



亞伯杉注射劑

Abraxane for Injectable Suspension

衛部藥輸字 第 026484 號

限由醫師使用

版本日期 2023-04-06

警語：嗜中性白血球減少

- 基準點嗜中性白血球數量低於 $1,500 \text{ cells/mm}^3$ 的病人，不可施用ABRAXANE治療。為監測是否發生可能嚴重且導致感染的骨髓抑制（主要為嗜中性白血球減少），建議施用ABRAXANE的病人皆應經常檢測周邊血球計數【參見禁忌(4)，警語及注意事項(5.1.1)，副作用/不良反應(8.1)】。
- 註：Paclitaxel結合白蛋白之劑型，其藥物功能性質可能與溶液劑型有大幅差異。請勿交替使用不同PACLITAXEL劑型。

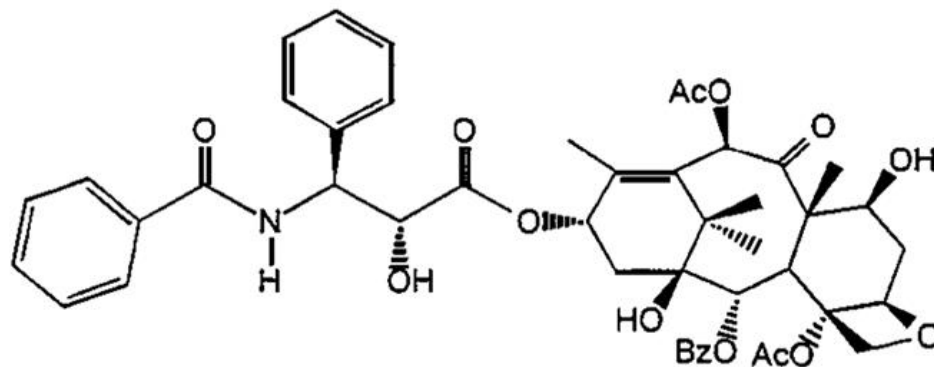
1 性狀

1.1 有效成分及含量

ABRAXANE注射劑 (paclitaxel 蛋白質結合顆粒注射用懸浮液)(白蛋白—結合) 是paclitaxel與白蛋白結合之奈米顆粒，平均顆粒大小約為130奈米。

Paclitaxel在顆粒中以非結晶、無晶型狀態存在。Paclitaxel是一種微管抑制劑。Paclitaxel化學名為5 β , 20-Epoxy-1, 2 α , 4, 7 β , 10 β , 13 α -hexahydroxytax-11-en-9-one4, 10-diacetate2-benzoate13-ester加上 (2R, 3S)-N-benzoyl-3-phenylisoserine。其實驗式為 $C_{47}H_{51}NO_{14}$ ，分子量為853.91。

Paclitaxel之結構式如下：



Paclitaxel為白色至米白色結晶粉末，具高度親脂性，不溶於水，熔點約在 216°C 至 217°C 。

1.2 賦形劑

每一單劑量小瓶含100 mg之paclitaxel (與人類白蛋白結合)，以及約900 mg之人類白蛋白〔含辛酸鈉 (sodium caprylate) 與乙醯色胺酸鈉 (sodium acetyltryptophanate)〕。配製後的懸浮液每毫升(mL)含5 mg之paclitaxel (形成白蛋白結合顆粒)。ABRAXANE不含溶劑。

1.3 劑型

注射劑。供注射用之懸浮液：單劑量小瓶中，含有配製用的白色至黃色無菌凍晶粉末，內含 100 mg paclitaxel (形成白蛋白結合顆粒)。

1.4 藥品外觀

ABRAXANE為白色至黃色、無菌、冷凍乾燥之粉末，靜脈輸注前應以20mL USP規格之0.9%氯化鈉注射液配製。

2 適應症

2.1 轉移性乳癌

ABRAXANE用於以合併化療治療轉移疾病失敗之乳癌。除非臨床上禁用，否則先前治療應包含一種anthracycline。

2.2 非小細胞肺癌

對於無法手術或放射治療的患者，ABRAXANE併用carboplatin，做為局部晚期或轉移性非小細胞肺癌之第一線治療。

2.3 胰腺癌

ABRAXANE合併gemcitabine，做為轉移性胰腺癌患者之第一線治療。

3 用法及用量

3.1 用法用量

ABRAXANE為細胞毒性藥物，應遵循適當的特殊處理方式與棄置程序¹。建議使用手套。若ABRAXANE (凍晶塊狀物或配製完成之懸浮液) 接觸到皮膚，應立即以肥皂及清水徹底清洗。局部接觸paclitaxel後，可能發生刺痛、灼熱感、發紅等反應。若ABRAXANE接觸黏膜，應以清水徹底沖洗。

由於可能發生血管滲漏，建議給藥期間密切監測輸注部位是否發生外滲情況。依使用說明，將ABRAXANE輸注時間限制在30分鐘內，可減少輸注相關反應【參見副作用/不良反應 (8.2)】。施用ABRAXANE之前，通常不需預先用藥預防過敏反應。曾對ABRAXANE有過敏反應的患者，可能需要預防性給藥。曾對ABRAXANE有重度過敏反應的病人，不應再使用此藥物【參見警語及注意事項 (5.1.5)】。

3.1.1 轉移性乳癌

對於轉移性乳癌以合併化療失敗，ABRAXANE之建議用法為每3週一次，以30分鐘靜脈注射260mg/m²。

3.1.2 非小細胞肺癌

ABRAXANE之建議劑量為每21天療程的第1、8、15天，以30分鐘靜脈輸注100 mg/m²。

Carboplatin僅在每21天療程的第1天施用ABRAXANE之後立即開始。

說明：在ABRAXANE用於非小細胞肺癌之臨床試驗中，Carboplatin之目標劑量為每次AUC = 6 mg•min/mL。(詳見12.2)

3.1.3 胰腺癌

ABRAXANE之建議劑量為每28天療程的第1、8、15天，以30-40分鐘靜脈輸注125

mg/m²。Gemcitabine之建議劑量為1000 mg/m²，在每28天療程的第1、8、15天，施用ABRAXANE之後立即開始以30-40分鐘靜脈輸注。

轉移性乳癌

ABRAXANE治療期間，若有重度嗜中性白血球減少 (嗜中性白血球 $< 500 \text{ cells/mm}^3$ 持續一週以上) 或重度感覺神經病變，後續ABRAXANE療程中，劑量應減少至 220 mg/m^2 。若有復發重度嗜中性白血球減少或重度感覺神經病變，應進一步將劑量減少至 180 mg/m^2 。若有第3級感覺神經病變，應暫停治療，直到回復至第1級或第2級，後續所有的ABRAXANE療程皆應減少劑量【參見禁忌 (4)，警語及注意事項 (5.1.1, 5.1.2)，副作用/不良反應 (8.2)】。

非小細胞肺癌

- 當絕對嗜中性白血球計數 (ANC) 至少 $1,500 \text{ cells/mm}^3$ 以上，血小板數量至少 $100,000 \text{ cells/mm}^3$ 以上，才可以於療程第1天施用ABRAXANE【參見禁忌 (4)，警語及注意事項 (5.1.1)，副作用/不良反應 (8.2)】。
- 若有重度嗜中性白血球減少或血小板減少，應暫停治療，直到療程第1天的絕對嗜中性白血球回復到至少 $1,500 \text{ cells/mm}^3$ ，血小板至少 $100,000 \text{ cells/mm}^3$ ，或是直到療程第8天或第15天絕對嗜中性白血球至少 500 cells/mm^3 ，血小板至少 $50,000 \text{ cells/mm}^3$ 。恢復給藥時，應依據表2所列，永久性減少ABRAXANE與carboplatin劑量。
- 若有第3-4級周邊神經病變，應暫停ABRAXANE。周邊神經病變改善至第1級或完全復原時，恢復ABRAXANE與carboplatin治療但劑量須減低 (見表1)【參見警語及注意事項 (5.1.2)，副作用/不良反應 (8.2)】。

表1：非小細胞肺癌因血液及神經不良反應之永久性減少劑量

| 不良反應 | 發生情形 | 每週ABRAXANE劑量 (mg/m^2) | 每3週Carboplatin劑量 (AUC $\text{mg}\cdot\text{min/mL}$) |
|--|------|----------------------------------|---|
| 嗜中性白血球減少而發燒 (ANC低於 $500/\text{mm}^3$ 且發燒 $> 38^\circ\text{C}$) 或 ANC低於 $1,500/\text{mm}^3$ 而延後下一療程超過7天 或 ANC低於 $500/\text{mm}^3$ 超過7天 | 第一次 | 75 | 4.5 |
| | 第二次 | 50 | 3 |
| | 第三次 | 停止治療 | |
| 血小板數量低於 $50,000/\text{mm}^3$ | 第一次 | 75 | 4.5 |
| | 第二次 | 停止治療 | |
| 重度感覺神經病變 – 第3、4級 | 第一次 | 75 | 4.5 |
| | 第二次 | 50 | 3 |
| | 第三次 | 停止治療 | |

胰腺癌

表2列出胰腺癌病人應如何調降劑量，表3及4為參考資料。

表2：胰腺癌病人之劑量降低建議

| 劑量級數 | ABRAXANE 劑量 (mg/m ²) | Gemcitabine 劑量 (mg/m ²) |
|-----------|----------------------------------|-------------------------------------|
| 完整劑量 | 125 | 1000 |
| 第1級劑量降低 | 100 | 800 |
| 第2級劑量降低 | 75 | 600 |
| 若需要後續劑量降低 | 停止治療 | 停止治療 |

