrolujte, či disperzia v injekčnej liekovke neobsahuje častice. Ak spozorujete častice, rekonštituovanú disperziu nepodávajte.

Je potrebné vypočítať presný objem celkovej dávky na 5 mg/ml disperzie, potrebný pre pacienta a vstreknúť príslušné množstvo rekonštituovaného Abraxanu do prázdneho, sterilného intravenózneho vaku z PVC alebo iného materiálu.

Používanie zdravotníckych pomôcok obsahujúcich silikónový olej ako lubrikant (t.j. striekačky a infúzne vaky) na rekonštitúciu alebo podávanie Abraxanu môže mať za následok tvorbu bielkovinových vláken. Podávajte Abraxane s použitím infúznej súpravy obsahujúcej 15 µm filter, aby ste sa vyhli podaniu týchto vláken. Použitie 15 µm filtra odstraňuje vlákna a nemení fyzikálne a chemické vlastnosti rekonštituovaného lieku.

Používanie filtrov s veľkosťou pórov menšou ako 15 µm môže mať za následok upchatie filtra.

Na prípravu ani na podávanie infúzií Abraxanu nie je nutné použitie špecializovaných nádob alebo podávacích súprav s roztokmi bez obsahu di(2-etylhexyl)ftalátu (DEHP).

Po podaní infúzie sa odporúča prepláchnuť intravenóznu linku injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) aby sa zabezpečilo podanie úplnej dávky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. ÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 11. januára 2008
Dátum posledného predĺženia registrácie: 11. januára 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

PRÍLOHA II

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľka

1. NÁZOV LIEKU

Abraxane 5 mg/ml prášok na infúznu disperziu

paklitaxel

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na albumín.

Po rekonštitúcii obsahuje každý ml disperzie 5 mg paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na albumín.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: Roztok ľudského albumínu (obsahujúci kaprylát sodný a N-acetyl-L-tryptofan).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúznu disperziu

1 injekčná liekovka

100 mg/20 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Intravenózne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Abraxane nemá byť náhradou iných liekov obsahujúcich paklitaxel, ani sa nemá nimi nahrádzať.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Neotvorené injekčné liekovky: Injekčné liekovky uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Rekonštituovaná disperzia: Môže sa uchovávať v chladničke pri teplote 2°C až 8°C po dobu 24 hodín buď v injekčnej liekovke, alebo infúznom vaku chránená pred svetlom. Celkový kombinovaný čas uchovávania rekonštituovaného lieku v injekčnej liekovke a infúznom vaku uchovávaného v chladničke a chráneného pred svetlom, je 24 hodín. Potom sa môže uchovávať v infúznom vaku po dobu 4 hodín pri teplote nižšej ako 25°C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/07/428/001

13. ČÍSLOVÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

Injekčná liekovka

1. NÁZOV LIEKU

Abraxane 5 mg/ml prášok na infúznu disperziu

paklitaxel

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na albumín.

Po rekonštitúcii obsahuje každý ml disperzie 5 mg paklitaxelu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: Roztok ľudského albumínu (obsahujúci kaprylát sodný a N-acetyl-L-tryptofan).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúznu disperziu

1 injekčná liekovka

100 mg/20 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Intravenózne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Neotvorené injekčné liekovky: Injekčné liekovky uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/07/428/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľka

1. NÁZOV LIEKU

Abraxane 5 mg/ml prášok na infúznu disperziu

paklitaxel

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 250 mg paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na albumín.

Po rekonštitúcii obsahuje každý ml disperzie 5 mg paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na albumín.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: Roztok ľudského albumínu (obsahujúci kaprylát sodný a N-acetyl-L-tryptofan).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúznu disperziu

1 injekčná liekovka

250 mg/50 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Intravenózne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Abraxane nemá byť náhradou iných liekov obsahujúcich paklitaxel, ani sa nemá nimi nahrádzať.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Neotvorené injekčné liekovky: Injekčné liekovky uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Rekonštituovaná disperzia: Môže sa uchovávať v chladničke pri teplote 2°C až 8°C po dobu 24 hodín buď v injekčnej liekovke, alebo infúznom vaku chránená pred svetlom. Celkový kombinovaný čas uchovávania rekonštituovaného lieku v injekčnej liekovke a infúznom vaku uchovávaného v chladničke a chráneného pred svetlom, je 24 hodín. Potom sa môže uchovávať v infúznom vaku po dobu 4 hodín pri teplote nižšej ako 25°C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/07/428/002

13. ČÍSLOVÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

Injekčná liekovka

1. NÁZOV LIEKU

Abraxane 5 mg/ml prášok na infúznu disperziu

paklitaxel

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 250 mg paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na albumín.

