

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Abraxane 5 mg/ml prášek pro infuzní disperzi.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 100 mg paklitaxelu ve formě nanočástic vázaných na albumin.
Jedna injekční lahvička obsahuje 250 mg paklitaxelu ve formě nanočástic vázaných na albumin.

Jeden ml disperze po rekonstituci obsahuje 5 mg paklitaxelu ve formě nanočástic vázaných na albumin.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro infuzní disperzi.

Rekonstituovaná disperze má pH 6–7,5 a osmolalitu 300–360 mosm/kg.

Prášek je bílý až žlutý.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Abraxane v monoterapii je indikován k léčbě metastazujícího karcinomu prsu u dospělých pacientů, u kterých selhala první linie léčby metastazujícího onemocnění, a pro pacienty, pro něž není standardní léčba obsahující antracykliny indikována (viz bod 4.4).

Abraxane v kombinaci s gemcitabinem je indikován jako lék první linie k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím karcinomem pankreatu.

Abraxane v kombinaci s karboplatinou je indikován jako lék první linie k léčbě nemalobuněčného karcinomu plic u dospělých pacientů, kteří nejsou kandidáty na potenciálně kurativní chirurgický zákrok a/nebo radiační terapii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Abraxane smí být podáván pouze pod dohledem kvalifikovaného onkologa na pracovištích, která se specializují na podávání cytostatických přípravků. Neměl by nahrazovat jiné formy paklitaxelu a ani by jimi neměl být nahrazován.

Dávkování

Karcinom prsu

Doporučená dávka přípravku Abraxane je 260 mg/m² podávaná nitrožilně po dobu 30 minut každé 3 týdny.

Úpravy dávkování během léčby karcinomu prsu

Pacientům, u nichž se rozvine závažná neutropenie (počet neutrofilů < 500 buněk/mm³ po dobu týdne nebo déle) nebo závažná sensorická neuropatie během léčby přípravkem Abraxane, by mělo být dávkování v dalších cyklech sníženo na 220 mg/m². Po opětovném výskytu závažné neutropenie nebo závažné sensorické neuropatie by mělo být provedeno další snížení dávky na 180 mg/m². Abraxane nesmí být podáván, dokud se počet neutrofilů nezvýší na > 1 500 buněk/mm³. U sensorické neuropatie 3. stupně je třeba pozastavit léčbu až do návratu na stupeň 1 nebo 2 a ve všech dalších cyklech pokračovat v podávání snížené dávky.

Karcinom pankreatu

Doporučená dávka přípravku Abraxane v kombinaci s gemcitabinem je 125 mg/m² podávaná nitrožilně po dobu 30 minut 1., 8. a 15. den každého 28denního cyklu. Doporučená dávka souběžně podávaného gemcitabinu je 1 000 mg/m² podávaná nitrožilně po dobu 30 minut ihned po ukončení podávání přípravku Abraxane 1., 8. a 15. den každého 28denního cyklu.

Úpravy dávky v průběhu léčby karcinomu pankreatu

Tabulka 1: Úrovně snížení dávky u pacientů s karcinomem pankreatu

Hladina dávky	Dávka přípravku Abraxane (mg/m ²)	Dávka gemcitabinu (mg/m ²)
Celá dávka	125	1 000
1. úroveň snížení dávky	100	800
2. úroveň snížení dávky	75	600
Pokud je nutné další snížení dávky	Ukončete léčbu	Ukončete léčbu

Tabulka 2: Úpravy dávkování při neutropenii a/nebo trombocytopenii na začátku cyklu nebo v průběhu cyklu u pacientů s karcinomem pankreatu

Den cyklu	Počet ANC (buněk/mm ³)		Počet trombocytů (buněk/mm ³)	Dávka přípravku Abraxane	Dávka gemcitabinu
1. den	< 1 500	NEBO	< 100 000	Odložte podávání do obnovení počtu buněk	
8. den	≥ 500, ale < 1 000	NEBO	≥ 50 000, ale < 75 000	Snižte dávky o 1 úroveň	
	< 500	NEBO	< 50 000	Nepodávejte dávky	
15. den: Pokud byly dávky 8. den podány beze změny:					
15. den	≥ 500, ale < 1 000	NEBO	≥ 50 000, ale < 75 000	Podejte dávku stejné úrovně, jako byla podána 8. den, a následně podejte leukocytární růstové faktory NEBO Snižte dávky o 1 úroveň oproti dávkám, které byly podány 8. den	
	< 500	NEBO	< 50 000	Nepodávejte dávky	

Den cyklu	Počet ANC (buňky/mm ³)		Počet trombocytů (buňky/mm ³)	Dávka přípravku Abraxane	Dávka gemcitabinu
15. den: Pokud byly dávky podané 8. den snižené:					
15. den	≥ 1 000	A	≥ 75 000	Vraťte se k úrovni dávek z 1. dne a následně podejte leukocytární růstové faktory NEBO Podejte stejné dávky jako 8. den	
	≥ 500, ale < 1 000	NEBO	≥ 50 000, ale < 75 000	Podejte dávku stejné úrovně, jako byla podána 8. den, a následně podejte leukocytární růstové faktory NEBO Snižte dávky o 1 úroveň oproti dávkám, které byly podány 8. den	
	< 500	NEBO	< 50 000	Nepodávejte dávky	
15. den: Pokud dávky nebyly 8. den podány:					
15. den	≥ 1 000	A	≥ 75 000	Vraťte se k úrovni dávek z 1. dne a následně podejte leukocytární růstové faktory NEBO Snižte dávky o 1 úroveň oproti dávkám, které byly podány 1. den	
	≥ 500, ale < 1 000	NEBO	≥ 50 000, ale < 75 000	Snižte dávky o 1 úroveň a následně podejte leukocytární růstové faktory NEBO Snižte dávky o 2 úrovně oproti dávkám z 1. dne	
	< 500	NEBO	< 50 000	Nepodávejte dávky	

Zkratky: absolutní počet neutrofilních granulocytů (ANC = Absolute Neutrophil Count); leukocyty (WBC = *white blood cells*)

Tabulka 3: Úpravy dávkování z důvodu dalších nežádoucích účinků u pacientů s karcinomem pankreatu

Nežádoucí účinek	Dávka přípravku Abraxane	Dávka gemcitabinu
Febrilní neutropenie: Stupeň 3 nebo 4	Pozastavte podávání dávek, dokud neustoupí horečka a ANC nebude ≥ 1 500; pokračujte na nejbližší nižší úrovni dávek ^a	
Periferní neuropatie: Stupeň 3 nebo 4	Nepodávejte dávku, dokud nedojde ke zlepšení na stupeň ≤ 1; pokračujte na nejbližší nižší úrovni dávek ^a	Podejte stejnou dávku

Nežádoucí účinek	Dávka přípravku Abraxane	Dávka gemcitabinu
Kožní toxicita: Stupeň 2 nebo 3	Pokračujte na nejbližší nižší úrovni dávek ^a ; pokud nežádoucí účinek přetrvává, ukončete léčbu	
Gastrointestinální toxicita: Mukositida 3. stupně nebo průjem 3. stupně	Nepodávejte dávky, dokud nedojde ke zlepšení na stupeň ≤ 1; pokračujte na nejbližší nižší úrovni dávek ^a	

^a Úrovně snížení dávek viz tabulka 1

Nemalobuněčný karcinom plic

Doporučená dávka přípravku Abraxane je 100 mg/m² podávaná nitrožilní infuzí po dobu 30 minut 1., 8. a 15. den každého 21denního cyklu. Doporučená dávka karboplatiny je AUC = 6 mg•min/ml pouze 1. den každého 21denního cyklu, přičemž s aplikací se začíná ihned po ukončení podání přípravku Abraxane.

Úpravy dávkování během léčby nemalobuněčného karcinomu plic:

Abraxane se nemá podávat 1. den cyklu, dokud absolutní počet neutrofilů nedosáhne hodnoty ≥ 1 500 buněk/mm³ a počet trombocytů ≥ 100 000 buněk/mm³. Pro každou následující týdenní dávku přípravku Abraxane musí mít pacienti absolutní počet neutrofilů ≥ 500 buněk/mm³ a počet krevních destiček > 50 000 buněk/mm³, jinak je nutné podání dávky pozastavit, dokud se počty těchto krevních elementů nezvýší. Po zvýšení počtu těchto krevních elementů pokračujte v podávání následující týden podle kritérií uvedených v tabulce 4. Snižte následující dávku, pouze pokud jsou splněna kritéria uvedená v tabulce 4.

Tabulka 4: Snížení dávky z důvodu hematologické toxicity u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic

Hematologická toxicita	Výskyt	Dávka přípravku Abraxane ¹ (mg/m ²)	Dávka karboplatiny (AUC mg•min/ml) ¹
Minimální ANC < 500/mm ³ s neutropenicou horečkou > 38 °C NEBO Odložení dalšího cyklu kvůli perzistentní neutropenii ² (minimální ANC < 1 500/mm ³) NEBO Minimální ANC < 500/mm ³ po dobu > 1 týden	První	75	4,5
	Druhý	50	3,0
	Třetí	Ukončete léčbu	
Minimální počet krevních destiček < 50 000/mm ³	První	75	4,5
	Druhý	Ukončete léčbu	

¹1. den 21denního cyklu snižte současně dávku přípravku Abraxane a karboplatiny. 8. nebo 15. den 21denního cyklu snižte dávku přípravku Abraxane; dávku karboplatiny snižte v následujícím cyklu.

²Maximálně za 7 dnů po plánované dávce 1. den následujícího cyklu.

Při kožní toxicitě 2. nebo 3. stupně, průjmu 3. stupně nebo mukosidě 3. stupně je třeba přerušit léčbu, dokud se toxicita nevrátí na stupeň ≤ 1, potom znovu zahajte léčbu podle pokynů uvedených v tabulce 5. U periferní neuropatie ≥ 3. stupně je třeba pozastavit léčbu až do návratu na stupeň ≤ 1. V léčbě je možné pokračovat na další snížené hladině dávek v následujících cyklech podle pokynů uvedených v tabulce 5. U jakékoli jiné nehematologické toxicity 3. nebo 4. stupně je třeba přerušit léčbu, dokud se toxicita nevrátí na stupeň ≤ 2, potom zahajte léčbu podle pokynů uvedených v tabulce 5.

Tabulka 5: Snížení dávky z důvodu nehematologické toxicity u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic

Nehematologická toxicita	Výskyt	Dávka přípravku Abraxane ¹ (mg/m ²)	Dávka karboplatiny (AUC mg•min/ml) ¹
Kožní toxicita 2. nebo 3. stupně Průjem 3. stupně Mukositida 3. stupně Periferní neuropatie ≥ 3. stupně Jakákoli jiná nehematologická toxicita 3. nebo 4. stupně	První	75	4,5
	Druhý	50	3,0
	Třetí	Ukončete léčbu	
Kožní toxicita, průjem nebo mukositida 4. stupně	První	Ukončete léčbu	

¹1. den 21denního cyklu snižte současně dávku přípravku Abraxane a karboplatiny. 8. nebo 15. den 21denního cyklu snižte dávku přípravku Abraxane; dávku karboplatiny snižte v následujícím cyklu.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou poruchou funkce jater (celkový bilirubin > 1 až ≤ 1,5 x horní hranice normy [ULN] a aspartátaminotransferáza [AST] ≤ 10 x ULN) není nutná žádná úprava dávkování, bez ohledu na indikaci. Provádějte léčbu stejnými dávkami jako u pacientů s normální funkcí jater.

