

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Abraxane 5 mg/ml pulver till infusionsvätska, suspension.

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 100 mg paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar.

Varje injektionsflaska innehåller 250 mg paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar.

Efter beredning innehåller varje ml suspension 5 mg paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar.

### Hjälpämnen med känd effekt

Varje ml koncentrat innehåller 0,183 mmol natrium vilket motsvarar 4,2 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till infusionsvätska, suspension.

Rekonstituerad suspension har ett pH på 6-7,5 och en osmolalitet på 300-360 mOsm/kg.

Pulvret är vitgult.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Abraxane som monoterapi är indicerat för behandling av metastaserande bröstcancer hos vuxna vid terapivikt efter första linjens behandling eller då standardbehandling innehållande antracyclin inte är lämplig (se avsnitt 4.4).

Abraxane i kombination med gemcitabin är indicerat för första linjens behandling av vuxna patienter med metastaserande adenocarcinom i pankreas.

Abraxane i kombination med karboplatin är indicerat för första linjens behandling av icke-småcellig lungcancer hos vuxna patienter som inte är kandidater för potentiellt kurativ kirurgi och/eller strålbehandling.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Abraxane bör endast ges under överinseende av en kvalificerad onkolog vid en avdelning som är specialiserad på cytostatikabehandling. Det ska inte ersätta eller ersättas med andra formuleringar av paklitaxel.

#### Dosering

##### Bröstcancer

Den rekommenderade dosen av Abraxane är 260 mg/m<sup>2</sup> intravenöst under 30 minuter var tredje vecka.

##### *Dosjusteringar under pågående behandling av bröstcancer*

Hos patienter som drabbas av allvarlig neutropeni (neutrofilantal <0,5 x 10<sup>9</sup>/L under en vecka eller längre) eller allvarlig sensorisk neuropati under Abraxane-behandlingen, bör dosen minskas till 220 mg/m<sup>2</sup> under efterföljande kurer. Efter återfall av allvarlig neutropeni eller allvarlig sensorisk neuropati bör dosen minskas ytterligare till 180 mg/m<sup>2</sup>. Abraxane ska inte administreras förrän

neutrofilantalet återgått till  $>1,5 \times 10^9/L$ . För grad 3 sensorisk neuropati bör behandlingen avbrytas tills en återgång till grad 1 eller 2 har uppnåtts, följt av en dosreducering för alla efterföljande kurer.

#### Adenocarcinom i pankreas

Den rekommenderade dosen av Abraxane i kombination med gemcitabin är  $125 \text{ mg/m}^2$  som administreras intravenöst under 30 minuter dag 1, 8 och 15 i varje 28-dagarscykel. Den rekommenderade dosen av gemcitabin är  $1\,000 \text{ mg/m}^2$  som administreras intravenöst under 30 minuter omedelbart efter avslutad administrering av Abraxane på dag 1, 8 och 15 i varje 28-dagarscykel.

#### *Dosjusteringar under behandling av adenocarcinom i pankreas*

**Tabell 1: Dosreduceringar för patienter med adenocarcinom i pankreas**

Dosnivå	Dos av Abraxane ( $\text{mg/m}^2$ )	Dos av gemcitabin ( $\text{mg/m}^2$ )
Full dos	125	1 000
Första dosreduktion	100	800
Andra dosreduktion	75	600
Om ytterligare dosreduktion krävs	Avsluta behandlingen	Avsluta behandlingen

**Tabell 2: Dosjusteringar för neutropeni och/eller trombocytopeni i början av en cykel eller inom en cykel för patienter med adenocarcinom i pankreas**