Po rekonštitúcii obsahuje každý ml disperzie 5 mg paklitaxelu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: Roztok ľudského albumínu (obsahujúci kaprylát sodný a N-acetyl-L-tryptofan).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúznu disperziu

1 injekčná liekovka

250 mg/50 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Intravenózne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Neotvorené injekčné liekovky: Injekčné liekovky uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/07/428/002

13. ČÍSLOVÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Abraxane 5 mg/ml prášok na infúznu disperziu
paklitaxel

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Abraxane a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete Abraxane
3. Ako používať Abraxane
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Abraxane
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Abraxane a na čo sa používa

Čo je Abraxane
Abraxane obsahuje účinnú látku paklitaxel pripojenú k ľudskému proteínu albumínu vo forme malých častíc známych ako nanočastice. Paklitaxel patrí do skupiny liekov nazývaných „taxány“ používaných na liečbu rakoviny.

- Paklitaxel je časť lieku, ktorá pôsobí na nádor, účinkuje tak, že zabraňuje rakovinovým bunkám deliť sa – to znamená, že ich týmto usmrtí.
- Albumín je časť lieku, ktorá pomáha paklitaxelu rozpustiť sa v krvi a prejsť cez steny krvných ciev do nádoru. To znamená, že ďalšie chemické látky, ktoré môžu vyvolať vedľajšie účinky, ktoré môžu ohrozovať život, nie sú potrebné. Tieto vedľajšie účinky sa vyskytujú pri liečbe Abraxanom v podstatne menšej miere.

Na čo sa Abraxane používa
Abraxane sa používa na liečbu nasledovných typov rakoviny:

Rakovina prsníka
- Rakovina prsníka, ktorá sa rozšírila do iných častí tela (nazýva sa „metastatická“ rakovina prsníka).
- Abraxane sa používa na metastatickú rakovinu prsníka v prípade, keď bola vyskúšaná minimálne jedna iná liečba, ktorá bola neúspešná, a keď nie ste vhodní na liečbu obsahujúcu skupinu liekov nazývaných „antracyklíny“.
- U ľudí s metastatickou rakovinou prsníka, ktorí dostávali Abraxane, keď iná liečba zlyhala, sa vyskytovalo s vyššou pravdepodobnosťou zmenšenie veľkosti nádoru a žili dlhšie ako ľudia, ktorí podstúpili alternatívnu liečbu.

Rakovina pankreasu
- Na metastatickú rakovinu pankreasu sa používa Abraxane spolu s liekom, ktorý sa nazýva gemcitabín. Ľudia s metastatickou rakovinou pankreasu (rakovina podžalúdkovej žľazy, ktorá sa rozšírila do ďalších častí tela), ktorým sa v klinickom skúšaní podával Abraxane s gemcitabínom, žili dlhšie ako ľudia, ktorým sa podával len gemcitabín.

Rakovina pľúc
- Abraxane sa tiež používa spolu s liekom, ktorý sa nazýva karboplatina na najčastejší typ rakoviny pľúc nazývaný „nemalobunkový karcinóm pľúc“.
- Abraxane sa používa na liečbu nemalobunkového karcinómu pľúc, kedy by operácia alebo rádioterapia nebola vhodnou liečbou ochorenia.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete Abraxane

Nepoužívajte Abraxane
- ak ste alergický (precitlivený) na paklitaxel alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek Abraxanu (uvedených v časti 6);
- ak dojčíte;
- ak máte nízky počet bielych krviniek (východiskový počet neutrofilov <1 500 buniek/mm^3 – váš lekár vás na to upozorní).

Upozornenia a opatrenia
Predtým, ako začnete používať Abraxane, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru
- ak máte zníženú funkciu obličiek;
- ak máte závažné problémy s pečeňou;
- ak máte problémy so srdcom.

Oznámte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre, ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto stavov, pokiaľ ste liečený Abraxanom, váš lekár zváži možnosť ukončenia liečby alebo zníženia dávky:
- ak spozorujete akékoľvek nezvyčajné podliatiny, krvácanie alebo príznaky infekcií, ako je bolesť hrdla alebo horúčka;
- ak pociťujete zníženú citlivosť, pálenie, pocit štípania, citlivosť na dotyk alebo svalovú slabosť;
- ak pociťujete ťažkosti s dýchaním, ako sú dychová nedostatočnosť alebo suchý kašeľ.