U pacientů s metastazujícím karcinomem prsu a rovněž u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin > 1,5 až ≤ 5 x ULN a AST ≤ 10 x ULN) se doporučuje snížit dávku o 20 %. Sníženou dávku lze zvýšit na dávku pro pacienty s normální funkcí jater, pokud pacient toleruje léčbu po dobu alespoň dvou cyklů (viz body 4.4 a 5.2).

Pro pacienty s metastazujícím adenokarcinomem pankreatu, kteří mají středně těžkou až těžkou poruchu funkce jater, nejsou dostupné dostatečné údaje, na jejichž základě by bylo možné učinit doporučení ohledně dávkování (viz body 4.4 a 5.2).

Pro pacienty s celkovým bilirubinem > 5 x ULN nebo AST > 10 x ULN nejsou dostupné dostatečné údaje, na jejichž základě by bylo možné učinit doporučení ohledně dávkování, bez ohledu na indikaci (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

Úprava počáteční dávky přípravku Abraxane není nutná u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná clearance kreatininu ≥ 30 až < 90 ml/min). Nejsou dostupné dostatečné údaje pro doporučení úpravy dávkování přípravku Abraxane u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo konečným stadiem renálního selhání (odhadovaná clearance kreatininu < 30 ml/min) (viz bod 5.2).

Starší osoby

Pro pacienty starší 65 let není doporučeno žádné další snížení dávkování kromě toho, které platí pro všechny pacienty.

Z 229 pacientů v randomizované studii, kterým byl podáván přípravek Abraxane v monoterapii k léčbě karcinomu prsu, bylo 13 % ve věku nejméně 65 let a < 2 % bylo věku 75 let a více. U pacientů starších 65 let, kterým byl podáván přípravek Abraxane, se nevyskytovaly žádné výrazně častější toxické účinky. Nicméně, následující analýza provedená u 981 pacientů, kterým byl podáván přípravek Abraxane

v monoterapii k léčbě metastazujícího karcinomu prsu, z nichž 15 % bylo ≥ 65 let a 2 % byla ≥ 75 let, prokázala vyšší incidenci epistaxe, průjmu, dehydratace, únavy a periferních otoků u pacientů ≥ 65 let.

Ze 421 pacientů s karcinomem pankreatu v randomizované studii, kterým byl podáván přípravek Abraxane v kombinaci s gemcitabinem, bylo 41 % ve věku 65 let a více a 10 % ve věku 75 let a více. U pacientů ve věku 75 let a starších, kterým byl podáván přípravek Abraxane a gemcitabin, byla vyšší incidence závažných nežádoucích účinků a nežádoucích účinků, které vedly k ukončení léčby (viz bod 4.4). Pacienti s karcinomem pankreatu ve věku 75 let a starší by měli být před zvážením léčby důkladně vyšetřeni (viz bod 4.4).

Z 514 pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic v randomizované studii, kterým byl podáván přípravek Abraxane v kombinaci s karboplatinou, bylo 31 % ve věku 65 let a více a 3,5 % ve věku 75 let a více. Příhody myelosuprese, příhody periferní neuropatie a artralgie byly častější u pacientů ve věku 65 let a více ve srovnání s pacienty mladšími než 65 let věku. Existují omezené zkušenosti s použitím přípravku Abraxane / karboplatiny u pacientů ve věku 75 let a více.

Farmakokinetické/farmakodynamické modely s využitím údajů od 125 pacientů s pokročilými solidními nádory naznačují, že pacienti ≥ 65 let věku mohou být náchylnější k rozvoji neutropenie během prvního léčebného cyklu.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Abraxane u dětí a dospívajících ve věku od 0 do méně než 18 let nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování. Použití přípravku Abraxane pro indikaci metastazujícího karcinomu prsu, karcinomu pankreatu nebo nemalobuněčného karcinomu plic u pediatrické populace není relevantní.

Způsob podání

Podávejte rekonstituovanou disperzi přípravku Abraxane nitrožilně pomocí infuzního setu s vestavěným 15 μ m filtrem. Po podání se doporučuje propláchnout nitrožilní linku injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %), aby bylo zajištěno podání celé dávky.

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Laktace (viz bod 4.6).

Pacienti, kteří mají před léčbou počet neutrofilů $< 1\,500$ buněk/mm³.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Abraxane obsahuje paklitaxel ve formě nanočástic vázaných na albumin. Může mít podstatně odlišné farmakologické vlastnosti v porovnání s dalšími přípravky, které obsahují paklitaxel (viz bod 5.1 a 5.2). Neměl by nahrazovat jiné formy paklitaxelu a ani by jimi neměl být nahrazován.

Hypersenzitivita

Vzácně byl hlášen výskyt těžkých hypersenzitivních reakcí, včetně velmi vzácných anafylaktických reakcí s fatálním průběhem. Jestliže se projeví hypersenzitivní reakce, je nutné neprodleně přerušit podávání přípravku, zahájit symptomatickou léčbu a paklitaxel nesmí být pacientovi znovu podán.

Hematologie

Při léčbě přípravkem Abraxane často dochází k útlumu krvetvorby v kostní dřeni (především k neutropenii). Neutropenie je závislá na dávce a je jí omezena. Během léčby přípravkem Abraxane je nutné často provádět kontrolu krevního obrazu. Další cyklus podávání přípravku Abraxane nelze zahájit, dokud se neutrofilní leukocyty neobnoví na $> 1\,500$ buněk/mm³ a trombocyty na $> 100\,000$ buněk/mm³ (viz bod 4.2).

Neuropatie

Při léčbě přípravkem Abraxane se často vyskytuje senzoriická neuropatie, ale výskyt závažných symptomů je méně častý. Výskyt senzoriické neuropatie 1. nebo 2. stupně obvykle nevyžaduje snížení dávkování. Jestliže se při podávání přípravku Abraxane v monoterapii vyvine neuropatie 3. stupně, je nutné léčbu pozastavit, dokud neklesne na stupeň 1 až 2; a pro všechny následné cykly se dále doporučuje pokračovat sníženou dávkou přípravku Abraxane (viz bod 4.2). Jestliže se vyvine neuropatie 3. nebo vyššího stupně při podávání kombinace přípravku Abraxane a gemcitabinu, pozastavte podávání přípravku Abraxane; pokračujte v léčbě gemcitabinem ve stejné dávce. Když periferní neuropatie dosáhne stupně 0 nebo 1, pokračujte v podávání přípravku Abraxane ve snížené dávce (viz bod 4.2). Jestliže se vyvine periferní neuropatie 3. nebo vyššího stupně při podávání kombinace přípravku Abraxane a karboplatiny, je nutné léčbu pozastavit, dokud periferní neuropatie neklesne na stupeň 0 nebo 1, a ve všech následných cyklech se pokračuje sníženou dávkou přípravku Abraxane a karboplatiny (viz bod 4.2).

Sepse

Sepse byla hlášena u 5 % pacientů s neutropenií nebo bez neutropenie, kterým byl podáván přípravek Abraxane v kombinaci s gemcitabinem. Komplikace související se základním onemocněním karcinomem pankreatu, zejména obstrukce žlučovýchodů nebo přítomnost biliárního stentu, byly identifikovány jako významně se podílející faktory. Jestliže pacient dostane horečku (bez ohledu na počet neutrofilů), zahajte léčbu širokospektrálními antibiotiky. Při febrilní neutropenii pozastavte podávání přípravku Abraxane a gemcitabinu, dokud horečka neustoupí a absolutní počet neutrofilů nedosáhne $\geq 1\,500$ buněk/mm³, poté pokračujte v podávání snížených dávek (viz bod 4.2).

Pneumonitida

Pneumonitida se objevila u 1 % pacientů, kde byl přípravek Abraxane podáván v monoterapii, a u 4 % pacientů, kde byl přípravek Abraxane použit v kombinaci s gemcitabinem. Pečlivě sledujte u všech pacientů výskyt známek a příznaků pneumonitidy. Po vyloučení infekční etiologie a po stanovení diagnózy pneumonitidy natrvalo ukončete léčbu přípravkem Abraxane a gemcitabinem a ihned zahajte vhodnou léčbu a učiňte podřídná opatření (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Vzhledem k tomu, že toxicita paklitaxelu může být zvýšena při poruše funkce jater, u pacientů s poruchou funkce jater je třeba opatrnosti při podávání Abraxane. Pacienti s poruchou funkce jater mohou být

vystaveni zvýšenému riziku toxicity, zvláště z důvodu myelosuprese; měli by být pozorně sledováni, zda se u nich nevyvine těžká myelosuprese.

Přípravek Abraxane se nedoporučuje u pacientů s celkovým bilirubinem $> 5 \times \text{ULN}$ nebo AST $> 10 \times \text{ULN}$. Kromě toho se přípravek Abraxane nedoporučuje u pacientů s metastazujícím adenokarcinomem pankreatu, kteří mají středně těžkou až těžkou poruchu funkce jater (celkový bilirubin $> 1,5 \times \text{ULN}$ nebo AST $\leq 10 \times \text{ULN}$) (viz bod 5.2).

Kardiotoxicita

U jedinců, kterým byl podáván Abraxane, byly zaznamenány vzácné případy kongestivního srdečního selhání a dysfunkce levé komory. Většina těchto jedinců byla předtím vystavena léčivým přípravkům s kardiotoxickým účinkem, jako např. antracyklinům, nebo měla v anamnéze srdeční onemocnění. Lékaři by měli pozorně sledovat pacienty v léčbě přípravkem Abraxane z důvodu možného výskytu srdeční příhody.

Metastázy v CNS

Nebyla zjištěna účinnost a bezpečnost přípravku Abraxane u pacientů s metastázami v centrální nervové soustavě (CNS). Systémová chemoterapie se obecně příliš neuplatňuje v léčbě metastáz v CNS.

Gastrointestinální symptomy

Jestliže se po podání přípravku Abraxane dostaví nauzea, zvracení nebo průjem, lze podávat běžně užívaná antiemetika a obstipancia.

Poruchy oka

U pacientů léčených přípravkem Abraxane byl hlášen cystoidní makulární edém (CME). Pacienti s poruchami zraku mají neprodleně podstoupit kompletní oftalmologické vyšetření. Pokud je diagnostikován CME, má být léčba přípravkem Abraxane ukončena a zahájena příslušná léčba (viz bod 4.8).