胰腺癌病人療程開始或療程中，發生嗜中性白血球減少與血小板減少之劑量建議與調整方式，請見表3。

表3：胰腺癌病人療程開始時或療程中，發生嗜中性白血球減少及/或血小板減少之劑量建議與調整方式

| 療程天數 | ANC計數(cells /m ³) | | 血小板計數 (cells/m ³) | ABRAXANE 劑量 | Gemcitabine 劑量 |
|---------------------------|-------------------------------|---|-------------------------------|-------------|----------------|
| 第1天 | < 1,500 | 或 | < 100,000 | 延遲給藥直到恢復 | |
| 第8天 | 500至 < 1000 | 或 | 50,000至 < 75,000 | 劑量降低1級 | |
| | < 500 | 或 | < 50,000 | 暫停給藥 | |
| 第15天：若第8天劑量降低或未經調整 | | | | | |
| | 500至 < 1000 | 或 | 50,000至 < 75,000 | 將第8天劑量降低1級 | |
| | < 500 | 或 | < 50,000 | 暫停給藥 | |
| 第15天：若第8天劑量暫停 | | | | | |
| | ≥ 1000 | 或 | ≥ 75,000 | 將第1天劑量降低1級 | |
| | 500至 < 1000 | 或 | 50,000至 < 75,000 | 將第1天劑量降低2級 | |
| | < 500 | 或 | < 50,000 | 暫停給藥 | |

ANC = 絕對嗜中性白血球計數

胰腺癌病人因其他不良反應之建議劑量調整如表4所列。

表4：胰腺癌病人因其他藥物不良反應之調整劑量

| 不良反應 | ABRAXANE劑量 | Gemcitabine劑量 |
|------|------------|---------------|
|------|------------|---------------|



| | | |
|------------------------|---|--------|
| 嗜中性白血球減少伴隨發燒： 第3、4級 | 暫停給藥，直到發燒排除且ANC \geq 1,500； 恢復用藥時減至下一級較低劑量 | |
| 周邊神經病變： 第3、4級 | 暫停給藥，直到改善至 \leq 第1級； 恢復用藥時減至下一級較低劑量 | 使用相同劑量 |
| 皮膚毒性： 第2、3級 | 劑量減至下一級較低劑量； 若持續發生藥物不良反應，則停止治療 | |
| 胃腸道毒性： 第3級黏膜炎或腹瀉 | 暫停給藥，直到改善至 \leq 第1級； 恢復用藥時降至下一級較低劑量 | |

3.2 調製方式

靜脈投予的製備

ABRAXANE使用前為無菌凍晶粉末形態，使用前須先配製。為避免錯誤，配製前應詳閱完整製備說明。

1. 以無菌方式，將20 mL USP規格之0.9%氯化鈉注射液注射至小瓶內進行調配。
2. 使用無菌注射針筒，以1分鐘以上的時間緩慢注入20 mL 0.9%氯化鈉注射液，讓溶液沿著小瓶內壁流進去。
3. 請勿將0.9%氯化鈉注射液直接注入到凍晶塊狀物上，以免產生泡沫。
4. 注入完成後，靜置小瓶至少5分鐘，確使凍晶塊狀物/粉末充分溼潤。
5. 輕輕旋轉及/或緩慢上下倒轉小瓶至少2分鐘，直到凍晶塊狀物/粉末完全溶解。避免產生泡沫。
6. 若出現泡沫或結塊，靜置溶液至少15分鐘，直到泡沫消失。



每毫升配製後的溶液應含5 mg/mL paclitaxel。

配製完成的懸浮液應呈均勻乳白色，無可見顆粒。若可看到顆粒或沉澱物，應再度輕輕地上下倒轉藥瓶，確定使用前完全恢復懸浮狀態。配製後的懸浮液若可看到沉澱物，即應棄置不用。注射小瓶內未使用部分請棄置。

計算病人所需的5 mg/mL懸浮液的確切總劑量容量，並將配製完成的懸浮液緩緩由小瓶中抽取所需的藥量至注射針筒內：



$$\text{給藥容量 (mL)} = \frac{\text{總劑量 (mg)}}{5\text{mg/mL}}$$

將適量配製完成的ABRAXANE注入至空的無菌靜脈注射袋【聚氯乙烯 (PVC) 塑膠容器，PVC或非PVC類型靜脈注射袋】。ABRAXANE製備或輸注時，不需使用特殊的無DEHP溶液容器或套件。使用含有silicone oil作為潤滑劑的醫療器材 (如注射針筒和注射袋) 配製和給予ABRAXANE可能會導致蛋白質絲的形成。

注射藥使用前，應以肉眼檢視注射袋中配製後的ABRAXANE懸浮液。若發現配製後的懸浮液中含蛋白質絲、顆粒物質或變色，請棄置。

安定性

未拆封的ABRAXANE藥瓶，以原始包裝存放在30°C以下，在包裝標示日期之前應可維持安定。冷凍或冷藏不會對產品安定性產生不良影響。

藥瓶中已配製懸浮液之安定性

藥瓶中已配製之ABRAXANE應立即使用，必要時可在2°C至8°C (36°F至46°F) 冷藏最多24小時。若未立即使用，配製完成之懸浮液藥瓶應放回原紙盒中，避免光線照射。未使用部分請棄置。

靜脈輸注袋中，已配製懸浮液之安定性

靜脈輸注袋中已製備之輸注懸浮液應立即使用，在避光環境下可於2°C至8°C (36°F至46°F) 最多貯存24小時。

小瓶中與靜脈注射袋中配製後的ABRAXANE在冷藏儲存時間總和為24小時。後續靜脈輸注袋於室溫 (大約25°C) 和光照環境最多貯存4小時。

未使用部分請棄置。

3.3 特殊族群用法用量

肝功能不全病人之劑量調整

中度或重度肝功能不全之病人，應參考表5調降ABRAXANE的起始劑量。

表5：中度及重度肝功能不全病人之起始劑量建議

| | AST濃度 | | 膽紅素濃度 | ABRAXANE劑量 ^a | | |
|----|------------|---|------------------|------------------------------------|-----------------------------------|------------------|
| | | | | 轉移性乳癌 | 非小細胞肺癌 ^c | 胰腺癌 ^c |
| 中度 | < 10 x ULN | 且 | > 1.5至 ≤ 3 x ULN | 200 mg/m ² _b | 80 mg/m ² _b | 不建議 |
| 重度 | < 10 x ULN | 且 | > 3至 ≤ 5 x ULN | 200 mg/m ² _b | 80 mg/m ² _b | 不建議 |
| | > 10 x ULN | 或 | > 5 x ULN | 不建議 | 不建議 | 不建議 |

AST=Aspartate Aminotransferase; ULN=正常值上限

^a 劑量建議適用於第一個療程。後續療程是否進一步調整劑量，應視個別病人的耐受性而定。

^b 若病人經歷兩個降低劑量的療程後仍具有耐受性，應考慮在後續療程中將轉移性乳癌病人的

劑量增加至260 mg/m²，非小細胞肺癌病人的劑量增加至100 mg/m²。

c 胰腺癌與肺癌臨床試驗排除膽紅素濃度超出正常值上限之病人。

4 禁忌

- ABRAXANE不可用於基線嗜中性白血球計數 < 1,500 cells/mm³的病人。
- 曾對ABRAXANE有重度過敏反應的病人，不應再使用此藥物。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

5.1.1 血液學作用

骨髓抑制 (主要為嗜中性白血球減少) 為ABRAXANE之劑量相關及劑量限制 (dose-limiting) 的毒性。臨床試驗中，34%轉移性乳癌 (MBC) 病人、47%非小細胞肺癌 (NSCLC) 病人及38%胰臟癌病人發生第3-4級嗜中性白血球減少。

應頻繁監測全血球計數，以瞭解骨髓毒性，包括第1天給藥前 (轉移性乳癌)，及第1、8、15天給藥前 (非小細胞肺癌及胰臟癌)。基線絕對嗜中性白血球計數 (ANC) 低於1,500 cells/mm³的病人，不應施用ABRAXANE。轉移性乳癌或非小細胞肺癌病人，若ABRAXANE療程中發生嚴重嗜中性白血球減少 (絕對嗜中性白血球計數連續七天以上低於500 cells/mm³)，應減少後續療程之ABRAXANE劑量。

對於轉移性乳癌病人，當絕對嗜中性白血球計數 (ANC) 回復至 > 1,500 cells/mm³，血小板回復至 > 100,000 cells/mm³之後，可恢復ABRAXANE每三週一次之療程。

對於非小細胞肺癌病人，若依建議的永久性減少劑量 (參見用法及用量，表1)，當療程第1天時絕對嗜中性白血球計數 (ANC) 回復達1,500 cells/mm³以上且血小板回復達100,000 cells/mm³以上，或療程第8或第15天絕對嗜中性白血球計數 (ANC) 回復達500 cells/mm³以上且血小板回復達50,000 cells/mm³以上之後，可恢復ABRAXANE每週一次，carboplatin每3週一次之療程【參見用法及用量 (3.1.2)】。

對於胰臟癌病人，若療程第1天時絕對嗜中性白血球計數 (ANC) 低於500 cells/mm³或血小板數低於50,000 cells/mm³，則應暫停Abraxane與gemcitabine；若療程第1天時絕對嗜中性白血球計數 (ANC) 低於1,500 cells/mm³或血小板數低於100,000 cells/mm³，則延遲下個週期的給藥。依建議適當調降劑量來恢復治療【參見用法及用量 (3.1.3)】。

