

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Abraxane[®], 5 mg/mL, prašak za disperziju za infuziju

INN: paklitaksel

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 100 mg paklitaksela u obliku nanočestica vezanih za albumin.

Nakon rekonstitucije:

1 mL disperzije sadrži 5 mg paklitaksela u obliku nanočestica vezanih za albumin.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za disperziju za infuziju.

Izgled praška: beli do žuti liofilizovani kolač.

Izgled disperzije: liofilizovani kolač se potpuno rekonstituiše u belo do žutu mlečnu disperziju, bez nerastvorenih ostataka liofilizovanog kolača.

Rekonstituisana disperzija ima pH od 6-7,5 i osmolalnost od 300-360 mOsmol/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Abraxane je indikovano kao monoterapija za terapiju metastatskog kancera dojke kod odraslih pacijenata koji nisu reagovali na prvu liniju terapije za metastatsku bolest i kod kojih nije indikovana standardna terapija antraciklinima (videti odeljak 4.4).

Lek Abraxane je indikovano u kombinaciji sa gemcitabinom kao prva linija terapije kod odraslih pacijenata sa metastatskim adenokarcinomom pankreasa.

Lek Abraxane je indikovano u kombinaciji sa karboplatinom kao prva linija terapije nemikrocelularnog kancera pluća kod odraslih pacijenata koji nisu kandidati za potencijalno kurativni hirurški zahvat i/ili terapiju zračenjem.

4.2. Doziranje i način primene

Lek Abraxane se sme primenjivati samo pod nadzorom lekara sa iskustvom u primeni onkoloških lekova na odeljenjima koja su specijalizovana za primenu citotoksičnih agenasa. Ne sme biti zamena za druge formulacije paklitaksela niti se lek Abraxane sme zamenjivati drugim formulacijama paklitaksela.

Doziranje

Kancer dojke

Preporučena doza leka Abraxane iznosi 260 mg/m², primenjena intravenski tokom 30 minuta, svake 3 nedelje.

Prilagođavanje doze tokom terapije kancera dojke

Pacijentima kod kojih se javi teška neutropenija (broj neutrofila < 500 ćelija/mm³ tokom nedelju dana ili duže) ili teška senzorna neuropatija tokom terapije lekom Abraxane treba smanjiti dozu na 220 mg/m² u narednim ciklusima lečenja. U slučaju ponavljanja teške neutropenije ili teške senzorne neuropatije potrebno

je dodatno smanjiti dozu na 180 mg/m². Lek Abraxane se ne sme primenjivati sve dok broj neutrofila ne poraste na > 1500 ćelija/mm³. Kod senzorne neuropatije stepena 3 potrebno je obustaviti terapiju do oporavka na stepen 1 ili 2, i smanjiti dozu za sve naredne cikluse terapije.

Adenokarcinom pankreasa

Preporučena doza leka Abraxane u kombinaciji sa gemcitabinom iznosi 125 mg/m², primenjena intravenski tokom 30 minuta 1., 8. i 15. dana svakog 28-dnevnog ciklusa. Istovremena preporučena doza gemcitabina iznosi 1000 mg/m² primenjena intravenski tokom 30 minuta, odmah nakon završene primene leka Abraxane 1., 8. i 15. dana svakog 28-dnevnog ciklusa.

Prilagođavanje doze tokom terapije adenokarcinoma pankreasa

Tabela 1: Smanjenje vrednosti doze kod pacijenata sa adenokarcinomom pankreasa

Vrednost doze	Doza leka Abraxane (mg/m ²)	Doza gemcitabina (mg/m ²)
Puna doza	125	1000
1. smanjenje vrednosti doze	100	800
2. smanjenje vrednosti doze	75	600
Ako je potrebno dalje smanjenje doze	Prekinuti lečenje	Prekinuti lečenje

Tabela 2: Promene doze zbog neutropenije i/ili trombocitopenije na početku ciklusa ili tokom ciklusa kod pacijenata sa adenokarcinomom pankreasa

Dan ciklusa	ABN (ćelije/mm ³)		Trombociti (ćelije/mm ³)	Doza leka Abraxane	Doza gemcitabina
1.dan	< 1500	ILI	< 100 000	Odložiti doze do oporavka	
8.dan	≥ 500 ali < 1000	ILI	≥ 50 000 ali < 75 000	Smanjenje doza za 1 nivo	
	< 500	ILI	< 50 000	Obustava doze	
15. dan: Ako doze 8. dana nisu bile promenjene:					
15. dan	≥ 500 ali < 1000	ILI	≥ 50 000 ali < 75 000	Primena vrednosti doza 8. dana i zatim faktora rasta belih krvnih ćelija ILI smanjenje vrednosti doza 8. dana za 1 nivo	
	< 500	ILI	< 50 000	Obustava doze	
15. dan: Ako su doze 8. dana bile smanjene:					
15. dan	≥ 1000	I	≥ 75 000	Povratak na vrednosti doza 1. dana i zatim primena faktora rasta belih krvnih ćelija ILI lečenje istim dozama kao 8. dana	
	≥ 500 ali < 1000	ILI	≥ 50 000 ali < 75 000	Primena vrednosti doza 8. dana i zatim faktora rasta belih krvnih ćelija ILI smanjenje vrednosti doza 8. dana za 1 nivo	
	< 500	ILI	< 50 000	Obustava doze	
15. dan: Ako su doze 8. dana bile obustavljene:					
15. dan	≥ 1000	I	≥ 75 000	Povratak na vrednosti doza 1. dana i zatim primena faktora rasta belih krvnih ćelija ILI smanjenje vrednosti doza 1. dana za 1 nivo	

	≥ 500 ali < 1000	ILI	$\geq 50\ 000$ ali $< 75\ 000$	Smanjenje vrednosti doza za 1 nivo i zatim primena faktora rasta belih krvnih ćelija ILI smanjenje vrednosti doza 1. dana za 2 nivoa
	< 500	ILI	< 50000	Obustava doze

Skraćenica: ABN = apsolutni broj neutrofila

Tabela 3: Promene doza zbog drugih neželjenih reakcija na lek kod pacijenata sa adenokarcinomom pankreasa

Neželjena reakcija na lek	Doza leka Abraxane	Doza gemcitabina
Febrilna neutropenija: stepena 3 ili 4	Obustava doza dok se groznica ne povuče i dostigne $ABN \geq 1500$; nastaviti sa sledećim manjim vrednostima doza ^a	
Periferna neuropatija: stepena 3 ili 4	Obustava doza do poboljšanja na \leq stepen 1; nastaviti sa sledećim manjim vrednostima doza ^a	Primeniti istu dozu
Kožna toksičnost: stepena 2 ili 3	Smanjiti na sledeću manju vrednost doze ^a ; prekinuti lečenje ako su neželjena dejstva i dalje prisutna	
Gastrointestinalna toksičnost: mukozitis ili dijareja stepena 3	Obustaviti doze do poboljšanja na \leq stepen 1; nastaviti sa sledećom manjom vrednošću doze ^a	

^aZa smanjenje nivoa doza videti tabelu 1.

Nemikrocelularni kancer pluća

Preporučena doza leka Abraxane je 100 mg/m^2 primenjena kao intravenska infuzija tokom 30 minuta 1., 8. i 15. dana svakog 21-dnevnog ciklusa. Preporučena doza karboplatina je $PIK = 6\text{ mg}\cdot\text{min/mL}$, odmah nakon završene primene leka Abraxane, samo 1. dana svakog 21-dnevnog ciklusa.

Prilagođavanje doze tokom terapije nemikrocelularnog kancera pluća

Lek Abraxane se ne sme primenjivati 1. dana ciklusa sve dok apsolutni broj neutrofila (ABN) ne bude ≥ 1500 ćelija/ mm^3 a broj trombocita $\geq 100\ 000$ ćelija/ mm^3 . Pri svakoj sledećoj nedeljnoj dozi leka Abraxane, pacijenti moraju imati vrednosti $ABN \geq 500$ ćelija/ mm^3 i trombocita $> 50\ 000$ ćelija/ mm^3 ili dozu treba obustaviti dok se broj tih ćelija ne oporavi. Kada brojevi ćelija dosegnu potrebne vrednosti, sledeće nedelje nastavite sa dozom prema kriterijumima navedenim u tabeli 4. Sledeću dozu smanjite samo ako su ispunjeni kriterijumi iz tabele 4.

Tabela 4: Smanjenje doza zbog hematološke toksičnosti kod pacijenata sa nemikrocelularnim kancerom pluća

Hematološka toksičnost	Pojava	Doza leka Abraxane (mg/m^2) ¹	Doza karboplatina (PIK $\text{mg}\cdot\text{min/mL}$) ¹
Najmanja vrednost $ABN < 500/\text{mm}^3$ sa neutropenijom praćenom povećanom telesnom temperaturom $> 38^\circ\text{C}$ ILI Odlaganje sledećeg ciklusa zbog perzistentne neutropenije ² (najmanja vrednost $ABN < 1500/\text{mm}^3$) ILI Najmanja vrednost $ABN < 500/\text{mm}^3$ tokom > 1 nedelje	Prvi put	75	4,5
	Drugi put	50	3,0
	Treći put	Prekinuti lečenje	

Najmanja vrednost trombocita <50 000/mm ³	Prvi put	75	4,5
	Drugi put	Prekinuti lečenje	

¹ Dozu leka Abraxane i karboplatina istovremeno smanjite 1. dana 21-dnevnog ciklusa. Dozu leka Abraxane smanjite 8. ili 15. dana 21-dnevnog ciklusa; dozu karboplatina smanjite u sledećem ciklusu.

² Najviše 7 dana posle predviđenog 1. dana sledećeg ciklusa.

U slučaju toksičnosti kože stepena 2 ili 3, dijareje stepena 3 ili mukozitisa stepena 3, lečenje prekinite dok se toksičnost ne poboljša na ≤ stepen 1, a zatim ponovno započnite terapiju prema smernicama iz tabele 5. Kod periferne neuropatije ≥ stepena 3, lečenje obustavite do poboljšanja na ≤ stepen 1. U idućim ciklusima lečenje se može nastaviti pri sledećem manjim vrednostima doze prema smernicama u tabeli 5. Za svaku drugu nehematološku toksičnost stepena 3 ili 4, prekinite terapiju dok se toksičnost ne poboljša na ≤ stepen 2, a zatim terapiju ponovo započnite prema smernicama u tabeli 5.

Tabela 5: Smanjenje doza zbog nehematološke toksičnosti kod pacijenata sa nemikrocelularnim kancerom pluća

Nehematološka toksičnost	Pojava	Doza leka Abraxane (mg/m ²) ¹	Doza karboplatina (PIK mg•min/mL) ¹
Toksičnost kože stepena 2 ili 3 Dijareja stepena 3 Mukozitis stepena 3 Periferna neuropatija ≥ stepena 3 Svaka druga nehematološka toksičnost stepena 3 ili 4	Prvi put	75	4,5
	Drugi put	50	3,0
	Treći put	Prekinuti lečenje	
Toksičnost kože, dijareja ili mukozitis stepena 4	Prvi put	Prekinuti lečenje	

¹ Dozu leka Abraxane i karboplatina istovremeno smanjite 1. dana 21-dnevnog ciklusa. Dozu leka Abraxane smanjite 8. ili 15. dana 21-dnevnog ciklusa; dozu karboplatina smanjite u sledećem ciklusu.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre (ukupni bilirubin od > 1 do ≤ 1,5 x GGN (gornja granica normalne vrednosti, engl. *upper limit of normal*) i aspartat aminotransferaza [AST] ≤ 10 x GGN), prilagođavanja doze nisu potrebna bez obzira na indikaciju. Terapiju treba sprovoditi dozama jednakim onima za pacijente sa normalnom funkcijom jetre.

