

亞伯杉注射劑 Abraxane for Injectable Suspension

衛部藥輸字第 026484 號
限由醫院使用
版本日期 2023-04-06

警告：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白血球計數【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樣差異，請勿交替使用不同 PACLITAXEL 劑型。

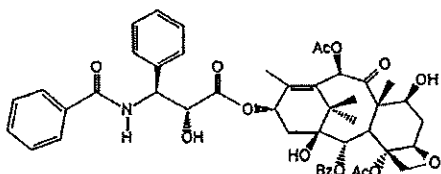
1 性狀

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 nm 。

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 $5\beta, 20\text{-Epoxy-1, 2\alpha, 4, 7\beta, 10\beta, 13\alpha\text{-hexahydroxytax-11-en-9-one-4, 10-diacetate-2-benzoate-13-ester}$ 加上 (2R, 3S)-N-benzoyl-3-phenylisoserine，其實驗式為 $\text{C}_{47}\text{H}_{51}\text{NO}_{14}$ ，分子重量為 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 (與人預白蛋白結合)，以及約 900 mg 之人預白蛋白 (含辛酸鈉 (sodium caprylate) 與乙基色氨酸鈉 (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

3.1.4 針對不良反應的劑量調整

轉移性乳癌

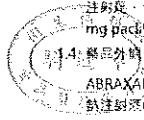
ABRAXANE 治療期間，若有嚴重嗜中性白血球減少 (嗜中性白血球 $< 500 \text{ cells/mm}^3$ 持續一週以上) 或嚴重感覺神經病變，後續 ABRAXANE 療程中，劑量應減少至 220 mg/m^2 。若有嚴重嗜中性白血球減少或嚴重感覺神經病變，應進一步將劑量減少至 180 mg/m^2 。若有第 3 級或第 4 級嗜中性白血球減少，應暫停治療，直到回復至第 1 級或第 2 級，後續所有的 ABRAXANE 療程皆應減少劑量【參見禁忌(4)、警語及注意事項(5.1.1, 5.1.2)、副作用/不良反應(8.2)】。

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)】。
- 若有嚴重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 $50,000 \text{ cells/mm}^3$ 。恢復後繼續時，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 級或完全緩解時，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 ($\text{AUC mg}\cdot\text{min/mL}$) |
|---|------|------------------------------------|--|
| 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 | 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 | |
| 嚴重感覺神經病變 - 第 3、4 級 | 第一次 | 75 | 4.5 |
| | 第二次 | 50 | 3 |
| | 第三次 | 停止治療 | |



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 藥理作用

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

2 適應症

2.1 轉移性乳癌

ABRAXANE 用於以合併化療治療轉移性乳癌失敗之乳癌，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。

由於可能發生血管滯留，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，可能需預防性給藥，曾對 ABRAXANE 有嚴重過敏反應的病人，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 分鐘靜脈輸注 260 mg/m^2 。

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/m^2 ，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 $\text{AUC} = 6 \text{ mg}\cdot\text{min/mL}$ 。(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/m^2 ，Gemcitabine 之建議劑量為 1000 mg/m^2 ，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。

附錄

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 |

胰腺癌病人應開始或療程中，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/mm ³) | | 血小板計數(cells/mm 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 |
|------|-------------|----------------|
|------|-------------|----------------|

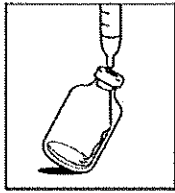
| | | |
|----------------------|---|--------|
| 中性白血球減少伴發燒： 第3、4級 | 暫停給藥，直到發燒排除且ANC \geq 1,500； 恢復用藥時減至下一級較低劑量 | |
| 周邊神經病變： 第3、4級 | 暫停給藥，直到改善至 \leq 第1級； 恢復用藥時減至下一級較低劑量 | 使用相同劑量 |
| 皮膚毒性： 第2、3級 | 劑量減至下一級較低劑量； 若持續發生藥物不良反應，則停止治療 | |
| 周邊神經病變： 第3級 | 暫停給藥，直到改善至 \leq 第1級； 恢復用藥時減至下一級較低劑量 | |