Deti a dospievajúci
Abraxane je určený len pre dospelých a nesmie sa podávať deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov.

Iné lieky a Abraxane
Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi. To zahŕňa aj lieky dostupné bez lekárskeho predpisu, vrátane rastlinných prípravkov. A to z toho dôvodu, že Abraxane môže ovplyvňovať spôsob účinku niektorých iných liekov. Takisto niektoré iné lieky môžu ovplyvňovať spôsob účinku Abraxanu.

Buďte opatrný a pri používaní Abraxanu spolu s ktorýmkoľvek z nasledujúcich liekov sa poraďte so svojím lekárom:
- lieky na liečbu infekcií (t.j. antibiotiká ako je erytromycín, rifampicín, atď.; opýtajte sa svojho lekára, zdravotnej sestry alebo lekárnika, ak si nie ste istý, či liek, ktorý užívate, je antibiotikum), vrátane liekov na liečbu plesňových infekcií (napr. ketokonazol)
- lieky používané na ustálenie vašej nálady, taktiež niekedy nazývané antidepresíva (napr. fluoxetín)
- lieky používané na liečbu záchvatov (epilepsia); (napr. karbamazepín, fenytoín)
- lieky používané na zníženie hladín tukov v krvi (napr. gemfibrozil)
- lieky používané na pálenie záhy alebo žalúdočné vredy (napr. cimetidín)
- lieky používané na liečbu HIV a AIDS (napr. ritonavir, sachinavir, indinavir, nelfinavir, efavirenz, nevirapin)
- liek nazývaný klopidogrel používaný k prevencii krvných zrazenín.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť
Paklitaxel môže spôsobovať závažné vrodené chyby, a preto ho tehotné ženy nesmú používať. Predtým, ako začnete užívať Abraxane, vám lekár naordinuje vykonanie tehotenského testu.

Ženy v plodnom veku majú používať účinnú antikoncepciu počas liečby až do 1 mesiaca po ukončení liečby Abraxanom.

Pri používaní Abraxanu nedojčite, pretože nie je známe, či sa liečivo paklitaxel vylučuje do materského mlieka.

Pacientom mužom sa odporúča používať účinnú antikoncepciu a zabrániť splodeniu dieťaťa počas liečby a do šiestich mesiacov po liečbe, a pred liečbou by sa mali poradiť o konzervácii spermií, pretože existuje možnosť nezvratnej neplodnosti spôsobenej liečbou Abraxanom.

Poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov
Niektorí ľudia môžu po podaní Abraxanu pociťovať únavu alebo závraty. Ak sa to stane vám, neveďte vozidlá ani neobsluhujte žiadne stroje alebo nástroje.

Ak dostávate ďalšie lieky ako súčasť vašej liečby, mali by ste sa poradiť s lekárom ohľadom vedenia vozidiel a obsluhy strojov.

Abraxane obsahuje sodík
Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 100 mg, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Abraxane

Abraxane vám podá lekár alebo zdravotná sestra do žily v intravenóznej infúzii. Dávka, ktorú dostanete, závisí od veľkosti vášho telesného povrchu a výsledkov krvných testov. Zvyčajná dávka pri rakovine prsníka je 260 mg/m^2 telesného povrchu, podávaná po dobu 30 minút. Zvyčajná dávka pri pokročilej rakovine pankreasu je 125 mg/m^2 telesného povrchu, podávaná po dobu 30 minút. Zvyčajná dávka pri nemalobunkovom karcinóme pľúc je 100 mg/m^2 telesného povrchu, podávaná po dobu 30 minút.

Ako často budete dostávať Abraxane?
Pri liečbe metastatickej rakoviny prsníka sa Abraxane zvyčajne podáva raz za tri týždne (v 1. deň 21-dňového cyklu).

Pri liečbe pokročilej rakoviny pankreasu sa Abraxane podáva v 1., 8. a 15. deň každého 28-dňového liečebného cyklu. Gemcitabín sa podáva ihneď po podaní Abraxanu.

