

台灣大昌華嘉股份有限公司 函

地 址：台北市內湖區堤頂大道二段 407 巷 22 號 10 樓
傳 真：(02) 8752-6100
聯絡方式：(02) 8752-6666 分機：7569
聯 絡 人：鄭詠芳
E-MAIL：cocoa.cheng@dksh.com

受文者：中華民國藥師公會全國聯合會

發文日期：民國 112 年 09 月 22 日

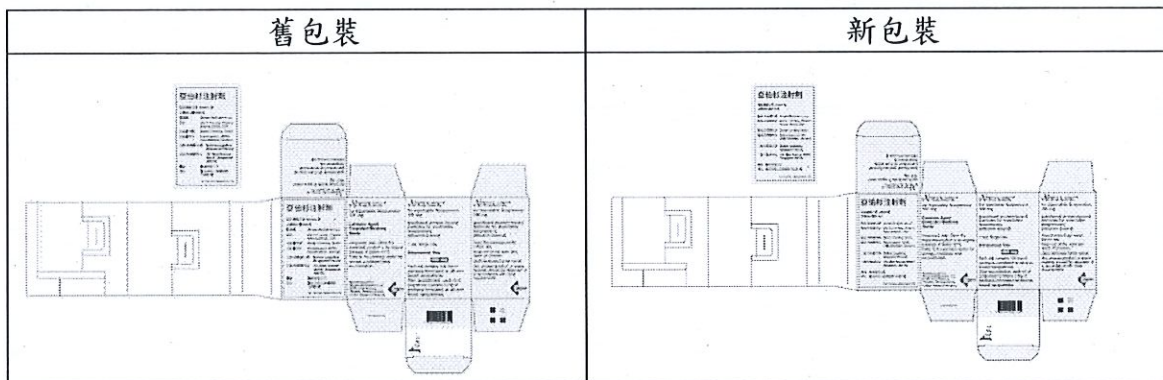
發文字號：嘉標字第 112-527 號

附件：原廠公文影本、新版包裝外盒、新舊仿單主要差異、新版藥品說明書(仿單)

主旨：本公司代理賽基有限公司藥品「Abraxane for Injectable Suspension 亞伯杉注射劑」產品外盒及仿單改版，預計供貨日 2023/9/25，供貨批號 6201114A & 6201150A。

說明：

- 一、藥品「Abraxane for Injectable Suspension 亞伯杉注射劑」產品外盒及仿單改版，詳請查照附件。
- 二、產品外盒變更處為新增製造/包裝廠，圖示如下，另仿單改版依台灣版處方藥格式更新，詳請見附件。



三、特此通知，造成不便之處懇請見諒，並請繼續支持本公司為禱。

台灣大昌華嘉股份有限公司

負責人：伍安得



賽基有限公司 函

公司住址：105 台北市健康路 156 號 4、5 樓

聯絡電話：02-27561234

傳 真：02-27663933

受 文 者：台灣大昌華嘉股份有限公司

發文日期：中華民國 112 年 09 月 13 日



發文字號：基字號專第 20230913-1 號

附件：1. 新版包裝外盒
2. 新版變更仿單

主旨：有關本公司產品「亞伯衫注射劑, Abraxane® for Injectable Suspension 100 mg」產品外盒及仿單改版，預計供貨日 2023/9/25，供貨批號 6201114A & 6201150A。

說明：

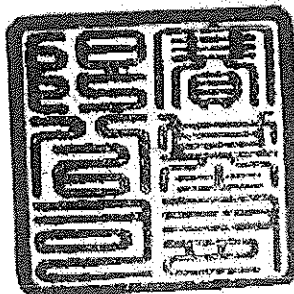
- 一、本公司之藥品「亞伯衫注射劑, Abraxane® for Injectable Suspension 100 mg」產品外盒及仿單改版，詳請查照附件。
- 二、產品外盒變更處為新增製造/包裝廠，圖示如下詳請見(附件 1)。仿單改版依台灣版處方藥格式更新，詳請見(附件 2)。

	舊包裝	新包裝
外盒		

三、煩請通知相關醫療院所改版事宜，謝謝配合。

敬祝

商 祺



Kristopher
Ming-Ren
Hager

賽基有限公司

負責人：Kristopher Ming-Ren Hager

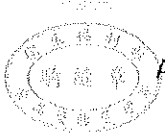
衛部藥輸字第 026484 號
本藥限由醫師使用

亞伯杉注射劑 100 毫克
Abraxane® for Injectable Suspension 100 mg

中文仿單變更對照表:

原仿單	新仿單
1 適應症及使用	依台灣之處方藥仿單格式，修訂標題
1.1 有效成分及含量	依台灣之處方藥仿單格式，新增標題
1.2 賦形劑	依台灣之處方藥仿單格式，新增標題
1.3 劑型	依台灣之處方藥仿單格式，新增標題
1.4 藥品外觀	依台灣之處方藥仿單格式，新增標題
2 劑量及用法	依台灣之處方藥仿單格式，修訂標題
3 劑型及劑量	依台灣之處方藥仿單格式，修訂標題
	依台灣之處方藥仿單格式，新增標題
	依台灣之處方藥仿單格式修訂，原第 2.1 段落移動至此，內容不變
3.1.1 轉移性乳癌	依台灣之處方藥仿單格式修訂，原第 2.2 段落移動至此，內容不變
3.1.2 非小細胞肺癌	依台灣之處方藥仿單格式修訂，原第 2.3 段落移動至此，內容不變
3.1.3 胰腺癌	依台灣之處方藥仿單格式修訂，原第 2.5 段落移動至此，內容不變
3.1.4 針對不良反應的劑量調整	依台灣之處方藥仿單格式修訂，原第 2.7 段落移動至此，內容不變
3.2 調製方式	依台灣之處方藥仿單格式修訂，原第 2.4 段落移動至此，內容不變
3.3 特殊族群用法用量	依台灣之處方藥仿單格式，修訂標題
6 特殊族群注意事項	原第 8 段用於特定族群內容不變
8 用於特殊族群	依台灣之處方藥仿單格式，修訂標題
9 過量	依台灣之處方藥仿單格式，修訂標題
10 劑量	依台灣之處方藥仿單格式，修訂標題
	原第 12 段臨床藥理學內容不變

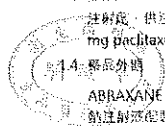
11 性狀	依處方藥仿單格式，新增標題，原第 12.3 藥物動力學內容不變
12 臨床藥理學	依處方藥仿單格式，修訂標題
13 非臨床毒性	原第 14 段臨床試驗內容不變 依處方藥仿單格式，修訂標題 原第 16 段包裝/儲存及處理內容不變
	依台灣之處方藥仿單格式，新增標題，內容不變
	10.3.1



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



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。

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(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樞差異，請勿交替使用不同 PACLITAXEL 劑型。

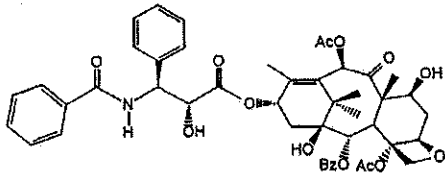
1 性狀

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 5β, 20-Epoxy-1, 2α, 4, 7β, 10β, 13α-hexahydroxytax-11-en-9-one-4, 10-diacetate-2-benzoate-13-ester 加上 (2R, 3S)-N-benzoyl-3-phenylisoserine，其分子式為 C₄₇H₅₁NO₁₄，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 瓶形劑

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，若有中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。若有復發中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 級或第 4 級神經病變，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 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 (4)、警語及注意事項 (5.1.1)、副作用/不良反應 (8.2)】。
- 若有中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 mg·min/mL)
嗜中性白血球減少而發燒 (ANC 低於 500/mm ³ 且發燒 > 38°C) 或 ANC 低於 1,500/mm ³ 而延後下一療程超過 7 天 或 ANC 低於 500/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/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	

3.1.4 針對不良反應的劑量調整

轉移性乳癌 表 2 列出轉移性乳癌病人應如何調整劑量，表 3 及 4 為參考資料。

表 2：轉移性乳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

轉移性乳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：轉移性乳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

轉移性乳癌病人因其他不良反應之建議劑量調整如表 4 所列。

表 4：轉移性乳癌病人因其他藥物不良反應之劑量調整

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

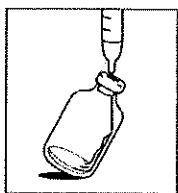
中性白血球減少伴隨發燒： 第3、4級	暫停給藥，直到發燒排除且ANC \geq 1,500； 恢復用藥時減至下一級較低劑量	
周邊神經病變： 第3、4級	暫停給藥，直到改善至 \leq 第1級； 恢復用藥時減至下一級較低劑量	使用相同劑量
皮膚毒性： 第2、3級	劑量減至下一級較低劑量； 若持續發生藥物不良反應，則停止治療	
腎臟毒性： 第3級熱膜炎或腹瀉	暫停給藥，直到改善至 \leq 第1級； 恢復用藥時減至下一級較低劑量	

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%氯化鈉注射液注入小瓶內進行調配。
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，確保凍晶塊狀物/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。