3.2 調製方式

靜脈注射的製備

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，使凍晶塊狀物/粉末充分濕潤。
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瓶瓶，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，並將配製完成的懸浮液緩慢由小瓶中抽取所需的劑量至注射針筒內：

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

將配製完成的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製成靜脈注射袋】，ABRAXANE製備或輸注時，不需用特殊的無DEHP溶液容器或附件，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可能會導致蛋白質的形成。注射前使用，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，配製完成之懸浮液應緩慢放回原紙盒中，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)和光線環境最多貯存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病人，應參考表5調整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 | 胰臟癌 ^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 若病人經兩個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，以適應於肺癌臨床試驗排除膽紅素濃度超出正常值上限之病人。

- ABRAXANE不可用於基線中性白血球計數 < 1,500 cells/mm³ 的病人。
- 曾對ABRAXANE有嚴重過敏反應的病人，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%喉癌病人發生第3-4級中性白血球減少。

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(非小細胞肺癌及喉癌)，基線絕對中性白血球計數(ANC)低於1,500 cells/mm³的病人，不應使用ABRAXANE。轉移性乳癌或非小細胞肺癌病人，若ABRAXANE療程中發生嚴重中性白血球減少(絕對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天絕對中性白血球計數(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每三週一次之療程【參見用法及用量(3.1.2)】。

對於喉癌病人，若療程第1天絕對中性白血球計數(ANC)低於500 cells/mm³或血小板低於50,000 cells/mm³，則應暫停ABRAXANE與gemcitabine；若療程第1天絕對中性白血球計數(ANC)低於1,500 cells/mm³或血小板低於100,000 cells/mm³，則延遲下個週期的給藥，依建議適當劑量來恢復治療【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，或非小細胞肺癌及喉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，不論有無中性白血球減少症，敗血症之發生率為5%，發覺菌血症或菌血症預兆為嚴重或致死性敗血症的危險因子。若病人伴隨發燒(不論絕對中性白血球計數高低)，應使用廣效抗生素治療。若有中性白血球減少伴隨發燒，應暫停ABRAXANE與gemcitabine，直到退燒且絕對中性白血球計數(ANC)≥1,500，之後恢復治療改用選擇的劑量【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與gemcitabine，若排除感染原因，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)類藥物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，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的嚴重毒性和副作用，隨肝功能不全程度而增加，因此ABRAXANE用於肝功能不全病人應謹慎。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，轉移性乳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)，一種人類血清衍生物，依據有效捐贈者評估及產品生產程序，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，大量懷孕期間使用paclitaxel蛋白結合顆粒(劑量依體重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、活胎胎數減少、畸胎。

應告知具有生育能力女性此藥物對於胎兒之可能風險，建議具有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，建議具有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個月內懷孕【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蛋白結合顆粒會導致胚胎-胎兒毒性，其所給予的劑量均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。

對於特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(約為依體積/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，例如眼瞼突出、視網膜折疊、小眼、陰室擴大。

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

懷孕

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)】。

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隨機、雙盲、劑量遞增、劑量擴展的試驗(NCT01962103)中評估。針對96位14歲到17歲以下有復發性軟組織肉瘤的小兒患者進行評估。小兒病人的最大耐受劑量(MTD)(依體表面積標準化)比成人較高。在這些試驗中並未觀察到新的安全性訊息。在paclitaxel白蛋白結合物的暴露(依劑量標準化)下，96位小兒病人(年齡14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單藥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、脫水的發生率較高。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顯著差異。

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歲以下之病人並無顯著差異。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整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)、腎臟及注意事項(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乳癌病人【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嚴重腎功能不全或未期腎臟疾病(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%)為髮落、嗜中性白血球減少、收斂神經病變、ECG異常、疲憊/無力、肌肉/關節痛、天門冬胺酸轉胺酶升高、鹼性磷酸酶升高。