Pri liečbe nemalobunkového karcinómu pľúc sa Abraxane podáva jedenkrát každý týždeň (tj. v dňoch 1, 8 a 15 každého 21-dňového cyklu), karboplatina sa podáva jedenkrát za tri týždne (t.j. iba v 1. deň každého 21-dňového cyklu) ihneď potom, čo bola podaná dávka Abraxanu.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Veľmi časté vedľajšie účinky môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb:
- strata vlasov (väčšina prípadov vypadávania vlasov sa vyskytla v období kratšom ako jeden mesiac od začiatku podávania Abraxanu. Pokiaľ dôjde k vypadávaniu vlasov, je u väčšiny pacientov výrazné (nad 50 %)),

- vyrážka,
- abnormálne zníženie počtu určitých typov bielych krviniek (neutrofilov, lymfocytov alebo leukocytov) v krvi,
- deficit červených krviniek,
- zníženie počtu krvných doštičiek v krvi,
- účinky na periférne nervy (bolesť, zníženie citlivosti, mravčenie alebo strata citu),
- bolesť v kĺbe alebo kĺboch,
- bolesť svalov,
- nevoľnosť, hnačka, zápcha, bolesť v ústach, strata chuti do jedla,
- vracanie,
- slabosť a únava, horúčka,
- dehydratácia, porucha chuti, úbytok telesnej hmotnosti,
- nízke hladiny draslíka v krvi,
- depresia, problémy so spánkom,
- bolesť hlavy,
- zimnica,
- ťažkosti s dýchaním,
- závrat,
- opuch slizníc a mäkkých tkanív,
- zvýšené hodnoty pečeňových testov,
- bolesť v končatinách,
- kašeľ,
- bolesť brucha,
- krvácanie z nosa.

Časté vedľajšie účinky môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb:
- svrbenie, suchá koža, zmeny na nechtoch,
- infekcia, horúčka so znížením počtu určitého typu bielych krviniek (neutrofilov) v krvi, návaly horúčavy, kandidóza (kvasinková infekcia), závažná infekcia krvi, ktorá môže byť zapríčinená znížením počtu bielych krviniek,
- zníženie počtu všetkých typov krvných buniek,
- bolesť na hrudi alebo bolesť hrdla
- zlé trávenie, nepríjemné pocity v bruchu,
- upchaný nos,
- bolesť chrbta, bolesť kostí,
- zhoršená koordinácia svalov alebo ťažkosti s čítaním, zvýšené alebo znížené slzenie, vypadávanie očných rias,
- zmeny srdcovej frekvencie alebo rytmu, srdcové zlyhanie,
- znížený alebo zvýšený tlak krvi,
- sčervenanie alebo opuch v mieste vpichu ihly,
- úzkosť,
- infekcia v pľúcach,
- infekcia močového systému,
- obštrukcia (upchatie) čreva, zápal hrubého čreva, zápal žlčovodu,
- akútne zlyhanie obličiek,
- zvýšená hladina bilirubínu v krvi,
- vykašliavanie krvi,
- sucho v ústach, problémy s prehĺtaním,
- svalová slabosť,
- rozmazané videnie.

Menej časté vedľajšie účinky môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb:
- zvýšenie telesnej hmotnosti, zvýšenie laktátdehydrogenázy v krvi, zhoršenie funkcie obličiek, zvýšená hladina cukru v krvi, zvýšenie fosforu v krvi,
- oslabenie alebo strata reflexov, mimovoľné pohyby, bolesť pozdĺž nervov, mdloby, závrat v stoji, triaška, paralýza lícneho nervu,

- podráždenie očí, bolesť očí, sčervenanie očí, svrbenie očí, dvojité videnie, zhoršené videnie, alebo videnie zábleskov svetiel, rozmazané videnie zapríčinené opuchom sietnice (cystoidný edém makuly),
- bolesť v ušiach, zvonenie v ušiach,
- vykašliavanie hlienu, dýchavičnosť pri chôdzi alebo pri chôdzi po schodoch, výtok z nosa, alebo suchý nos, oslabené dychové ozvy, voda v pľúcach, strata hlasu, krvná zrazenina v pľúcach, sucho v hrdle,
- plynatosť, žalúdočné kŕče, bolestivé alebo zapálené ďasná, krvácanie z konečníka,
- bolestivé močenie, časté močenie, krv v moči, neschopnosť udržať moč,
- bolesť v nechtoch, nepríjemné pocity v nechtoch, strata nechtov, žihľavka, bolesť pokožky, sčervenanie kože od slnka, zmena farby kože, zvýšené potenie, nočné potenie, biele škvrny na pokožke, vredy, opuch tváre,
- znížený obsah fosforu v krvi, zadržiavanie tekutín, nízka hladina albumínu v krvi, zvýšený smäd, znížený obsah vápnika v krvi, znížená hladina cukru v krvi, znížený obsah sodíka v krvi,
- bolesť a opuchy v nose, kožné infekcie, infekcie spôsobené zavedením katétra,
- podliatiny,
- bolesť v mieste nádoru, odumretie nádoru,
- znížený tlak krvi v stoji, studené ruky a nohy,
- ťažkosti pri chôdzi, opuch,
- alergická reakcia,
- znížená funkcia pečene, zväčšenie pečene,
- bolesť v prsníkoch,
- nepokoj,
- malé krvácania v koži z dôvodu krvných zrazenín,
- stav zahŕňajúci rozpad červených krviniek a akútne zlyhanie obličiek.

