



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 $1,500 \text{ cells/mm}^3$ 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 260mg/m^2 。

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/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 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/m ^{2b}	80 mg/m ^{2b}	不建議
重度	< 10 x ULN	且	> 3 至 ≤ 5 x ULN	200 mg/m ^{2b}	80 mg/m ^{2b}	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/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	

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/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 4。

表 4：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 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； 恢復用藥時降至下一級較低劑量	

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【聚氯乙稀 (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 劑型及劑量

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)。

4 禁忌症

- ABRAXANE 不可用於基線嗜中性白血球計數 $< 1,500 \text{ cells/mm}^3$ 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 $1,500 \text{ cells/mm}^3$ 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/mm^3)，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 $> 1,500 \text{ cells/mm}^3$ ，血小板回復至 $> 100,000 \text{ cells/mm}^3$ 之後，可恢復 ABRIXANE 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 天時絕對嗜中性白血球計數 (ANC) 回復達 $1,500 \text{ cells/mm}^3$ 以上且血小板回復達 $100,000 \text{ cells/mm}^3$ 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/mm^3 以上且血小板回復達 $50,000 \text{ cells/mm}^3$ 以上之後，可恢復 ABRIXANE 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 天時絕對嗜中性白血球計數 (ANC) 低於 500 cells/mm^3 或血小板數低於 $50,000 \text{ cells/mm}^3$ ，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 $1,500 \text{ cells/mm}^3$ 或血小板數低於 $100,000 \text{ cells/mm}^3$ ，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 ABRIXANE 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 ABRIXANE 劑量【參見劑量及用法 (2.5)】。

5.3 敗血症

ABRIXANE 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 ABRIXANE 與 gemcitabine，直到退燒且絕對嗜中性白血球計數 (ANC) $\geq 1,500$ ，之後恢復治療改用調降的劑量【參見劑量及用法 (2.5)】。

5.4 肺炎(Pneumonitis)

ABRIXANE 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 ABRIXANE 和 gemcitabine。若排除感染病因，且診斷為肺炎時，應永久停止 ABRIXANE 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 ABRIXANE 有嚴重的過敏反應的病人，不應再使用此藥物。ABRIXANE 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 ABRIXANE 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 ABRIXANE 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 ABRIXANE。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 $AST \leq 10$ 倍 ULN) 的病人，不建議使用 ABRIXANE。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。

5.8 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 ($\geq 20\%$) 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 ($\geq 20\%$) 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 (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 ($\geq 20\%$) 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 (6.1)】。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%)。

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/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 $\geq 5\%$ ，或第 3-4 級毒性發生率相差 $\geq 2\%$ 。

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 $\geq 5\%$ 或第 3-4 級相差 $\geq 2\%$ 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 paclitaxel injection 併用 carboplatin 組 524 人，所有級別 (1-4) 相差 $\geq 5\%$ ，或第 3-4 級相差 $\geq 2\%$ 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 $\geq 5\%$ ，或第 3-4 級毒性相差 $\geq 2\%$ 之部分不良反應

系統器官分類	MedDRA 詞典 12.1 版 常用術語	ABRAXANE (100mg/m ² 每 週一次) + carboplatin (N=514)		Paclitaxel injection (200 mg/m ² 每三週一次) + 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 ($\geq 5\%$) 或第 3-4 級 ($\geq 2\%$) 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 ≥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/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。

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。

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。

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。

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 ≤1.5xULN 且 AST ≤10xULN)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)】。

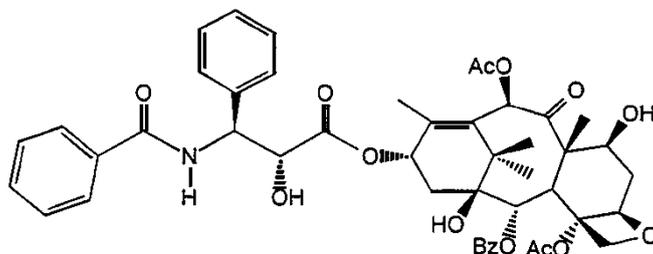
10 過量

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-one, 10-diacetate-2-benzoate-13-ester 加上 (2R, 3S)-N-benzoyl-3-phenylisoserine。其實驗式為 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。