貧血、噁心、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(≥20%)為貧血、嗜中性白血球減少、血小板減少、髮落、周邊神經病變、噁心、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治療肺癌之隨機分配、開放標記臨床研究【參見臨床研究(12)】，最常見(≥20%)部分(≥5%之發生率)的不良反應為嗜中性白血球減少、疲憊、周邊神經病變、噁心、髮落、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≥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%)、疲憊(4%)及血小板減少(2%)。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(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%)、疲憊(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 < 2.0×10 ⁹ /L < 0.5×10 ⁹ /L | 80 9 | 82 22 |
| 血小板減少 < 100×10 ⁹ /L < 50×10 ⁹ /L | 2 <1 | 3 <1 |
| 貧血 < 11 g/dL < 8 g/dL | 33 1 | 25 <1 |
| 腹瀉 | 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 | | |
| 全身 | 4 | 12 |
| 嚴重 ^d | 0 | 2 |
| 心血管 | | |
| 用藥期間生命徵象改變 | | |
| 心悸/暈 | <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 |
| 基準正常病人 | 35 | 30 |
| 呼吸 | | |
| 咳嗽 | 7 | 6 |
| 呼吸困難 | 12 | 9 |
| 感覺神經異常 | | |
| 任何症狀 | 71 | 56 |
| 嚴重症狀 ^d | 10 | 2 |
| 肌肉/關節痛 | | |
| 任何症狀 | 44 | 49 |
| 嚴重症狀 ^d | 8 | 4 |
| 無力 | | |
| 任何症狀 | 47 | 39 |
| 嚴重症狀 ^d | 8 | 3 |
| 體液滯留/水腫 | | |
| 任何症狀 | 10 | 8 |
| 嚴重症狀 ^d | 0 | <1 |
| 胃腸道 | | |

| | | |
|-------------------|----|----|
| 惡心 | | |
| 任何症狀 | 30 | 22 |
| 嚴重症狀 ^d | 3 | <1 |
| 嘔吐 | | |
| 任何症狀 | 18 | 10 |
| 嚴重症狀 ^d | 4 | 1 |
| 疲勞 | | |
| 任何症狀 | 27 | 15 |
| 嚴重症狀 ^d | <1 | 1 |
| 發熱 | | |
| 任何症狀 | 7 | 6 |
| 嚴重症狀 ^d | <1 | 0 |
| 失眠 | 90 | 94 |
| 肝臟 (基準正常病人) | | |
| 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版嚴重程度。
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反應事件 (如發紅、呼吸困難、胸悶、低血壓)。
d. 嚴重事件定義為第3級以上之毒性。

血液系統區分之不良反應
血液學異常
中性白血球減少與劑量相關且可逆。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)

| | |
|---|--|
| <p>接受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、胸悶、心悸等 (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。</p> <p>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悸過速。這些生命徵象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、心跳暫停、心室上性搏過速、水腫、血栓、熱性室、熱性室、高血壓、曾發生腦血管事件 (中風) 及暫時性腦缺血。 許多病人之基礎心電圖 (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變化包括非特定性ST段異常、竇性心悸過速、竇性心悸過速。</p> <p>呼吸 接受ABRAXANE治療後，曾有呼吸困難 (12%)、咳嗽 (7%)、氣胸 (<1%) 的通報。</p> <p>神經 感覺神經病變之頻率及嚴重程度，隨著劑量而增加。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。未明確定義的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)。</p> <p>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，這些影響通常是可逆的。</p> <p>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。</p> <p>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%。</p> <p>腎臟 整體有11%的病人發生肌酸酐升高，1%為嚴重，腎臟毒性未導致停藥，劑量減少或延後給藥。</p> <p>其他臨床事件 曾發生指甲變色 (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。</p> | |
|---|--|

非小細胞肺癌

一項多區中心、隨機分配、開放標記試驗，針對局部晚期 (第III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劑量及施用時間差異，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%患有肺癌，43%患有轉移性肺癌，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：發熱56%、噁心27%、疲勞25%、食慾減退17%、無力16%、便秘16%、腹瀉15%、嘔吐12%、呼吸困難12%、皮疹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之治療期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：治療期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 |
| 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paclitaxel injection併用carboplatin治療組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：治療期間，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 | 48 | 3 | 64 | 12 |
| 全身性感染及注射部位症狀 | 10 | 0 | 4 | <1 |
| 呼吸、胸悶及絞痛疾病 | 7 | 0 | 2 | 0 |
| 肌肉骨骼及結締組織疾病 | 13 | <1 | 25 | 2 |
| 疼痛 | 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。