5.1.2 神經系統

感覺神經病變與劑量及治療時程相關【參見副作用/不良反應(8.2)】。發生第1或2級感覺神經病變，通常不需調整劑量。若有第3級以上感覺神經病變，應暫停ABRAXANE治療，直到轉移性乳癌病人改善感覺神經病變至第1或2級，或非小細胞肺癌及胰臟癌病人改善感覺神經病變至第1級以下，且後續所有療程應減少ABRAXANE劑量【參見用法及用量(3.1.4)】。

5.1.3 敗血症

ABRAXANE併用gemcitabine治療的病人，不論有無嗜中性白血球減少症，敗血症之發生率為5%。膽管阻塞或有膽道支架為嚴重或致死性敗血症的危險因子。若病人伴隨發燒 (不論絕對嗜中性白血球計數高低)，應使用廣效抗生素治療。若有嗜中性白血球減少伴隨發燒，應暫停ABRAXANE與gemcitabine，直到退燒且絕對嗜中性白血球計數 (ANC) ≥ 1,500，之後恢復治療改用調降的劑量【參見用法及用量 (3.1.4)】。

5.1.4 肺炎(Pneumonitis)

ABRAXANE併用gemcitabine治療的病人，肺炎發生率為4%，包括一些致死案例。應密切監測病人是否出現肺炎病徵及症狀，當評估病人的疑似肺炎時，應先中斷使用ABRAXANE和gemcitabine。若排除感染病因，且診斷為肺炎時，應永久停止ABRAXANE與gemcitabine治療。

5.1.5 過敏

曾發生嚴重和一些致死的過敏反應，包括過敏性(anaphylactic)反應。曾對ABRAXANE有嚴重的過敏反應的病人，不應再使用此藥物。ABRAXANE和其他紫杉烷(taxane)類藥品之間曾發生交叉過敏，並可能包含嚴重的反應，如過敏性反應(anaphylaxis)。曾對其他紫杉烷類過敏的病人，剛開始使用ABRAXANE治療時，應密切監測是否出現過敏反應。

5.1.6 肝功能不全

Paclitaxel的暴露量及毒性，隨肝功能不全程度而增加，因此ABRAXANE用於肝功能不全病人應審慎。肝功能不全病人可能有增加毒性的風險，特別是骨髓抑制；應密切監測這類病人是否產生或加重骨髓抑制。總膽紅素 > 5倍ULN或AST > 10倍ULN的病人，不建議使用ABRAXANE。此外，轉移性胰腺癌且為中度或重度肝功能不全(總膽紅素 > 1.5倍ULN且AST≤10倍ULN)的病人，不建議使用ABRAXANE。中度或重度肝功能不全病人，起始劑量應減少【參見用法及用量(3.3)，特殊族群注意事項(6)，藥物動力學特性(11)】。

5.1.7 白蛋白(人類)

ABRAXANE含有白蛋白(人類)，一種人類血液衍生產品。依據有效捐贈者篩檢及產品生產程序，其傳染病毒疾病之風險極低。傳染庫賈氏症(CJD)之理論風險同樣極低。未曾發生白蛋白傳染病毒疾病或CJD之個案。

5.1.8 胚胎-胎兒毒性

根據其作用機轉與動物試驗結果，ABRAXANE用於懷孕女性可能對胎兒造成傷害。在動物生殖研究中，大鼠懷孕期間施用paclitaxel蛋白質結合顆粒(劑量依體表面積計算低於人類最大建議劑量)，會造成胚胎毒性，包括子宮內死亡、胚胎再吸收率增加、活胚胎數量減少、畸形。

應告知具生育能力女性此藥物對於胎兒之可能風險。建議具生育能力女性使用有效的避孕方式，避免在接受ABRAXANE治療期間，和使用最後一劑ABRAXANE後的至少6個月內懷孕【參見特殊族群注意事項(6.1, 6.3)，藥理特性(10.1)】。

根據基因毒性與動物生殖研究結果，建議有具生育能力女性伴侶的男性病人使用有效的避孕方式，避免在接受ABRAXANE治療期間，和使用最後一劑ABRAXANE後的至少3個月內生育【參見特殊族群注意事項(6)，臨床前安全性資料(10.3)】。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

風險摘要

根據其作用機轉與動物試驗結果，ABRAXANE用於懷孕女性可能對胎兒造成傷害【參見藥理特性(10.1)】。尚未有藥物相關風險的人類數據。

在動物生殖研究中，懷孕大鼠在胎兒器官形成期間，施用paclitaxel白蛋白結合顆粒會導致胚胎-胎兒毒性，其所給予的劑量約為人類每日最大建議劑量之2% (依照mg/m²)【參見試驗資料】。

應告知具生育能力女性此藥物對於胎兒之潛在風險。

針對指定人口的重大出生缺陷或流產的背景發生率仍未知。在美國一般人口，臨床認可的懷孕中，重大出生缺陷和流產的估計背景風險分別為2%至4%和15%至20%。

試驗資料

動物試驗資料

在胚胎 - 胎兒發育研究中，對懷孕天數7至17日的大鼠，靜脈注射paclitaxel白蛋白結合顆粒，在劑量6 mg/m²下(約為依照mg/m²換算之人類每日最大建議劑量的2%)，會導致胚胎-胎兒毒性，包括子宮內死亡、胚胎再吸收增加(多至5倍)、幼鼠及活胎數目減少、胎兒體重減輕、胎兒異常增加。胎兒異常包括軟組織及骨骼畸形，例如眼睛突出、視網膜折疊、小眼、腦室擴大。

6.2 哺乳

風險摘要

針對paclitaxel是否會出現於人類乳汁、對哺乳嬰兒或乳汁生產的影響，目前並無資料。動物試驗中，paclitaxel和/或其代謝物會分泌至哺乳大鼠的乳汁【參見試驗資料】。由於ABRAXANE潛在可能導致哺乳嬰兒的嚴重不良反應，建議哺乳婦女在接受ABRAXANE治療期間，和使用最後一劑ABRAXANE後2週內，不要哺餵母乳。

試驗資料

動物試驗資料

在大鼠產後第9至10天，靜脈注射以放射性同位素標記之paclitaxel後，乳汁中之放射性濃度高於血漿中，並與血漿中之濃度平行下降。

6.3 有生育能力的女性與男性

驗孕

根據動物試驗結果，ABRAXANE用於懷孕女性可能對胎兒造成傷害【參見特殊族群注意事項(6.1)】。具生育能力的女性，在開始使用ABRAXANE治療前應先查驗其懷孕狀態。

避孕

女性

ABRAXANE用於懷孕女性可能對胎兒造成傷害【參見特殊族群注意事項(6.1)】。建議具生育能力女性使用有效的避孕方式，避免在接受ABRAXANE治療期間，和使用最後一劑ABRAXANE後的6個月內懷孕。

男性

根據基因毒性與動物生殖研究，建議男性有具生育能力之女性伴侶者，使用有效的避孕方式，避免在接受ABRAXANE治療期間，和使用最後一劑ABRAXANE後的3個月內讓伴侶受孕【參見特殊族群注意事項(6.1)，臨床前安全性資料(10.3)】。

不孕

女性與男性

根據動物試驗的發現，ABRAXANE有可能損害女性與男性的生育力【參見臨床前安全性資料(10.3)】。

6.4 小兒

尚未確立用於兒童病人的安全性及有效性。ABRAXANE的藥物動力學、安全性與抗腫瘤活性曾於一項開放標記、劑量遞增、劑量擴增的試驗(NCT01962103)中評估，針對96位1.4歲到17歲以下、有復發性或難治性小兒固態腫瘤的病人。小兒病人的最大耐受劑量(MTD)(依照體表面積標準化)比成人較低。在這些試驗中並未觀察到新的安全性訊息。在paclitaxel蛋白質結合物的暴露(依劑量標準化)，96位小兒病人(年齡1.4歲到17歲以下)比成人較高。

6.5 老年人

在隨機分配研究中，接受ABRAXANE治療轉移性乳癌的229名病人中，13%為65歲以上，<2%為75歲以上，在接受ABRAXANE治療的病人中，毒性發生頻率並未顯著較高。

後續針對981位接受ABRAXANE單獨治療之轉移性乳癌病人所做的合併分析，其中15%病人為65歲以上，≤2%病人為75歲以上。結果顯示在65歲以上的病人，流鼻血、腹瀉、脫水、虛弱和周邊水腫的發生率較高。

在隨機分配研究中，接受ABRAXANE與carboplatin，做為非小細胞肺癌第一線治療的514名病人中，31%為65歲以上，3.5%為75歲以上。65歲以上之病人，相較於65歲以下之病人，其骨髓抑制、周邊神經病變、關節痛的發生率較高。65歲以上之病人，相較於65歲以下之病人，依治療反應率量測之有效性並無整體差異。

在隨機分配研究中，接受ABRAXANE與gemcitabine，做為胰腺癌第一線治療的431名病人中，41%為65歲以上，10%為75歲以上。治療效果方面，65歲以上之病人與65歲以下之病人並無整體差異。65歲以上之病人相較於65歲以下之病人，其腹瀉、食慾減退、脫水、流鼻血的發生頻率較高。ABRAXANE的臨床試驗中，未包含足夠的75歲以上病人數，因此無法判斷其對藥物的反應是否不同於較年輕的病人。