Pacienti ve věku 75 let a starší

U pacientů ve věku 75 let a starších nebyly prokázány žádné výhody kombinované léčby Abraxane a gemcitabinu ve srovnání s monoterapií gemcitabinem. U velmi starých osob (≥ 75 let), kterým byl podáván přípravek Abraxane a gemcitabin, byla vyšší incidence závažných nežádoucích účinků a nežádoucích účinků, které vedly k ukončení léčby. Tyto nežádoucí účinky zahrnovaly hematologickou toxicitu, periferní neuropatii, sníženou chuť k jídlu a dehydrataci. Pacienti s karcinomem pankreatu ve věku 75 let a více by měli být důkladně vyšetřeni z hlediska své schopnosti tolerovat přípravek Abraxane v kombinaci s gemcitabinem, se zvláštním ohledem na stav výkonnosti, další choroby a zvýšené riziko infekcí (viz bod 4.2 a 4.8).

Jiné

Ačkoliv jsou k dispozici pouze omezené údaje, nebyla u pacientů s karcinomem pankreatu s normálními hladinami CA 19-9 před zahájením léčby přípravkem Abraxane a gemcitabinem prokázán jasný prospěch ve smyslu prodlouženého celkového přežití (viz bod 5.1).

Erlotinib nesmí být podáván v kombinaci s přípravkem Abraxane a gemcitabinem (viz bod 4.5).

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku ve 100 mg, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Metabolismus paklitaxelu je částečně katalyzován izoenzymy CYP2C8 a CYP3A4 cytochromu P450 (viz bod 5.2). Vzhledem k absenci farmakokinetických studií lékových interakcí je proto třeba dbát zvýšené opatrnosti při podávání paklitaxelu současně s přípravky, o nichž je známo, že inhibují buď CYP2C8, nebo CYP3A4 (např. ketokonazol a jiná imidazolová antimykotika, erytromycin, fluoxetin, gemfibrozil, klopidogrel, cimetidin, ritonavir, sachinavir, indinavir a nelfinavir), protože toxicita paklitaxelu může být zvýšena vyšší expozicí paklitaxelu. Podávání paklitaxelu současně s přípravky, o kterých je známo, že indukují buď CYP2C8, nebo CYP3A4 (např. rifampicin, karbamazepin, fenytoin, efavirenz, nevirapin) není doporučeno, protože účinnost může být snížena z důvodu nižší expozice paklitaxelu.

Paklitaxel a gemcitabin nepodléhají stejnému metabolickému zpracování. Clearance paklitaxelu primárně určuje metabolismus řízený CYP2C8 a CYP3A4, následovaný exkrecí žlučí, zatímco gemcitabin se inaktivuje cytidin-deaminázou, po níž následuje exkrece močí. Farmakokinetické interakce mezi přípravkem Abraxane a gemcitabinem nebyly u lidí hodnoceny.

U pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic byla provedena farmakokinetická studie s přípravkem Abraxane a karboplatinou. Nebyly zjištěny žádné klinicky relevantní farmakokinetické interakce mezi přípravkem Abraxane a karboplatinou.

Abraxane je indikován v monoterapii pro léčbu karcinomu prsu, v kombinaci s gemcitabinem pro léčbu karcinomu pankreatu nebo v kombinaci s karboplatinou pro léčbu nemalobuněčného karcinomu plic (viz bod 4.1). Abraxane nesmí být používán v kombinaci s dalšími protirakovinovými přípravky.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku mají během léčby přípravkem Abraxane a ještě alespoň šest měsíců po podání poslední dávky používat účinnou antikoncepci. Mužům s partnerkami ve fertilním věku se doporučuje, aby používali účinnou antikoncepci a během léčby přípravkem Abraxane a alespoň tři měsíce po podání poslední dávky přípravku Abraxane nepočali dítě.

Těhotenství

O užívání paklitaxelu v těhotenství u žen existují jen velmi omezené údaje. Existuje podezření, že paklitaxel podávaný během těhotenství způsobuje těžké vrozené vady. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Ženy ve fertilním věku mají před zahájením léčby přípravkem Abraxane podstoupit těhotenský test. Abraxane nesmí být užíván v těhotenství a ženami v plodném věku, které nepoužívají účinné antikoncepční metody, s výjimkou případů, kdy klinický stav matky vyžaduje léčbu paklitaxelem.

Kojení

Paklitaxel a/nebo jeho metabolity se vylučují do mléka laktujících potkaních samic (viz bod 5.3). Není známo, zda se paklitaxel vylučuje do lidského mateřského mléka. Vzhledem k možnému výskytu závažných nežádoucích účinků u kojených dětí je podávání přípravku Abraxane během kojení kontraindikováno. Kojení musí být po dobu trvání léčby přerušeno.

Fertilita

Abraxane způsobil neplodnost u samců potkanů (viz bod 5.3). Na základě zjištění z pokusů na zvířatech může dojít k ohrožení plodnosti u mužů a žen. Muži by se před zahájením léčby měli poradit o uchování spermatu, protože po léčbě přípravkem Abraxane existuje možnost trvalé neplodnosti.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Abraxane má malý nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Abraxane může vyvolat nežádoucí reakce, například únavu (velmi často) a závratě (často), které mohou ovlivnit schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje. Pacienty je třeba informovat, aby neřídili dopravní prostředky a neobsluhovali stroje, pokud se cítí unavení nebo pociťují závrať.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastější klinicky významné nežádoucí účinky spojené s použitím přípravku Abraxane byly neutropenie, periferní neuropatie, artralgie/myalgie a gastrointestinální poruchy.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Tabulka 6 uvádí nežádoucí účinky spojené s přípravkem Abraxane podávaným v monoterapii v jakékoli dávce při jakékoli indikaci během klinických hodnocení (n = 789), přípravkem Abraxane podávaným v kombinaci s gemcitabinem k léčbě adenokarcinomu pankreatu z klinického hodnocení fáze III (n = 421), přípravkem Abraxane podávaným v kombinaci s karboplatinou k léčbě nemalobuněčného karcinomu plic z klinického hodnocení fáze III (n = 514) a z použití po uvedení přípravku na trh.

Četnosti jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 6: Nežádoucí účinky hlášené u přípravku Abraxane

	Monoterapie (n = 789)	V kombinaci s gemcitabinem (n = 421)	V kombinaci s karboplatinou (n = 514)
Infekce a infestace			
<i>Časté:</i>	Infekce, infekce močových cest, folikulitida, infekce horních cest dýchacích, kandidóza, sinusitida	Sepse, pneumonie, orální kandidóza	Pneumonie, bronchitida, infekce horních cest dýchacích, infekce močových cest
<i>Méně časté:</i>	Sepse ¹ , neutropenická seps ¹ , pneumonie, orální kandidóza, nazofaryngitida, celulitida, herpes simplex, virová infekce, herpes zoster, mykózy, infekce spojené se zavedením katétru, infekce v místě vpichu		Sepse, orální kandidóza
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)			
<i>Méně časté:</i>	Nekróza nádoru, bolest související s metastázami		
Poruchy krve a lymfatického systému			
<i>Velmi časté:</i>	Suprese kostní dřeně, neutropenie, trombocytopenie, anemie, leukopenie, lymfopenie	Neutropenie, trombocytopenie, anemie	Neutropenie ³ , trombocytopenie ³ , anemie ³ , leukopenie ³
<i>Časté:</i>	Febrilní neutropenie	Pancytopenie	Febrilní neutropenie, lymfopenie
<i>Méně časté:</i>		Trombotická trombocytopenická purpura	Pancytopenie
<i>Vzácné:</i>	Pancytopenie		
Poruchy imunitního systému			
<i>Méně časté:</i>	Hypersenzitivita		Přecitlivělost na léky, hypersenzitivita
<i>Vzácné:</i>	Závažná hypersenzitivita ¹		
Poruchy metabolismu a výživy			
<i>Velmi časté:</i>	Anorexie	Dehydratace, snížená chuť k jídlu, hypokalemie	Snížená chuť k jídlu
<i>Časté:</i>	Dehydratace, snížená chuť k jídlu, hypokalemie		Dehydratace
<i>Méně časté:</i>	Hypofosfatemie, retence tekutin, hypalbuminemie, polydipsie, hyperglykemie, hypokalcemie, hypoglykemie, hyponatremie		
<i>Neznámé:</i>	Syndrom nádorového rozpadu ¹		
Psychiatrické poruchy			
<i>Velmi časté:</i>		Deprese, insomnie	
<i>Časté:</i>	Deprese, insomnie, úzkost	Úzkost	Insomnie
<i>Méně časté:</i>	Neklid		

	Monoterapie (n = 789)	V kombinaci s gemcitabinem (n = 421)	V kombinaci s karboplatinou (n = 514)
Poruchy nervového systému			
<i>Velmi časté:</i>	Periferní neuropatie, neuropatie, hypestezie, parestezie	Periferní neuropatie, závratě, bolest hlavy, dysgeuzie	Periferní neuropatie
<i>Časté:</i>	Periferní sensorická neuropatie, závratě, periferní motorická neuropatie, ataxie, bolest hlavy, sensorická porucha, somnolence, dysgeuzie		Závratě, bolest hlavy, dysgeuzie
<i>Méně časté:</i>	Polyneuropatie, areflexie, synkopa, posturální závratě, dyskineze, hyporeflexie, neuralgie, neuropatická bolest, třes, ztráta citlivosti	Paralýza n. facialis	
<i>Neznámé:</i>	Mnohočetné obrny hlavových nervů ¹		
Poruchy oka			
<i>Časté:</i>	Rozmazané vidění, zvýšené slzení, suché oči, keratoconjunctivitis sicca, madaróza	Zvýšené slzení	Rozmazané vidění
<i>Méně časté:</i>	Snížená ostrost vidění, abnormální vidění, podráždění očí, bolest očí, konjunktivitida, porucha vidění, svědění očí, keratitida	Cystoidní edém makuly	
<i>Vzácné:</i>	Cystoidní edém makuly ¹		
Poruchy ucha a labyrintu			
<i>Časté:</i>	Závrať		
<i>Méně časté:</i>	Tinnitus, otalgie		
Srdeční poruchy			
<i>Časté:</i>	Arytmie, tachykardie, supraventrikulární tachykardie	Kongestivní srdeční selhání, tachykardie	
<i>Vzácné:</i>	Zástava srdce, kongestivní srdeční selhání, dysfunkce levé komory, atrioventrikulární blokáda ¹ , bradykardie		
Cévní poruchy			
<i>Časté:</i>	Hypertenze, lymfedém, zrudnutí, návaly horka	Hypotenze, hypertenze	Hypotenze, hypertenze
<i>Méně časté:</i>	Hypotenze, ortostatická hypotenze, studená akra	Zrudnutí	Zrudnutí
<i>Vzácné:</i>	Trombóza		