Dag i cykeln	Absolut neutrofilantal (ANC) ( $10^9/L$ )		Trombocytantal ( $10^9/L$ )	Dos av Abraxane	Dos av gemcitabin
Dag 1	$< 1,5$	ELLER	$< 100$	Skjut upp behandlingen fram till återhämtning	
Dag 8	$\geq 0,5$ men $< 1$	ELLER	$\geq 50$ men $< 75$	Reducera dosen en dosnivå	
	$< 0,5$	ELLER	$< 50$	Avbryt behandlingen	
<b>Dag 15: Om dosen dag 8 gavs utan justering:</b>					
Dag 15	$\geq 0,5$ men $< 1$	ELLER	$\geq 50$ men $< 75$	Behandla med dosnivå för dag 8 följt av tillväxtfaktorer för vita blodkroppar ELLER reducera dosen en dosnivå från dag 8-dosen	
	$< 0,5$	ELLER	$< 50$	Avbryt behandlingen	
<b>Dag 15: Om dosen dag 8 reducerades:</b>					
Dag 15	$\geq 1$	OCH	$\geq 75$	Återgå till dosnivå för dag 1 följt av tillväxtfaktorer för vita blodkroppar ELLER behandla med samma doser som dag 8	
	$\geq 0,5$ men $< 1$	ELLER	$\geq 50$ men $< 75$	Behandla med dosnivå för dag 8 följt av tillväxtfaktorer för vita blodkroppar ELLER reducera dosen en dosnivå från dag 8-dosen	
	$< 0,5$	ELLER	$< 50$	Avbryt behandlingen	
<b>Dag 15: Om behandlingen avbröts dag 8:</b>					
Dag 15	$\geq 1$	OCH	$\geq 75$	Återgå till dosnivå för dag 1 följt av tillväxtfaktorer för vita blodkroppar	

				ELLER reducera dosen en dosnivå från dag 1-dosen
	$\geq 0,5$ men < 1	ELLER	$\geq 50$ men < 75	Reducera en dosnivå följt av tillväxtfaktorer för vita blodkroppar ELLER reducera dosen två dosnivåer från dag 1-dosen
	< 0,5	ELLER	< 50	Avbryt behandlingen

Förkortningar: absolut neutrofilantal (ANC = *Absolute Neutrophil Count*), vita blodkroppar (WBC = *white blood cell*)

**Tabell 3: Dosjusteringar för andra läkemedelsbiverkningar hos patienter med adenocarcinom i pankreas**

Läkemedelsbiverkning	Dos av Abraxane	Dos av gemcitabin
<b>Febril neutropeni:</b> grad 3 eller 4	Avbryt behandlingen tills patienten är feberfri och absolut neutrofilantal (ANC) $\geq 1,5$ ; återuppta behandlingen på nästa lägre dosnivå <sup>a</sup>	
<b>Perifer neuropati:</b> grad 3 eller 4	Avbryt behandlingen tills en återgång till $\leq$ grad 1 har uppnåtts; återuppta behandlingen på nästa lägre dosnivå <sup>a</sup>	Behandla med samma dos
<b>Hudtoxicitet:</b> grad 2 eller 3	Reducera till nästa lägre dosnivå <sup>a</sup> ; avsluta behandlingen om läkemedelsbiverkningarna kvarstår	
<b>Gastrointestinal toxicitet:</b> mukositet eller diarré av grad 3	Avbryt behandlingen tills en återgång till $\leq$ grad 1 har uppnåtts; återuppta behandlingen på nästa lägre dosnivå <sup>a</sup>	

<sup>a</sup>Se tabell 1 för reduktion av dosnivå

#### Icke-småcellig lungcancer

Den rekommenderade dosen av Abraxane är 100 mg/m<sup>2</sup> intravenöst under 30 minuter dag 1, 8 och 15 i varje 21-dagarscykel. Den rekommenderade dosen av karboplatin är AUC = 6 mg×min/ml endast dag 1 i varje 21-dagarscykel, med början omedelbart efter avslutad administrering av Abraxane.

#### Dosjusteringar under behandling av icke-småcellig lungcancer

Abraxane ska inte administreras dag 1 i en cykel förrän absoluta neutrofilantalet (ANC) är  $\geq 1,5 \times 10^9/L$  och trombocytantalet är  $\geq 100 \times 10^9/L$ . För varje efterföljande veckodos av Abraxane måste patienterna ha ett ANC på  $\geq 0,5 \times 10^9/L$  och ett trombocytantal på  $50 \times 10^9/L$  annars ska dosen inte ges förrän cellantalerna normaliserats. När cellantalerna normaliserats återupptas dosering den följande veckan enligt kriterierna i tabell 4. Reducera efterföljande dos endast om kriterierna i tabell 4 är uppfyllda.