6.6 肝功能不全

輕度肝功能不全病人(總膽紅素>ULN至≤1.5×ULN且AST≤10×ULN)不需調整ABRAXANE起始劑量。中度至嚴重肝功能不全病人應調降ABRAXANE起始劑量【參見用法及用量(3)，藥物動力學特性(11)】。不可將ABRAXANE給予總膽紅素大於5倍ULN或AST大於10倍ULN的病人【參見用法及用量(3)，警語及注意事項(5.1)，藥物動力學特性(11)】。不可將ABRAXANE給予中度至嚴重肝功能不全之轉移性胰腺癌病人【參見用法及用量(3)】。

6.7 腎功能不全

輕至中度腎功能不全病人(估計CCr為30至90 mL/min)，不需要調整ABRAXANE起始劑量【參見藥物動力學特性(11)】。尚無足夠資料可建立對重度腎功能不全或末期腎臟疾病(估計CCr≤30 mL/min)病人之劑量調整建議。

7 交互作用

Paclitaxel之代謝由CYP2C8及CYP3A4催化。因此ABRAXANE併用已知會抑制或誘導CYP2C8或CYP3A4的藥物時應特別審慎。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

由於各項臨床試驗的條件差異很大，一種藥物在臨床研究中的不良反應發生率，並不能與另一種藥物在臨床研究中的不良反應發生率直接比較，也未必反映實際使用上的不良反應發生率。

單獨使用ABRAXANE治療轉移性乳癌，最常見的不良反應(≥20%)為禿髮、嗜中性白血球減少、感覺神經病變、ECG異常、疲倦/無力、肌痛/關節痛、天門冬胺酸轉胺酶升高、鹼性磷酸酶升高、

貧血、噁心、感染、腹瀉【參見不良反應(8.2)】。

ABRAXANE合併carboplatin治療非小細胞肺癌，最常見的不良反應($\geq 20\%$)為貧血、嗜中性白血球減少、血小板減少、禿髮、周邊神經病變、噁心、疲倦【參見不良反應(8.2)】。ABRAXANE合併carboplatin治療非小細胞肺癌，最常見的嚴重不良反應為貧血(4%)及肺炎(3%)。導致永久停用ABRAXANE的最常見不良反應，包括嗜中性白血球減少(3%)、血小板減少(3%)、周邊神經病變(1%)。導致減少ABRAXANE劑量的最常見不良反應，包括嗜中性白血球減少(24%)、血小板減少(13%)、貧血(6%)。導致暫停或延後ABRAXANE治療的最常見不良反應，包括嗜中性白血球減少(41%)、血小板減少(30%)、貧血(16%)。

在一個以ABRAXANE併用gemcitabine治療胰腺癌之隨機分配、開放標記臨床研究【參見臨床研究(12)】，最常見($\geq 20\%$)部分($\geq 5\%$ 之發生率)的不良反應為嗜中性白血球減少、疲倦、周邊神經病變、噁心、禿髮、周邊水腫、腹瀉、發熱、食慾減退、嘔吐、出疹、脫水【參見不良反應(8.2)】。ABRAXANE最常見的嚴重不良反應(發生率 $\geq 1\%$)為發熱(6%)、脫水(5%)、肺炎(4%)、嘔吐(4%)。導致永久停用ABRAXANE的最常見不良反應，包括周邊神經病變(8%)、疲倦(4%)及血小板減少(2%)。導致調降ABRAXANE劑量的最常見不良反應，包括嗜中性白血球減少(10%)及周邊神經病變(6%)。導致暫停或延後ABRAXANE治療的最常見不良反應，包括嗜中性白血球減少(16%)、血小板減少(12%)、疲倦(8%)、周邊神經病變(15%)、貧血(5%)及腹瀉(5%)。

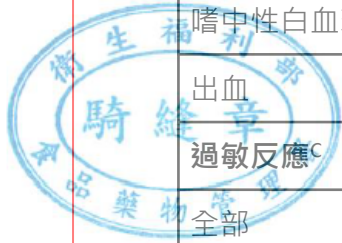
8.2 臨床試驗經驗

轉移性乳癌

表6說明病人在隨機分配對照研究中，接受單一ABRAXANE或paclitaxel注射，治療轉移性乳癌之重要不良事件發生率。

表6：每3週療程之隨機分配轉移性乳癌試驗的重要不良反應發生頻率^a

| | 病人百分比 | |
|--------------------------|---|---|
| | ABRAXANE 260 mg/m ² 注射30分鐘 (n=229) | Paclitaxel Injection 175 mg/m ² 注射3小時 ^b (n=225) |
| 骨髓 | | |
| 嗜中性白血球減少 | | |
| < 2.0x10 ⁹ /L | 80 | 82 |
| < 0.5x10 ⁹ /L | 9 | 22 |
| 血小板減少 | | |
| < 100x10 ⁹ /L | 2 | 3 |
| < 50x10 ⁹ /L | <1 | <1 |
| 貧血 | | |
| < 11 g/dL | 33 | 25 |
| < 8 g/dL | 1 | <1 |
| 感染 | 24 | 20 |
| 嗜中性白血球減少伴隨發燒 | 2 | 1 |



| | | |
|----------------------|----|----|
| 嗜中性白血球減少伴隨敗血症 | <1 | <1 |
| 出血 | 2 | 2 |
| 過敏反應 ^c | | |
| 全部 | 4 | 12 |
| 重度 ^d | 0 | 2 |
| 心血管 | | |
| 用藥期間生命徵象改變 | | |
| 心搏過緩 | <1 | <1 |
| 低血壓 | 5 | 5 |
| 嚴重心血管事件 ^d | 3 | 4 |
| 心電圖異常 | | |
| 所有病人 | 60 | 52 |
| 基線正常病人 | 35 | 30 |
| 呼吸道 | | |
| 咳嗽 | 7 | 6 |
| 呼吸困難 | 12 | 9 |
| 感覺神經異常 | | |
| 任何症狀 | 71 | 56 |
| 重度症狀 ^d | 10 | 2 |
| 肌痛/關節痛 | | |
| 任何症狀 | 44 | 49 |
| 重度症狀 ^d | 8 | 4 |
| 無力 | | |
| 任何症狀 | 47 | 39 |
| 重度症狀 ^d | 8 | 3 |
| 體液滯留/水腫 | | |
| 任何症狀 | 10 | 8 |
| 重度症狀 ^d | 0 | <1 |
| 胃腸道 | | |



| | | |
|-------------------|----|----|
| 噁心 | | |
| 任何症狀 | 30 | 22 |
| 重度症狀 ^d | 3 | <1 |
| 嘔吐 | | |
| 任何症狀 | 18 | 10 |
| 重度症狀 ^d | 4 | 1 |
| 腹瀉 | | |
| 任何症狀 | 27 | 15 |
| 重度症狀 ^d | <1 | 1 |
| 黏膜炎 | | |
| 任何症狀 | 7 | 6 |
| 重度症狀 ^d | <1 | 0 |
| 禿頭 | 90 | 94 |
| 肝臟 (基線正常病人) | | |
| 膽紅素升高 | 7 | 7 |
| 鹼性磷酸酶升高 | 36 | 31 |
| AST (SGOT)升高 | 39 | 32 |
| 注射部位反應 | <1 | 1 |

- a. 依據NCI不良事件常用術語標準 (CTCAE) 第2版最嚴重級別。
- b. Paclitaxel Injection組病人有接受化療前預防性用藥。
- c. 包括給藥當天開始出現之治療相關過敏類事件 (如發紅、呼吸困難、胸痛、低血壓)。
- d. 重度事件定義為第3級以上之毒性。

依身體系統區分之不良反應

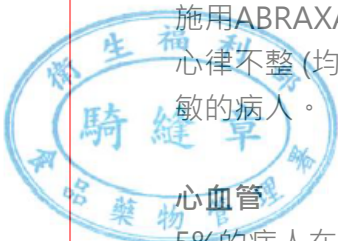
血液學異常

嗜中性白血球減少與劑量相關且可復原。在隨機分配試驗的轉移性乳癌病人中，260 mg/m²劑量治療組有9%的病人嗜中性白血球數量降至500 cells/mm³ (第4級) 以下，而paclitaxel Injection 175 mg/m²劑量則有22%的病人發生此不良反應。臨床試驗中曾發生全血球減少症。

感染

接受ABRAXANE治療的病人，有24%發生感染事件。口腔念珠菌感染、呼吸道感染及肺炎為最常見的感染併發症。

過敏反應 (HSRs)



施用ABRAXANE當日曾發生第1或2級過敏反應，包括呼吸困難 (1%) 以及發紅、低血壓、胸痛、心律不整 (均 < 1%)。臨床研究未曾探討ABRAXANE用於已知對paclitaxel注射劑或人類白蛋白過敏的病人。

心血管

5%的病人在30分鐘輸注期間發生低血壓。 < 1% 的病人在30分鐘輸注期間發生心搏過緩。這些生命徵兆改變多數未導致任何症狀，也無需特定治療或停止治療。

約3%的病人出現可能與ABRAXANE單獨使用相關之嚴重心血管事件。這些事件包括心臟局部缺血/梗塞、胸痛、心跳驟停、心室上心搏過速、水腫、血栓、肺栓塞、肺血栓、高血壓。曾發生腦血管事件 (中風) 及暫時性腦缺血。

許多病人之基線心電圖 (ECG) 異常。研究期間之ECG異常通常無症狀，未導致劑量限制，也無需介入治療。60%的病人出現ECG異常。參與試驗前ECG正常的病人中，35%在研究期間出現心電圖異常。最常見的ECG變化包括非特定再極化異常、竇性心搏過緩、竇性心搏過速。