Za pacijente sa metastatskim kancerom dojke i pacijente sa nemikrocelularnim kancerom pluća i umerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (ukupni bilirubin od > 1,5 do ≤ 5 x GGN i AST ≤ 10 x GGN), preporuka je smanjiti dozu za 20%. Smanjena doza može se povećati do doze za pacijente sa normalnom funkcijom jetre ako se u najmanje dva ciklusa pokaže da kod pacijenta postoji toleranca na terapiju (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Za pacijente sa metastatskim adenokarcinomom pankreasa koji imaju umereno do teško oštećenje funkcije jetre, nema dovoljno podataka na osnovu kojih bi se zasnovala preporuke za doziranje (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Za pacijente kod kojih je ukupni bilirubin > 5 x GGN ili AST > 10 x GGN, nema dovoljno podataka na osnovu kojih bi se zasnivale preporuke za doziranje bez obzira na indikaciju (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Prilagođavanje početne doze leka Abraxane nije potrebno kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega (procenjeni klirens kreatinina od ≥ 30 do < 90 mL/min). Nema dovoljno podataka za preporuku prilagođavanja doze leka Abraxane kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ili sa krajnjim stadijumom bubrežne bolesti (procenjeni klirens kreatinina < 30 mL/min) (videti odeljak 5.2).

Stariji pacijenti

Nema preporuka za dodatno smanjenje doza kod pacijenata starosti 65 godina i više, osim onih koje se inače odnose na sve pacijente.

Od 229 pacijenata koji su u randomizovanom ispitivanju primali lek Abraxane kao monoterapiju za kancer dojke, 13% ih je imalo najmanje 65 godina, a < 2% je imalo 75 godina i više. Nije zabeležen znatno učestaliji razvoj toksičnosti među pacijentima starosti od najmanje 65 godina koji su primali lek Abraxane. Međutim, kasnija analiza sprovedena kod 981 pacijenta koji su primali lek Abraxane kao monoterapiju za metastatski kancer dojke, od kojih su 15% imali ≥ 65 godina i 2% imali ≥ 75 godina, pokazala je veću incidencu epistakse, dijareje, dehidracije, umora i perifernog edema kod pacijenata starosti ≥ 65 godina.

U randomizovanom ispitivanju, kod 421 pacijenta sa adenokarcinomom pankreasa koji su primali lek Abraxane u kombinaciji sa gemcitabinom, 41% pacijenata je imalo 65 godina i više, a 10% je imalo 75 godina i više. Kod pacijenata sa 75 godina i više koji su primali lek Abraxane i gemcitabin, bila je veća incidenca ozbiljnih neželjenih dejstava i neželjenih dejstava koja su dovela do prekida terapije (videti odeljak 4.4). Pacijente sa adenokarcinomom pankreasa koji imaju 75 godina i više treba pažljivo proceniti pre razmatranja terapije (videti odeljak 4.4).

Od 514 pacijenata sa nemikrocelularnim kancerom pluća koji su u randomizovanom ispitivanju primali lek Abraxane u kombinaciji sa karboplatinom, 31% je imalo 65 godina ili više, a 3,5% je imalo 75 godina ili više. Događaji mijelosupresije, periferne neuropatije i artralgijske boli su češći kod pacijenata sa 65 godina ili više, u poređenju sa pacijentima mlađim od 65 godina. Iskustvo sa primenom leka Abraxane/karboplatina kod pacijenata starosti 75 godina ili više je ograničeno.

Farmakokinetičko/farmakodinamsko modeliranje na osnovu podataka od 125 pacijenata sa uznapredovalim solidnim tumorima pokazuje da bi pacijenti koji imaju ≥ 65 godina mogli biti osetljiviji na razvoj neutropenije tokom prvog ciklusa terapije.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Abraxane kod dece i adolescenata starosti od 0 do navršanih 18 godina nije utvrđena. Trenutno dostupni podaci su opisani u odeljcima 4.8, 5.1 i 5.2, ali se ne mogu dati preporuke za doziranje. Nema relevantne primene leka Abraxane u pedijatrijskoj populaciji za indikaciju metastatskog kancera dojke ili adenokarcinoma pankreasa ili nemikrocelularnog kancera pluća.

Način primene

Rekonstituisanu disperziju leka Abraxane primenite intravenski koristeći komplet za infuziju opremljen filterom od 15 mikrometara. Nakon primene preporučuje se da se intravenska linija ispere rastvorom natrijum-hlorida 9 mg/mL (0,9%) za injekciju kako bi se osigurala primena cele doze.

Za instrukcije o rekonstituciji leka pre primene videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju od pomoćnih supstanci, navedenih u odeljku 6.1.

Laktacija (videti odeljak 4.6).

Pacijenti sa početnim brojem neutrofila < 1500 ćelija/mm³

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Lek Abraxane je formulacija paklitaksela u obliku nanočestica vezanih za albumin koji može imati znatno drugačija farmakološka svojstva u poređenju sa drugim oblicima paklitaksela (videti odeljke 5.1 i 5.2). Ne sme se zamenjivati drugim oblicima paklitaksela, niti sme biti zamena za druge oblike paklitaksela.

Preosetljivost

Retko kada su prijavljene ozbiljne reakcije preosetljivosti, uključujući veoma retke slučajeve anafilaktičkih reakcija sa smrtnim ishodom. U slučaju razvoja reakcije preosetljivosti potrebno je odmah prekinuti terapiju ovim lekom i započeti simptomatsku terapiju, a pacijentu se ne sme ponovno uvesti paklitaksel u terapiju.

Hematologija

Supresija koštane srži (primarna neutropenija) se često javlja tokom lečenja lekom Abraxane. Neutropenija je toksičnost dozno-zavisna i isto tako toksičnost koja ograničava dozu. Tokom terapije lekom Abraxane treba često kontrolisati broj krvnih ćelija. Ne sme se nastaviti terapija pacijenata tokom narednih ciklusa lekom Abraxane sve dok broj neutrofila ne poraste na > 1500 ćelija/mm³, a broj trombocita na $> 100\ 000$ ćelija/mm³ (videti odeljak 4.2).

Neuropatija

Senzorna neuropatija se često javlja tokom terapije lekom Abraxane, iako je razvoj teških simptoma manje čest. Pojava senzorne neuropatije stepena 1 ili 2 obično ne zahteva smanjenje doze. Kada se lek Abraxane primenjuje kao monoterapija, u slučaju razvoja senzorne neuropatije stepena 3, terapiju treba obustaviti do oporavka na stepen 1 ili 2, nakon čega se preporučuje smanjenje doze za sve naredne cikluse terapije lekom Abraxane (videti odeljak 4.2). Kod terapije leka Abraxane u kombinaciji sa gemcitabinom, u slučaju razvoja periferne neuropatije stepena 3 ili većeg, lek Abraxane treba obustaviti, a terapiju gemcitabinom nastaviti u istoj dozi. Kada se periferna neuropatija poboljša na stepen 0 ili 1, ponovno treba uvesti lek Abraxane u terapiju sa smanjenom dozom (videti odeljak 4.2). Ako se kod primene leka Abraxane u kombinaciji sa karboplatinom razvije periferna neuropatija stepena 3 ili više, terapija se mora obustaviti do poboljšanja na stepen 0 ili 1, nakon čega sledi smanjenje doze u svim sledećim ciklusima primene leka Abraxane i karboplatina (videti odeljak 4.2).

Sepsa

Sepsa je prijavljena u stopi od 5% kod pacijenata sa ili bez neutropenije koji su primali lek Abraxane u kombinaciji sa gemcitabinom. Komplikacije zbog postojećeg kancera pankreasa, naročito bilijarne opstrukcije ili prisutnost bilijarnog stenta, definisane su kao značajan dodatni faktor. Ako se kod pacijenta razvije povišena telesna temperatura (bez obzira na broj neutrofila), treba započeti terapiju antibioticima širokog spektra. U slučaju febrilne neutropenije, treba obustaviti terapiju lekom Abraxane i gemcitabinom dok se povećana telesna temperatura ne povuče i dok se ne dostigne $ABN \geq 1500$ ćelija/mm³, a zatim nastaviti terapiju sa smanjenim dozama (videti odeljak 4.2).

Pneumonitis

Pneumonitis se razvio kod 1% pacijenata kada je lek Abraxane primenjivan kao monoterapija i kod 4% pacijenata kada je lek Abraxane primenjivan u kombinaciji sa gemcitabinom. Sve pacijente treba pažljivo pratiti zbog mogućnosti pojave znakova i simptoma pneumonitisa. Kada se isključi etiologija infekcije i nakon postavljene dijagnoze pneumonitisa, terapiju lekom Abraxane i gemcitabinom treba trajno obustaviti i brzo započeti sa odgovarajućom terapijom i suportivnim merama (videti odeljak 4.2).

Oštećena funkcija jetre

Lek Abraxane treba oprezno primenjivati kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre jer se toksičnost paklitaksela može povećati sa slabljenjem funkcije jetre. Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre mogu biti u povećanom riziku za razvoj toksičnosti, naročito mijelosupresije; takve pacijente treba pažljivo pratiti zbog mogućeg razvoja izrazite mijelosupresije.

Lek Abraxane se ne preporučuje kod pacijenata kod kojih je ukupni bilirubin > 5 x GGN ili $AST > 10$ x GGN. Dodatno, lek Abraxane se ne preporučuje kod pacijenata sa metastatskim adenokarcinomom pankreasa i umerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (ukupni bilirubin $> 1,5$ x GGN i $AST \leq 10$ x GGN) (videti odeljak 5.2).

Kardiotoksičnost

Zabeleženi su retki slučajevi kongestivne srčane insuficijencije i disfunkcije leve komore kod osoba koje primaju lek Abraxane. Većina tih osoba je bila prethodno izložena kardiotoksičnim lekovima, kao što su antraciklini, ili je imala već postojeću bolest srca u istoriji bolesti. Zbog toga lekari treba pažljivo da prate pojavu srčanih tegoba kod pacijenata koji su na terapiji lekom Abraxane.

Metastaze u CNS-u

Efikasnost i bezbednost leka Abraxane kod pacijenata sa metastazama u centralnom nervnom sistemu (CNS) još nisu ustanovljene. Metastaze u CNS-u se obično ne mogu dobro kontrolisati primenom sistemske hemioterapije.

Gastrointestinalni simptomi

Ako se nakon primene leka Abraxane kod pacijenata javi mučnina, povraćanje i dijareja, u lečenju se mogu primeniti antiemetici i lekovi protiv dijareje.

Poremećaji oka

Kod pacijenata na terapiji lekom Abraxane prijavljen je cistoidni makularni edem (CMO). Pacijente sa oštećenim vidom treba podvrgnuti brzom i kompletnom oftalmološkom pregledu. U slučaju da se dijagnostikuje cistoidni makularni edem (CMO), terapiju lekom Abraxane treba prekinuti i započeti odgovarajuće lečenje (videti odeljak 4.8).

Pacijenti starosti 75 godina i više

Kod pacijenata starosti 75 godina i više, nije dokazana korist od terapije kombinacijom leka Abraxane i gemcitabina u poređenju sa monoterapijom gemcitabinom. Kod veoma starih pacijenata (≥ 75 godina) koji su bili na terapiji lekom Abraxane u kombinaciji sa gemcitabinom, bila je veća incidenca ozbiljnih neželjenih reakcija i neželjenih reakcija koje su dovele do prekida terapije uključujući hematološke toksičnosti, perifernu neuropatiju, smanjeni apetit i dehidraciju. Kod pacijenata sa adenokarcinomom pankreasa starosti 75 godina i više, treba pažljivo proceniti njihovu sposobnost podnošenja leka Abraxane u kombinaciji sa gemcitabinom, a naročito opšti status, komorbiditete i povećani rizik od infekcija (videti odeljke 4.2 i 4.8).