	Monoterapie (n = 789)	V kombinaci s gemcitabinem (n = 421)	V kombinaci s karboplatinou (n = 514)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			
<i>Velmi časté:</i>		Dyspnoe, epistaxe, kašel	Dyspnoe
<i>Časté:</i>	Intersticiální pneumonitida ² , dyspnoe, epistaxe, faryngolaryngální bolest, kašel, rýma, rhinorrhea	Pneumonitita, nazální kongesce	Hemoptýza, epistaxe, kašel
<i>Méně časté:</i>	Plicní embolie, plicní tromboembolie, pleurální výpotek, námahová dušnost, kongesce sliznic vedlejších nosních dutin, oslabené dýchání, produktivní kašel, alergická rýma, chrapot, nazální kongesce, vysychání nosní sliznice, sípot	Sucho v krku, vysychání nosní sliznice	Pneumonitida
<i>Neznámé:</i>	Paréza hlasivek ¹		
Gastrointestinální poruchy			
<i>Velmi časté:</i>	Průjem, zvracení, nauzea, zácpa, stomatitida	Průjem, zvracení, nauzea, zácpa, bolest břicha, bolest v nadbříšku	Průjem, zvracení, nauzea, zácpa
<i>Časté:</i>	Gastroezofageální reflux, dyspepsie, bolest břicha, abdominální distenze, bolest v nadbříšku, orální hypestezie	Obstrukce střev, kolitida, stomatitida, sucho v ústech	Stomatitida, dyspepsie, dysfagie, bolest břicha
<i>Méně časté:</i>	Krvácení z rektu, dysfagie, flatulence, glosodynie, sucho v ústech, bolest dásní, řídká stolice, ezofagitida, bolest v podbříšku, ulcerace v ústech, bolest v ústech,		
Poruchy jater a žlučových cest			
<i>Časté:</i>		Cholangitida	Hyperbilirubinemie
<i>Méně časté:</i>	Hepatomegalie		

	Monoterapie (n = 789)	V kombinaci s gemcitabinem (n = 421)	V kombinaci s karboplatinou (n = 514)
Poruchy kůže a podkožní tkáně			
<i>Velmi časté:</i>	Alopecie, vyrážka	Alopecie, vyrážka	Alopecie, vyrážka
<i>Časté:</i>	Pruritus, suchá kůže, poruchy nehtů, erytém, pigmentace/diskolorace nehtů, hyperpigmentace kůže, onycholýza, změny nehtů	Pruritus, suchá kůže, poruchy nehtů	Pruritus, poruchy nehtů
<i>Méně časté:</i>	Fotosenzitivní reakce, kopřivka, bolest kůže, generalizovaný pruritus, svědivá vyrážka, poruchy kůže, porucha pigmentace, hyperhidróza, onychomadeza, erytematózní vyrážka, generalizovaná vyrážka, dermatitida, noční pocení, makulopapulózní vyrážka, vitiligo, hypotrichóza, bolest nehtového lůžka, nehtový dyskomfort, makulózní vyrážka, papulózní vyrážka, kožní léze, otok obličeje		Olupování kůže, alergická dermatitida, kopřivka
<i>Velmi vzácné:</i>	Stevensův-Johnsonův syndrom ¹ , toxická epidermální nekrolýza ¹		
<i>Neznámé:</i>	Syndrom Palmoplantární erytrodysestezie ^{1,4} , sklerodermie ¹		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			
<i>Velmi časté:</i>	Artralgie, myalgie	Artralgie, myalgie, bolest v končetinách	Artralgie, myalgie
<i>Časté:</i>	Bolest zad, bolest v končetinách, bolest kostí, svalové křeče, bolest končetin	Svalová bolest, bolest kostí	Bolest zad, bolest v končetinách, muskuloskeletální bolest
<i>Méně časté:</i>	Bolest hrudní stěny, svalová slabost, bolest šíje, bolest třísel, svalové spasmy, muskuloskeletální bolest, bolest v boku, nepříjemné pocity v končetinách, svalová slabost		
Poruchy ledvin a močových cest			
<i>Časté:</i>		Akutní selhání ledvin	
<i>Méně časté:</i>	Hematurie, dysurie, polakisurie, nykturie, polyurie, inkontinence moči	Hemolyticko-uremický syndrom	
Poruchy reprodukčního systému a prsu			
<i>Méně časté:</i>	Bolest prsu		

	Monoterapie (n = 789)	V kombinaci s gemcitabinem (n = 421)	V kombinaci s karboplatinou (n = 514)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			
<i>Velmi časté:</i>	Únava, astenie, horečka	Únava, astenie, horečka, periferní edém, zimnice	Únava, astenie, periferní edém,
<i>Časté:</i>	Malátnost, letargie, slabost, periferní edém, zánět sliznice, bolest, ztuhlost, edém, snížená výkonnost, bolest na hrudi, příznaky podobné chřipce, hyperpyrexie	Reakce v místě podání infuze	Horečka, bolest na hrudi
<i>Méně časté:</i>	Nepříjemné pocity na hrudi, abnormální chůze, otok, reakce v místě vpichu		Zánět sliznice, extravazace v místě podání infuze, zánět v místě podání infuze, vyrážka v místě podání infuze
<i>Vzácné:</i>	Extravazace		
Vyšetření			
<i>Velmi časté:</i>		Pokles tělesné hmotnosti, zvýšená hladina alaninaminotransferázy	
<i>Časté:</i>	Pokles tělesné hmotnosti, zvýšená hladina alaninaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, pokles hematokritu, snížení počtu erytrocytů, zvýšení tělesné teploty, zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi	Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina bilirubinu v krvi, zvýšená hladina kreatininu v krvi	Pokles tělesné hmotnosti, zvýšená hladina alaninaminotransferáz, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi
<i>Méně časté:</i>	Zvýšený krevní tlak, nárůst tělesné hmotnosti, zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi, zvýšená hladina kreatininu v krvi, zvýšená hladina glukózy v krvi, zvýšená hladina fosforu v krvi, snížená hladina draslíku v krvi, zvýšená hladina bilirubinu v krvi		
Poranění, otravy a procedurální komplikace			
<i>Méně časté:</i>	Kontuze		
<i>Vzácné:</i>	Návrat postradiačních symptomů (radiační recall fenomen), radiační pneumonitida		

¹ Dle hlášení vycházejících ze sledování přípravku Abraxane po uvedení na trh.

² Četnost pneumonitidy se počítá na základě sdružených dat od 1 310 pacientů v klinických hodnoceních s přípravkem Abraxane podávaným v monoterapii k léčbě karcinomu prsu a v dalších indikacích.

³ Vychází z laboratorních hodnocení: maximální stupeň myelosuprese (léčená populace).

⁴ U některých pacientů dříve léčených kapecitabinem.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Tato část obsahuje nejčastější a klinicky významné nežádoucí účinky u Abraxane.

Nežádoucí účinky byly hodnoceny u 229 pacientů s metastazujícím karcinomem prsu, kteří byli léčeni přípravkem Abraxane v dávce 260 mg/m² jednou za tři týdny, v pivotalní klinické studii fáze III (Abraxane v monoterapii).

Nežádoucí účinky byly hodnoceny u 421 pacientů s metastazujícím karcinomem pankreatu, kteří byli léčeni přípravkem Abraxane v kombinaci s gemcitabinem (Abraxane v dávce 125 mg/m² v kombinaci s gemcitabinem v dávce 1 000 mg/m² podávanými 1., 8. a 15. den každého 28 denního cyklu) a u 402 pacientů léčených gemcitabinem v monoterapii jako systémová léčba první linie metastazujícího adenokarcinomu pankreatu (Abraxane/gemcitabin).

Nežádoucí účinky byly hodnoceny u 514 pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic léčených přípravkem Abraxane v kombinaci s karboplatinou (Abraxane v dávce 100 mg/m² podávaný 1., 8. a 15. den každého 21denního cyklu v kombinaci s karboplatinou podávanou 1. den každého cyklu) v randomizovaném, kontrolovaném klinickém hodnocení fáze III (Abraxane/karboplatina). Toxicita taxanu hlášená pacienty se hodnotila za použití 4 podstupnic funkčního hodnocení při léčbě rakoviny (FACT) – dotazníku pro taxan. Při použití analýzy opakovaného měření byla kombinace přípravku Abraxane a karboplatiny favorizována ve 3 ze 4 podstupnic (periferní neuropatie, bolest rukou/nohou a sluch) ($p \leq 0,002$). U poslední podskupiny (otok) nebyl mezi léčebnými rameny zjištěn rozdíl.

Infekce a infestace

Abraxane/gemcitabin

Sepse byla hlášena u 5 % pacientů s neutropenií nebo bez neutropenie, kterým byl v průběhu klinického hodnocení léčby adenokarcinomu pankreatu podáván přípravek Abraxane v kombinaci s gemcitabinem. Z 22 případů sepse hlášených u pacientů, kteří byli léčeni přípravkem Abraxane v kombinaci s gemcitabinem, 5 případů mělo fatální průběh. Jako významné přispívající faktory byly identifikovány komplikace způsobené základním karcinomem pankreatu, zejména obstrukce žlučovýchodů nebo přítomnost biliárního stentu. Jestliže pacient dostane horečku (bez ohledu na počet neutrofilů), zahajte léčbu širokospektrálními antibiotiky. Při febrilní neutropenii pozastavte podávání přípravku Abraxane a gemcitabinu, dokud horečka neustoupí a absolutní počet neutrofilů nedosáhne $\geq 1\,500$ buněk/mm³, poté pokračujte v podávání snížených dávek (viz bod 4.2).

Poruchy krve a lymfatického systému

Abraxane v monoterapii k léčbě metastazujícího karcinomu prsu

U pacientů s metastazujícím karcinomem prsu byla nejčastěji pozorovanou významnou hematologickou toxicitou neutropenie (hlášena u 79 % pacientů), která byla rychle reversibilní a byla závislá na dávce; leukopenie byla hlášena u 71 % pacientů. Neutropenie 4. stupně (< 500 buněk/mm³) se vyskytla u 9 % pacientů léčených přípravkem Abraxane. Febrilní neutropenie se vyskytla u 4 pacientů léčených přípravkem Abraxane. Anemie (Hb < 10 g/dl) byla pozorována u 46 % pacientů léčených přípravkem Abraxane a ve třech případech byla závažná (Hb < 8 g/dl). Lymfopenie byla pozorována u 45 % pacientů.

Abraxane/gemcitabin

V tabulce 7 je uvedena četnost a závažnost laboratorně zjištěných hematologických abnormalit u pacientů léčených přípravkem Abraxane v kombinaci s gemcitabinem nebo u pacientů léčených gemcitabinem.

Tabulka 7: Laboratorně zjištěné hematologické abnormality v hodnocení u pacientů s adenokarcinomem pankreatu

	Abraxane (125 mg/m ²) / gemcitabin		Gemcitabin	
	Stupeň 1-4 (%)	Stupeň 3-4 (%)	Stupeň 1-4 (%)	Stupeň 3-4 (%)
Anemie ^{a,b}	97	13	96	12
Neutropenie ^{a,b}	73	38	58	27
Trombocytopenie ^{b,c}	74	13	70	9

^a 405 pacientů hodnocených ve skupině léčené přípravky Abraxane / gemcitabin

^b 388 pacientů hodnocených ve skupině léčené gemcitabinem

^c 404 pacientů hodnocených ve skupině léčené přípravky Abraxane / gemcitabin

Abraxane/karboplatina

V ramenu s přípravkem Abraxane byly anemie a trombocytopenie hlášeny častěji než v ramenu s přípravkem Taxol a karboplatinou (54 % versus 28 %, resp. 45 % versus 27 %).