呼吸

接受ABRAXANE治療後，曾有呼吸困難 (12%)、咳嗽 (7%)、氣胸 (<1%)的通報。

神經

感覺神經病變之頻率及嚴重程度，隨累積劑量而增加。感覺神經病變導致229名病人中有7名 (3%)停用ABRAXANE。接受ABRAXANE治療的病人中，24人 (10%)發生第3級周邊神經病變；其中14人經過22天後 (中位數)確認改善；10人在ABRAXANE劑量減少後恢復治療，2人因周邊神經病變而停藥。未明顯改善的10名病人中，4人因周邊神經病變而退出研究。

尚未有發生第4級感覺神經病變的報告。對照試驗的兩個組別中，僅各自發生一例運動神經病變 (第2級)。

視力病變

接受ABRAXANE治療的所有病人中 (N=366)，13%發生眼部/視力異常，1%為嚴重異常。嚴重個案 (角膜炎及視力模糊) 發生於用藥超過建議劑量 (300或375 mg/m²) 的病人。這些影響通常是可復原的。

關節痛/肌痛

症狀通常為暫時性，在施用ABRAXANE後兩三天發生，並在幾天內解除。

肝臟

隨機研究中，ABRAXANE治療組有14%發生第3或4級GGT升高，paclitaxel注射治療組為10%。

腎臟

整體有11%的病人發生肌酸酐升高，1%為重度。腎臟毒性未導致停藥、劑量減少或延後給藥。

其他臨床事件

曾發生指甲變化 (指甲床有色素沉澱或變色)。10%的病人出現水腫，但無嚴重水腫。也曾發生脫水及發熱。

非小細胞肺癌

一項多中心、隨機分配、開放標記試驗，針對局部晚期 (第IIIB期) 或轉移 (第IV期) 非小細胞肺癌 (NSCLC) 接受第一線全身性治療，評估514名病人接受ABRAXANE/carboplatin治療，及524名病人接受paclitaxel injection/carboplatin治療之不良反應。ABRAXANE在每21天療程的第1、8、15天，以100 mg/m²的劑量，靜脈輸注30分鐘。Paclitaxel injection則是在預防性用藥後，以200 mg/m²的劑量，靜脈輸注3小時。兩組均在每21天療程的第1天，完成ABRAXANE或paclitaxel輸注後，以靜脈注射施打carboplatin，劑量為AUC = 6 mg•min/mL。

兩組的paclitaxel劑量及施用時程差異，導致無法直接比較劑量及施用時程之不良反應相關性。可評估不良反應的病人中，年齡中位數為60歲，75%為男性，81%為白人，49%患有腺癌，43%患有鱗狀細胞肺癌，76%為ECOG PS1。兩個治療組的病人，均接受中位數為6個療程的治療。

ABRAXANE併用carboplatin治療組，以及paclitaxel injection併用carboplatin治療組，下列常見 (≥10%) 不良反應的發生率類似：禿髮56%、噁心27%、疲倦25%、食慾減退17%、無力16%、便秘16%、腹瀉15%、嘔吐12%、呼吸困難12%、出疹10% (此為ABRAXANE加上carboplatin治療組之發生率資料)。

表7說明ABRAXANE併用carboplatin，相較於paclitaxel injection併用carboplatin之治療組間實驗室檢驗異常的頻率及嚴重程度，所有級別 (1-4) 毒性發生率相差≥5%，或第3-4級毒性發生率相差≥2%。

表7：治療組間之部分血液實驗室檢驗異常，所有級別 (1-4) 毒性發生率相差 ≥ 5% 或第3-4級相差 ≥ 2% 的發生頻率及嚴重程度

| | ABRAXANE (100 mg/m ² 每週一次) 併用carboplatin | | Paclitaxel injection (200 mg/m ² 每三週一次) 併用carboplatin | |
|-------------------------|---|-----------|--|-----------|
| | 第1-4級 (%) | 第3-4級 (%) | 第1-4級 (%) | 第3-4級 (%) |
| 貧血 ^{1,2} | 98 | 28 | 91 | 7 |
| 嗜中性白血球減少 ^{1,3} | 85 | 47 | 83 | 58 |
| 血小板減少 ^{1,3} | 68 | 18 | 55 | 9 |

¹ ABRAXANE/carboplatin治療組有508名病人接受評估

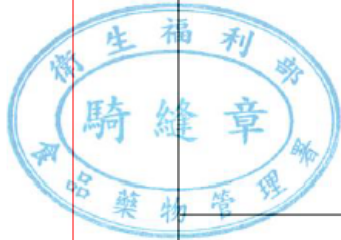
² Paclitaxel injection/carboplatin治療組有514名病人接受評估

³ Paclitaxel injection/carboplatin治療組有513名病人接受評估

表8說明ABRAXANE併用carboplatin治療組514人，相較於paxlitaxel injection併用carboplatin組524人，所有級別 (1-4) 相差 ≥ 5%，或第3-4級相差 ≥ 2%之不良反應發生頻率及嚴重程度。

表8：治療組之間，所有級別毒性相差 ≥ 5%，或第3-4級毒性相差 ≥ 2%之部分不良反應

| 系統器官分類 | MedDRA詞典12.1版 | ABRAXANE (100mg/m ² 每週一次) + carboplatin | Paclitaxel injection (200 mg/m ² 每三週一次) |
|--------|---------------|--|--|
| | | | |



| | 常用術語 | (N=514) | | + carboplatin (N=524) | |
|--------------|---------------------|-------------|-------------|-----------------------|-------------|
| | | 第1-4級毒性 (%) | 第3-4級毒性 (%) | 第1-4級毒性 (%) | 第3-4級毒性 (%) |
| 神經系統疾病 | 周邊神經病變 ^a | 48 | 3 | 64 | 12 |
| 全身性疾病及注射部位症狀 | 周邊水腫 | 10 | 0 | 4 | <1 |
| 呼吸道、胸腔及縱膈疾病 | 流鼻血 | 7 | 0 | 2 | 0 |
| 肌肉骨骼及結締組織疾病 | 關節痛 | 13 | <1 | 25 | 2 |
| | 肌痛 | 10 | <1 | 19 | 2 |

^a 周邊神經病變採用MedDRA詞典第14.0版SMQ神經病變 (大範圍)之定義。

ABRAXANE併用carboplatin治療組中，514名病人中有17名 (3%) 發生第3級周邊神經病變，沒有病人發生第4級周邊神經病變。17名病人中有10名 (59%) 在中斷或停用ABRAXANE後，第3級神經病變改善至第1級或解除。

胰腺癌

一項多國多中心、隨機分配、對照、開放標記試驗，評估421名病人以ABRAXANE併用gemcitabine，相對於402名病人以gemcitabine單獨治療，做為轉移性胰腺癌第一線全身性治療之不良反應。ABRAXANE/gemcitabine組的治療期間中位數為3.9個月，而gemcitabine組的治療期間中位數為2.8個月。接受治療的群體中，ABRAXANE/gemcitabine組的gemcitabine相對劑量強度中位數為75%，gemcitabine組則為85%。ABRAXANE的相對劑量強度中位數為81%。表9說明實驗室血液檢驗異常之頻率及嚴重程度，ABRAXANE/gemcitabine組在所有級別1-4 (≥5%)或第3-4級 (≥2%) 毒性皆具有較高的發生率。

表9：ABRAXANE/Gemcitabine組中，具較高發生率(第1-4級≥5%或第3-4級事件≥2%)之部分血液檢驗異常

| | ABRAXANE (125 mg/m ²)/ Gemcitabine ^d | | Gemcitabine | |
|-------------------------|---|-----------|-------------|-----------|
| | 第1-4級 (%) | 第3-4級 (%) | 第1-4級 (%) | 第3-4級 (%) |
| 嗜中性白血球減少 ^{a,b} | 73 | 38 | 58 | 27 |
| 血小板減少 ^{b,c} | 74 | 13 | 70 | 9 |

^a ABRAXANE/gemcitabine治療組有405名病人接受評估

^b Gemcitabine治療組有388名病人接受評估

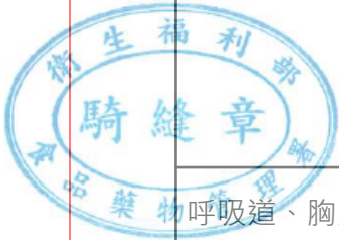
^c ABRAXANE/gemcitabine治療組有404名病人接受評估

^d ABRAXANE/gemcitabine治療組有26%病人接受嗜中性白血球生長因子

表10說明ABRAXANE併用gemcitabine組相較於gemcitabine組，不良反應發生頻率及嚴重程度，所有級別相差 $\geq 5\%$ ，或第3級及第3級以上相差 $\geq 2\%$ 。