Ostalo

Iako postoje ograničeni podaci, nije dokazana jasna korist u smislu produženog opšteg preživljavanja kod pacijenata sa adenokarcinomom pankreasa i normalnim vrednostima CA 19-9 pre početka terapije lekom Abraxane i gemcitabinom (videti odeljak 5.1).

Erlotinib se ne sme primenjivati zajedno sa lekom Abraxane u kombinaciji sa gemcitabinom (videti odeljak 4.5).

Pomoćne supstance

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmola (23 mg) natrijuma na 100 mg, tj. suštinski je bez natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Metabolizam paklitaksela je delimično katalizovan izoenzimima citohroma P450 CYP2C8 i CYP3A4 (videti odeljak 5.2). Zbog toga, pošto nije sprovedeno farmakokinetičko ispitivanje interakcija lekova, potreban je oprez prilikom istovremene primene paklitaksela sa lekovima za koje je utvrđeno da inhibiraju bilo CYP2C8 ili CYP3A4 (na primer ketokonazol i drugi imidazolni antifungalni agensi, eritromicin, fluoksetin, gemfibrozil, klopidogrel, cimetidin, ritonavir, sakvinavir, indinavir i nelfinavir) zbog toga što toksičnost paklitaksela može biti povećana usled povećane izloženosti paklitakselu.

Istovremena primena paklitaksela sa lekovima za koje je utvrđeno da indukuju bilo CYP2C8 ili CYP3A4 (na primer rifampicin, karbamazepin, fenitoin, efavirenz, nevirapin) nije preporučena zato što efikasnost može biti kompromitovana usled smanjene izloženosti paklitakselu.

Paklitaksel i gemcitabin nemaju zajednički metabolički put. Klirens paklitaksela primarno je određen metabolizmom posredovanim CYP2C8 i CYP3A4 nakon čega sledi bilijarna ekskrecija, dok se gemcitabin inaktivira citidin deaminazom nakon čega sledi ekskrecija urinom. Farmakokinetičke interakcije između leka Abraxane i gemcitabina nisu ispitivane kod ljudi.

Farmakokinetičko ispitivanje sprovedeno sa lekom Abraxane i karboplatinom kod pacijenata sa nemikrocelularnim kancerom pluća. Nije bilo klinički važnih farmakokinetičkih interakcija leka Abraxane i karboplatina.

Lek Abraxane je indikovano kao monoterapija za kancer dojke, u kombinaciji sa gemcitabinom za adenokarcinom pankreasa ili u kombinaciji sa karboplatinom za nemikrocelularni kancer pluća (videti odeljak 4.1). Lek Abraxane se ne sme primenjivati u kombinaciji sa drugim lekovima protiv kancera.

Pedijatrijska populacija

Studije interakcija su izvođene samo kod odraslih.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija kod muškaraca i žena

Žene koje su u reproduktivnom periodu i mogu da rađaju moraju koristiti efikasne mere kontracepcije tokom terapije i do mesec dana nakon završetka terapije lekom Abraxane. Muškarcima koji su na terapiji lekom Abraxane savetuje se da koriste efikasne mere kontracepcije i ne planiraju potomstvo tokom terapije i do šest meseci nakon završetka terapije.

Trudnoća

Podaci o primeni paklitaksela u trudnoći u humanoj populaciji su veoma ograničeni. Postoji sumnja da paklitaksel uzrokuje ozbiljne urođene defekte kada se primenjuje tokom trudnoće. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Žene koje su u reproduktivnom periodu i mogu da rađaju treba da urade test na trudnoću pre započinjanja terapije lekom Abraxane. Lek Abraxane se ne sme primenjivati tokom trudnoće kao ni kod žena u reproduktivnom periodu a ne koriste efikasne mere kontracepcije, osim ako kliničko stanje trudnice ne zahteva terapiju paklitakselom.

Dojenje

Paklitaksel i / ili njegovi metaboliti se prilikom laktacije izlučuju u mleko pacova (videti odeljak 5.3). Nije poznato da li se paklitaksel izlučuje u majčino mleko. Zbog potencijalno mogućih ozbiljnih neželjenih reakcija kod odojčadi, lek Abraxane je kontraindikovano tokom laktacije. Dojenje se mora prekinuti za vreme terapije lekom Abraxane.

Plodnost

Lek Abraxane je izazvao neplodnost kod mužjaka pacova (videti odeljak 5.3). Na osnovu podataka dobijenih na životinjama, plodnost kod muškaraca i žena može biti ugrožena. Muškarci treba da potraže savet o čuvanju i zamrzavanju sperme pre započinjanja terapije, zbog mogućnosti ireverzibilne neplodnosti koja može nastati kao posledica terapije lekom Abraxane.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Abraxane ima mali ili umeren uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama. Lek Abraxane može izazvati neželjene reakcije kao što su umor (veoma često) i vrtoglavica (često) koji mogu uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Pacijente treba savetovati da ne upravljaju vozilima i ne rukuju mašinama ako osećaju umor ili vrtoglavicu.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće klinički značajne neželjene reakcije povezane sa primenom leka Abraxane bile su neutropenija, periferna neuropatija, artralgija/mijalgija i gastrointestinalni poremećaji.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Tabela 6 navodi neželjene reakcije povezane sa terapijom leka Abraxane kao monoterapija, u bilo kojoj dozi i za bilo koju indikaciju tokom kliničkih ispitivanja (N = 789), leka Abraxane u kombinaciji sa gemcitabinom za adenokarcinom pankreasa iz kliničkog ispitivanja faze III (N = 421), leka Abraxane u kombinaciji sa karboplatinom za nemikrocelularni kancer pluća iz kliničkog ispitivanja faze III (N = 514) i iz primene nakon stavljanja leka u promet.

Učestalost je definisana kao: veoma česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), povremena ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), retka ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$), veoma retka ($< 1/10000$), nepoznata (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti neželjene reakcije su prikazane prema opadajućoj ozbiljnosti.

Tabela 6: Neželjene reakcije prijavljene kod primene leka Abraxane

	Monoterapija (N=789)	Kombinovana terapija sa gemcitabinom (N =421)	Kombinovana terapija sa karboplatinom (N = 514)
Infekcije i infestacije			
<i>Česta:</i>	infekcija, infekcija urinarnog trakta, folikulitis, infekcija gornjeg respiratornog trakta, kandidijaza, sinuzitis	sepsa, pneumonija, oralna kandidijaza	pneumonija, bronhitis, infekcija gornjeg respiratornog trakta, infekcija urinarnog trakta
<i>Povremena:</i>	sepsa ¹ , neutropenijska sepsa ¹ , pneumonija, oralna kandidijaza, nazofaringitis, celulitis, herpes simplex, virusna infekcija, herpes zoster, gljivična infekcija, infekcija povezana sa kateterom, infekcija na mestu injekcije		sepsa, oralna kandidijaza
Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)			
<i>Povremena:</i>	nekroza tumora, metastatski bol		
Poremećaji krvi i limfnog sistema			
<i>Veoma česta:</i>	supresija koštane srži, neutropenija, trombocitopenija, anemija, leukopenija, limfopenija	neutropenija, trombocitopenija, anemija	neutropenija ³ , trombocitopenija ³ , anemija ³ , leukopenija ³
<i>Česta:</i>	febrilna neutropenija	pancitopenija	febrilna neutropenija, limfopenija
<i>Povremena:</i>		trombotska trombocitopenična purpura	pancitopenija
<i>Retka:</i>	pancitopenija		
Poremećaji imunskog sistema			
<i>Povremena:</i>	preosetljivost		preosetljivost na lek, preosetljivost
<i>Retka:</i>	teška preosetljivost ¹		
Poremećaji metabolizma i ishrane			
<i>Veoma česta:</i>	anoreksija	dehidracija, smanjen apetit, hipokalemija	smanjen apetit
<i>Česta:</i>	dehidratacija, smanjen apetit, hipokalemija		dehidratacija
<i>Povremena:</i>	hipofosfatemija, retencija tečnosti, hipoalbuminemija, polidipsija, hiperglikemija, hipokalcemija, hipoglikemija, hiponatremija		
<i>Nepoznata:</i>	sindrom lize tumora ¹		
Psihijatrijski poremećaji			
<i>Veoma česta:</i>		depresija, nesаница	
<i>Česta:</i>	depresija, nesаница, anksioznost	anksioznost	nesаница
<i>Povremena:</i>	nemir		

Poremećaji nervnog sistema			
<i>Veoma česta:</i>	periferna neuropatija, neuropatija, hipoestezija, parestezija	periferna neuropatija, vrtoglavica, glavobolja, disgeuzija	periferna neuropatija
<i>Česta:</i>	periferna senzorna neuropatija, vrtoglavica, periferna motorna neuropatija, ataksija, glavobolja, senzorni poremećaj, somnolencija, disgeuzija		vrtoglavica, glavobolja, disgeuzija
<i>Povremena:</i>	polineuropatija, arefleksija, sinkopa, posturalna vrtoglavica, diskinezija, hiporefleksija, neuralgija, neuropatski bol, tremor, gubitak čula	paraliza VII nerva	
<i>Nepoznata:</i>	višestruka ¹ paraliza kranijalnog nerva		
Poremećaji oka			
<i>Česta:</i>	zamućen vid, pojačano suzenje, suvo oko, keratokonjunktivitis sicca, madaroza	pojačano suzenje	zamućen vid
<i>Povremena:</i>	smanjena oštrina vida, abnormalni vid, iritacija oka, bol u oku, konjunktivitis, poremećaji vida, svrab oka, keratitis	cistoidni makularni edem	
<i>Retka:</i>	cistoidni makularni edem ¹		
Poremećaji uha i labirinta			
<i>Česta:</i>	vertigo		
<i>Povremena:</i>	tinitus, bol u uhu		
Kardiološki poremećaji			
<i>Česta:</i>	aritmija, tahikardija, supraventrikularna tahikardija	kongestivna insuficijencija srca, tahikardija	
<i>Retka:</i>	srčani zastoj, kongestivna srčana insuficijencija, disfunkcija leve komore, atrioventrikularni blok ¹ , bradikardija		
Vaskularni poremećaji			
<i>Česta:</i>	hipertenzija, limfedem, crvenilo, naleti vrućine	hipotenzija, hipertenzija	hipotenzija, hipertenzija
<i>Povremena:</i>	hipotenzija, ortostatska hipotenzija, periferna hladnoća	crvenilo	crvenilo
<i>Retka:</i>	tromboza		
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji			
<i>Veoma česta:</i>		dispneja, epistaksa, kašalj	dispneja
<i>Česta:</i>	intersticijalni pneumonitis ² , dispneja, epistaksa, faringolaringealni bol, kašalj, rinitis, rinoreja	pneumonitis, nazalna kongestija	hemoptiza, epistaksa, kašalj
<i>Povremena:</i>	plućni embolusi, plućna tromboembolija, pleuralna efuzija, dispneja pri naporu, kongestija sinusa, manje čujno disanje, produktivni kašalj, alergijski rinitis, promuklost, nazalna kongestija, suvoća nazalne sluzokože, zviždanje u plućima	suvo grlo, suvoća nosa	pneumonitis
<i>Nepoznata:</i>	pareza glasnih žica ¹		