腹瀉
一項多區中心、隨機分配、對照、開放標記試驗，評估421名病人以ABRAXANE併用gemcitabine，相較於402名病人以gemcitabine單獨治療，做為轉移性非小細胞肺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級相差≥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 (%) |
| 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

ABRAXANE/gemcitabine治療組有26%病人接受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 |
| 全身性疲勞及注射部位症狀 | 疲勞 | 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%) |
| 腎臟道疾病 | 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%) |
| 牙痛、咽喉及口腔疾病 | 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 | 47 (11%) | 10 (2%) | 20 (5%) | 1 (<1%) |
| 四肢疼痛 | 48 (11%) | 3 (1%) | 24 (6%) | 3 (1%) |
| 肌肉骨骼及結締組織疾病 | 47 (11%) | 3 (1%) | 13 (3%) | 1 (<1%) |
| 肌痛 | 44 (10%) | 4 (1%) | 15 (4%) | 0 |
| 精神疾病 | 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、尿道出血、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治療的晚期癌症病人，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：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局中位數為140天，暫停給予ABRAXANE後，從第3級周邊神經病變改善至 \leq 第1級的時局中位數為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機體弱或放置導管支線。

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

除非另有說明外，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名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，曾有過敏ABRAXANE與其他紫杉烷類藥物之間發生交叉過敏。

心血管

曾有使用ABRAXANE後發生鬱血性心臟衰竭、AV-block及左室功能障礙的通報，大部分係與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

曾發生惡性神經痛及癱瘓，以及導致癱瘓性腸胃之自主神經病變。

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，發生黃斑部水腫 (CME) 導致的視力降低，停止治療後，黃斑部水腫 (CME) 改善，且視力可能回復至基線點。

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、腹膜炎、缺血性結腸炎，接受paclitaxel注射劑一治療，或併用其他化療藥物，雖然併用隨用G-CSF，仍有嗜中性白血球缺乏性腸炎 (typhilitis) 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「

記憶遺失 (recall)，現象。

代謝和藥物清除

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疹、紅斑及瘙癢，曾發生光敏反應、放射線記憶遺失現象 (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)，曾有發生史蒂文斯氏一強生症候群及毒性皮膚壞死的通報。

Paclitaxel注射劑曾有結膜炎、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、疼痛、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 毒量

ABRAXANE毒量目前沒有解毒劑，毒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絡的正常動態重組，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會在緊促細胞週期中，誘發異常的微管「束」，並在有絲分裂期產生許多微管束結構。

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 致毒性、致突變性及生殖能力損害

尚未研究ABRAXANE之致毒性。

Paclitaxel在體外 (人類淋巴細胞中發生染色體畸變) 及體內 (小鼠的體微試驗) 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 (約為依據表面積估算之人類每日最大推測暴露量的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推測劑量之paclitaxel白蛋白結合顆粒 (推測劑量為54 mg/m²，犬類劑量為175 mg/m²)，曾發生第九對精母細胞退化現象。在猴子施用三劑每週108 mg/m²之paclitaxel白蛋白結合顆粒，也有發現類似的第九對精母細胞退化現象。

在雄雌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。

藥物動力學特性

臨床試驗已建立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倍至1.15倍)後之靜脈輸注藥物動力學。劑量濃度mg/m²指的是ABRAXANE內之paclitaxel總量。給予有固體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布至周邊隔室，而較緩慢的第二期代表藥物清除。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倍至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輸注時長短無關。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的暴露率較高(43%)，分布體積也較大(53%)，終末半衰期並無差異。

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白膜，且與血漿蛋白結合率高達94%，總分布體積約為174L；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%)顯著高於溶液型的paclitaxel(2.3%)，因此，當暴露量相當時，ABRAXANE的未結合型paclitaxel暴露顯著高於溶液型的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倍至1.15倍)時，paclitaxel之平均清除率範圍在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正常治療劑量下之體內濃度。華固酮、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形藥物之平均量(4%)顯示有廣泛之非腎臟清除，低於1%的總投劑量，以代謝物6α-hydroxypaclitaxel與3'-p-hydroxypaclitaxel形式，經由尿液排出，約20%的總投劑量經由糞便排出。