表10：ABRAXANE/Gemcitabine組中，具較高發生率(所有毒性級別相差 $\geq 5\%$ ，或毒性第3級及第3級以上相差 $\geq 2\%$)之部分不良反應

| 系統器官分類 | 不良反應 | ABRAXANE (125 mg/m ²) 及gemcitabine (N=421) | | Gemcitabine (N=402) | |
|--------------|---------------------|--|----------|---------------------|---------|
| | | 所有級別 | 第3級或以上 | 所有級別 | 第3級或以上 |
| 全身性疾病及注射部位症狀 | 疲倦 | 248 (59%) | 77 (18%) | 183 (46%) | 37 (9%) |
| | 周邊水腫 | 194 (46%) | 13 (3%) | 122 (30%) | 12 (3%) |
| | 發熱 | 171 (41%) | 12 (3%) | 114 (28%) | 4 (1%) |
| | 無力 | 79 (19%) | 29 (7%) | 54 (13%) | 17 (4%) |
| | 黏膜炎 | 42 (10%) | 6 (1%) | 16 (4%) | 1 (<1%) |
| 胃腸道疾病 | 噁心 | 228 (54%) | 27 (6%) | 192 (48%) | 14 (3%) |
| | 腹瀉 | 184 (44%) | 26 (6%) | 95 (24%) | 6 (1%) |
| | 嘔吐 | 151 (36%) | 25 (6%) | 113 (28%) | 15 (4%) |
| 皮膚與皮下組織疾病 | 禿頭 | 212 (50%) | 6 (1%) | 21 (5%) | 0 |
| | 皮疹 | 128 (30%) | 8 (2%) | 45 (11%) | 2 (<1%) |
| 神經系統疾病 | 周邊神經病變 ^a | 227 (54%) | 70 (17%) | 51 (13%) | 3 (1%) |
| | 味覺改變 | 68 (16%) | 0 | 33 (8%) | 0 |
| | 頭痛 | 60 (14%) | 1 (<1%) | 38 (9%) | 1 (<1%) |
| 代謝及營養障礙 | 食慾減退 | 152 (36%) | 23 (5%) | 104 (26%) | 8 (2%) |



| | | | | | |
|-------------|--------------------|----------|---------|----------|---------|
| | 脫水 | 87 (21%) | 31 (7%) | 45 (11%) | 10 (2%) |
| | 低血鉀 | 52 (12%) | 18 (4%) | 28 (7%) | 6 (1%) |
| 呼吸道、胸腔及縱膈疾病 | 咳嗽 | 72 (17%) | 0 | 30 (7%) | 0 |
| | 流鼻血 | 64 (15%) | 1 (<1%) | 14 (3%) | 1 (<1%) |
| 感染及寄生蟲感染 | 泌尿道感染 ^b | 47 (11%) | 10 (2%) | 20 (5%) | 1 (<1%) |
| 肌肉骨骼及結締組織疾病 | 四肢疼痛 | 48 (11%) | 3 (1%) | 24 (6%) | 3 (1%) |
| | 關節痛 | 47 (11%) | 3 (1%) | 13 (3%) | 1 (<1%) |
| | 肌痛 | 44 (10%) | 4 (1%) | 15 (4%) | 0 |
| 精神疾病 | 憂鬱 | 51 (12%) | 1 (<1%) | 24 (6%) | 0 |

a 周邊神經病變採用MedDRA詞典第15.0版標準MedDRA查詢 (SMQ) (大範圍)之定義。

b 泌尿道感染包含泌尿道感染、膀胱炎、尿路敗血症、細菌性泌尿道感染及腸球菌 (enterococcal) 泌尿道感染等術語。

接受ABRAXANE/gemcitabine治療的胰腺癌病人，曾通報之發生率<10%的其他臨床相關不良反應，包括：

感染及寄生蟲感染：口腔念珠菌感染、肺炎

血管疾病：高血壓

心臟疾病：心搏過速、鬱血性心臟衰竭

眼疾：囊狀黃斑部水腫

周邊神經病變

接受ABRAXANE/gemcitabine治療之病人中，17%發生第3級周邊神經病變，相較於僅接受gemcitabine治療者為1%；未有病人出現第4級周邊神經病變。ABRAXANE組首次發生第3級周邊神經病變的時間中位數為140天。暫停給予ABRAXANE後，從第3級周邊神經病變改善至≤第1級的時間中位數為29天。ABRAXANE治療的病人發生第3級周邊神經病變者，有44%恢復使用較低劑量之ABRAXANE治療。

敗血症

接受ABRAXANE/gemcitabine治療之病人中，5%發生敗血症，相較於僅接受gemcitabine治療者為2%。不論有無嗜中性白血球減少症的病人，皆有發生敗血症。發生敗血症的危險因子包含膽管阻塞或有放置膽管支架。

肺炎

接受ABRAXANE/gemcitabine治療之病人中，4%發生肺炎，相較於僅接受gemcitabine治療者為1%。ABRAXANE/gemcitabine治療組中，17位出現肺炎者，有2人死亡。

8.3 上市後經驗

除非另行說明外，下列討論均指ABRAXANE上市後發生之不良反應。由於這些反應是由來自未知數量的病人自行回報，因此無法可靠估計其頻率，或確立與藥物暴露之因果關係。在某些情況下，由paclitaxel注射劑觀察到的嚴重事件，也可能發生於ABRAXANE。

過敏反應

ABRAXANE曾發生嚴重甚至致命的過敏反應。臨床試驗未曾探討ABRAXANE用於已知對paclitaxel注射劑或人類白蛋白過敏的病人。在上市後經驗中，曾有通報ABRAXANE與其他紫杉烷類藥品之間發生交叉過敏。

心血管

曾有使用ABRAXANE後發生鬱血性心臟衰竭、AV-block及左心室功能障礙的通報。大部分個案之前暴露過心臟毒性藥物，例如anthracyclines，或原先即有心臟病史。

呼吸

接受ABRAXANE的病人，曾發生肺炎、間質性肺炎、肺栓塞，也曾有併用放射療法的病人發生放射性肺炎。在持續監測paclitaxel注射劑安全性期間，曾收到肺纖維化報告，使用ABRAXANE也可能發生此不良反應。

神經

曾發生顱神經麻痺及聲帶麻痺，以及導致痲痺性腸阻塞之自主神經病變。

視力病變

曾有文獻報告使用paclitaxel注射劑治療的病人發生視覺誘發電位異常，顯示有持續性視神經損傷。使用ABRAXANE也可能發生此不良反應。

曾有報告使用ABRAXANE以及其他taxane類藥物治療期間，發生囊性黃斑部水腫 (CME)導致的視力降低。停止治療後，囊性黃斑部水腫 (CME)改善，且視力可能回復至基準點。

肝臟

在持續監測paclitaxel注射劑之安全性期間，曾發生致死的肝臟壞死及肝性腦病變，使用ABRAXANE也可能發生此不良反應。

胃腸道 (GI)

接受ABRAXANE治療後，曾發生腸阻塞、腸穿孔、胰臟炎、缺血性結腸炎。接受paclitaxel注射單一治療，或併用其他化療藥物，雖然伴隨施用G-CSF，仍有嗜中性白血球缺乏性腸炎 (typhlitis)發生的報告。

注射部位反應

曾有通報ABRAXANE發生外滲。由於可能滲漏，建議密切監測ABRAXANE輸注部位在用藥期間是否發生外滲情況。

在持續監測paclitaxel注射劑安全性期間，曾發生嚴重事件，如靜脈炎、蜂窩性組織炎、硬結、壞死、纖維化。在某些個案中，paclitaxel注射部位反應可能在長時間輸注後發生，或遲至7至10天後才發生。曾有通報於不同部位注射paclitaxel後，之前外滲部位再度發生皮膚反應，亦即出現「

記憶激發 (recall)」現象。

代謝和營養障礙

曾有通報使用ABRAXANE後發生腫瘤溶解症候群。

其他臨床事件

曾有報告施用ABRAXANE發生皮膚反應，包括全身性或斑丘疹性皮炎、紅斑及搔癢。曾發生光敏感反應、放射線記憶激發現象 (radiation recall phenomenon)，某些之前暴露於capecitabine的病人曾發生肢端紅腫症 (palmar-plantar erythrodysesthesia)。曾有發生史蒂文生氏－強生症候群及毒性皮膚壞死的通報。

Paclitaxel注射曾有結膜炎、蜂窩性組織炎、流淚增加的通報。

意外暴露

未曾收到意外暴露於ABRAXANE的通報。然而，曾有吸入paclitaxel後出現呼吸困難、胸痛、眼睛灼熱感、喉嚨痛及噁心的通報。局部暴露後，曾發生刺痛、灼熱感、發紅等事件。

9 過量

ABRAXANE過量目前沒有解毒劑。過量之主要預期併發症包括骨髓抑制、感覺神經毒性、黏膜炎。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

ABRAXANE是一種微管抑制劑，可促進微管蛋白 (tubulin) 雙元體組合成微管 (microtubule)，經由防止去聚合作用而穩定微管。此穩定性可抑制微管網路的正常動態重組，動態重組為細胞分裂間期與有絲分裂細胞功能必要的性質。Paclitaxel會在整個細胞週期內，誘發異常的微管「束」，並在有絲分裂期產生許多微管星狀體。

10.2 藥效藥理特性

目前尚無資訊。

10.3 臨床前安全性資料

10.3.1 致癌性、致突變性及生殖能力損害

尚未研究ABRAXANE之致癌可能性。

Paclitaxel在體外 (人類淋巴細胞中發生染色體畸變) 及體內 (小鼠的微核試驗) 都具有誘變性 (clastogenic)。Paclitaxel在Ames測試中或CHO/HGPRT基因突變測定中，不具致突變性。

在雄大鼠與未治療雌大鼠交配前，每週施用42 mg/m² (約為依體表面積估算之人類每日最大建議暴露量的16%) 之paclitaxel白蛋白結合顆粒，持續11週，結果導致生殖力顯著降低，伴隨與之交配之雌大鼠懷孕率降低且胚胎流失比例增加。施用42 mg/m²的劑量也會降低雄大鼠生殖器官的重量、交配性能及精子製造。在單劑量毒性試驗中，於動物施用劑量低於人類建議劑量之paclitaxel白蛋白結合顆粒 (嚙齒類劑量為54 mg/m²，犬類劑量為175 mg/m²)，曾發生睪丸萎縮/退化現象。在猴子施用三劑每週 108 mg/m²之paclitaxel白蛋白結合顆粒，也有發現類似的睪丸退化現象。