Gastrointestinalni poremećaji			
<i>Veoma česta:</i>	dijareja, povraćanje, mučnina, konstipacija, stomatitis	dijareja, povraćanje, mučnina, konstipacija, bol u abdomenu, bol u gornjem delu abdomena	dijareja, povraćanje, mučnina, konstipacija
<i>Česta:</i>	gastroezofagealna refluksna bolest, dispepsija, bol u abdomenu, distenzija abdomena, bol u gornjem delu abdomena, oralna hipoestezija	intestinalna opstrukcija, kolitis, stomatitis, suva usta	stomatitis, dispepsija, disfagija, bol u abdomenu
<i>Povremena:</i>	krvarenje iz rektuma, disfagija, flatulencija, glosodinija, suva usta, bol u desnim, retke stolice, ezofagitis, bol u donjem delu abdomena, ulceracije u ustima, bol u ustima		
Hepatobilijarni poremećaji			
<i>Česta:</i>		holangitis	hiperbilirubinemija
<i>Povremena:</i>	hepatomegalija		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			
<i>Veoma česta:</i>	alopecija, osip	alopecija, osip	alopecija, osip
<i>Česta:</i>	pruritus, suva koža, poremećaji noktiju, eritem, pigmentacija noktiju/promena boje, hiperpigmentacija kože, oniholiza, promene na noktima	pruritus, suva koža, poremećaji noktiju	pruritus, poremećaji noktiju
<i>Povremena:</i>	reakcija fotosenzitivnosti, urtikarija, bolna koža, generalizovani pruritus, pruritusni osip, poremećaj kože, poremećaj pigmentacije, hiperhidroza, onihomadeza, eritematozni osip, generalizovani osip, dermatitis, noćno znojenje, makulopapularni osip, vitiligo, hipotrihoza, osetljivost ležišta nokta, nelagodnost u noktima, makularni osip, papularni osip, lezije na koži, otečeno lice		eksfolijacija kože, alergijski dermatitis, urtikarija
<i>Veoma retka:</i>	<i>Stevens-Johnson-ov sindrom</i> ¹ , toksična epidermalna nekroliza ¹		
<i>Nepoznata:</i>	Sindrom palmarno-plantarna eritrodizestezijska ¹⁴ , skleroderma ¹		
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva			
<i>Veoma česta:</i>	artralgija, mijalgija	artralgija, mijalgija, bol u ekstremitetima	artralgija, mijalgija
<i>Česta:</i>	bol u leđima, bol u ekstremitetima, bol u kostima, grčevi u mišićima, bol u ekstremitetima	mišićna slabost, bol u kostima	bol u leđima, bol u ekstremitetima, bol u kostima i mišićima

<i>Povremena:</i>	bol u zidu grudnog koša, mišićna slabost, bol u vratu, bol u preponama, spazam mišića, bol u kostima i mišićima, bol u slabinama, nelagodnost u ekstremitetima, slabost mišića		
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema			
<i>Česta:</i>		akutna insuficijencija bubrega	
<i>Povremena:</i>	hematurija, dizurija, polakiurija, nokturija, poliurija, urinarna inkontinencija	hemolitički uremijski sindrom	
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki			
<i>Povremena:</i>	bol u dojčkama		
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene			
<i>Veoma česta:</i>	umor, astenija, pireksija	umor, astenija, pireksija, periferni edem, jeza	umor, astenija, periferni edem
<i>Česta:</i>	malaksalost, letargija, slabost, periferni edem, zapaljenje sluzokože, bol, rigor, edem, pogoršano opšte stanje, bol u grudima, bolest slična gripu, hiperpireksija	reakcija na mestu primene infuzije	pireksija, bol u grudima
<i>Povremena:</i>	nelagodnost u grudnom košu, abnormalni hod, oticanje, reakcija na mestu davanja injekcije		zapaljenje sluzokože, ekstravazacija na mestu primene infuzije, zapaljenje na mestu primene infuzije, osip na mestu primene infuzije
<i>Retka:</i>	ekstravazacija		
Ispitivanja			
<i>Veoma česta:</i>		smanjenje telesne mase, povećane vrednosti alanin aminotransferaze	
<i>Česta:</i>	Smanjenje telesne mase, povećane vrednosti alanin aminotransferaze, povećane vrednosti aspartat aminotransferaze, smanjen hematokrit, smanjen broj eritrocita, povišena telesna temperatura, povećane vrednosti gama glutamiltransferaze, povećane vrednosti alkalne fosfataze u krvi	povećane vrednosti aspartat aminotransferaze, povećane koncentracije bilirubin u krvi, povećane koncentracije kreatinin u krvi	smanjenje telesne mase, povećane vrednosti alanin aminotransferaze, povećane vrednosti aspartat aminotransferaze, povećane vrednosti alkalne fosfataze u krvi
<i>Povremena:</i>	povišen krvni pritisak, povećanje telesne mase, povećane vrednosti laktat-dehidrogenaze u krvi, povećana koncentracija kreatinina u krvi, povećana koncentracija glukoze u krvi, povećana koncentracija fosfora u krvi, smanjena koncentracija kalijuma u krvi, povećana koncentracija bilirubin		

Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije			
<i>Povremena:</i>	kontuzija		
<i>Retka:</i>	pojava recidiva kožnih reakcija izazvanih zračenjem, radijacioni pneumonitis		

¹ Kako je prijavljeno u postmarketinškom praćenju leka Abraxane.

² Učestalost pneumonitisa izračunata je na osnovu objedinjenih podataka kliničkih ispitivanja u kojima je 1310 pacijenata primalo lek Abraxane kao monoterapiju za lečenje kancera dojke i za druge indikacije.

³ Na osnovu laboratorijskih procena: maksimalni stepen mijelosupresije (lečena populacija).

⁴ Kod nekih pacijenata koji su prethodno bili izloženi kapecitabinu.

Opis izabranih neželjenih reakcija

U ovom delu slede najčešće i klinički značajne neželjene reakcije zabeležene tokom primene terapije leka Abraxane.

Neželjene reakcije su procenjene kod 229 pacijenata sa metastatskim kancerom dojke koji su bili na terapiji sa 260 mg/m² leka Abraxane jednom u svake tri nedelje u fazi III pivotalnog kliničkog ispitivanja (monoterapija lekom Abraxane).

Neželjene reakcije su procenjene kod 421 pacijenta sa metastatskim kancerom pankreasa, koji su bili na terapiji lekom Abraxane u kombinaciji sa gemcitabinom (125 mg/m² leka Abraxane u kombinaciji sa gemcitabinom u dozi od 1000 mg/m², primenjenoj 1., 8. i 15. dana svakog 28-dnevnog ciklusa) i 402 pacijenta koji su bili na terapiji gemcitabinom kao monoterapijom koji su primali prvu liniju sistemske terapije za metastatski adenokarcinom pankreasa (Abraxane/gemcitabin).

Prijavljene su i neželjene reakcije kod 514 pacijenata sa nemikrocelularnim kancerom pluća, koji su bili na terapiji lekom Abraxane u kombinaciji sa karboplatinom (100 mg/m² leka Abraxane koji je primenjivan 1., 8. i 15. dana svakog 21-dnevnog ciklusa u kombinaciji sa karboplatinom koji je primenjen prvog dana svakog ciklusa) u randomizovanom, kontrolisanom, kliničkom ispitivanju faze III (Abraxane/karboplatin). Toksičnost povezana sa taksanom prema samoproceni pacijenata dobijena je na osnovu 4 podskale upitnika za funkcionalnu procenu terapije kancera taksanom (engl. *Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) - Taxane*). Prema analizi ponovljenog merenja, 3 od 4 podskale (periferna neuropatija, bol u šakama/stopalima i sluh) bile su u korist leka Abraxane i karboplatin ($p \leq 0,002$). Za drugu podskalau (edem) nije bilo razlike između lečenih grupa.

Infekcije i infestacije

Abraxane/gemcitabin

Sepsa je prijavljena u stopi od 5% kod pacijenata sa ili bez neutropenije koji su primali lek Abraxane u kombinaciji sa gemcitabinom u ispitivanju adenokarcinoma pankreasa. Od 22 slučaja sepse zabeleženih kod pacijenata lečenih lekom Abraxane u kombinaciji sa gemcitabinom, 5 je bilo sa smrtnim ishodom. Komplikacije zbog postojećeg kancera pankreasa, naročito bilijarne opstrukcije ili prisutnosti bilijarnog stenta, ustanovljene su kao značajan dodatni faktor. Ako kod pacijenta dođe do povećanja telesne temperature (bez obzira na broj neutrofila), treba započeti terapiju antibioticima širokog spektra. U slučaju febrilne neutropenije, treba obustaviti terapiju lekovima Abraxane i gemcitabin dok se povećana telesna temperatura ne povuče i dok se ne dostigne $ABN \geq 1500$ ćelija/mm³, a zatim nastaviti terapiju smanjenim dozama (videti odeljak 4.2).

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Monoterapija lekom Abraxane – metastatski kancer dojke

Kod pacijenata sa metastatskim kancerom dojke, neutropenija je bila najizraženija važna hematološka toksičnost (prijavljena kod 79% pacijenata), sa brзом reverzibilnošću i dozno-zavisna; leukopenija je prijavljena kod 71% pacijenata. Neutropenija stepena 4 (< 500 ćelija/mm³) javila se kod 9% pacijenata koji su bili na terapiji lekom Abraxane. Febrilna neutropenija javila se kod četiri pacijenta koji su bili na terapiji lekom Abraxane. Anemija (Hb < 10 g/dL) je zabeležena kod 46% pacijenata koji su bili na terapiji lekom Abraxane, a u tri slučaja je bila teška (Hb < 8 g/dL). Limfopenija je zabeležena kod 45% pacijenata.

Abraxane/gemcitabin

U tabeli 7 navedena je učestalosti i ozbiljnost hematoloških poremećaja ustanovljenih laboratorijskim ispitivanjima kod pacijenata koji su bili na terapiji lekom Abraxane u kombinaciji sa gemcitabinom ili samo na terapiji gemcitabinom.

Tabela 7: Hematološke abnormalnosti ustanovljene laboratorijskim ispitivanjima u okviru ispitivanja adenokarcinoma pankreasa

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

^a 405 pacijenata procenjeno u grupi na terapiji lekom Abraxan/gemcitabin

^b 388 pacijenata procenjeno u grupi na terapiji gemcitabinom

^c 404 pacijenta procenjeno u grupi na terapiji lekom Abraxan/gemcitabin

Abraxane/karboplatin

Anemija i trombocitopenija bile su češće zabeležene u grupi koja je primala lek Abraxane i karboplatin nego u onoj koja je primala Taxol i karboplatin (54% prema 28% odnosno 45% prema 27%).

Poremećaji nervnog sistema

Monoterapija lekom Abraxane – metastatski kancer dojke

Generalno, kod pacijenata koji su bili na terapiji lekom Abraxane, učestalost i ozbiljnost neurotoksičnih efekata bile su zavisne od doze. Periferna neuropatija (uglavnom senzorna neuropatija stepena 1 ili 2) zabeležena je kod 68% pacijenata koji bili na terapiji lekom Abraxane, a kod 10% pacijenata bila je 3. stepena, i nije bilo slučajeva 4. stepena.

Abraxane/gemcitabin

Za pacijente koji su bili na terapiji lekom Abraxane u kombinaciji sa gemcitabinom, medijana vremena do prve pojave periferne neuropatije stepena 3 iznosila je 140 dana. Medijana vremena do poboljšanja za najmanje 1 stepen bila je 21 dan, a medijana vremena do poboljšanja periferne neuropatije sa stepena 3 na stepen 0 ili 1 bila je 29 dana. Od pacijenata kojima je terapija prekinuta zbog periferne neuropatije, 44% (31/70 pacijenata) je moglo da nastavi terapiju lekom Abraxane uz smanjenje doze. Nijedan pacijent koji je bio na terapiji lekom Abraxane u kombinaciji sa gemcitabinom nije imao perifernu neuropatiju 4. stepena.