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，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。

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。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 <30 mL/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 (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。

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/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	50/223 (21.5%)	25/227(11.1%)

	[95%CI]	[16.19% - 26.73%]	[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。

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

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($\geq 10\%$)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)

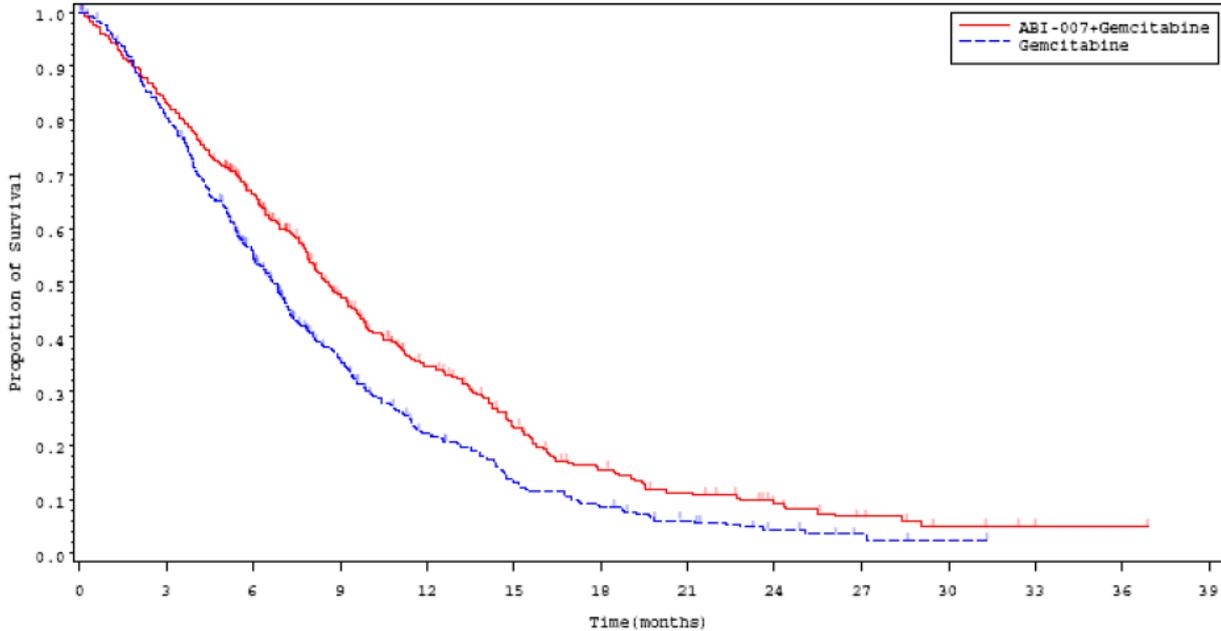
	ABRAXANE (125 mg/m ²) 及 gemcitabine (N=431)	Gemcitabine (N=430)
整體存活期		
死亡人數，n (%)	333 (77)	359 (83)
整體存活期中位數 (月)	8.5	6.7
95% CI	7.9, 9.5	6.0, 7.2
HR (95% CI) ^a	0.72 (0.62, 0.83)	
P 值 ^b	<0.0001	
未惡化存活期^c		
死亡或惡化，n (%)	277 (64)	265 (62)
未惡化存活期中位數 (月)	5.5	3.7
95% CI	4.5, 5.9	3.6, 4.0
HR (95% CI) ^a	0.69 (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)													

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

貼標廠廠名：Bollore Logistics Singapore Pte Ltd

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