特定族群

ABRAXANE的paclitaxel藥物動力學中，依體重(40至143 kg)、體表面積(1.3至2.4 m²)、性別、種族(全白人)相較於白人)、年齡(24至85歲)、固體腫瘤類別、程度至中度腎功能不全(肌酐清除率30至<90 mL/min)以及程度肝功能不全(總膽紅素介於>1至≤1.5倍ULN，且AST≤10倍ULN)的比較，並未觀察到藥效上有重要的差異。

相較於正常肝功(總膽紅素≤ULN且AST≤ULN)的病人，有中度肝功不全(總膽紅素≥1.5至3倍ULN且AST≤10倍ULN)或嚴重肝功不全(總膽紅素>3至5倍ULN)的病人，paclitaxel的最大清除率減少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)】。中度腎功能不全或末期腎臟病(肌酐清除率<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}的比目標值(6 min*mg/mL)高出23%，但其平均半衰期及暴露率與並未用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。療程採用區間為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態不佳(ECOG 1或2)；79%的病人在內臟轉移；76%的病人在大於3處的轉移，14%的病人在之前未接受過化療；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序治療，77%的病人先前曾接受過anthracyclines。此項試驗中，ABRAXANE組的調和後目標病反應率(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

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

| | | |
|---------------------|----------------|----------------|
| 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/癌癌 | 66/254 (26%) | 71/264 (27%) |
| 轉移性癌癌 | 94/229 (41%) | 54/221 (24%) |
| 大結腸癌 | 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

12.2 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。主要療效資料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。

在意向治療(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%患有鱗狀細胞癌，76%為ECOG PS 1，73%目前或曾為吸菸者，需併發試驗的病人，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(意向治療群體)

| | 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%) |

12.3 腺癌

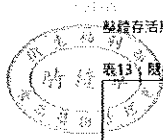
一項多中心、隨機分配、開放標記試驗，針對861名病人，比較ABRAXANE/gemcitabine與gemcitabine單一治療，做為轉移性腺癌病人第一線治療之療效。受試者主要篩選資格標準為Karnofsky Performance Status (KPS) ≥70、總紅素濃度正常、轉氨酶濃度≤5倍正常值上限(ULN)或有肝轉移的病人轉氨酶濃度≤5倍ULN，病人先前未有因轉移性腺癌而使用遠端姑息性化療，未有需全身性治療的進行中感染，且未有間質性肺疾病的病史，若病人在進入隨機分配前的14天篩選期間發生KPS快速下降(≥10%)或血清白蛋白快速下降(≥20%)，則視為資格不符者。

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)。

隨機分配之層層分析依照地理區域(澳洲、西歐、東歐或北美)、KPS (70至80 vs. 90至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)，兩者均由獨立中央官性放射學檢查依RECIST準則(第1.0版)評估。

在意向治療(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，主要原發病部位在胰臟頭部(43%)、體部(31%)或尾部(25%)。



整體存活期、未惡化存活期、整體治療反應率的结果，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比例風險模型(Stratified Cox proportional hazard model)。

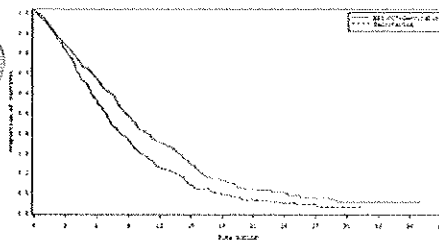
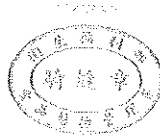
^b 依地理區域 (北美vs.其他)·Karnofsky體能分數 (70-80 vs.90-100)·是否出現肝轉移 (是vs.否)分層之分層對數等級檢定(Stratified log-rank test)。

^c 依獨立放射線科檢查人員評估結果。

^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注射液 (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

如外包装所示。

13.3 儲存條件

無添應置於原包裝紙盒，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，應遵照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 KANTSTRASSE 2, 33790 HALLE/WESTFALEN, GERMANY GMBH

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

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



SINGAPORE PTE. LTD.

瑞泰
藥業有限公司

臺北市松山區健康路156號5樓