Abraxane/karboplatin

Za pacijente sa nemikrocelularnim kancerom pluća koji su bili na terapiji lekom Abraxane u kombinaciji sa karboplatinom, medijana vremena do prve pojave periferne neuropatije stepena 3 povezane sa terapijom iznosila je 121 dan, a medijana vremena do poboljšanja periferne neuropatije sa stepena 3 na stepen 1 bila je 38 dana. Nijedan pacijent koji je bio na terapiji lekom Abraxane sa karboplatinom nije imao perifernu neuropatiju 4. stepena.

Poremećaji oka

Tokom terapije lekom Abraxane u periodu nakon stavljanja leka u promet, prijavljeni su retki slučajevi smanjene oštine vida zbog pojave cistoidnog makularnog edema (videti odeljak 4.4).

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Abraxane/gemcitabin

Pneumonitis je prijavljen u stopi od 4% pacijenata kada je lek Abraxane primenjivan u kombinaciji sa gemcitabinom. Od 17 slučajeva pneumonitisa zabeleženih kod pacijenata koji su bili na terapiji lekom Abraxane u kombinaciji sa gemcitabinom, dva slučaju bila su sa smrtnim ishodom. Pacijente treba pažljivo pratiti zbog pojave znakova i simptoma pneumonitisa. Kada se isključi etiologija infekcije a nakon

postavljene dijagnoze pneumonitisa, terapiju lekom Abraxane i gemcitabinom treba trajno obustaviti i brzo započeti sa odgovarajućom terapijom i suportivnim merama (videti odeljak 4.2).

Gastrointestinalni poremećaji

Monoterapija lekom Abraxane – metastatski kancer dojke

Mučnina se javila kod 29% pacijenata, a dijareja kod 25% pacijenata.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Monoterapija lekom Abraxane – metastatski kancer dojke

Alopecija je primećena kod > 80% pacijenata koji su bili na terapiji lekom Abraxane. Alopecija se većinom pojavila u periodu kraćem od mesec dana nakon započete terapije leka Abraxane. Za većinu pacijenata kod kojih se pojavi alopecija, očekuje se izraziti gubitak kose od $\geq 50\%$.

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Monoterapija lekom Abraxane – metastatski kancer dojke

Artralgiya se javila kod 32% pacijenata koji su bili na terapiji lekom Abraxane i bila je teška u 6% slučajeva. Mijalgija se javila kod 24% pacijenata koji su bili na terapiji lekom Abraxane i bila je teška u 7% slučajeva. Simptomi su obično bili prolazni, obično su se pojavljivali tri dana nakon započete terapije lekom Abraxane i povukli bi se tokom nedelju dana od obustave terapije.

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Monoterapija lekom Abraxane – metastatski kancer dojke

Astenija/umor prijavljeni su kod 40% pacijenata.

Pedijatrijska populacija

Studija je uključivala 106 pacijenata, od kojih je 104 bilo pedijatrijskih, starosti od 6 meseci do navršениh 18 godina (videti odeljak 5.1). Kod svakog pacijenta javilo se bar 1 neželjeno dejstvo. Najčešća prijavljena neželjena dejstva su bila neutropenija, anemija, leukopenija i pireksija. Ozbiljne neželjene reakcije, prijavljene kod više od 2 pacijenta bile su pireksija, bol u leđima, periferni edem i povraćanje. U ograničenom broju pedijatrijskih pacijenata lečenih lekom Abraxane nisu bili identifikovani novi bezbednosni signali a bezbednosni profil je bio sličan kao kod odraslih.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nije poznat antidot za predoziranje paklitakselom. U slučaju predoziranja potrebno je pažljivo nadgledati pacijente. Lečenje treba usmeriti na glavne očekivane simptome toksičnosti kao što su supresija koštane srži, mukozitis i periferna neuropatija.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antineoplastici; biljni alkaloidi i drugi prirodni proizvodi; taksani

ATC šifra: L01CD01

Mehanizam delovanja

Paklitaksel je antimikrotubularni lek koji potstiče stvaranje mikrotubula od dimera tubulina i stabilizuje mikrotubule sprečavanjem depolimerizacije. Ta stabilnost rezultira inhibicijom normalne dinamičke reorganizacije mreže mikrotubula koja je ključna za vitalnu interfazu i funkcije ćelije u mitozu. Pored toga, paklitaksel indukuje stvaranje abnormalnih nizova ili "snopova" mikrotubula tokom čitavog ćelijskog ciklusa i umnožava astere mikrotubula tokom mitoze.

Lek Abraxane sadrži nanočestice humanog serumskog albumina sa paklitakselom, veličine približno 130 nanometara, gde je paklitaksel zastupljen u nekrystalizovanom, amorfnom stanju. Nakon intravenske primene nanočestice se brzo raspadnu u rastvorljive komplekse paklitaksela vezane za albumin, veličine približno 10 nanometara. Poznato je da albumin posreduje u endotelnoj kaveolarnoj transcitozi sastojaka plazme, a *in vitro* ispitivanja pokazala su da prisustvo albumina u leku Abraxane povećava prenos paklitaksela kroz endotelne ćelije. Pretpostavlja se da je ovaj povećani transendotelni kaveolarni prenos posredovan albuminskim receptorom gp-60 i da postoji povećana akumulacija paklitaksela u području tumora zbog izlučenog kiselog proteina bogatog cisteinom (SPARC, engl. *Secreted Protein Acidic Rich in Cysteine*) vezanog za albumin.

Klinička efikasnost i bezbednost

Kancer dojke

Podaci kod 106 pacijenata uključenih u dva otvorena ispitivanja sa jednom grupom i od 454 pacijenta lečenih u fazi III komparativnog, randomizovanog ispitivanja, dostupni su kako bi podpomogli primenu leka Abraxane kod metastatskog kancera dojke. Ovi podaci prikazani su u nastavku.

Otvorena ispitivanja sa jednom grupom

U jednom ispitivanju, lek Abraxane je primenjen kao 30-minutna infuzija u dozi od 175 mg/m² kod 43 pacijenta sa metastatskim kancerom dojke. U drugom ispitivanju je korišćena doza od 300 mg/m² kao 30-minutna infuzija kod 63 pacijenta sa metastatskim kancerom dojke. Pacijenti su lečeni bez premedikacije steroidima ili planirane suportivne primene G-CSF-a. Ciklusi su primenjivani u intervalima od tri nedelje. Stope odgovora kod svih pacijenata iznosile su 39,5% (95% CI: 24,9%-54,2%) i 47,6% (95% CI: 35,3%-60,0%). Medijana vremena do progresije bolesti iznosila je 5,3 meseca (175 mg/m²; 95% CI: 4,6-6,2 meseca) i 6,1 mesec (300 mg/m²; 95% CI: 4,2-9,8 meseci).

Randomizovano komparativno ispitivanje

Ovo multicentrično ispitivanje sprovedeno je kod pacijenata sa metastatskim kancerom dojke, koji su lečeni svake tri nedelje paklitakselom kao jedinim lekom, bilo paklitakselom rastvorenim u odgovarajućem rastvaraču u dozi od 175 mg/m² u obliku infuzije u trajanju od 3 sata, sa premedikacijom za sprečavanje preosetljivosti (N = 225) ili lekom Abraxane u dozi od 260 mg/m² u obliku 30-minutne infuzije bez premedikacije (N = 229).

Šezdeset i četiri procenta pacijenata imalo je pogoršano opšte stanje (ECOG 1 ili 2) na početku ispitivanja; 79% imalo je visceralne metastaze; a 76% imalo je > 3 mesta metastaza. Četrnaest procenata pacijenata nije prethodno primalo hemioterapiju; 27% je primalo samo adjuvantnu hemioterapiju, 40% samo hemioterapiju za metastatsku bolest, a 19% i adjuvantnu hemioterapiju i hemioterapiju za metastatsku bolest. Pedeset i devet procenata primilo je ispitivani lek kao drugu ili sledeću po redu liniju terapije. Sedamdeset sedam procenata pacijenata bilo je prethodno izloženo antraciklinima.

Rezultati ukupne stope odgovora i vreme do progresije bolesti i preživljavanje bez progresije bolesti i preživljavanje za pacijente koji su primali > 1. linije lečenja prikazani su u nastavku.

Tabela 8: Rezultati ukupne stope odgovora, medijana vremena do progresije bolesti i preživljavanje bez progresije bolesti prema proceni ispitivača

Varijabla efikasnosti	Abraxane (260 mg/m ²)	Paklitaksel u rastvaraču (175 mg/m ²)	p-vrednost
-----------------------	--------------------------------------	--	------------

Varijabla efikasnosti	Abraxane (260 mg/m ²)	Paklitaksel u rastvaraču (175 mg/m ²)	p-vrednost
<i>Stopa odgovora [95% CI] (%)</i>			
> 1. linije terapije	26,5 [18,98; 34,05] (n = 132)	13,2 [7,54; 18,93] (n = 136)	0,006 ^a
<i>* Medijana vremena do progresije bolesti [95% CI] (nedelje)</i>			
> 1. linije terapije	20,9 [15,7; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 19,3] (n = 135)	0,011 ^b
<i>* Medijana preživljavanja bez progresije bolesti [95% CI] (nedelje)</i>			
> 1. linije terapije	20,6 [15,6; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 18,3] (n = 135)	0,010 ^b
<i>*Preživljavanje [95% CI] (nedelje)</i>			
> 1. linije terapije	56,4 [45,1; 76,9] (n = 131)	46,7 [39,0; 55,3] (n = 136)	0,020 ^b

*Ovi podaci se zasnivaju na Izveštaju kliničkog ispitivanja: CA012-0, *Addendum dated Final* (23. mart 2005.)

^a *Chi-squared test*

^b *Log-rank test*

U randomizovanom, kontrolisanom kliničkom ispitivanju 229 pacijenata lečenih lekom Abraxane podvrgnuto je proceni bezbednosti. Neurotoksičnost paklitaksela procenjena je na osnovu poboljšanja za jedan stepen kod pacijenata sa perifernom neuropatijom stepena 3, u bilo kom trenutku tokom terapije. Prirodni tok izlečenja periferne neuropatije u odnosu na početno stanje zbog kumulativne toksičnosti leka Abraxane nakon > 6 ciklusa lečenja nije procenjen i ostaje nepoznat.

Adenokarcinom pankreasa

Sprovedeno je multicentrično, multinacionalno, randomizovano, otvoreno ispitivanje kod 861 pacijenata kako bi se uporedila primena kombinacije Abraxane/gemcitabin sa monoterapijom gemcitabinom kao prva linija lečenja kod pacijenata sa metastatskim adenokarcinomom pankreasa. Lek Abraxane je primenjen pacijentima (N = 431) kao intravenska infuzija u trajanju od 30 do 40 minuta u dozi od 125 mg/m², nakon čega je primenjen gemcitabin kao intravenska infuzija u trajanju od 30 do 40 minuta u dozi od 1000 mg/m² primenjenoj 1., 8. i 15. dana svakog 28-dnevnog ciklusa. U poredbenoj grupi, pacijentima je primenjen gemcitabin kao monoterapija (N = 430) u skladu sa preporučenom dozom i režimom doziranja. Lečenje se sprovodilo do progresije bolesti ili razvoja neprihvatljive toksičnosti. Kod 431 pacijenta sa adenokarcinomom pankreasa koji su bili randomizovani da primaju lek Abraxane u kombinaciji sa gemcitabinom, većina (93%) su bili bele rase, 4% crne rase i 2% Azijati. Kod 16% KPS (*Karnofsky Performance Status*) je iznosio 100; 42% imalo je KPS od 90; 35% KPS od 80; 7% KPS od 70; a < 1% pacijenata imalo je KPS manji od 70. Pacijenti sa visokim kardiovaskularnim rizikom, oboljenjem perifernih arterija u istoriji bolesti i/ili poremećajima vezivnog tkiva i/ili intersticijalnom bolesti pluća, bili su isključeni iz ispitivanja.