在雌雄大鼠交配前與交配期間施用paclitaxel會導致生殖力損害。Paclitaxel會導致生殖

力和繁殖指數降低，並增加胚胎-胎兒毒性。

11 藥物動力學特性

臨床試驗已確立30及180分鐘靜脈輸注ABRAXANE 劑量80至375 mg/m²(相當於已核准的最高建議劑量之0.31倍到1.15倍)後之總paclitaxel藥物動力學。劑量濃度mg/m²指的是ABRAXANE內之paclitaxel毫克量。給予有固態腫瘤的病人靜脈輸注ABRAXANE後，paclitaxel血漿濃度以雙相形式降低，初期快速降低代表分佈至周邊隔室，而較緩慢的第二期代表藥物排除。

在臨床劑量80至300 mg/m²(相當於已核准的最高建議劑量之0.31倍到1.15倍)的範圍內，ABRAXANE輸注後，paclitaxel呈現出線性藥物暴露(AUC)。ABRAXANE內含的paclitaxel之藥物動力學與靜脈給藥時間長短無關。

比較30分鐘以上靜脈輸注260 mg/m² ABRAXANE，與3小時以上靜脈輸注175 mg/m² paclitaxel注射劑的藥物動力學數據，相較於paclitaxel注射劑，ABRAXANE的廓清率較高(43%)，分佈體積也較大(53%)。終端半衰期並無差異。

分佈

在有固體腫瘤的病人給予ABRAXANE後，paclitaxel會平均地分布至血液細胞和血漿，且與血漿蛋白結合率高達94%。總分布體積約為1741L；大量分布體積顯示paclitaxel廣泛分布於血管外和/或廣泛與組織結合。

在一項病人間比較試驗，在血漿中未結合的paclitaxel分率(fraction)，ABRAXANE(6.2%)顯著高於溶劑型的paclitaxel(2.3%)。因此，當總暴露量相當時，ABRAXANE的未結合物型paclitaxel暴露顯著高於溶劑型的paclitaxel。在體外人類血清蛋白結合試驗中，使用濃度介於0.1至50 µg/mL的paclitaxel，結果顯示cimetidine、ranitidine、dexamethasone或diphenhydramine並不影響paclitaxel與蛋白質的結合。

排除

在臨床劑量範圍80至300 mg/m²(相當於已核准的最高建議劑量之0.31倍到1.15倍)時，paclitaxel之平均總廓清率範圍在13至30 L/h/m²之間，且其平均最終半衰期範圍在13至27小時。

代謝

體外人類肝臟微體及組織切片試驗顯示，ABRAXANE內含的paclitaxel主要由CYP2C8代謝成6α-hydroxypaclitaxel；並由CYP3A4代謝成兩種少量代謝物，3'-p-hydroxypaclitaxel與6α, 3'-p-dihydroxypaclitaxel。多種藥物(ketoconazole、verapamil、diazepam、quinidine、dexamethasone、cyclosporin、teniposide、etoposide、vincristine)可在體外抑制paclitaxel代謝成6α-hydroxypaclitaxel，不過這些藥物所用的濃度超過依照正常治療劑量下之體內濃度。鞣固酮、17α-ethinyl estradiol、retinoic acid以及quercetin(CYP2C8之專一性抑制劑)在體外也會抑制6α-hydroxypaclitaxel的形成。Paclitaxel在體內之藥物動力學，也可能因為與CYP2C8及/或CYP3A4之受質、誘導劑或抑制劑產生交互作用，而有所改變【參見交互作用(7)】。

排泄

以30分鐘靜脈輸注260 mg/m²劑量之ABRAXANE後，累積由尿液排出之原態藥物的平均量(4%)顯示有廣泛之非腎臟清除。低於1%的總施用劑量，以代謝物6α-hydroxypaclitaxel與3'-p-hydroxypaclitaxel形式，經由尿液排出。約20%的總投予劑量經由糞便排出。

特定族群

ABRAXANE的paclitaxel藥物動力學中，依照體重(40至143 kg)、體表面積(1.3至2.4 m²)、性別、種族(亞洲人相對於白人)、年齡(24至85歲)、固態腫瘤類別、輕度至中度腎功能不全(肌酸酐廓清率30至<90 mL/min)以及輕度肝功能不全(總膽紅素介於>1至≤1.5倍ULN，且AST≤10倍ULN)的比較，並未觀察到臨床上有意義的差異。

相較於正常肝功能(總膽紅素≤ULN且AST≤ULN)的病人，有中度肝功能不全(總膽紅素≥1.5至3倍ULN且AST≤10倍ULN)或嚴重肝功能不全(總膽紅素>3至5倍ULN)的病人，paclitaxel的最大排除率減少22%至26%，且平均AUC增加約20%【參見用法及用量(3)、特殊族群注意事項(6.6)】。重度腎功能不全或末期腎臟病(肌酸酐廓清率<30mL/min)對於ABRAXANE的paclitaxel藥物動力學影響仍未知。

藥物交互作用試驗

Carboplatin：非小細胞肺癌(NSCLC)病人完成ABRAXANE輸注後立即施用carboplatin，並未對paclitaxel的暴露造成臨床上有意義的改變。觀察到的游離carboplatin平均AUC_{inf}約比目標值(6 min*mg/mL)高出23%，但其平均半衰期及廓清率與未並用paclitaxel時一致。

12 臨床試驗資料

12.1 轉移性乳癌

有兩項單組開放標記試驗累計之106名病人資料，以及一項隨機分配對照試驗之460名病人資料，可支持ABRAXANE用於治療轉移性乳癌。資訊說明如下。

單組開放標記試驗

在一項試驗中，43名轉移性乳癌病人以30分鐘靜脈輸注ABRAXANE，劑量為175 mg/m²。第二項試驗以30分鐘靜脈輸注300 mg/m²治療63名轉移性乳癌病人。療程施用區間為3週。兩個試驗都有觀察到客觀反應(objective responses)。

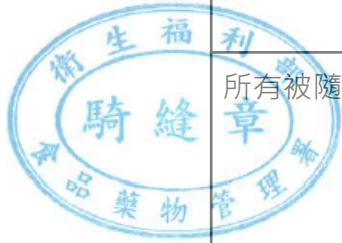
隨機分配對照試驗

此項多中心試驗共有460位轉移性乳癌病人參與，病人被隨機分成兩組，一組以30分鐘靜脈輸注260 mg/m² ABRAXANE，另一組則以3小時靜脈輸注175 mg/m² paclitaxel注射劑。64%的病人在加入試驗時體能狀態不佳(ECOG 1或2)；79%的病人有內臟轉移；76%的病人有大於3處的轉移。14%的病人之前未接受過化療；27%僅在輔助治療中接受過化療，40%僅在轉移後接受過化療，19%在轉移及輔助治療中接受過化療。59%的病人接受試驗藥物做為第二線或更後線治療。77%的病人先前曾暴露過anthracyclines。

此項試驗中，ABRAXANE組的調和後目標病灶反應率(主要療效指標)在統計上顯著較高，為21.5% (95%CI: 16.2%至26.7%)，相較於paclitaxel注射劑組的反應率為11.1% (95%CI: 6.9%至15.1%)。請參考表11。兩組之整體存活期不具統計上的顯著差異。

表11：隨機分配的轉移性乳癌試驗之療效結果

| | Abraxane (260 mg/m ²) | Paclitaxel注射劑 (175 mg/m ²) |
|--|--------------------------------------|---|
| | | |

調和後目標病灶反應率(主要療效指標)^a

| | | | |
|---------------------------------------|------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|
| 所有被隨機分配的病人 | 反應率 [95%CI] | 50/223 (21.5%) [16.19% - 26.73%] | 25/227(11.1%) [6.94% - 15.09%] |
| | P 值 ^b | 0.003 | |
| 合併化療失敗的病人或輔助化療6個月內又復發的病人 ^c | 反應率 [95%CI] | 20/129(15.5%) [9.26% - 21.75%] | 12/143(8.4%) [3.85%- 12.94%] |

^a 調和後目標病灶反應率(Reconciled Target Lesion Response Rate · TLRR) 為前瞻性定義的試驗計畫書特定試驗療效指標，為針對前6個週期的療程，依據腫瘤反應的獨立放射學評估，此評估經過試驗主持人反應(包括臨床資訊)調和。調和後的TLRR，比試驗主持人依據所有療程週期所報告的反應率低。

^b 依照Cochran-mantel-Haenszel檢定，以第一線 vs. > 第一線療法進行分層。

^c 先前的治療包括一種antracycline，除非臨床上禁用。

12.2 非小細胞肺癌

一項多中心、隨機分配、開放標記試驗，針對1052名未經化療之第IIIb/IV期非小細胞肺癌病人，比較ABRAXANE併用carboplatin，與paclitaxel注射劑併用carboplatin，做為晚期非小細胞肺癌病人的第一線治療。ABRAXANE組在每21天療程的第1、8、15天，以30分鐘以上靜脈輸注方式，施用100 mg/m²劑量之ABRAXANE。Paclitaxel組則在化療前預防性用藥後，以3小時以上靜脈輸注方式，施用200 mg/m²劑量之paclitaxel注射劑。兩個治療組均在每21天療程的第1天，完成ABRAXANE/paclitaxel輸注後，以靜脈注射方式施用carboplatin，劑量為AUC=6 mg•min/mL。持續治療直到腫瘤惡化，或出現無法忍受的毒性為止。主要療效量測結果為整體治療反應率，由中央獨立審查委員會依RECIST準則(第1.0版)判定。