Poruchy nervového systému

Abraxane v monoterapii k léčbě metastazujícího karcinomu prsu

U nemocných léčených přípravkem Abraxane byla četnost a závažnost neurotoxicity obvykle závislá na dávce. Periferní neuropatie (většinou senzorická neuropatie 1. nebo 2. stupně) byla pozorována u 68 % nemocných léčených přípravkem Abraxane, z toho 10 % byla 3. stupně, žádné případy 4. stupně.

Abraxane/gemcitabin

U pacientů léčených přípravkem Abraxane v kombinaci s gemcitabinem byl medián doby do prvního výskytu periferní neuropatie 3. stupně 140 dnů. Medián doby do zlepšení alespoň o 1 stupeň byl 21 dnů a medián doby do zlepšení z periferní neuropatie 3. stupně na stupeň 0 nebo 1 byl 29 dnů. Z pacientů, u kterých byla léčba z důvodu periferní neuropatie přerušena, se bylo schopno 44 % (31/70 pacientů) vrátit k léčbě přípravkem Abraxane ve snížené dávce. Žádný z pacientů, který byl léčen přípravkem Abraxane v kombinaci s gemcitabinem, neměl periferní neuropatii 4. stupně.

Abraxane/karboplatina

U pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic léčených přípravkem Abraxane a karboplatinou byl medián doby do prvního výskytu periferní neuropatie spojené s léčbou 3. stupně 121 dnů a medián doby do návratu periferní neuropatie související s léčbou 3. stupně na stupeň 1 byl 38 dnů. U žádného pacienta léčeného přípravkem Abraxane a karboplatinou nebyla zaznamenána periferní neuropatie 4. stupně.

Poruchy oka

Po uvedení přípravku na trh byly ve vzácných případech v průběhu léčby přípravkem Abraxane hlášeny případy snížené zrakové ostrosti v důsledku cystoidního makulárního edému (viz bod 4.4).

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Abraxane/gemcitabin

Pneumonitida byla hlášena u 4 % pacientů při použití přípravku Abraxane v kombinaci s gemcitabinem. Ze 17 hlášených případů pneumonitidy u pacientů léčených přípravkem Abraxane v kombinaci s gemcitabinem měly 2 fatální následky. Pečlivě sledujte u všech pacientů výskyt známek a příznaků pneumonitidy. Po vyloučení infekční etiologie a po stanovení diagnózy pneumonitidy natrvalo ukončete

léčbu přípravkem Abraxane a gemcitabinem a ihned zahajte vhodnou léčbu a učiňte podpůrná opatření (viz bod 4.2).

Gastrointestinální poruchy

Abraxane v monoterapii k léčbě metastazujícího karcinomu prsu

U 29 % nemocných se vyskytla nauzea, u 25 % průjem.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Abraxane v monoterapii k léčbě metastazujícího karcinomu prsu

U > 80 % nemocných léčených přípravkem Abraxane byla pozorována alopecie. Většina případů alopecie se vyskytla do jednoho měsíce po zahájení léčby přípravkem Abraxane. U většiny pacientů, u nichž se vyskytne alopecie, se očekává výrazná ztráta vlasů ≥ 50 %.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

Abraxane v monoterapii k léčbě metastazujícího karcinomu prsu

Artralgie se vyskytla u 32 % nemocných léčených přípravkem Abraxane a v 6 % případů byla závažná. Myalgie se vyskytla u 24 % nemocných léčených přípravkem Abraxane a v 7 % případů byla závažná. Symptomy byly obvykle přechodné, typicky se vyskytovaly tři dny po podání přípravku Abraxane a do týdne vymizely.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Abraxane v monoterapii k léčbě metastazujícího karcinomu prsu

Astenie/únava byla hlášena u 40 % nemocných.

Pediatrická populace

Studie zahrnovala 106 pacientů, z nichž bylo 104 pediatrických pacientů ve věku od 6 měsíců do méně než 18 let (viz bod 5.1). U každého pacienta došlo k nejméně 1 nežádoucímu účinku. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly neutropenie, anemie, leukopenie a horečka. Mezi závažné nežádoucí účinky hlášené u více než 2 pacientů patřily horečka, bolest zad, periferní otok a zvracení. U omezeného počtu pediatrických pacientů léčených přípravkem Abraxane nebyly pozorovány žádné nové bezpečnostní signály a bezpečnostní profil byl podobný jako u dospělé populace.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Při předávkování paklitaxelem není známo žádné antidotum. V případě předávkování musí být pacient pozorně sledován. Léčbu je nutno zaměřit na hlavní očekávané toxické účinky, což je suprese kostní dřeně, mukozitida a periferní neuropatie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, rostlinné alkaloidy a jiná přírodní léčiva, taxany, ATC kód: L01CD01

Mechanismus účinku

Paklitaxel je antimikrotubulová látka, která podporuje shlukování mikrotubulů z tubulinových dimerů a stabilizuje mikrotubuly tím, že brání depolymerizaci. Tato stabilita vede k inhibici normální dynamické reorganizace mikrotubulové sítě, která je nezbytná pro vitální interfázové a mitotické buněčné funkce. Paklitaxel navíc indukuje abnormální svazky mikrotubulů v průběhu celého buněčného cyklu a četné hvězdice mikrotubulů během mitózy.

Abraxane obsahuje nanočástice o velikosti přibližně 130 nm, složené z lidského sérového albuminu a paklitaxelu, ve kterých je paklitaxel přítomen v nekystalické, tj. amorfní formě. Po intravenózním podání dochází k rozpadu nanočástic na rozpustné komplexy paklitaxelu vázaného na albumin o velikosti přibližně 10 nm. O albuminu je známo, že zprostředkovává endotelovou transcytózu složek plasmy kaveolami, a studie *in vitro* prokázaly, že přítomnost albuminu v přípravku Abraxane zvyšuje transport paklitaxelu skrz endotelové buňky. Předpokládá se, že tento zvýšený kaveolární transport skrze endotel je zprostředkován receptorem albuminu gp-60 a že v oblasti tumoru je zvýšená akumulace paklitaxelu zprostředkována proteinem SPARC (Secreted Protein Acidic Rich in Cysteine), který váže albumin.

Klinická účinnost a bezpečnost

Karcinom prsu

Pro podporu využití přípravku Abraxane při metastazujícím karcinomu prsu jsou k dispozici údaje ze skupiny 106 nemocných, nashromážděné ze dvou otevřených studií s jednou léčebnou větví, a ze skupiny 454 nemocných léčených v randomizované srovnávací studii fáze III. Tyto informace jsou uvedeny níže.

Otevřené studie s jednou léčebnou větví

V jedné studii byl Abraxane podáván ve formě 30minutové infuze v dávce 175 mg/m² 43 pacientům s metastazujícím karcinodem prsu. Druhá studie používala dávku 300 mg/m² ve formě 30minutové infuze podávané 63 nemocným s metastazujícím karcinodem prsu. Pacienti byli léčeni bez předchozí léčby steroidy nebo plánované podpory G-CSF. Cykly byly aplikovány v třítydenních intervalech. Léčebná odpověď u všech nemocných činila 39,5 % (95% CI: 24,9 % – 54,2 %) a 47,6 % (95% CI: 35,3 % – 60,0 %). Medián doby do progresu onemocnění byl 5,3 měsíce (175 mg/m²; 95% CI: 4,6–6,2 měsíce) a 6,1 měsíce (300 mg/m²; 95% CI: 4,2–9,8 měsíce).

Randomizovaná srovnávací studie

Tato multicentrická studie probíhala u nemocných s metastazujícím karcinodem prsu, léčených každé 3 týdny monoterapií paklitaxelem. Paklitaxel byl podáván v rozpustné formě v dávce 175 mg/m² jako tříhodinová infuze s premedikací pro prevenci hypersenzitivity (n = 225), nebo jako přípravek Abraxane v dávce 260 mg/m² podávaný jako 30minutová infuze bez premedikace (n = 229).

Šedesát čtyři procent nemocných mělo při zařazení do studie zhoršený stav klinické kondice (ECOG 1 nebo 2); 79 % mělo viscerální metastázy a 76 % mělo metastázy na více než 3 místech. Čtrnáct procent nemocných neprodělalo dřívější chemoterapii; 27 % prodělalo chemoterapii pouze jako adjuvantní léčbu, 40 % pouze pro metastazující onemocnění a 19 % pro metastazující onemocnění i jako adjuvantní léčbu.

Padesát devět procent nemocných dostávalo hodnocený léčivý přípravek jako terapii druhé nebo vyšší než druhé linie. Sedmdesát sedm procent nemocných bylo dříve vystaveno působení antracyklinů.

Výsledky celkového podílu léčebné odpovědi a doby do progresse onemocnění, přežití bez progresse a přežití v závislosti na tom, zda šlo o terapii vyšší než první linie, jsou uvedeny níže.

Tabulka 8: Výsledky celkové léčebné odpovědi, mediánu doby do progresse choroby a přežití bez progresse podle hodnocení výzkumného pracovníka

Parametry účinnosti	Abraxane (260 mg/m ²)	Paklitaxel v rozpustné formě (175 mg/m ²)	p-hodnota
<i>Podíl léčebné odpovědi [95% CI] (%)</i>			
> Terapie první linie	26,5 [18,98; 34,05] (n = 132)	13,2 [7,54; 18,93] (n = 136)	0,006 ^a
<i>*Medián doby do progresse onemocnění [95% CI] (týdny)</i>			
> Terapie první linie	20,9 [15,7; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 19,3] (n = 135)	0,011 ^b
<i>*Medián přežití bez progresse onemocnění [95% CI] (týdny)</i>			
> Terapie první linie	20,6 [15,6; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 18,3] (n = 135)	0,010 ^b
<i>*Přežití [95% CI] (týdny)</i>			
> Terapie první linie	56,4 [45,1; 76,9] (n = 131)	46,7 [39,0; 55,3] (n = 136)	0,020 ^b

*Tyto údaje jsou založeny na zprávě o klinické studii: CA012-0, dodatek z 23. března 2005

^a Chí-kvadrát test

^b Log-rank test

U 229 pacientů léčených přípravkem Abraxane v randomizovaném kontrolovaném klinickém hodnocení byla posuzována bezpečnost. Neurotoxická paklitaxelu byla posuzována na základě zlepšení o jeden stupeň kdykoli během léčby u pacientů se 3. stupněm periferní neuropatie. V důsledku kumulativní toxicity přípravku Abraxane nebyl hodnocen přirozený průběh periferní neuropatie a návrat k počátečnímu stavu po více než 6 cyklech léčby a zůstává neznámý.