Medijana trajanja terapije bila je 3,9 meseci za pacijente iz grupe koja je primala Abraxane/gemcitabin i 2,8 meseci u grupi koja je primala gemcitabin. U grupi koja je primala Abraxane/gemcitabin 32% pacijenata u poređenju sa 15% pacijenata iz grupe koja je primala gemcitabin, primalo je terapiju 6 meseci ili više. Za lečenu populaciju, medijana relativnog intenziteta doze za gemcitabin bila je 75% u grupi koja je primala Abraxane/gemcitabin i 85% u grupi koja je primala gemcitabin. Medijana relativnog intenziteta doze za Abraxane bila je 81%. Veću medijanu kumulativne doze gemcitabina primili su pacijenti u grupi Abraxane/gemcitabin (11400 mg/m²) u poređenju sa grupom koja je primala gemcitabin (9000 mg/m²).

Primarni parametar efikasnosti bilo je ukupno preživljavanje (OS). Ključni sekundarni parametri bili su preživljavanje bez progresije bolesti (PFS) i stopa ukupnog odgovora (ORR), a oba parametra procenjena su nezavisnom, centralnom, slepom radiološkom procenom pomoću smernica RECIST (verzija 1.0).

Tabela 9: Rezultati efikasnosti dobijeni u randomizovanom ispitivanju kod pacijenata sa adenokarcinomom pankreasa (Intent-to-treat populacija)

	Abraxane (125 mg/m²)/gemcitabin (N=431)	Gemcitabin (N=430)
Ukupno preživljavanje		
Broj smrtnih slučajeva (%)	333 (77)	359 (83)
Medijana ukupnog preživljavanja, meseci (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-vrednost ^b	<0,0001	
Stopa preživljavanja % (95% CI) u		
1. godini	35% (29,7; 39,5)	22% (18,1; 26,7)
2. godini	9% (6,2; 13,1)	4% (2,3; 7,2)
75. percentil ukupnog preživljavanja (meseci)	14,8	11,4
Preživljavanje bez progresije bolesti		
Smrt ili progresija, n (%)	277 (64)	265 (62)
Medijana preživljavanja bez progresije bolesti, meseci (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-vrednost ^b	<0,0001	
Stopa ukupnog odgovora		
Potvrđeni potpuni ili parcijalni ukupni odgovor, 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-vrednost (<i>chi-square</i> test)	<0,0001	

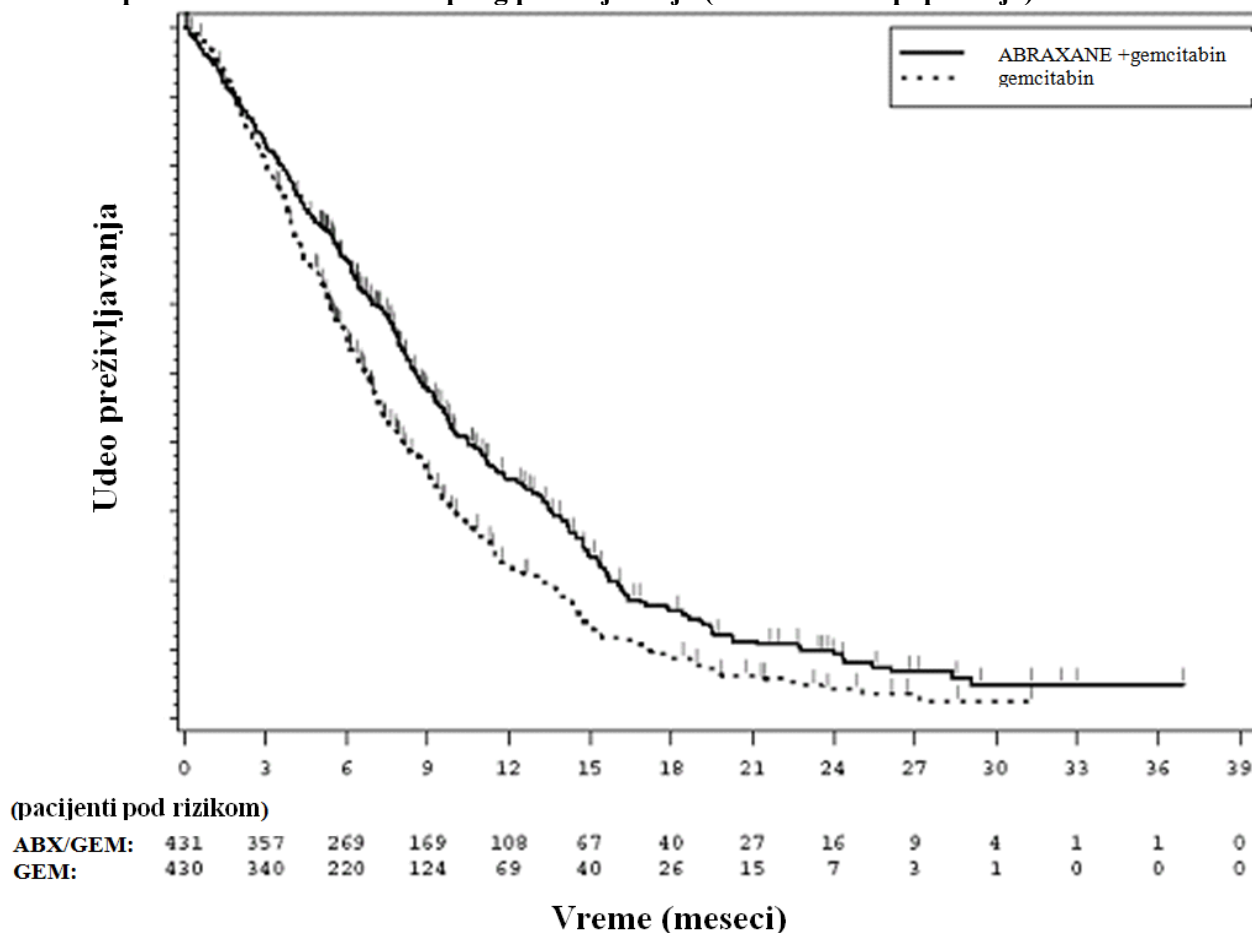
CI = interval pouzdanosti, HR_{A+G/G} = hazard ratio za Abraxane+gemcitabin/gemcitabin, p_{A+G}/p_G = odnos stope odgovora za Abraxane+gemcitabin/gemcitabin

^a stratifikovani Cox-ov model proporcionalnog hazarda

^b stratifikovani log-rang test, stratifikovan prema geografskom regionu (Severna Amerika prema ostalim regijama), KPS (70 do 80 prema 90 do 100) i prisutnost metastaza jetre ('da' prema 'ne').

Kod pacijenata koji su primali Abraxane/gemcitabin postojalo je statistički značajno poboljšanje u OS u odnosu na pacijente koji su bili na terapiji samo gemcitabinom, sa povećanjem medijana OS od 1,8 meseci, ukupnim smanjenjem rizika od smrti od 28%, poboljšanjem stope preživljavanja u 1 godini od 59% i poboljšanjem stope dvogodišnjeg preživljavanja od 125%.

Slika 1: Kaplan-Meier-ova kriva ukupnog preživljavanja (*Intent-to-treat* populacija)



Efekti lečenja na ukupno preživljavanje išli su u prilog grupe koja je primala Abraxane/gemcitabin u većini unapred određenih podgrupa (uključujući pol, KPS, geografski region, primarno mesto kancera pankreasa, stadijum prilikom dijagnoze, prisutnost metastaza jetre, prisutnost peritonealne karcinomatose, prethodna *Whipple*-ova procedura, prisutnost bilijarnog stenta na početku, prisutnost plućnih metastaza i broj metastatskih mesta). Za pacijente starosti ≥ 75 godina u grupi koja je primala Abraxane/gemcitabin i grupama koje su primale gemcitabin, *hazard ratio* (HR) preživljavanja je iznosio 1,08 (95% CI 0,653; 1,797). Za pacijente sa normalnim nivoima CA 19-9 na početku, HR preživljavanja je bio 1,07 (95% CI 0,692; 1,661).

Kod pacijenata lečenih kombinacijom Abraxane/gemcitabin zabeleženo je statistički značajno poboljšanje u PFS u poređenju sa onima koji su bili na terapiji samo gemcitabinom, uz povećanje medijane PFS od 1,8 meseci.

Nemikrocelularni kancer pluća

Multicentrično, randomizovano, otvoreno ispitivanje sprovedeno je kod 1052 pacijenta sa nemikrocelularnim kancerom pluća IIIb/IV stadijuma, koji pre nisu bili lečeni hemioterapijom. U ispitivanju se upoređivao lek Abraxane u kombinaciji sa karboplatinom i paklitaksel u rastvaraču u kombinaciji sa karboplatinom kao prva linija terapije pacijenata sa uznapredovalim nemikrocelularnim kancerom pluća. Više od 99% pacijenata imalo je status opšteg zdravlja prema ECOG-u (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) 0 ili 1. Pacijenti sa postojećom neuropatijom \geq stepena 2 ili ozbiljnim medicinskim faktorima rizika koji su uključivali bilo koji od glavnih organskih sistema, bili su isključeni. Lek Abraxane je bio primenjen pacijentima (N = 521) kao intravenska infuzija tokom 30 minuta u dozi od 100 mg/m^2 primenjivan 1., 8. i 15. dana svakog 21-dnevnog ciklusa bez premedikacije steroidima i bez profilaktičke primene G-CSF-a. Počevši odmah nakon završetka primene leka Abraxane, karboplatin je primenjivan intravenski u dozi $\text{PIK} = 6 \text{ mg} \cdot \text{min/mL}$ samo 1.

dana svakog 21-dnevnog ciklusa. Paklitaksel u rastvaraču je primenjen pacijentima (N = 531) u dozi od 200 mg/m² kao intravenska infuzija tokom 3 sata uz standardnu premedikaciju, iza čega je odmah sledila intravenska primena karboplatina u dozi PIK = 6 mg•min/mL. Svaki lek primenjivan je 1. dana svakog 21-dnevnog ciklusa. U obe ispitivane grupe terapija je primenjivana do progresije bolesti ili razvoja neprihvatljive toksičnosti. Pacijenti su primili preporučenu medijanu od 6 ciklusa terapije u obe grupe.

Primarni parametar efikasnosti bila je ukupna stopa odgovora definisana kao procenat pacijenata koji su postigli objektivno potvrđen potpuni odgovor ili parcijalni odgovor prema nezavisnoj, centralnoj, slepoj radiološkoj proceni na bazi smernica RECIST (verzija 1.0). Pacijenti u grupi Abraxane/karboplatin imali su značajno veću ukupnu stopu odgovora u poređenju sa kontrolnom grupom: 33% prema 25%, p = 0,005 (tabela 10). Stopa ukupnog odgovora pokazala je značajnu razliku u grupi koja je primala Abraxane/karboplatin u poređenju sa kontrolnom grupom kod pacijenata sa nemikrocelularnim kancerom pluća skvamoznog histološkog tipa (N = 450, 41% prema 24%, p < 0,001), međutim, ta se razlika nije odrazila kao razlika u PFS ili OS. Nije bilo razlike u ORR između terapijskih grupa kod pacijenata sa neskvamoznim histološkim tipom ćelija (N = 602, 26% prema 25%, p = 0,808).