**Tabell 4: Dosreduceringar för hematologiska toxiciteter hos patienter med icke-småcellig lungcancer**

Hematologisk toxicitet	Förekomst	Dos av Abraxane (mg/m <sup>2</sup> ) <sup>1</sup>	Dos av karboplatin (AUC mg×min/ml) <sup>1</sup>
Lägsta ANC $< 0,5 \times 10^9/L$ med neutropen feber $> 38^\circ C$	Första	75	4,5
ELLER Fördröjning av nästa cykel på grund av ihållande neutropeni <sup>2</sup> (lägsta $< 1,5 \times 10^9/L$ )	Andra	50	3,0
ELLER	Tredje	Avbryt behandlingen	

Lägsta ANC <math>0,5 \times 10^9/L</math> i >1 vecka			
Lägsta trombocytnivå <math><50 \times 10^9/L</math>	Första	75	4,5
	Andra	Avbryt behandlingen	

<sup>1</sup>På dag 1 i 21-dagarscykeln reduceras dosen av Abraxane och karboplatin samtidigt. På dag 8 eller 15 i 21-dagarscykeln reduceras dosen av Abraxane; dosen av karboplatin reduceras i efterföljande cykel.

<sup>2</sup>Maximalt 7 dagar efter planerad dos dag 1 i nästa cykel.

Vid hudtoxicitet av grad 2 eller 3, diarré av grad 3 eller mukosit av grad 3 avbryts behandlingen tills toxiciteten förbättras till  $\leq$  grad 1, och därefter återupptas behandlingen enligt riktlinjerna i tabell 5. Vid perifer neuropati av  $\geq$  grad 3 avbryts behandlingen tills återgång till  $\leq$  grad 1 har uppnåtts. Behandlingen kan återupptas på nästa lägre dosnivå i efterföljande cykler enligt riktlinjerna i tabell 5. Vid annan icke-hematologisk toxicitet av grad 3 eller 4 avbryts behandlingen tills toxiciteten förbättras till  $\leq$  grad 2, och därefter återupptas behandlingen enligt riktlinjerna i tabell 5.

**Tabell 5: Dosreduceringar för icke-hematologiska toxiciteter hos patienter med icke-småcellig lungcancer**

Icke-hematologisk toxicitet	Förekomst	Dos av Abraxane (mg/m <sup>2</sup> ) <sup>1</sup>	Dos av karboplatin (AUC mg×min/ml) <sup>1</sup>
Hudtoxicitet av grad 2 eller 3 Diarré av grad 3 Mukosit av grad 3	Första	75	4,5
	Andra	50	3,0
Perifer neuropati $\geq$ grad 3 Annat icke-hematologisk toxicitet av grad 3 eller 4	Tredje	Avbryt behandlingen	
Hudtoxicitet, diarré eller mukosit av grad 4	Första	Avbryt behandlingen	

<sup>1</sup>På dag 1 i 21-dagarscykeln reduceras dosen av Abraxane och karboplatin samtidigt. På dag 8 eller 15 i 21-dagarscykeln reduceras dosen av Abraxane; dosen av karboplatin reduceras i efterföljande cykel.

### Särskilda populationer

#### Patienter med försämrad leverfunktion

Det krävs ingen dosjustering för patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin  $> 1$  till  $\leq 1,5$  x ULN och aspartataminotransferas [AST]  $\leq 10$  x ULN), oavsett indikation. Dessa patienter behandlas med samma doser som patienter med normal leverfunktion.

För patienter med metastaserande bröstcancer och patienter med icke-småcellig lungcancer som har måttligt till allvarligt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin  $> 1,5$  till  $\leq 5$  x ULN och AST  $\leq 10$  x ULN) rekommenderas en dosreduktion på 20 %. Den reducerade dosen kan ökas till dosen för patienter med normal leverfunktion om patienten tolererar behandlingen under minst två cykler (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Det saknas tillräckliga data för att rekommendera dosmodifieringar till patienter med metastaserande adenocarcinom i pankreas som har måttligt till allvarligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Det saknas tillräckliga data för att rekommendera dosmodifieringar till patienter med totalt bilirubin  $> 5$  x ULN eller AST  $> 10$  x ULN, oavsett indikation (se avsnitt 4.4 och 5.2).

