亞伯杉注射劑

Abraxane®
for Injectable Suspension

衛部藥輸字第026484 號
本藥限由醫師使用

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 cells/mm³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【參見禁忌症 (4)，警語及注意事項 (5.1)，不良反應 (6.1)】。**
- **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 適應症及使用

1.1 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。

1.2 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。

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

2 劑量及用法

2.1 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260 mg/m²。

2.2 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14.2)

2.3 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。

2.4 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，應參考表一調降ABRAXANE的起始劑量。

表1：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/m² b	80 mg/m² b	不建議
重度	< 10 x ULN	且	> 3至 ≤ 5 x ULN	200 mg/m² b	80 mg/m² 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。

2.5 針對不良反應的劑量調整
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 cells/mm³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/m²。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/m²。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【參見禁忌症 (4)，警語及注意事項 (5.1, 5.2)，不良反應 (6.1)】。

非小細胞肺癌
- 當絕對嗜中性白血球計數 (ANC) 至少1,500 cells/mm³以上，血小板數量至少100,000 cells/mm³以上，才可以於療程第1天施用ABRAXANE【參見禁忌症 (4)，警語及注意事項 (5.1)，不良反應 (6.1)】。
- 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 cells/mm³，血小板至少100,000 cells/mm³，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/mm³，血小板至少50,000 cells/mm³。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2)【參見警語及注意事項 (5.2)，與不良反應 (6.1)】。

表2：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/m²)	每 3 週 Carboplatin 劑量 (AUC mg•min/mL)
嗜中性白血球減少而發燒 (ANC 低於 500/mm³ 且發燒 > 38°C) 或 ANC低於 1,500/mm³ 而延後下一療程超過7天 或 ANC 低於 500/mm³ 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/mm³	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3列出胰腺癌病人應如何調降劑量，表4及5為參考資料。

表3：胰腺癌病人之劑量降低建議

劑量級數	ABRAXANE 劑量 (mg/m²)	Gemcitabine 劑量 (mg/m²)
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4。

表4：胰腺癌病人療程開始或療程中，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/mm³)		血小板計數 (cells/mm³)	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5所列。

表5：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≥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≤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≤第1級；恢復用藥時減至下一級較低劑量	

2.6 製備及使用注意事項
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【參見不良反應 (6.1)】。
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 (5.5)】。

2.7 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至凍晶塊狀物上，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：

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

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。

2.8 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
靜脈輸注袋中已配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 劑型及含量
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)。

PAC1000TWPLØØØØV09H01

4 禁忌症
- 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 血液學毒性
骨髓抑制 (主要為嗜中性白血球減少) 為ABRAXANE之劑量相關與劑量限制 (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%胰腺癌病人發生第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 (非小細胞肺癌及胰腺癌)。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持續七天以上低於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 (參見劑量及用法，表2)，當療程第1天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【參見劑量及用法 (2.5)】。
對於胰腺癌病人，若療程第1天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或恢復治療【參見劑量及用法 (2.5)】。

5.2 神經系統
感覺神經病變與劑量及治療時程相關【參見不良反應 (6.1)】。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【參見劑量及用法 (2.5)】。

5.3 敗血症
ABRAXANE併用gemcitabine治療的病人，不論有無嗜中性白血球減少，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【參見劑量及用法 (2.5)】。

5.4 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徵候和症狀，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。

5.5 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。

5.6 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，轉移性胰臟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【參見劑量及用法 (2.4)，用於特定族群 (8.7)，臨床藥理學 (12.3)】。

5.7 白蛋白 (人類)
ABRAXANE含有白蛋白 (人類)，一種人類血液衍生產物。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。

5.8 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【參見用於特定族群 (8.1, 8.3)，臨床藥理學 (12.1)】。
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【參見用於特定族群 (8.1, 8.3)，非臨床毒性 (13.1)】。

6 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 (6.1)】。
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、禿髮、周邊神經病變、噁心、疲倦【參見不良反應 (6.1)】。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 (14.3)】，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 (6.1)】。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%)。