Tabela 10: Ukupna stopa odgovora u randomizovanom kliničkom ispitivanju pacijenata sa nemikrocelularnim kancerom pluća (Intent-to-treat populacija)

Parametar efikasnosti	Abraxane (100 mg/m ² /nedeljno) + karboplatin (N=521)	Paklitaksel u rastvaraču (200 mg/m ² svake 3 nedelje) + karboplatin (N=531)
Stopa ukupnog odgovora (nezavisna procena)		
Potvrđeni potpuni ili parcijalni ukupni odgovor, 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- vrednost ^a	0,005	

CI = interval pouzdanosti, HR_{A/T} = hazard ratio za Abraxane/karboplatin prema paklitaksel u rastvaraču/karboplatin; p_A/p_T = odnos stope odgovora za Abraxane/karboplatin prema paklitaksel u rastvaraču /karboplatin

^a P-vrednost se bazira na *chi-square* testu

Između dve terapijske grupe nije bilo statistički značajne razlike u preživljavanju bez progresije bolesti (prema slepoj radiološkoj proceni) i ukupnog preživljavanja. Sprovedena je analiza neinferiornosti za PFS i OS uz prethodno određenu granicu neinferiornosti od 15%. Kriterijum neinferiornosti ispunjen je i za PFS i OS, sa tim da je gornja granica intervala pouzdanosti od 95% za povezane hazard ratio iznosila manje od 1,176 (tabela 11).

Tabela 11: Analize neinferiornosti za preživljavanje bez progresije bolesti i ukupno preživljavanje u randomizovanom ispitivanju pacijenata sa nemikrocelularnim kancerom pluća (Intent-to-treat populacija)

Parametar efikasnosti	Abraxane (100 mg/m ² /nedeljno) + karboplatin (N=521)	Paklitaksel u rastvaraču (200 mg/m ² svake 3 nedelje) + karboplatin (N=531)
Preživljavanje bez progresije bolesti^a (nezavisna procena)		
Smrt ili progresija, n (%)	429 (82%)	442 (83%)
Medijana PFS (95% CI) (meseci)	6,8 (5,7; 7,7)	6,5 (5,7; 6,9)
HR _{A/T} (95% CI)	0,949 (0,830; 1,086)	
Ukupno preživljavanje		
Broj smrtnih slučajeva, n (%)	360 (69%)	384 (72%)
Medijana OS (95% CI) (meseci)	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 pouzdanosti; HR_{AT} = *hazard ratio* za Abraxane/karboplatin prema paklitakselu u rastvaraču /karboplatin; p_A/p_T = odnos stope odgovora za Abraxane/karboplatin prema paklitakselu u rastvaraču /karboplatin

^a U skladu sa metodološkim razmatranjem EMA-e za PFS kao ishod, u cenzuru nisu bila uključena zapažanja koja su nedostajala ili započinjanja sledeće nove terapije.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost kod pedijatrijskih pacijenata nisu ustanovljeni (videti odeljak 4.2).

U studiji ABI-007-PST-001, multicentričnom, otvorenom ispitivanju faze 1/2, radu utvrđivanja doze za ocenu bezbednosti, podnošljivosti i preliminarne efikasnosti nedeljne primene leka Abraxane kod pedijatrijskih pacijenata sa rekurentnim ili refraktornim solidnim tumorima, bilo je uključeno ukupno 106 pacijenata starosti od ≥ 6 meseci do ≤ 24 godine.

U ispitivanju faze 1 bilo je uključeno ukupno 64 pacijenta starosti od 6 meseci do navršениh 18 godina u kojoj je utvrđeno da je maksimalna podnošljiva doza (*maximal tolerated dose*-MTD) 240 mg/m², primenjena kao intravenska infuzija u trajanju od 30 minuta na 1., 8. i 15. dan u svakom ciklusu od 28 dana.

U fazi 2 bilo je uključeno ukupno 42 pacijenta na kojima je primenjen Simon-ov dvostepeni minimaks dizajn, starosti od 6 meseci do 24 godine sa rekurentnim ili refraktornim *Ewing*-ovim sarkomom, neuroblastomom ili rabdiosarkomom, radi procene antitumorske aktivnosti na osnovu stope ukupnog odgovora (ORR). Od 42 pacijenta, 1 pacijent je bio mlađi od 2 godine, 27 pacijenata je bilo starosti ≥ 2 do < 12 godina, 12 su bili starosti ≥ 12 do < 18 godina i 2 odrasla pacijenta ≥ 18 do 24 godine.

Pacijenti su bili na terapiji uz medijanu od 2 ciklusa pri maksimalno podnošljivoj dozi. Od 41 pacijenta koji su se u fazi 1 kvalifikovali za procenu efikasnosti, u grupi pacijenata sa rabdiosarkomom (N=14) jedan pacijent je imao potvrđen delimičan odgovor (PR), rezultujući stopom ukupnog odgovora od 7,1% (95% CI: 0,2, 33,9). U grupama pacijenata sa *Ewing*-ovim sarkomom (N=13) ili neuroblastomom (N=14) nije bilo potvrđenih kompletnih odgovora (CR) ili potvrđenih delimičnih odgovora (PR). Ni jedna grupa ispitanika nije prošla u 2. stepen jer nije zadovoljen zahtev definisan protokolom, od ≥ 2 pacijenta sa potvrđenim odgovorom.

Rezultati medijana ukupnog preživljavanja, uključujući jednogodišnji period praćenja iznosili su: 32,1 nedelje (95% CI: 21,4, 72,9) za grupu ispitanika sa *Ewing*-ovim sarkomom, 32,0 nedelje (95% CI: 12, nije ustanovljeno) za grupu ispitanika sa neuroblastomom i 19,6 nedelja (95% CI: 4, 25,7) za grupu ispitanika sa rabdiosarkomom.

Sveukupno, bezbednosni profil leka Abraxane kod pedijatrijskih pacijenata je bio u skladu sa poznatim bezbednosnim profilom kod odraslih za lek Abraxane (videti odeljak 4.8). Na osnovu ovih rezultata, zaključeno je da lek Abraxane kao monoterapija nema značajnu kliničku aktivnost ili korist za preživljavanje kojom se garantuje dalji razvoj u pedijatrijskoj populaciji.

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetika ukupnog paklitaksela određena je u kliničkim ispitivanjima nakon infuzija leka Abraxane od 30 i 180 minuta u rasponima doze od 80 do 375 mg/m². Izloženost paklitakselu (PIK) povećavala se linearno sa 2653 na 16 736 nanograma.h/mL nakon primenjenih doza od 80 do 300 mg/m².

U ispitivanju na pacijentima sa uznapredovalim solidnim tumorima, upoređivane su farmakokinetičke karakteristike paklitaksela nakon intravenske primene leka Abraxane u dozi od 260 mg/m² tokom 30 minuta sa onima nakon primene injekcije paklitaksela u rastvaraču u dozi od 175 mg/m² tokom 3 sata. Na osnovu farmakokinetičke analize bez uključivanja prostora (*non compartmental PK analysis*), plazma klirens paklitaksela sa lekom Abraxane bio je veći (43%) nego nakon primene injekcija paklitaksela u rastvaraču, a i volumen distribucije bio je veći (53%). Nije bilo razlika u terminalnom poluvremenu eliminacije.

U ispitivanjima ponovljenih doza kod 12 pacijenata koji su primali lek Abraxane intravenski u dozi od 260 mg/m², varijabilnost između pacijenata u vrednosti PIK-a iznosila je 19% (raspon = 3,21% - 37,70%). Nije bilo dokaza akumulacije paklitaksela tokom više ciklusa lečenja.

Distribucija

Nakon primene leka Abraxane kod pacijenata sa solidnim tumorima, paklitaksel se jednako distribuira u krvne ćelije i plazmu i vezuje se za proteine plazme u velikom procentu (94%).

Vezivanje paklitaksela za proteine nakon primene leka Abraxane procenjeno je postupkom ultrafiltracije u ispitivanju sa poređenjem nalaza istog pacijenta. Frakcija slobodnog paklitaksela bila je značajno veća kod leka Abraxane (6,2%) nego kod paklitaksela u rastvaraču (2,3%). To je rezultiralo značajno većom izloženosti nevezanom paklitakselu sa lekom Abraxane u poređenju sa paklitakselom u rastvaraču, iako je ukupna izloženost uporediva. Ovo je verovatno zbog toga što paklitaksel nije "uhvaćen" u micelle Cremophor EL, kao što je slučaj sa paklitakselom u rastvaraču. Na osnovu objavljene literature, *in vitro* ispitivanja vezivanja za serumske proteine kod ljudi (primenom paklitaksela u koncentracijama od 0,1 do 50 mikrograma/mL) pokazuju da prisutnost cimetidina, ranitidina, deksametazona ili difenhidramina nije uticala na vezivanje paklitaksela za proteine.

Na osnovu populacione farmakokinetičke analize, ukupni volumen distribucije iznosi približno 1741 L; taj veliki volumen distribucije upućuje na ekstenzivnu ekstravaskularnu distribuciju i/ili vezivanje paklitaksela u tkivima.

Biotransformacija i eliminacija

Na osnovu objavljene literature, *in vitro* ispitivanja sa mikrozomima iz ljudske jetre i uzorcima tkiva pokazala su da se paklitaksel primarno metaboliše u 6 α -hidroksipaklitaksel i u dva manja metabolita, 3'-p-hidroksipaklitaksel i 6 α -3'-p-dihidroksipaklitaksel. Stvaranje ovih hidroksilisanih metabolita katalizovano je izoenzimima CYP2C8, CYP3A4, odnosno CYP2C8 zajedno sa CYP3A4.

Kod pacijenata sa metastatskim kancerom dojke, nakon 30-minutne infuzije leka Abraxane u dozi od 260 mg/m², srednja vrednost kumulativne urinarne ekskrecije nepromenjene aktivne supstance iznosi 4% ukupno primenjene doze sa manje od 1% u obliku metabolita, 6 α -hidroksipaklitaksela i 3'-p-hidroksipaklitaksela, što upućuje na povećane vrednosti klirensa van bubrega. Paklitaksel se uglavnom eliminiše metabolizmom u jetri i izlučuje se putem žuči.

Pri kliničkom rasponu doze od 80 do 300 mg/m², srednja vrednost plazma klirensa paklitaksela je u rasponu od 13 do 30 L/h/m², a prosečno terminalno poluvreme eliminacije je od 13 do 27 sati.

Oštećenje funkcije jetre

Efekat oštećenja funkcije jetre na populacionu farmakokinetiku leka Abraxane ispitan je kod pacijenata sa uznapredovalim solidnim tumorima. Ta analiza je uključila pacijente sa normalnom funkcijom jetre (n = 130) i prethodnim blagim (n = 8), umerenim (n = 7) ili teškim (n = 5) oštećenjem funkcije jetre (prema kriterijumima Radne grupe za procenu organske disfunkcije američkog Nacionalnog instituta za rak (*NCI Organ Dysfunction Working Group criteria*). Rezultati pokazuju da blago oštećenje funkcije jetre (ukupni bilirubin od > 1 do \leq 1,5 x GGN) nema klinički važan efekat na farmakokinetiku paklitaksela. Kod pacijenata sa umerenim (ukupni bilirubin od > 1,5 do \leq 3 x GGN) ili teškim (ukupni bilirubin od > 3 do \leq 5 x GGN) oštećenjem funkcije jetre, smanjenje maksimalne brzine eliminacije paklitaksela iznosi 22% do 26%, a povećanje srednje vrednosti PIK-a paklitaksela iznosi približno 20% u poređenju sa pacijentima koji imaju normalnu funkciju jetre. Oštećenje funkcije jetre nije uticalo na srednju vrednost C_{max} paklitaksela. Osim toga, eliminacija paklitaksela pokazuje obrnutu korelaciju sa koncentracijom ukupnog bilirubina, a pozitivnu korelaciju sa koncentracijom albumina u serumu.