#### Patienter med försämrad njurfunktion

Det krävs ingen dosjustering av startdosen av Abraxane för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion (uppskattat kreatininclearance  $\geq 30$  till  $< 90$  ml/min). Det saknas tillräckliga data för att rekommendera doseringsändringar av Abraxane för patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion eller terminal njursjukdom (uppskattat kreatininclearance  $< 30$  ml/min (se avsnitt 5.2).

#### Äldre personer

Inga ytterligare dosreduktioner rekommenderas till patienter som är 65 år och äldre, förutom de som redan rekommenderas för alla patienter.

Av de 229 patienterna i den randomiserade studien som fick Abraxane som monoterapi för bröstcancer var 13 % minst 65 år och mindre än 2 % var 75 år och äldre. Ingen märkbar ökad frekvens av toxicitet förekom bland patienter som var minst 65 år och fick Abraxane. En efterföljande analys av 981 patienter som fick Abraxane som monoterapi för metastaserande bröstcancer, varav 15 % var  $\geq 65$  år och 2 % var  $\geq 75$  år, visade dock en högre incidens av epistaxis, diarré, uttorkning, trötthet och perifera ödem hos patienter  $\geq 65$  år.

Av de 421 patienterna med adenocarcinom i pankreas som fick Abraxane i kombination med gemcitabin i den randomiserade studien var 41 % 65 år och äldre och 10 % var 75 år och äldre. Hos patienter i åldern 75 år och äldre som fick Abraxane och gemcitabin observerades en högre incidens av allvarliga biverkningar och biverkningar som ledde till att behandlingen avslutades (se avsnitt 4.4). Patienter med adenocarcinom i pankreas i åldern 75 år och äldre ska noggrant bedömas innan behandling övervägs (se avsnitt 4.4).

Av de 514 patienterna med icke-småcellig lungcancer i den randomiserade studien som fick Abraxane i kombination med karboplatin var 31 % 65 år eller äldre och 3,5 % var 75 år eller äldre. Händelser med myelosuppression, händelser med perifer neuropati, samt artralgi förekom oftare hos patienter som var 65 år eller äldre jämfört med patienter som var yngre än 65 år. Det finns begränsad erfarenhet av användning av Abraxane/karboplatin hos patienter i åldern 75 år eller äldre.

Farmakokinetisk/farmakodynamisk modellering som använde data från 125 patienter med framskridna solida tumörer indikerar att patienter  $\geq 65$  år kan vara mer mottagliga för utveckling av neutropeni under den första behandlingscykeln.

#### *Pediatrik population*

Säkerhet och effekt för Abraxane för barn och ungdomar i åldern 0 till 17 år har ännu inte fastställts. Det finns ingen relevant användning av Abraxane för en pediatrik population för indikationen metastaserande bröstcancer eller adenocarcinom i pankreas eller icke-småcellig lungcancer.

#### Administreringssätt

Administrera rekonstituerad Abraxane-suspension intravenöst med hjälp av ett infusionsset med ett 15  $\mu\text{m}$  filter. Efter administrering rekommenderas att den intravenösa infarten spolas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning för att säkerställa att hela dosen administreras.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Amning (se avsnitt 4.6).

Patienter som har ett neutrofilantal på  $< 1,5 \times 10^9/\text{L}$  före behandlingsstart.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Abraxane är en albuminbunden nanopartikel-formulering av paklitaxel, som kan ha påtagligt annorlunda farmakologiska egenskaper än andra formuleringar av paklitaxel (se avsnitten 5.1 och 5.2). Det ska inte ersätta eller ersättas med andra formuleringar av paklitaxel.

#### Överkänslighet

Svåra överkänslighetsreaktioner, inklusive mycket sällsynta händelser med anafylaktiska reaktioner med dödlig utgång, har rapporterats i sällsynta fall. Om en överkänslighetsreaktion uppkommer måste behandlingen omedelbart avbrytas och symtomatisk behandling sättas in. Patienten ska inte behandlas med paklitaxel igen.

### Hematologi

Benmärgshämning (speciellt neutropeni) inträffar ofta med Abraxane. Neutropeni är dosberoende och utgör en dosbegränsande toxicitet. Antalet blodceller bör kontrolleras frekvent under Abraxane-behandlingen. Patienter bör inte ges en ny behandlingsomgång med Abraxane förrän antalet neutrofiler återgått till en nivå på  $>1,5 \times 10^9/L$  och antalet trombocyter återgått till en nivå på  $>100 \times 10^9/L$  (se avsnitt 4.2).