Karcinom pankreatu

Byla provedena multicentrická, mezinárodní, randomizovaná, otevřená studie s 861 pacienty ke srovnání léčby přípravkem Abraxane / gemcitabinem a monoterapie gemcitabinem jako léčby první linie u pacientů s metastazujícím karcinomem pankreatu. Přípravek Abraxane byl podáván pacientům (n = 431) nitrožilní infuzí po dobu 30–40 minut v dávce 125 mg/m², potom následovalo podání gemcitabinu nitrožilní infuzí po dobu 30–40 minut v dávce 1 000 mg/m². Oba léky se podávaly 1., 8. a 15. den každého 28denního cyklu. Ve srovnávací léčebné větvi byl gemcitabin v monoterapii podáván pacientům (n = 430) podle doporučeného dávkování a režimu. Léčba se prováděla do progresse onemocnění nebo do rozvoje nepřijatelné toxicity. Ze 431 pacientů s karcinomem pankreatu, kteří byli randomizováni do větve s přípravkem Abraxane v kombinaci s gemcitabinem, byla většina (93 %) běloši, 4 % byli černoši a 2 % byli Asiaté. 16 % mělo stav výkonnosti podle Karnofského (*Karnofsky performance status*, KPS) 100; 42 % mělo KPS 90; 35 % mělo KPS 80; 7 % mělo KPS 70 a < 1 % pacientů mělo KPS nižší než 70. Pacienti s vysokým kardiovaskulárním rizikem, anamnézou periferního arteriálního onemocnění a/nebo poruch pojivové tkáně a/nebo intersticiální plicní nemoci byli ze studie vyřazeni.

Medián doby léčby pacientů byl 3,9 měsíců ve větvi s přípravkem Abraxane / gemcitabin a 2,8 měsíců ve větvi s gemcitabinem. 32 % pacientů ve větvi s přípravkem Abraxane/gemcitabin bylo léčeno 6 nebo více měsíců oproti 15 % pacientů ve větvi s gemcitabinem. V léčené populaci byl medián relativní intenzity dávky gemcitabinu 75 % ve větvi s přípravkem Abraxane / gemcitabin a 85 % ve větvi s gemcitabinem. Medián relativní intenzity dávky přípravku Abraxane byl 81 %. Vyšší medián kumulativní dávky

gemcitabinu byl zjištěn ve větvi s přípravkem Abraxane / gemcitabin (11 400 mg/m²) ve srovnání s větví s gemcitabinem (9 000 mg/m²).

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo celkové přežití (*overall survival*, OS). Klíčovými sekundárními cílovými parametry bylo přežití bez progresse (*progression-free survival*, PFS) a celkový výskyt odpovědi (*overall response rate*, ORR); oba sekundární cílové parametry byly posouzeny nezávislým, centrálním, zaslepeným radiologickým hodnocením za použití kritérií RECIST (verze 1.0).

Tabulka 9: Výsledky účinnosti z randomizované studie u pacientů s karcinomem pankreatu (populace intent-to-treat)

	Abraxane (125 mg/m²) / gemcitabin (n = 431)	Gemcitabin (n = 430)
Celkové přežití		
Počet úmrtí (%)	333 (77)	359 (83)
Medián celkového přežití, měsíce (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-hodnota ^b	< 0,0001	
Míra přežití % (95% CI)		
v 1. roce	35 % (29,7; 39,5)	22 % (18,1; 26,7)
ve 2. roce	9 % (6,2; 13,1)	4 % (2,3; 7,2)
75. percentil celkového přežití (měsíce)	14,8	11,4
Přežití bez progresse		
Úmrtí nebo progresse, n (%)	277 (64)	265 (62)
Medián přežití bez progresse, měsíce (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	
Celkový výskyt odpovědi		
Potvrzená úplná nebo částečná celková odpověď, 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 (chí-kvadrát test)	< 0,0001	

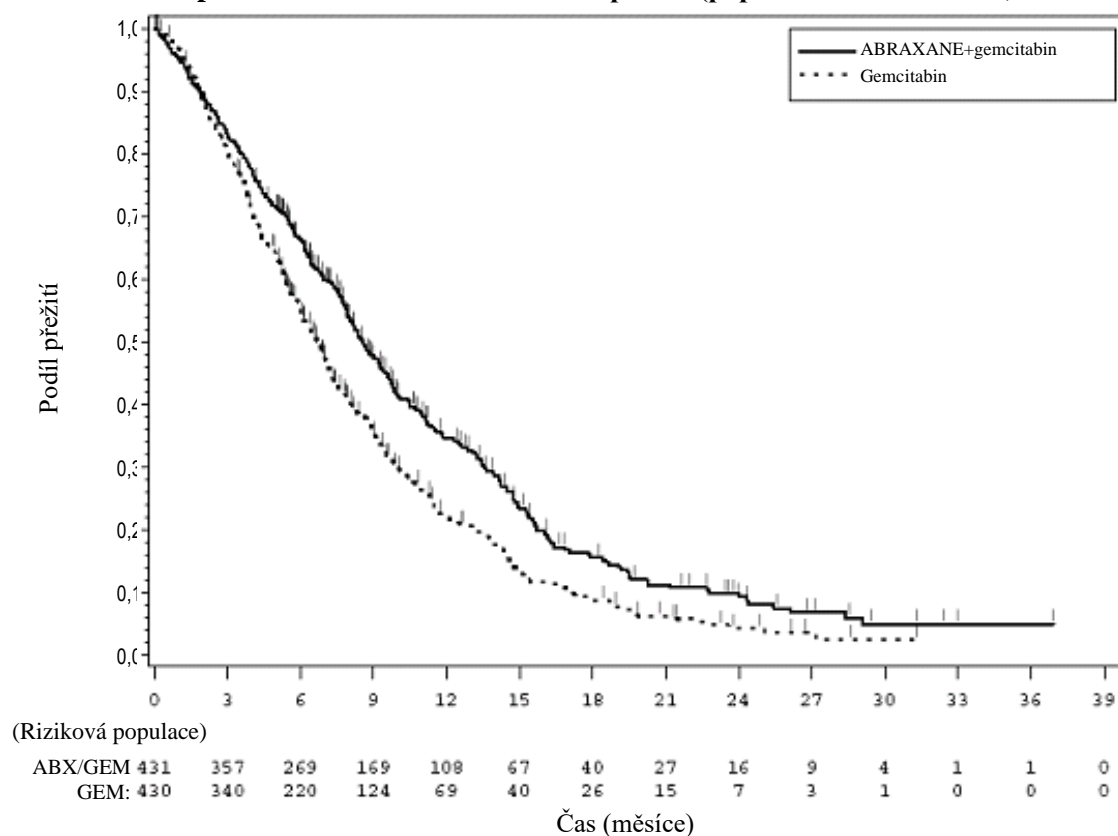
CI = interval spolehlivosti, HR_{A+G/G} = poměr rizik přípravku Abraxane + gemcitabinu / gemcitabinu, p_{A+G/P}G = poměr míry odpovědi u přípravku Abraxane + gemcitabinu / gemcitabinu

^a stratifikovaný Coxův model proporcionálních rizik

^b stratifikovaný log-rank test, stratifikovaný podle geografických regionů (severní Amerika nebo další), KPS (70 až 80 versus 90 až 100) a přítomnost metastáz v játrech (ano nebo ne).

Bylo zjištěno statisticky významné zlepšení OS u pacientů léčených přípravkem Abraxane / gemcitabin oproti samotnému gemcitabinu s 1,8měsíčním zvýšením mediánu OS, 28% celkovým snížením rizika náhlé smrti, 59% zlepšení v 1roční míře přežití a 125% zlepšení ve 2leté míře přežití.

Obrázek 1: Kaplan-Meierova křivka celkového přežití (populace intent-to-treat)



Léčebné účinky na OS favorizovaly větev s přípravkem Abraxane / gemcitabin napříč většinou dříve specifikovaných podskupin (zahrnujících pohlaví, KPS, geografický region, primární lokalizaci karcinomu pankreatu, rozsah nádoru (stage) při diagnóze, přítomnost metastáz v játrech, přítomnost peritoneální karcinomatózy, provedenou Whippleovu operaci, přítomnost biliárního stentu na začátku léčby, přítomnost metastáz v plicích a počet míst metastáz). U pacientů ve věku ≥ 75 let byl ve větvi s přípravkem Abraxane / gemcitabin a ve větvi s gemcitabinem poměr rizik přežití 1,08 (95% CI 0,653; 1,797). U pacientů s normálními hladinami CA 19-9 na začátku léčby byl poměr rizik přežití 1,07 (95% CI 0,692; 1,661).

U pacientů léčených přípravkem Abraxane / gemcitabin bylo zaznamenáno statisticky významné zlepšení PFS oproti pacientům léčeným samotným gemcitabinem, a to zvýšení mediánu PFS o 1,8 měsíců.

Nemalobuněčný karcinom plic

U 1 052 pacientů s nemalobuněčným karcinoměm plic stupně IIIB/IV, kteří do té doby neabsolvovali chemoterapii, byla provedena multicentrická, randomizovaná, otevřená studie. Ve studii se porovnával přípravek Abraxane v kombinaci s karboplatinou oproti paklitaxelu v rozpustné formě v kombinaci s karboplatinou jako léčba první linie u pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinoměm plic. Přes 99 % pacientů mělo stav klinické kondice ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 0 nebo 1. Pacienti s dříve existující neuropatií ≥ 2 . stupně nebo se závažnými zdravotními rizikovými faktory, týkajícími se jakéhokoli hlavního orgánového systému, byli vyloučeni. Přípravek Abraxane byl podáván pacientům ($n = 521$) nitrožilní infuzí po dobu 30 minut v dávce 100 mg/m^2 1., 8. a 15. den každého 21denního cyklu bez jakékoli premedikace steroidy a bez profylaxe faktorem stimulujícím kolonie granulocytů. Karboplatina v dávce $\text{AUC} = 6 \text{ mg}\cdot\text{min/ml}$ byla podávána nitrožilně pouze 1. den každého 21denního cyklu, přičemž podávání bylo zahájeno ihned po dokončení podání přípravku Abraxane.

Paklitaxel v rozpustné formě byl podáván pacientům (n = 531) v dávce 200 mg/m² nitrožilní infuzí po dobu 3 hodin se standardní premedikací, ihned následovalo nitrožilní podání karboplatiny v dávce AUC = 6 mg•min/ml. Každý lék byl podán 1. den každého 21denního cyklu. V obou větvích studie byla léčba poskytována, dokud nedošlo k progresi onemocnění nebo rozvoji nepřijatelné toxicity. Medián počtu léčebných cyklů u pacientů v obou větvích studie byl 6.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byl celkový výskyt odpovědi, definovaný jako procento pacientů, u kterých bylo dosaženo objektivně potvrzené úplné odpovědi nebo částečné odpovědi, založená na nezávislém, centrálním, zaslepeném, radiologickém hodnocení programem RECIST (verzi 1.0). U pacientů ve větvi s přípravkem Abraxane / karboplatinou byl zaznamenán významně vyšší celkový výskyt odpovědi ve srovnání s pacienty v kontrolní větvi: 33 % versus 25 %, p = 0,005 (tabulka 10). Byl nalezen významný rozdíl v celkové míře odpovědi u větve s přípravkem Abraxane / karboplatinou v porovnání s kontrolní větvi u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic skvamózní histologie (n = 450, 41 % vs. 24 %, p < 0,001), tento rozdíl se však neprojevil jako rozdíl v kategorii PFS ani OS. V rámci léčebných skupin nebyl rozdíl v ORR u pacientů s neskvamózní histologií (N = 602, 26 % vs 25 %, p = 0,808).