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

將懸浮液配製完成的ABRAXANE注入至空的無菌靜脈注射袋【聚乙氧-乙稀(PVC)塑膠容器-PVC或非PVC製成靜脈注射袋】，ABRAXANE製備或輸注時，不需使用特殊的無DEHP溶液容器或套件。使用含有矽油(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。

注射前使用時，應以肉眼檢驗靜脈注射袋中配製後的ABRAXANE懸浮液，若發現配製後的懸浮液中含有蛋白質絲、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

靜脈輸注袋中已配製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。

小瓶與靜脈輸注袋中配製後的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調度	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 \leq 3 x ULN	200 mg/m ² _b	80 mg/m ² _b	不建議
重度	< 10 x ULN	且	> 3 至 \leq 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治療，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，根據以肺癌臨床試驗排除膽紅素濃度超出正常值上限之病人。

禁忌

- ABRAXANE不可用於骨髓中性白血球計數 < 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%胰腺癌病人發生第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(非小細胞肺癌及胰腺癌)，骨髓絕對中性白血球計數(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)】。

對於胰腺癌病人，若療程第1天絕對中性白血球計數(ANC)低於500 cells/mm³或血小板數低於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腺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%，儘管附屬或有關證據為嚴重或致死性敗血症的危險因子。若病人伴隨發熱(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) \geq 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%，包括一些致死病例，應密切監理病人是否出現肺炎徵候及症狀，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，則開始使用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 \geq 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。

5.1.8 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(劑量依據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、活胎胎數減少、畸形。

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蛋白質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】。

警告具有生育能力女性此藥物對於胎兒之潛在風險。
針對指定人口的龐大出生缺陷或流產的發病率仍未知。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蛋白質結合劑，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%)，會導致胎死-胎兒毒性，包括子宮內死亡、胎死再吸收增加(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

避孕

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)】。具有生育能力的女性，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，建議男性具有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

尚未成立用於兒童病人的安全性及有效性。ABRAXANE的藥動力學、安全性與抗腫瘤活性曾於一項開放性、劑量遞增、劑量擴增的試驗(NCT01962103)中評估，針對96位14歲到17歲以下、有復發性軟組織性小兒肉瘤腫瘤的病人，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蛋白質結合劑的試驗(依照體標準化)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。相較於65歲以下之病人，其骨髓抑制、周邊神經病變、關節痛、發熱的發生率較高。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未明腎臟疾病(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、中性白血球減少、感覺神經病變、ECG異常、疲倦/無力、肌肉/關節痛、天門冬胺轉胺酶升高、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(≥20%)為貧血、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，最嚴重的不良反應為貧血(4%)及肺炎(3%)，導致永久停用ABRAXANE的最常見不良反應，包括噁中性白血球減少(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，包括噁中性白血球減少(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，包括噁中性白血球減少(41%)、血小板減少(30%)、貧血(16%)。

在一項以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(≥20%)部分(≥5%之發生率)的不良反應為噁中性白血球減少、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最嚴重的不良反應(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%)，導致減少ABRAXANE劑量的最常見不良反應，包括噁中性白血球減少(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，包括噁中性白血球減少(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 臨床試驗結果

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		
噁中性白血球減少 < 2.0×10 ⁹ /L	80	82
< 0.5×10 ⁹ /L	9	22
血小板減少 < 100×10 ⁹ /L	2	3
< 50×10 ⁹ /L	<1	<1
貧血		
< 11 g/dL	33	25
< 8 g/dL	1	<1
感染	24	20
噁中性白血球減少伴隨發熱	2	1

噁中性白血球減少伴隨敗血症	<1	<1
出血	2	2
過敏反應		
全身	4	12
嚴重^d	0	2
心血管		
用藥期間生命徵象改變		
心悸過緩	<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
腎臟		

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
胸悶		
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版嚴重度級別。
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事件 (如發紅、呼吸困難、胸痛、低血壓)。
d. 嚴重事件定義為第3級以上之毒性。

依身體系統區分之不良反應

血液學異常

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、胸悶、心悸不安 (均 < 1%)，臨床研究未曾探討ABRAXANE用於已知對paclitaxel注射劑或人卵白蛋白過敏的病人。

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悸過緩，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、心跳暫停、心室上心搏過速、水腫、血栓、肺栓塞、肺血管、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變化包括非穩定性化異常、竇性心悸過緩、竇性心悸過速。

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，隨劑量增加而增加，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) 確證改善；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，嚴重因素 (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。