### Neuropati

Sensorisk neuropati förekommer ofta vid Abraxane-behandling, men utveckling av allvarliga symtom är mindre vanligt. Uppkomst av sensorisk neuropati av grad 1 eller 2 kräver oftast ingen dosminskning. Om Abraxane används som monoterapi och sensorisk neuropati av grad 3 utvecklas, bör behandlingen avbrytas tills en återgång till grad 1 eller 2 har uppnåtts, och dosen bör minskas för alla efterföljande kurer av Abraxane (se avsnitt 4.2). Om perifer neuropati av grad 3 eller högre utvecklas under kombinationsbehandling med Abraxane och gemcitabin, bör behandlingen med Abraxane avbrytas och behandlingen med gemcitabin fortsättas med samma dos. Abraxane-behandlingen återupptas i reducerad dos om den perifera neuropatin återgår till grad 0 eller 1 (se avsnitt 4.2). Om perifer neuropati av grad 3 eller högre utvecklas vid kombinationsanvändning av Abraxane och karboplatin ska behandlingen avbrytas tills förbättring till grad 0 eller 1 uppnås, följt av en dosreducering för alla efterföljande behandlingar med Abraxane och karboplatin (se avsnitt 4.2).

### Sepsis

Sepsis har rapporterats med en frekvens på 5 % hos patienter med eller utan neutropeni som fick Abraxane i kombination med gemcitabin. Komplikationer på grund av den bakomliggande pankreascancern, särskilt biliär obstruktion eller förekomst av biliär stent, fastställdes som signifikanta bidragande faktorer. Om patienten är febril (oavsett neutrofilantal) ska behandling med bredspektrumantibiotika inledas. Vid uppkomst av febril neutropeni ska behandling med Abraxane och gemcitabin avbrytas tills patienten är feberfri och  $ANC \geq 1,5 \times 10^9/L$ , varefter behandlingen återupptas med reducerade dosnivåer (se avsnitt 4.2).

### Pneumonit

Pneumonit förekom hos 1 % av patienterna när Abraxane användes som monoterapi och hos 4 % av patienterna när Abraxane användes i kombination med gemcitabin. Patienterna ska noga övervakas för tecken och symtom på pneumonit. Efter att infektiös etiologi har uteslutits och diagnosen pneumonit har ställts ska behandlingen med Abraxane och gemcitabin sättas ut permanent och lämplig behandling och understödjande åtgärder omgäende vidtas (se avsnitt 4.2).

### Nedsatt leverfunktion

På grund av att paklitaxels toxicitet kan ökas vid nedsatt leverfunktion bör administreringen av Abraxane ske med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion. Patienter med nedsatt leverfunktion kan löpa ökad risk för toxicitet, i synnerhet myelosuppression. Dessa patienter bör noga kontrolleras med avseende på utveckling av allvarlig myelosuppression.

Abraxane rekommenderas inte hos patienter som har totalt bilirubin  $>5 \times ULN$  eller ASAT/ALAT  $>10 \times ULN$ . Abraxane rekommenderas inte heller till patienter med metastaserande adenocarcinom i pankreas som har måttligt till allvarligt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin  $> 1,5 \times ULN$  och  $AST \leq 10 \times ULN$ ) (se avsnitt 5.2).

### Kardiotoxicitet

Sällsynta rapporter om kronisk hjärtsvikt och vänsterkammardysfunktion har observerats bland personer som fått Abraxane. De flesta av dessa personer hade tidigare exponerats för kardiotoxiska läkemedel, t.ex. antracykliner, eller hade en underliggande hjärtanamnes. Patienter som får Abraxane måste därför övervakas noggrant av läkare med avseende på uppkomst av hjärtpåverkan.

### CSN-metastaser

Effekt och säkerhet för Abraxane hos patienter med metastaser i det centrala nervsystemet (CNS) har inte fastställts. CNS-metastaser kan i allmänhet inte kontrolleras på ett bra sätt med systemisk kemoterapi.