Tabulka 10: Celkový výskyt odpovědi v randomizované studii nemalobuněčného karcinomu plic (populace intent-to-treat)

Parametr účinnosti	Přípravek Abraxane (100 mg/m ² /týden) + karboplatina (n = 521)	Paklitaxel v rozpustné formě (200 mg/m ² každé 3 týdny) + karboplatina (n = 531)
Celkový výskyt odpovědi (nezávislé hodnocení)		
Potvrzená úplná nebo částečná celková odpověď, 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 spolehlivosti; HR_{A/T} = poměr rizik přípravku Abraxane / karboplatiny a paklitaxelu v rozpustné formě / karboplatiny; p_A/p_T = poměr míry odpovědi přípravku Abraxane / karboplatiny a paklitaxelu v rozpustné formě / karboplatiny
^a p-hodnota vychází z chí-kvadrát testu.

Mezi oběma léčebnými větvemi nebyl nalezen statisticky významný rozdíl v přežití bez progresu (zaslepeným hodnocením radiologa) a celkovém přežití. Analýza non-inferiority byla provedena pro PFS a OS s předem stanovenou hranicí non-inferiority 15 %. Kritérium pro non-inferioritu bylo splněno u PFS i OS s horní hranicí 95% intervalu spolehlivosti pro související poměry rizik s hodnotami nižšími než 1,176 (tabulka 11).

Tabulka 11: Analýzy non-inferiority týkající se přežití bez progresu a celkového přežití v randomizované studii nemalobuněčného karcinomu (populace intent-to-treat)

Parametr účinnosti	Přípravek Abraxane (100 mg/m ² /týden) + karboplatina (n = 521)	Paklitaxel v rozpustné formě (200 mg/m ² každé 3 týdny) + karboplatina (n = 531)
Přežití bez progresu^a (nezávislé hodnocení)		
Úmrtí nebo progresu, n (%)	429 (82 %)	442 (83 %)
Medián PFS (95% CI) (měsíce)	6,8 (5,7; 7,7)	6,5 (5,7; 6,9)
HR _{AT} (95% CI)	0,949 (0,830; 1,086)	
Celkové přežití		
Počet úmrtí, n (%)	360 (69 %)	384 (72 %)
Medián OS (95% CI) (měsíce)	12,1 (10,8; 12,9)	11,2 (10,3; 12,6)
HR _{AT} (95,1% CI)	0,922 (0,797; 1,066)	

CI = interval spolehlivosti; HR_{AT} = poměr rizik přípravku Abraxane / karboplatiny a paklitaxelu v rozpustné formě / karboplatiny; p_{A/PT} = poměr míry odpovědi přípravku Abraxane / karboplatiny a paklitaxelu v rozpustné formě / karboplatiny
^a Podle metodologických kritérií EMA pro cílový parametr PFS nebyla chybějící pozorování nebo zahájení následné nové terapie použita pro cenzurování.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost u pediatrických pacientů nebyla stanovena (viz bod 4.2).

Studie ABI-007-PST-001, multicentrická, otevřená, dávku zjišťující studie fáze 1/2 k vyhodnocení bezpečnosti, snášenlivosti a předběžné účinnosti přípravku Abraxane podávaného jednou týdně pediatrickým pacientům s rekurentními nebo refrakterními solidními nádory, zahrnovala celkem 106 pacientů ve věku ≥ 6 měsíců do ≤ 24 let.

Fáze 1 studie zahrnovala celkem 64 pacientů ve věku od 6 měsíců do méně než 18 let a během ní byla zjištěna maximální tolerovaná dávka (MTD) 240 mg/m² při podávání intravenózní infuzí po dobu 30 minut 1., 8. a 15. den každého 28denního cyklu.

Do fáze 2 k posouzení protinádorové aktivity vyhodnocené podle celkového výskytu odpovědi (ORR) bylo zařazeno celkem 42 pacientů za použití Simonova dvouúrovňového mini-maximálního designu, kteří byli ve věku od 6 měsíců do 24 let a měli rekurentní nebo refrakterní Ewingův sarkom, neuroblastom nebo rhabdomyosarkom. Z těchto 42 pacientů byl 1 pacient ve věku < 2 let, 27 pacientů bylo ve věku ≥ 2 až < 12 let, 12 pacientů bylo ve věku ≥ 12 až < 18 let a 2 dospělí pacienti byli ve věku ≥ 18 až 24 let.

Medián počtu cyklů podaných pacientům byl 2 cykly při MTD. Ze 41 pacientů způsobilých k posouzení účinnosti v úrovni 1 měl jeden pacient ve skupině s rhabdomyosarkomem (n = 14) potvrzenou částečnou odpověď (PR), která vedla k 7,1 % ORR (95% CI: 0,2, 33,9). Nebyla pozorována potvrzená úplná odpověď (CR) nebo PR ve skupině s Ewingovým sarkomem (n = 13) ani ve skupině s neuroblastomem (n = 14). Ani jedna léčebná větev nepokračovala do úrovně 2, protože požadavek stanovený protokolem, podle něhož musí mít ≥ 2 pacienti potvrzenou odpověď, nebyl splněn.

Výsledky mediánu celkového přežití, včetně 1ročního období sledování, byly 32,1 týdne (95% CI: 21,4, 72,9) u skupiny s Ewingovým sarkomem, 32,0 týdne (95% CI: 12, nebyl stanoven) u skupiny s neuroblastomem a 19,6 týdne (95% CI: 4, 25,7) u skupiny s rhabdomyosarkomem.

Celkový bezpečnostní profil přípravku Abraxane u pediatrických pacientů byl v souladu se známým bezpečnostním profilem přípravku Abraxane u dospělých (viz bod 4.8). Na základě těchto výsledků bylo stanoveno, že přípravek Abraxane v monoterapii nemá významnou klinickou aktivitu ani přínos z hlediska přežití, které by byly důvodem k dalšímu vývoji u pediatrické populace.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika celkově podaného paklitaxelu v infuzích v trvání 30 a 180 minut, přípravku Abraxane v dávkování 80 až 375 mg/m², byla stanovena v klinických studiích. Expozice paklitaxelem (křivka AUC) stoupala lineárně od 2 653 do 16 736 ng.hod/ml při dávkování od 80 do 300 mg/m².

Ve studii nemocných s pokročilými solidními tumory byly srovnávány farmakokinetické charakteristiky paklitaxelu po intravenózní aplikaci přípravku Abraxane v dávce 260 mg/m² po dobu 30 minut s charakteristikami paklitaxelu v rozpustné formě v dávce 175 mg/m², podávaného injekcí po dobu 3 hodin. Z non kompartmentové farmakokinetické analýzy vyplývá, že plazmatická clearance paklitaxelu s přípravkem Abraxane byla větší (43 %) než po injekci paklitaxelu na bázi rozpouštědla a také zde byl vyšší distribuční objem (53 %). Konečné poločasy se nelišily.

Ve studii s opakovaným dávkováním provedené na 12 pacientech, kterým byl intravenózně podáván přípravek Abraxane v dávce 260 mg/m², byla variabilita mezi pacienty v AUC 19 % (rozmezí = 3,21 % – 37,70 %). Nebyla prokázána akumulace paklitaxelu při vícenásobných léčebných kúrách.

Distribuce

Po podání přípravku Abraxane pacientům se solidními tumory se paklitaxel rovnoměrně distribuuje do krevních buněk a plazmy a ve vysoké míře se váže na bílkoviny krevní plazmy (94 %).

Vazba paklitaxelu na bílkoviny po podání přípravku Abraxane, byla stanovena ultrafiltrací v rámci srovnávací studie u pacienta. Frakce volného paklitaxelu byla signifikantně vyšší u přípravku Abraxane (6,2 %) než u paklitaxelu založeném na bázi rozpouštědla (2,3 %). To vedlo k signifikantně vyšší expozici volným paklitaxelem u přípravku Abraxane ve srovnání s paklitaxelem založeným na bázi rozpouštědla, přestože celková expozice je srovnatelná. To je pravděpodobně způsobeno tím, že paklitaxel není zachycován Cremophor EL micelami, jak je tomu u paklitaxelu založeném na bázi rozpouštědla. Z publikované literatury vyplývá, že studie *in vitro*, které zkoumaly vazbu na bílkoviny lidského séra (za použití paklitaxelu v rozmezí koncentrací od 0,1 do 50 µg/ml), naznačují, že přítomnost cimetidinu, ranitidinu, dexametazonu či difenhydraminu neovlivnila vazbu paklitaxelu na bílkoviny.

Z populační farmakokinetické analýzy vyplývá, že celkový distribuční objem je přibližně 1 741 l; velký distribuční objem naznačuje rozsáhlou extravaskulární distribuci a/nebo vazbu paklitaxelu ve tkáních.

Biotransformace a eliminace

Z publikované literatury dále vyplývá, že studie *in vitro* prováděné s mikrozomy lidských jater a vzorky tkání prokázaly, že paklitaxel je metabolizován především na 6 α -hydroxypaklitaxel a na dva vedlejší metabolity, 3'-*p*-hydroxypaklitaxel a 6 α -3'-*p*-dihydroxypaklitaxel. Tvorbu těchto hydroxylovaných metabolitů katalyzují CYP2C8, CYP3A4, respektive oba typy izoenzymů CYP2C8 i CYP3A4.

U pacientů s metastazujícím karcinomem prsu byla po 30minutové infuzi přípravku Abraxane v dávce 260 mg/m² průměrná hodnota kumulativní exkrece nezměněné léčivé látky močí 4 % z celkové podané dávky; méně než 1 % bylo vyloučeno močí ve formě metabolitů 6 α -hydroxypaklitaxelu a

3'-*p*-hydroxypaklitaxelu, což naznačuje rozsáhlou non renální clearance. Paklitaxel se eliminuje zejména metabolismem v játrech a biliární exkrecí.

Při klinickém rozmezí dávek 80 až 300 mg/m² se průměrná clearance paklitaxelu v plazmě pohybuje v rozmezí 13 až 30 l/h/m² a průměrný terminální poločas se pohybuje v rozmezí 13 až 27 hodin.

Porucha funkce jater

Vliv poruchy funkce jater na populační farmakokinetiku přípravku Abraxane byl studován u pacientů s pokročilými solidními tumory. Do této analýzy byli zahrnuti pacienti s normální funkcí jater (n = 130) a již existující mírnou (n = 8), středně těžkou (n = 7) nebo těžkou (n = 5) poruchou funkce jater (podle kritérií Organ Dysfunction Working Group NCI). Výsledky prokazují, že mírná porucha funkce jater (celkový bilirubin > 1 až ≤ 1,5 x ULN) nemá klinicky významný vliv na farmakokinetiku paklitaxelu. U pacientů se středně těžkou (celkový bilirubin > 1,5 až ≤ 3 x ULN) nebo těžkou (celkový bilirubin > 3 až ≤ 5 x ULN) poruchou funkce jater dochází k poklesu maximální míry eliminace paklitaxelu o 22 % až 26 % a ke zvýšení průměrné AUC paklitaxelu přibližně o 20 % ve srovnání s pacienty s normální funkcí jater. Porucha funkce jater nemá žádný účinek na průměrnou C_{max} paklitaxelu. Kromě toho je eliminace paklitaxelu nepřímo úměrná množství celkového bilirubinu a přímo úměrná množství sérového albuminu.