Zriedkavé vedľajšie účinky môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb:
- kožné reakcie na inú látku alebo zápal pľúc po ožarovaní,
- krvné zrazeniny,
- veľmi pomalý pulz, srdcový infarkt,
- únik liečiva mimo žily,
- porucha elektrického prevodového systému srdca (atrioventrikulárna blokáda).

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb:
- závažný zápal/vyrážka na koži a slizniciach (Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza).

Neznáme (z dostupných údajov):
- stvrdnutie/zhrubnutie kože (sklerodermia).

Hlásenie vedľajších účinkov
Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Abraxane

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a injekčnej liekovke po „EXP“. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Neotvorené injekčné liekovky: Injekčné liekovky uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Disperzia sa má použiť okamžite po prvej príprave. Ak ju nepoužijete okamžite, disperzia sa má uchovávať v chladničke (2°C – 8°C) maximálne 24 hodín v injekčnej liekovke a vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Rekonštituovaná disperzia v intravenóznom vaku sa môže uchovávať v chladničke (2°C – 8°C) maximálne 24 hodín chránená pred svetlom.

Celkový kombinovaný čas uchovávania rekonštituovaného lieku v injekčnej liekovke a infúznom vaku uchovávaného v chladničke a chráneného pred svetlom, je 24 hodín. Potom sa môže liek uchovávať v infúznom vaku po dobu 4 hodín pri teplote nižšej ako 25°C.

Za správnu likvidáciu nepoužitého Abraxanu je zodpovedný váš lekár alebo lekárnik.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Abraxane obsahuje
Liečivo je paklitaxel.
Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg alebo 250 mg paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na albumín.
Po rekonštitúcii každý ml disperzie obsahuje 5 mg paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na albumín.
Ďalšia zložka je roztok ľudského albumínu (obsahujúci kaprylát sodný a N-acetyl-L-tryptofan), pozri časť 2 „Abraxane obsahuje sodík“.

Ako vyzerá Abraxane a obsah balenia
Abraxane je biely až žltý prášok na infúznu disperziu. Abraxane je dodávaný v sklenených injekčných liekovkách obsahujúcich 100 mg alebo 250 mg paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na albumín.

Každé balenie obsahuje 1 injekčnú liekovku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte držiteľa rozhodnutia o registrácii.

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

Lekári alebo zdravotnícki pracovníci

Nasledujúca informácia je určená len pre lekárov a zdravotníckych pracovníkov:

Návod na použitie, manipuláciu a likvidáciu

Bezpečnostné opatrenia pri príprave a podávaní
Paklitaxel je cytotoxický liek proti rakovine, a tak ako pri iných potenciálne toxických zlúčeninách je pri manipulácii s Abraxanom potrebné postupovať opatrne. Majú sa používať rukavice, ochranné okuliare a ochranné oblečenie. Ak sa disperzia Abraxanu dostane do kontaktu s pokožkou, okamžite ju dôkladne umyte mydlom a vodou. Ak sa Abraxane dostane do kontaktu so sliznicami, okamžite ich dôkladne opláchnite vodou. Abraxane majú pripravovať a podávať len pracovníci primerane vyškolení na manipuláciu s cytotoxickými látkami. Tehotné pracovníčky nemajú manipulovať s Abraxanom.

Vzhľadom na možnosť extravazácie sa odporúča starostlivo sledovať miesto infúzie z dôvodu možnej infiltrácie počas podávania lieku. Obmedzenie infúzie Abraxane podľa odporúčania na 30 minút znižuje pravdepodobnosť reakcií súvisiacich s infúziou.

Príprava a podávanie lieku
Abraxane sa má podávať pod dozorom kvalifikovaného onkológa na oddeleniach špecializovaných na podávanie cytotoxických látok.

Abraxane sa dodáva ako sterilný lyofilizovaný prášok na rekonštitúciu pred použitím. Po rekonštitúcii každý ml disperzie obsahuje 5 mg paklitaxelu vo forme nanočastíc viazaných na albumín. Rekonštituovaná disperzia Abraxanu sa podáva intravenózne pomocou infúznej súpravy obsahujúcej 15 µm filter.