### Gastrointestinala symtom

Om patienter känner illamående, kräks eller får diarré efter administreringen av Abraxane, kan de behandlas med vanliga antiemetika och förstoppande läkemedel.

### Patienter i åldern 75 år och äldre

För patienter i åldern 75 år och äldre har inga fördelar av kombinationsbehandling med Abraxane och gemcitabin jämfört med gemcitabin som monoterapi påvisats. Hos äldre äldre ( $\geq 75$  år) som fick Abraxane och gemcitabin observerades en högre incidens av allvarliga biverkningar och biverkningar som ledde till att behandlingen avslutades inklusive hematologiska toxiciteter, perifer neuropati, minskad aptit och dehydrering. Patienter med adenocarcinom i pankreas i åldern 75 år och äldre ska noga bedömas med avseende på hur väl de tolererar Abraxane i kombination med gemcitabin, med särskild hänsyn till allmäntillstånd, komorbiditeter och ökad risk för infektioner (se avsnitt 4.2 och 4.8).

### Övrigt

Även om endast begränsade uppgifter finns tillgängliga har inga tydliga fördelar avseende förlängd total överlevnad påvisats hos patienter med adenocarcinom i pankreas med normala nivåer av CA 19-9 innan påbörjad behandling med Abraxane och gemcitabin (se avsnitt 5.1).

Erlotinib ska inte ges samtidigt med Abraxane och gemcitabin (se avsnitt 4.5).

### Hjälpämnen

Efter beredning innehåller varje ml Abraxane koncentrat 0,183 mmol natrium, vilket motsvarar 4,2 mg natrium. Detta bör beaktas när det ges till patienter som ordinerats saltfattig kost.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Paklitaxels metabolism katalyseras delvis av cytokrom P450-isoenzymerna CYP2C8 och CYP3A4 (se avsnitt 5.2). Därför, i avsaknad av en farmakokinetisk läkemedelsinteraktionsstudie, bör försiktighet iaktas när paklitaxel administreras med andra läkemedel som är kända för att hämma antingen CYP2C8 eller CYP3A4 (t.ex. ketokonazol och andra imidazol-antimykotika, erytromycin, fluoxetin, gemfibrozil, klopidogrel, cimetidin, ritonavir, saquinavir, indinavir och nelfinavir) på grund av att paklitaxels toxicitet kan ökas till följd av högre paklitaxelexponering. Administrering av paklitaxel med andra läkemedel som är kända för att inducera antingen CYP2C8 eller CYP3A4 (t.ex. rifampicin, karbamazepin, fenytoin, efavirenz, nevirapin) rekommenderas ej eftersom effekten kan försämrats till följd av lägre paklitaxelexponering.

Paklitaxel och gemcitabin har inte samma metaboliska väg. Paklitaxelclearance bestäms huvudsakligen av CYP2C8- och CYP3A4-medierad metabolism följt av biliär utsöndring, medan gemcitabin inaktiveras av cytidindeaminas följt av urinutsöndring. Farmakokinetiska interaktioner mellan Abraxane och gemcitabin har inte utvärderats hos människa.

En farmakokinetisk studie genomfördes med Abraxane och karboplatin på patienter med icke-småcellig lungcancer. Det förekom inga kliniskt relevanta farmakokinetiska interaktioner mellan Abraxane och karboplatin.

Abraxane är indicerat som monoterapi för bröstcancer eller i kombination med gemcitabin för adenocarcinom i pankreas eller i kombination med karboplatin för icke-småcellig lungcancer (se avsnitt 4.1). Abraxane ska inte användas i kombination med andra cytostatika.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Födelsekontroll hos män och kvinnor

Fertila kvinnor bör använda effektiv preventivmetod under behandling och upp till en månad efter avslutad behandling med Abraxane. Män som behandlas med Abraxane bör inte göra kvinnor gravida under behandlingen och upp till sex månader efter avslutad behandling.



### Graviditet

Det finns mycket begränsade data beträffande användning av paklitaxel under graviditet hos människa. Man misstänker att paklitaxel orsakar allvarliga fosterskador vid administrering under graviditet. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Abraxane bör inte användas under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder effektivt preventivmedel, såvida inte det kliniska tillståndet hos modern kräver behandling med paklitaxel.