Farmakokinetické/farmakodynamické modelování naznačuje, že neexistuje žádná korelace mezi funkcí jater (stanovenou počáteční hladinou albuminu nebo hladinou celkového bilirubinu) a neutropenií po úpravě na expozici přípravku Abraxane.

Nejsou dostupné farmakokinetické údaje pro pacienty s celkovým bilirubinem > 5 x ULN ani pro pacienty s metastazujícím adenokarcinomem pankreatu (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Do populační farmakokinetické analýzy byli zahrnuti pacienti s normální funkcí ledvin (n = 65) a dříve existující mírnou (n = 61), středně těžkou (n = 23) nebo těžkou (n = 1) poruchou funkce ledvin (podle kritérií FDA 2010 – draft FDA guidance criteria 2010). Mírná až středně těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu ≥ 30 až < 90 ml/min) nemá žádný klinicky významný účinek na maximální míru eliminace a systémovou expozici (AUC a C_{max}) paklitaxelu. Farmakokinetické údaje pro pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin jsou nedostatečné a pro pacienty s terminálním selháním ledvin nejsou dostupné.

Starší osoby

Do populační farmakokinetické analýzy pro přípravek Abraxane byli zahrnuti pacienti ve věkovém rozmezí od 24 do 85 let. Bylo prokázáno, že věk nemá významný vliv na maximální míru eliminace a systémovou expozici (AUC a C_{max}) paklitaxelu.

Farmakokinetické/farmakodynamické modely s využitím údajů od 125 pacientů s pokročilými solidními nádory naznačují, že pacienti ≥ 65 let věku mohou být náchylnější k rozvoji neutropenie během prvního léčebného cyklu, ačkoliv plazmatická expozice paklitaxelu není ovlivněna věkem.

Pediatrická populace

Farmakokinetika paklitaxelu po 30 minutách intravenózního podávání v dávkách 120 mg/m² až 270 mg/m² byla stanovena u 64 pacientů (2 až ≤ 18 let) ve fázi 1 studie fáze 1/2 u rekurentních nebo

refrakterních pediatrických solidních nádorů. Po zvýšení dávky ze 120 na 270 mg/m² byla střední AUC_(0-inf) paklitaxelu v rozsahu od 8 867 do 14 361 ng*h/ml a C_{max} v rozsahu od 3 488 do 8 078 ng/ml.

Vrcholové hodnoty expozice léku při normalizované dávce byly srovnatelné v celém zkoumaném rozsahu dávek; nicméně, hodnoty celkové expozice léku při normalizované dávce byly srovnatelné pouze od 120 mg/m² do 240 mg/m²; s nižší AUC_∞ při normalizované dávce na úrovni 270 mg/m². Při MTD 240 mg/m² byla střední CL 19,1 l/h a průměrný terminální poločas byl 13,5 hodin.

U dětských a dospívajících pacientů se expozice paklitaxelu zvyšovala s vyššími dávkami a týdenní expozice léku byla vyšší než u dospělých pacientů.

Ostatní vnitřní faktory

Populační farmakokinetické analýzy pro přípravek Abraxane naznačují, že pohlaví, rasa (asiáté versus běloši) a typ solidního tumoru nemají klinicky významný vliv na systémovou expozici (AUC a C_{max}) paklitaxelu. Pacienti s tělesnou hmotností 50 kg měli AUC paklitaxelu přibližně o 25 % nižší než ti, kteří vážili 75 kg. Klinický význam těchto zjištění je nejistý.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kancerogenní potenciál paklitaxelu dosud nebyl prozkoumán. Z publikované literatury však vyplývá, že paklitaxel podávaný v klinických dávkách je potenciálně kancerogenní a genotoxický na základě farmakodynamického mechanismu jeho působení. Paklitaxel vykazuje klastogenní účinky *in vitro* (chromozomové aberace lidských lymfocytů) a *in vivo* (mikronukleární test u myši). Bylo prokázáno, že paklitaxel je genotoxický *in vivo* (mikronukleární test u myši), nezpůsobil však mutagenitu v Amesově testu nebo v testu genové mutace hypoxanthin-guanin fosforibosyltransferázy v buněčné linii CHO z vaječníků křečička čínského (CHO/HGPRT).

Paklitaxel v dávkách nižších, než je léčebná dávka pro člověka, byl spojen s nízkou fertilitou, zjištěnou při podávání potkaním samcům a samicím před a při páření, a fetální toxicitou u potkanů. Studie s přípravkem Abraxane prováděné na zvířatech prokázaly nezvratné toxické účinky na samčí reprodukční orgány při klinicky relevantních hladinách expozice.

Paklitaxel a/nebo jeho metabolity se vylučují do mléka laktujících potkaních samic. Poté, co byl potkanům 9. a 10. den po porodu intravenózně podán radioaktivně značený paklitaxel, byla koncentrace radioaktivních látek v mléku vyšší než v plazmě a poklesla souběžně s poklesem koncentrace v plazmě.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Roztok lidského albuminu (obsahuje natrium-oktanoát a acetyltryptofan).

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřené injekční lahvičky

3 roky

Stabilita rekonstituované disperze v injekční lahvičce

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při 2 až 8 °C v původním balení v krabičce, chráněna před světlem.

Stabilita rekonstituované disperze v infuzním vaku

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při 2 až 8 °C, a poté 4 hodiny při 25 °C, chráněna před světlem.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě po rekonstituci a naplnění infuzních vaků, pokud metoda rekonstituce a plnění infuzních vaků nezabraňuje riziku mikrobiální kontaminace.

Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Celková kombinovaná doba uchovávání rekonstituovaného léčivého přípravku v injekční lahvičce a v infuzním vaku, pokud je uchováván v chladu a chráněn před světlem, je 24 hodin. Infuzní vak poté může být uchováván při teplotě do 25 °C po dobu 4 hodin.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Nepoužité injekční lahvičky

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Mráz ani chlad nemají nepříznivý vliv na stabilitu přípravku. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Rekonstituovaná disperze

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

50ml injekční lahvička (čiré sklo třídy 1) se zátkou (butylová pryž) a jisticím uzávěrem (hliník) obsahuje 100 mg paklitaxelu ve formě nanočástic vázaných na albumin.

100ml injekční lahvička (čiré sklo třídy 1) se zátkou (butylová pryž) a jisticím uzávěrem (hliník) obsahuje 250 mg paklitaxelu ve formě nanočástic vázaných na albumin.

Balení obsahuje jednu injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Upozornění pro přípravu a podávání

Paklitaxel je cytotoxická protinádorová léčivá látka. Stejně jako u ostatních potenciálně toxických sloučenin je při zacházení s přípravkem Abraxane nutná zvýšená opatrnost. Doporučuje se používat rukavice, ochranné brýle a ochranný oděv. Dojde-li ke styku disperze s pokožkou, je třeba zasažené místo neprodleně a důkladně omýt vodou a mýdlem. Jestliže dojde ke styku disperze se sliznicemi, je nutné je důkladně opláchnout vodou. Abraxane musí připravovat a podávat pouze personál patřičně vyškolený pro zacházení s cytotoxickými látkami. S přípravkem Abraxane nesmějí pracovat těhotné ženy.

Z důvodu možné extravazace se doporučuje v průběhu podávání přípravku pozorně sledovat místo infuze, zda nedochází k infiltraci tkání při podávání léčivého přípravku. Omezení trvání doby infuze přípravku Abraxane na 30 minut podle doporučení snižuje pravděpodobnost vzniku nežádoucích účinků spojených s infuzí.

Rekonstituce a podávání přípravku

Abraxane je dodáván jako sterilní lyofilizovaný prášek pro rekonstituci před použitím. Jeden mililitr disperze po rekonstituci obsahuje 5 mg paklitaxelu ve formě nanočástic vázaných na albumin.

Injekční lahvička 100 mg: Sterilní injekční stříkačkou je třeba pomalu, nejméně po dobu 1 minuty, vstříkat do injekční lahvičky s přípravkem Abraxane 20 ml infuzního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Injekční lahvička 250 mg: Sterilní injekční stříkačkou je třeba pomalu, nejméně po dobu 1 minuty, vstříkat do injekční lahvičky s přípravkem Abraxane 50 ml infuzního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Roztok by měl dopadat na vnitřní stěnu injekční lahvičky. Roztok se nesmí vstříkat přímo na prášek, způsobilo by to napěnění.

Po dokončení vstříkávání roztoku nechte lahvičku stát nejméně 5 minut, aby se prášek důkladně navlhčil. Poté lahvičkou jemně a pomalu otáčejte a/nebo převracejte po dobu nejméně 2 minut, dokud se všechen prášek zcela nerozpustí. Dbejte, aby se nevytvořila pěna. Jestliže dojde k napěnění či shluknutí, musí se disperze nechat alespoň 15 minut odstát, než pěna opadne.

Rekonstituovaná disperze by měla být mléčná a homogenní, bez viditelných sraženin. Může dojít k drobnému usazování rekonstituované disperze. Jestliže jsou vidět sraženiny či usazeniny, lahvičku znovu jemně převracejte, aby se před použitím zajistila kompletní redisperze.

Zkontrolujte, zda disperze v injekční lahvičce neobsahuje částice. Nepodávejte rekonstituovanou disperzi, pokud jsou v injekční lahvičce viditelné částice.

Přesný celkový objem dávky disperze o koncentraci 5 mg/ml pro pacienta je třeba vypočítat a příslušné množství rekonstituovaného přípravku Abraxane vstříknout do prázdného sterilního vaku pro nitrožilní infuzi z PVC nebo jiného materiálu.

Použití zdravotnických prostředků obsahujících silikonový olej jako lubrikant (tj. stříkaček nebo vaků pro nitrožilní infuzi) k rekonstituci a podání přípravku Abraxane může mít za následek tvorbu bílkovinných vláken. Podávejte přípravek Abraxane pomocí infuzního setu s vestavěným 15 µm filtrem, abyste se

vyvarovali podání těchto vláken. Použití 15 µm filtru odstraní vlákna a nezmění fyzikální ani chemické vlastnosti rekonstituovaného přípravku.

Použití filtrů s velikostí pórů menší než 15 µm může vést k ucpání filtru.

Pro přípravu či podávání infuzí přípravku Abraxane není nutné použití speciálních nádob nebo souprav bez dioktyl-ftalátu (bis(2-ethylhexyl) ftalátu (DEHP)).

Po podání se doporučuje propláchnout nitrožilní linku injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %), aby bylo zajištěno podání celé dávky.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO/REGISTRACNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 11. ledna 2008
Datum posledního prodloužení registrace: 14. ledna 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

12/2024

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.