Farmakokinetičko/farmakodinamsko modelovanje pokazuje da ne postoji korelacija između funkcije jetre (prikazano kao početne vrednosti albumina ili ukupnog bilirubina) i neutropenije nakon podešavanja za izloženost leku Abraxane.

Nisu dostupni farmakokinetički podaci za pacijente sa ukupnim bilirubinom > 5 x GGN ni za one sa metastatskim adenokarcinomom pankreasa (videti odeljak 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Populaciona farmakokinetička analiza uključila je pacijente sa normalnom funkcijom bubrega ($n = 65$) i one sa prethodnim blagim ($n = 61$), umerenim ($n = 23$) ili teškim ($n = 1$) oštećenjem funkcije bubrega (prema kriterijumima iz nacarta smernica FDA iz 2010.). Blago do umereno oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina od ≥ 30 do < 90 mL/min) nema klinički značajan efekat na maksimalnu brzinu eliminacije i sistemsku izloženost paklitakselu (PIK i C_{max}). Farmakokinetički podaci za pacijente sa teškim oštećenjem funkcije bubrega nisu dovoljni, dok za pacijente sa krajnjim stadijumom bubrežne bolesti nisu dostupni.

Stariji pacijenti

Populaciona farmakokinetička analiza za lek Abraxane uključila je pacijente starosti od 24 do 85 godina i pokazuje da starost ne utiče značajno na maksimalnu brzinu eliminacije i sistemsku izloženost paklitakselu (PIK i C_{max}).

Farmakokinetičko/farmakodinamsko modelovanje na osnovu podataka za 125 pacijenata sa uznapredovalim solidnim tumorima ukazuje da bi pacijenti starosti ≥ 65 godina mogli biti osetljiviji na razvoj neutropenije tokom prvog ciklusa lečenja, iako starost ne utiče na izloženost paklitakselu u plazmi.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika paklitaksela nakon intravenske infuzije leka od 30 minuta u rasponu doza od 120 mg/m^2 do 270 mg/m^2 ocenjena je u ispitivanjima faze 1 i faze 1/2 kod 64 pacijenta (uzrasta od 2 do ≤ 18 godina) sa rekurentnim ili refraktornim pedijatrijskim solidnim tumorima. Posle povećanja doze od 120 mg na 270 mg/m^2 , srednje vrednosti $PIK_{0-\infty}$ i C_{max} za paklitaksel su se kretale od 8867 do 14361 nanograma/hr/mL, odnosno od 3488 do 8078 nanograma/mL.

Normalizovane vrednosti kod maksimalne izloženosti leku bile su uporedive sa ispitivanim rasponom doze; međutim, normalizovane vrednosti kod sveukupne izloženosti leku bile su uporedive samo sa rasponom od 120 mg/m^2 do 240 mg/m^2 ; a manja normalizovana vrednost PIK_{∞} sa nivoom doze od 270 mg/m^2 . Kod maksimalne podnošljive doze od 240 mg/m^2 srednja vrednost CL je bila $19,1 \text{ L/sat}$, a prosečno terminalno poluvreme eliminacije je bilo $13,5$ sati.

Kod dece i adolescenata, izloženost paklitakselu se povećavala pri većim dozama, a nedeljna izloženost leku je bila veća od one kod odraslih pacijenata.

Drugi intrinzički faktori

Populaciona farmakokinetička analiza za lek Abraxane ukazuje da pol, rasa (Azijati u odnosu na populaciju bele rase) i vrsta solidnih tumora nemaju klinički važan efekat na sistemsku izloženost paklitakselu (PIK i C_{max}). Kod pacijenata telesne mase 50 kg vrednosti PIK paklitaksela bile su približno 25% manje nego kod pacijenata telesne mase 75 kg . Klinički značaj ovog nalaza nije jasan.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Karcinogeni potencijal paklitaksela nije ispitivan. Međutim, na osnovu objavljene literature, paklitaksel je zbog svog farmakodinamskog mehanizma delovanja potencijalno karcinogen i genotoksičan lek u kliničkim dozama. Paklitaksel je pokazao klastogena svojstva u *in vitro* (hromozomske aberacije na humanim limfocitima) i *in vivo* (mikronukleusni test na miševima). Paklitaksel se pokazao genotoksičnim *in vivo* (mikronukleusni test na miševima), ali nije uzrokovao mutagenost u Ames-ovom testu ili testu mutacije gena jajnika kineskog hrčka/hipoksantin-gvanin fosforibozil transferaze (CHO/HGPRT).

Paklitaksel u dozama manjim od terapijskih doza za čoveka bio je udružen sa smanjenom plodnošću ako je bio primenjen pre i tokom parenja kod pacova i fetalnom toksičnošću kod pacova. Ispitivanja leka Abraxane na životinjama pokazala su ne-reverzibilne, toksične efekte na muške reproduktivne organe pri klinički značajnim nivoima izloženosti.

Paklitaksel i/ili njegovi metaboliti se izlučuju u mleko pri laktaciji kod pacova. Nakon intravenske primene radioaktivnog paklitaksela kod pacova tokom 9 do 10 dana posle porođaja, koncentracije radioaktivnosti u mleku bile su veće nego u plazmi i smanjivale su se paralelno sa koncentracijama u plazmi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Rastvor humanog albumina (sadrži natrijum-kaprilat i N-acetil-L-triptofan).

6.2. Inkompatibilnost

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima osim sa lekovima koji su navedeni u odeljku 6.6.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorenog leka:

3 godine.

Rok upotrebe nakon rekonstitucije:

Stabilnost rekonstituisane disperzije u bočici:

Hemijska i fizička stabilnost disperzije tokom primene dokazana je tokom 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

Stabilnost rekonstituisane disperzije u kesi za infuziju:

Hemijska i fizička stabilnost disperzije tokom primene dokazana je tokom 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, a zatim 4 sata na 25°C radi zaštite od svetlosti.

Međutim, sa mikrobiološke tačke gledišta, osim ako postupak rekonstitucije i punjenja kese za infuziju ne isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije, lek treba upotrebiti odmah nakon rekonstitucije i punjenja kese za infuziju.

Ukoliko se ne upotrebi odmah, vreme i uslovi čuvanja tokom primene su odgovornost korisnika.

Ukupno vreme kombinovanog čuvanja rekonstituisanog leka u bočici i kesi za infuziju kada je u frižideru i zaštićen od svetlosti je 24 sata. Nakon toga može se čuvati u kesi za infuziju 4 sata na temperaturi do 25°C.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Uslovi čuvanja neotvorene bočice:

Bočicu čuvati u spoljnjem pakovanju radi zaštite od svetlosti. Ni zamrzavanje, ni hlađenje ne utiču negativno na stabilnost leka. Ovaj lek ne zahteva posebne temperature uslove čuvanja.

Uslovi čuvanja rekonstituisane disperzije:

Za uslove čuvanja leka nakon rekonstitucije videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je bočica od bezbojnog stakla (staklo hidrolitičke otpornosti tip I) od 50 mL sa sivim čepom (od butil gume) zapečaćena aluminijumskom kapicom sa zaštitnim plastičnim poklopcem tamnoplave boje.

Jedna bočica sadrži 100 mg paklitaksela u obliku nanočestica vezanih za albumin.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna staklena bočica i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Priprema i mere opreza prilikom primene:

Paklitaksel je citotoksični lek koji se koristi za lečenje kancera, kao i sa drugim potencijalno toksičnim jedinjenjima, treba biti oprezan prilikom rukovanja lekom Abraxane. Preporučuje se upotreba rukavica, zaštitnih naočara i zaštitne odeće. Ako disperzija dođe u dodir sa kožom, kožu je potrebno odmah temeljno oprati vodom i sapunom. Ako disperzija dođe u dodir sa sluzokožom, potrebno je temeljno isprati vodom. Lek Abraxane treba da priprema i primenjuje samo osoblje obučeno za rukovanje citotoksičnim lekovima. Ukoliko među zdravstvenim radnicima koji su uključeni u primenu leka Abraxane ima trudnica, one ne smeju rukovati ovim lekom.

Zbog mogućnosti ekstravazacije, savetuje se da se pažljivo nadgleda mesto primene infuzije zbog moguće infiltracije tokom primene leka. Ograničavanje trajanja infuzije leka Abraxane na 30 minuta, kao što je preporučeno, smanjuje verovatnoću pojave reakcija povezanih sa infuzijom.

Rekonstitucija i primena leka:

Lek Abraxane predstavlja beli do žuti liofilizovani kolač koji se pre upotrebe rekonstituiše. Nakon rekonstitucije, 1 mL disperzije sadrži 5 mg paklitakselu u obliku nanočestica vezanih za albumin.

Bočica od 100 mg: Koristeći sterilni špric, 20 mL 0,9% rastvora za infuziju natrijum-hlorida (9 mg/mL) treba polako injicirati u bočicu sa lekom Abraxane, tokom najmanje 1 minuta.

Rastvor prilikom injiciranja u bočicu treba usmeriti na unutrašnji zid bočice. Rastvor ne treba injicirati direktno na liofilizovani kolač jer će nastati pena.

Nakon završenog injiciranja rastvora, bočica treba da odstoji najmanje 5 minuta da bi se omogućilo dovoljno natapanje liofilizovanog kolača. Potom bočicu treba nežno i polako okretati i/ili obrtati najmanje 2 minuta sve do potpune redisperzije praška. Mora se izbeći stvaranje pene. Ako se pojavi pena ili grudve, disperzija mora da odstoji najmanje 15 minuta dok se pena ne slegne.

Rekonstituisana disperzija treba da bude mlečne boje i homogena, bez vidljivih precipitata. Moguća je pojava neznatnog taloženja rekonstituisane disperzije. Ako su precipitati ili pojava taloženja vidljivi, bočicu treba ponovo nežno obrnuti kako bi se osiguralo potpuno redispergovanje pre primene.

Pregledajte disperziju u bočici na prisustvo vidljivih čestica. Rekonstituisana disperzija se ne sme primeniti ako u bočici primetite vidljive čestice.

Treba izračunati tačnu ukupnu dozu zapreminu disperzije koncentracije 5 mg/mL koju je potrebno primeniti pacijentu. Zatim tu odgovarajuću zapreminu rekonstituisanog leka Abraxane ubrizgati u praznu, sterilnu, kesu za intravensku infuziju od PVC ili drugog materijala.

Upotreba medicinskih sredstava koja sadrže silikonsko ulje kao lubrikans (tj. špricevi i kese za intravensku primenu) za rekonstituciju i primenu leka Abraxane mogu dovesti do stvaranja proteinskih vlakana. Da biste izbegli unos tih vlakana, primenjujte lek Abraxane pomoću kompleta za infuziju koji ima filter od 15 mikrometara. Upotrebom filtera od 15 mikrometara postiže se uklanjanje vlakana, a fizička ili hemijska svojstva rekonstituisanog leka nisu promenjena.

Upotreba filtera sa otvorima veličine manje od 15 mikrometara može dovesti do začepjenja filtera.

Upotreba posebnih kontejnera ili kompleta za primenu rastvora bez di(2-etilheksil)ftalata (DEHP) nije neophodna za pripremu ili primenu infuzije leka Abraxane.

Nakon primene preporučuje se ispiranje intravenske linije 9 mg/mL (0,9%) rastvorom natrijum-hlorida za injekciju, kako bi se osigurala primena kompletne doze.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

AMICUS SRB D.O.O., Milorada Jovanovića 9, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj prve dozvole: 515-01-01581-15-001

Broj obnove dozvole: 515-01-00268-21-002

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 01.06.2016.

Datum obnove dozvole: 28.12.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Decembar, 2021.