在意圖治療(全部隨機分配)群體中，中位年齡為60歲，75%為男性，81%為白人，49%患有腺癌，43%患有鱗狀細胞肺癌，76%為ECOG PS 1，73%目前或曾為吸菸者。兩個試驗組的病人，均接受中位數6個療程的治療。

ABRAXANE/carboplatin治療組的整體治療反應率，在統計上顯著高於paclitaxel注射劑/carboplatin組 [(33% 比25%)參見表12]。兩個試驗組別之間，整體存活期並無統計顯著差異。

表12：隨機分配非小細胞肺癌試驗之療效結果(意圖治療群體)

| | ABRAXANE (100 mg/m ² 每週一次) + carboplatin (N=521) | Paclitaxel注射 (200 mg/m ² 每三週一次) + carboplatin (N=531) |
|----------------------|--|---|
| 整體治療反應率 (ORR) | | |
| 確認完全或部分整體治療反應，n(%) | 170 (33%) | 132 (25%) |

| | | |
|-----------------------|----------------|----------------|
| 95% CI | 28.6, 36.7 | 21.2, 28.5 |
| P值 (卡方檢定) | 0.005 | |
| 以月計算的DoR中位數 (95% CI) | 6.9 (5.6, 8.0) | 6.0 (5.6, 7.1) |
| 依組織學分類之整體治療反應率 | | |
| 癌/腺癌 | 66/254 (26%) | 71/264 (27%) |
| 鱗狀細胞癌 | 94/229 (41%) | 54/221 (24%) |
| 大細胞癌 | 3/9 (33%) | 2/13 (15%) |
| 其他 | 7/29 (24%) | 5/33 (15%) |

CI=信賴區間；DoR=治療反應持續時間

12.3 胰腺癌

一項多國多中心、隨機分配、開放標記試驗，針對861名病人，比較ABRAXANE/gemcitabine與gemcitabine單一治療，做為轉移胰腺癌病人第一線治療之療效。受試者主要篩選資格標準為Karnofsky Performance Status (KPS) ≥ 70 、膽紅素濃度正常、轉胺酶濃度 ≤ 2.5 倍正常值上限(ULN) 或有肝轉移的病人轉胺酶濃度 ≤ 5 倍ULN、病人先前未有因輔助治療或因轉移性疾病而使用過細胞毒性化療、未有需全身性治療的進行中感染，且未有間質性肺疾病的病史。若病人在進入隨機分配前的14天篩選期間發生KPS快速下降($\geq 10\%$)或血清白蛋白快速下降($\geq 20\%$)，則視為資格不符者。

總計有861位病人被隨機分配(1:1)到ABRAXANE/gemcitabine組(N=431)或gemcitabine組(N=430)。

隨機分配之分層分析依照地理區域(澳洲、西歐、東歐或北美)、KPS (70到80 vs. 90到100)、以及是否有肝轉移(有vs.無)。隨機分配至ABRAXANE/gemcitabine組的病人，在每28天療程的第1、8、15天，以30-40分鐘以上靜脈輸注125 mg/m²劑量之ABRAXANE，再以30-40分鐘以上靜脈輸注1,000 mg/m²劑量之gemcitabine。隨機分配至gemcitabine組的病人則是在第1個療程中每週以30-40分鐘以上靜脈輸注gemcitabine 1,000 mg/m²，連續7週後暫停1週，之後在每28天療程的第1、8、15天施用gemcitabine 1,000 mg/m²。兩組病人持續治療直到腫瘤惡化，或出現無法忍受的毒性為止。

試驗主要療效指標為整體存活期 (OS)。次要療效指標為未惡化存活期 (PFS)與整體治療反應率 (ORR)，兩者均由獨立中央盲性放射學檢查依RECIST準則 (第1.0版) 評估。

在意圖治療 (全部隨機分配) 群體中，年齡中位數為63歲(範圍為27-88歲)，其中有42%為 ≥ 65 歲，58%為男性，93%為白人，以及60%的KPS為90-100。疾病特性包括46%病人有3個或3個以上轉移部位，84%病人有肝轉移，主要胰臟病灶部位在胰臟頭部(43%)、體部(31%)或尾部(25%)。

整體存活期、未惡化存活期、整體治療反應率的結果，如表13所示。

表13：隨機分配試驗中，胰腺癌病人之療效結果 (ITT群體)

| | ABRAXANE (125 mg/m ²) 及gemcitabine (N=431) | Gemcitabine (N=430) |
|----------------------------|--|---------------------|
| 整體存活期 | | |
| 死亡人數 · n (%) | 333 (77) | 359 (83) |
| 整體存活期中位數 (月) | 8.5 | 6.7 |
| 95% CI | 7.9, 9.5 | 6.0, 7.2 |
| HR (95% CI) ^a | 0.72 (0.62, 0.83) | |
| P值 ^b | <0.0001 | |
| 未惡化存活期^c | | |
| 死亡或惡化 · n (%) | 277 (64) | 265 (62) |
| 未惡化存活期中位數 (月) | 5.5 | 3.7 |
| 95% CI | 4.5, 5.9 | 3.6, 4.0 |
| HR (95% CI) ^a | 0.69 (0.58, 0.82) | |
| P值 ^b | <0.0001 | |
| 整體治療反應率^c | | |
| 確認完全或部分整體治療反應 · n (%) | 99 (23) | 31 (7) |
| 95% CI | 19.1, 27.2 | 5.0, 10.1 |
| P值 ^d | <0.0001 | |

CI=信賴區間，HR =ABRAXANE+gemcitabine / gemcitabine風險比，ITT=意圖治療群體。

a 分層Cox比例風險模式(Stratified Cox proportional hazard model)。

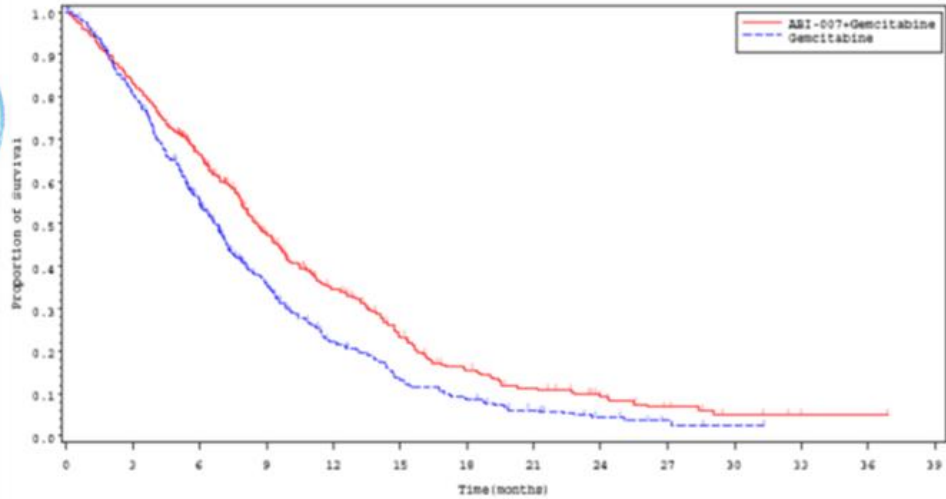
b 依地理區域 (北美vs.其他)、Karnofsky體能分數 (70-80 vs.90-100)、是否出現肝轉移 (是vs.否)分層之分層對數等級檢定(Stratified log-rank test)。

c 依獨立放射線檢查人員評估結果。

d P值來自卡方檢定。

由具有足量受試者之臨床相關次族群所做的探索性分析顯示，其整體存活期療效與整體受試族群的結果相似。

圖1：整體存活期Kaplan-Meier曲線 (意圖治療群體)



| | | | | | | | | | | | | | | |
|----------|---------------|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|
| ABX/GEM: | 431 | 357 | 269 | 169 | 109 | 67 | 40 | 27 | 16 | 9 | 4 | 1 | 1 | 0 |
| GEM: | 430 | 340 | 220 | 124 | 69 | 40 | 26 | 15 | 7 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | Time (months) | | | | | | | | | | | | | |

13 包裝及儲存

ABRAXANE注射劑 (paclitaxel 蛋白質結合顆粒之注射用懸浮液)(白蛋白結合)為白色至黃色之無菌凍晶粉末。包裝如下:

13.1 包裝

單劑量注射小瓶內含 paclitaxel 100 mg，每瓶單獨以外盒包裝。

13.2 效期

如外包裝所示。

13.3 儲存條件

藥瓶應置於原包裝紙盒，存放在30°C以下。保留於原包裝以避免強光照射。
ABRAXANE為一種細胞毒性藥物。應遵從適用的特殊處理與棄置程序。¹

15 其他

15.1 參考資料

¹ OSHA Hazardous Drugs. OSHA <http://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html>

版號：USPI Dec 2019=CCDS v16

製造廠

製造/包裝廠: BAXTER ONCOLOGY GMBH KANTSTRASSE 2, 33790 HALLE/WESTFALEN, GERMANY

製造/包裝廠: Abraxis Bio Science LLC 620 N. 51St Ave, Phoenix, Arizona, 85043 USA

二級包裝廠: BOLLORE LOGISTICS 101 ALPS AVENUE #03-01 SINGAPORE 498793

112.04.06

SINGAPORE PTE. LTD.



臺北市松山區健康路156號5樓