### Amning

Det är okänt om paklitaxel utsöndras i bröstmjolk. På grund av potentiellt allvarliga effekter hos ammande spädbarn, är Abraxane kontraindicerat under amning. Amning ska avbrytas under behandlingen.

### Fertilitet

Paklitaxel ledde till infertilitet hos hanråttor (se avsnitt 5.3). Manliga patienter bör rådfråga om konservering av sperma före behandlingen på grund av risken för bestående infertilitet till följd av behandling med Abraxane.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Abraxane har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Abraxane kan orsaka biverkningar såsom trötthet (mycket vanligt) och yrsel (vanligt), som kan påverka förmågan att köra och använda maskiner. Patienter bör rådås att inte köra bil eller använda maskiner om de känner trötthet eller yrsel.

## **4.8 Biverkningar**

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste kliniskt signifikanta biverkningarna i samband med användning av Abraxane har varit neutropeni, perifer neuropati, artralgi/myalgi och biverkningar från magtarmkanalen.

Biverkningsfrekvenserna i samband med administrering av Abraxane anges i tabell 6 (Abraxane som monoterapi) och tabell 7 (Abraxane i kombination med gemcitabin), och tabell 9 (Abraxane i kombination med karboplatin).

Biverkningsfrekvenserna definieras enligt följande: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) och mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ). Inom varje frekvensområde presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

### Bröstcancer (Abraxane administrerat som monoterapi)

#### Sammanfattning i tabellform av biverkningar

Tabell 6 listar de biverkningar som associerats med administreringen av Abraxane i studier där Abraxane har administrerats i monoterapi med olika doser och indikationer (N = 789).

**Tabell 6: Biverkningar som rapporterades med Abraxane i monoterapi för alla doser i kliniska studier**

Infektioner och infestationer	<i>Vanliga:</i> Infektion, urinvägsinfektion, follikulit, infektion i övre luftvägarna, candidainfektion, sinusit  <i>Mindre vanliga:</i> Oral candidainfektion, nasofaryngit, cellulit, herpes simplex, virusinfektion, lunginflammation, kateterrelaterad infektion, svampinfektion, herpes zoster, infektion på injiceringsstället, sepsis <sup>2</sup> , neutropen sepsis <sup>2</sup>
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	<i>Mindre vanliga:</i> Metastatisk smärta, tumörnekros

Blodet och lymfsystemet	<p><i>Mycket vanliga:</i> Neutropeni, anemi, leukopeni, trombocytopeni, lymfopeni, benmärgssuppression</p> <p><i>Vanliga:</i> Febril neutropeni</p> <p><i>Sällsynta:</i> Pancytopeni</p>
Immunsystemet	<p><i>Mindre vanliga:</i><sup>1</sup> Överkänslighet</p> <p><i>Sällsynta:</i> Allvarlig överkänslighet</p>
Metabolism och nutrition	<p><i>Mycket vanliga:</i> Anorexi</p> <p><i>Vanliga:</i> Uttorkning, minskad aptit, hypokalemi</p> <p><i>Mindre vanliga:</i> Hypofosfatemi, vätskeretention, hypoalbuminemi, polydipsi, hyperglykemi, hypokalcemi, hypoglykemi, hyponatremi</p>
Psykiska störningar	<p><i>Vanliga:</i> Sömlöshet, depression, ångest</p> <p><i>Mindre vanliga:</i> Rastlöshet</p>
Centrala och perifera nervsystemet	<p><i>Mycket vanliga:</i> Perifer neuropati, neuropati, hypoestesi, parestesi</p> <p><i>Vanliga:</i> Perifer sensorisk neuropati, huvudvärk, dysgeusi, yrsel, perifer motorisk neuropati, ataxi, sensoriska störningar, somnolens</p> <p><i>Mindre vanliga:</i> Polyneuropati, areflexi, dyskinesi, hyporeflexi, neuralgi, sensorisk förlust, synkope, postural yrsel, neuropatisk smärta, darrningar</p>
Ögon	<p><i>Vanliga:</i> Ökat tårflöde, dimsyn, ögontorrhet, keratokonjunktivitis sicca, madarosis</p> <p><i>Mindre vanliga:</i> Ögonirritation, smärta, onormal syn, minskad synskärpa, konjunktivit, synrubbningar, klåda i ögonen, keratit</p> <p><i>Sällsynta:</i> Cystoid makulaödem<sup>2</sup></p>
Öron och balansorgan	<p><i>Vanliga:</i> Vertigo</p> <p><i>Mindre vanliga:</i> Öronvärk, tinnitus</p>
Hjärtat	<p><i>Vanliga:</i> takykardi, arytm, supraventrikulär takykardi</p> <p><i>Sällsynta:</i> bradykardi, hjärtstillestånd, vänsterkammardysfunktion, kronisk hjärtsvikt, atrioventrikulärt block<sup>2</sup></p>
Blodkärl	<p><i>Vanliga:</i> Rodnad, blodvallning, hypertoni, lymfödem</p> <p><i>Mindre vanliga:</i> Hypotoni, kalla händer och fötter, ortostatisk hypotoni</p> <p><i>Sällsynta:</i> Trombos</p>
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<p><i>Vanliga:</i> Interstitiell pneumonit<sup>3</sup>, dyspné, epistaxis, faryngolaryngeal smärta, hosta, rinit, rinorré</p> <p><i>Mindre vanliga:</i> Produktiv hosta, andnöd vid ansträngning, täppt bihåla, minskade andningsljud, pleural effusion, allergisk rinit, heshet, nästäppa, nästorrhet, väsande andning, lungemboli, lungtromboemboli</p>