關節痛/肌肉痛

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%患有線瘤，43%患有鱗狀細胞癌，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%、便秘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 每週一次) 併用carboplatin	
	第1-4級 (%)	第3-4級 (%)	第1-4級 (%)	第3-4級 (%)
真血 ^{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paclitaxel 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。

膀胱炎

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，做為轉移性膀胱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

ABRAXANE/gemcitabine治療組有26%病人接受中性白血球生長因子

第10組與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%)
呼吸衰竭、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%)
精神疾病	肌痛	44 (10%)	4 (1%)	15 (4%)	0
	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、尿道出血症、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治療的膀胱癌病人，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：心悸過速、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%。不論有無中性白血球減少症之病人，皆有發生敗血症。發生敗血症的危險因子包含輸管阻塞或有放置輸管支架。

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

曾發生神經麻痺及夏雷癱瘓，以及導致癱瘓性腸胃阻滯之自主神經病變。

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、缺血性腸炎、接受paclitaxel注射劑一治療，或併用其他化療藥物，雖然併用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、瓣室性組織炎、硬結、壞死、纖維化。在某些個案中，paclitaxel注射劑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「

記憶發覺 (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、紅斑及瘙癢。曾發生光敏感反應、放射線記憶發覺現象 (radiation recall phenomenon)。某些之前暴露於capecitabine的病人曾發生肢體紅腫症 (palmar-plantar erythrodysesthesia)，曾有發生史蒂文生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、胸痛、眼痛、灼熱感、喉痛及噁心的通報。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會在整個細胞週期中，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 致毒性、致突變性及生殖能力損害

尚未研究ABRAXANE之致毒可能性。

Paclitaxel在體外 (人類淋巴細胞中發生染色體畸變) 及體內 (小鼠的從核試驗) 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 (均為依體表面積估算之人類每日最大建議劑量的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 (每劑量為54 mg/m²，大鼠劑量為175 mg/m²)，曾發生睪丸萎縮/退化現象。在猴子施用三期每週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，並增加胎胎-胎兒毒性。

11 藥物動力學特性

序試驗已建立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倍到1.15倍)後之paclitaxel藥物動力學。劑量與mg/m²指的是ABRAXANE內之paclitaxel含量。給予有固態腫瘤的病人靜脈輸注ABRAXANE後，paclitaxel血藥濃度以雙相形式降。初期快速降代表分布至周邊隔室，而較緩慢的第二期代表藥物消除。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輸注時間長短無關。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的藥清率較高(43%)，分布體積也較大(53%)，終端半衰期並無差異。

分布

在有固態腫瘤的病人給予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。

排泄

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之平均總藥清率範圍在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正常治療劑量下之體內濃度。奎寧類、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。

特定試驗

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、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藥物動力學影響尚未知。

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。觀察到的遊離carboplatin平均AUC_{0-10h}約比目標值(6 min⁻¹mg/mL)高出23%，但其平均半衰期及藥清率與並未用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%的病人先前曾暴露於anthracyclines。此項試驗中，ABRAXANE組的調劑後目標病灶反應率(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)
95% CI	28.6, 36.7	21.2, 28.5
P值(卡方檢定)	0.005	
以計算的DoR中位數(95% CI)	6.9 (5.6, 8.0)	6.0 (5.6, 7.1)

依組織學分型之整體治療反應率

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

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% - 26.7%]	25/227 (11.1%) [6.94% - 15.0%]
	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% - 21.7%]	12/143(8.4%) [3.85% - 12.9%]

^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. 第二線療法進行分層。

^c 先前的治療包括一種anthracycline，除非臨床禁用。

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。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 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，做為轉移性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、轉氨酶濃度≤2.5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/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%病人在肝轉移，主要胰臟病部位在胰臟頭部(43%)、體部(31%)或尾部(25%)。

整體存活期、未惡化存活期、整體治療反應率的結果，如表13所示。

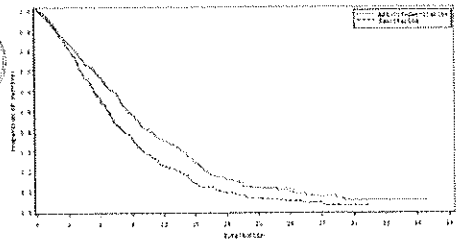
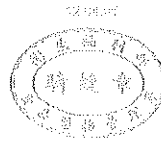
表13：隨機分配試驗中，胰臟癌病人之療效結果 (ITT群體)

	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功能分數(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

如外包装所示。

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 KANTSTRASSE 2, 33790 HALLE/WESTFALEN, GERMANY GMBH

製造/包裝廠: Abraxis 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



臺北市松山區健康路156號5樓