Rekonštitúcia 100 mg:
Pomocou sterilnej injekčnej striekačky pomaly vstrekujte 20 ml roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) na infúzny roztok do 100 mg injekčnej liekovky s Abraxanom minimálne počas 1 minúty.

Rekonštitúcia 250 mg:
Pomocou sterilnej injekčnej striekačky pomaly vstrekujte 50 ml roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) na infúzny roztok do 250 mg injekčnej liekovky s Abraxanom minimálne počas 1 minúty.

Roztok sa má nasmerovať na vnútornú stenu injekčnej liekovky. Roztok sa nemá vstrekovať priamo do prášku, pretože to spôsobí spenenie.

Po ukončení dolievania nechajte injekčnú liekovku stáť minimálne 5 minút, aby sa tuhé častice riadne navlhčili. Potom je potrebné injekčnú liekovku jemne a pomaly miešať a/alebo preklápať najmenej 2 minúty, kým sa prášok úplne neresuspenduje. Vyhnite sa vytvoreniu peny. Ak dôjde k vytvoreniu peny alebo zhlukov, nechajte disperziu stáť najmenej 15 minút, kým pena neopadne.

Rekonštituovaná disperzia má byť mliečna a homogénna bez viditeľných zrazenín. Môže dôjsť k drobnému usadeniu rekonštituovanej disperzie. Ak sú viditeľné zrazeniny alebo usadeniny, injekčnú liekovku treba znova jemne preklopiť, aby sa pred použitím zabezpečila úplná resuspenzia.

Skontrolujte, či disperzia v injekčnej liekovke neobsahuje častice. Ak spozorujete častice, rekonštituovanú disperziu nepodávajte.

Je potrebné vypočítať presný objem celkovej dávky na 5 mg/ml disperzie, potrebný pre pacienta a vstreknúť príslušné množstvo rekonštituovaného Abraxanu do prázdneho, sterilného intravenózneho vaku z PVC alebo iného materiálu.

Používanie zdravotníckych pomôcok obsahujúcich silikónový olej ako lubrikant (t.j. striekačky a infúzne vaky) na rekonštitúciu alebo podávanie Abraxanu môže mať za následok tvorbu bielkovinových vláken. Podávajte Abraxane s použitím infúznej súpravy obsahujúcej 15 µm filter, aby

ste sa vyhli podaniu týchto vláken. Použitie 15 µm filtra odstraňuje vlákna a nemení fyzikálne a chemické vlastnosti rekonštituovaného lieku.

Používanie filtrov s veľkosťou pórov menšou ako 15 µm môže mať za následok upchatie filtra.

Na prípravu ani na podávanie infúzií Abraxanu nie je nutné použitie špecializovaných nádob alebo podávacích súprav s roztokmi bez obsahu DEHP.

Po podaní infúzie sa odporúča prepláchnuť intravenóznu linku injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) aby sa zabezpečilo podanie úplnej dávky.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

Stabilita
Neotvorené injekčné liekovky Abraxanu sú stabilné do dátumu označeného na obale, keď sa injekčná liekovka uchováva vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom. Zmrazenie ani chladenie nemajú na stabilitu tohto lieku nežiaduce účinky. Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Stabilita rekonštituovanej disperzie v injekčnej liekovke
Chemická a fyzikálna stabilita použiteľnosti bola preukázaná počas 24 hodín pri 2°C – 8°C v pôvodnom obale a chránená pred svetlom.

Stabilita rekonštituovanej disperzie v infúznom vaku
Chemická a fyzikálna stabilita použiteľnosti bola preukázaná počas 24 hodín pri teplote 2°C – 8°C, po ktorých nasledovali 4 hodiny pri 25°C, chránená pred svetlom.

Napriek tomu, z mikrobiologického hľadiska, pokiaľ metóda rekonštitúcie a naplnenia infúznych vakov nevylučuje riziká mikrobiálnej kontaminácie, by sa mal prípravok použiť okamžite po rekonštitúcii a naplnení infúznych vakov.

Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ.

Celkový kombinovaný čas uchovávania rekonštituovaného lieku v injekčnej liekovke a infúznom vaku uchovávaného v chladničke a chráneného pred svetlom, je 24 hodín. Potom sa môže liek uchovávať v infúznom vaku po dobu 4 hodín pri teplote nižšej ako 25°C.