6.1 臨床研究
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/m² 注射 30 分鐘 (n=229)	Paclitaxel Injection 175 mg/m² 注射 3 小時 b (n=225)
骨髓		
嗜中性白血球減少 < 2.0x10⁹/L	80	82
嗜中性白血球減少 < 0.5x10⁹/L	9	22
血小板減少 < 100x10⁹/L	2	3
血小板減少 < 50x10⁹/L	<1	<1
貧血 < 11 g/dL	33	25
貧血 < 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
噁心 重度症狀 d	3	<1
嘔吐 任何症狀	18	10
嘔吐 重度症狀 d	4	1
腹瀉 任何症狀	27	15
腹瀉 重度症狀 d	<1	1
黏膜炎 任何症狀	7	6
黏膜炎 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/m² 每週一次) 併用 carboplatin 第 1–4 級 (%)	第 3–4 級 (%)	Paclitaxel injection (200 mg/m² 每三週一次) 併用 carboplatin 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 版常用術語	ABRAXANE (100 mg/m² 每週一次) + carboplatin (N=514) 第 1–4 級毒性 (%)	第 3–4 級毒性 (%)	Paclitaxel injection (200 mg/m² 每三週一次) + carboplatin (N=524) 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/m²)/ Gemcitabined 第 1–4 級 (%)	第 3–4 級 (%)	Gemcitabine 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 ≥5%，或第3級及第3級以上相差 ≥2%。

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

系統器官分類	不良反應	ABRAXANE (125 mg/m²) 及 gemcitabine (N=421) 所有級別	第 3 級或以上	Gemcitabine (N=402) 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
心管疾病：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。

6.2 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，以及導致麻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，發生囊狀黃斑部水腫 (CME)導致的視力降低。停止治療後，囊狀黃斑部水腫 (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疹、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。

7 藥物交互作用
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 用於特定族群

8.1 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【參見臨床藥理學 (12.1)】。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、胎兒體重減少、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。

8.2 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。

8.3 具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【參見用於特定族群 (8.1)】。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【參見用於特定族群 (8.1)】。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【參見用於特定族群(8.1)，非臨床毒性(13.1)】。

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【參見非臨床毒性(13.1)】。

8.4 兒童使用
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、安全性和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 (依照劑量標準化)，96位小兒病人(年齡1.4歲到17歲以下)比成人較高。

8.5 老年病人使用
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。

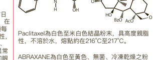
8.6 腎功能不全
輕至中度腎功能不全病人 (估計CCr為30至90 mL/min)，不需要調整ABRAXANE起始劑量【參見臨床藥理學 (12.3)】。尚無足夠資料可建立對重度腎功能不全或末期腎臟疾病 (估計CCr≤30 mL/min) 病人之劑量調整建議。

8.7 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【參見劑量及用法 (2.4)，臨床藥理學 (12.3)】。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【參見劑量及用法 (2.4)，警語及注意事項 (5.6)，臨床藥理學 (12.3)】。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【參見劑量及用法 (2.4)】。

10 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。

11 性狀
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5β, 20–Epoxy–1, 2α, 4, 7β, 10β, 13α–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。

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。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。

12 臨床藥理學

12.1 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，細胞有絲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星狀體。

12.3 藥物動力學
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腔室，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。睪固酮、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【參見藥物交互作用 (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%【參見劑量及用法 (2.4)，用於特定族群 (8.7)】。
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。

13 非臨床毒理

13.1 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 (囓齒類劑量為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。
在雌雄大鼠交配前和交配期間施用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。

14 臨床試驗

14.1 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/m²)	Paclitaxel注射劑 (175 mg/m²)
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轉移化療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) 為期間性定義的試驗計畫書特定主要療效指標，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anthracycline，除非臨床上禁用。

14.2 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/m² 每週一次) +carboplatin (N=521)	Paclitaxel注射 (200 mg/m² 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

14.3 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(≥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gemcitabine1,000 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gemcitabine1,000 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)。次要療效指標為無惡化存活期 (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。

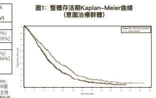
表13：隨機分配試驗中，胰腺癌病人之療效結果 (ITT群體)

	ABRAXANE (125 mg/m²) 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)

15. 參考資料
1 OSHA Hazardous Drugs. OSHA http://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html

16. 包裝/儲存與處理
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:
單劑量注射小瓶內含 paclitaxel 100 mg，每瓶單獨以外盒包裝。
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

製造廠廠名： Abraxis BioScience LLC
製造廠廠址： 620 N. 51st Ave., Phoenix, Arizona 85043, USA
包裝廠廠名： Baxter Oncology GmbH
包裝廠廠址： Kantstrasse 2, 33790 Halle/Westfalen, Germany
包裝/貼標廠廠名： Bollore Logistics Singapore Pte Ltd
包裝/貼標廠廠址： 101 Alps Avenue #03–01 Singapore 498793
藥商： 賽基有限公司
地址： 臺北市松山區健康路156號5樓
版號： USPI Dec 2019=CCDS v16

Celgene

445