Magtarmkanalen	<p><i>Mycket vanliga:</i> Illamående, diarré, kräkningar, förstoppning, stomatit</p> <p><i>Vanliga:</i> Buksmärta, utspänd buk, smärta i övre buken, dyspepsi, gastroesofageal refluxsjukdom, oral hypoestesi</p> <p><i>Mindre vanliga:</i> Dysfagi, flatulens, glossodyn, muntorrhet, smärta i tandköttet, lös avföring, esofagit, smärta i nedre buken, munsår, oral smärta, rektal hemorragi</p>
Lever och gallvägar	<p><i>Mindre vanliga:</i> Hepatomegali</p>
Hud och subkutan vävnad	<p><i>Mycket vanliga:</i> Alopeci, utslag</p> <p><i>Vanliga:</i> Nagelproblem, pruritus, torr hud, erytem, nagelpigmentering/missfärgning, hyperpigmentering av huden, onykolys, nagelförändringar</p> <p><i>Mindre vanliga:</i> Öm nagelbädd, urtikaria, hudsmärta, ljuskänslighet, pigmenteringsstörningar, utslag med klåda, hudrubbingar, hyperhidros, nagelavlossning, erytematösa utslag, allmänna utslag, dermatit, nattsvett, makulopalpulösa utslag, vitiligo, hypotrikos, ömma naglar, allmän klåda, makulära utslag, papulösa utslag, hudlesion, svullet ansikte</p> <p><i>Mycket sällsynta:</i> Stevens-Johnsons syndrom<sup>2</sup>, toxisk epidermal nekrolys<sup>2</sup></p>
Muskuloskeletala systemet och bindväv	<p><i>Mycket vanliga:</i> Artralgi, myalgi</p> <p><i>Vanliga:</i> Smärta i extremiteterna, värk i skelettet, ryggvärk, muskelkramper, smärta i armar och ben</p> <p><i>Mindre vanliga:</i> Smärta i bröstväggen, muskelsvaghet, nacksmärta, smärta i lumsken, muskelspasmer, muskuloskeletal smärta, flanksmärta, obehag i armar och ben</p>
Njurar och urinvägar	<p><i>Mindre vanliga:</i> Dysuri, pollakiuri, hematuri, nokturi, polyuri, urininkontinens</p>
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	<p><i>Mindre vanliga:</i> Smärta i bröstet</p>
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<p><i>Mycket vanliga:</i> Trötthet, asteni, pyrex</p> <p><i>Vanliga:</i> Perifera ödem, slemhinneinflammation, smärta, stelhet, ödem, svaghet, minskad prestationsförmåga, bröstsmärta, influensaliknande sjukdom, olustkänsla, letargi, hyperpyrex</p> <p><i>Mindre vanliga:</i> Obehag i bröstkorgen, onormal gång, svullnad, reaktion på injektionsstället</p> <p><i>Sällsynta:</i> Extravasation</p>
Undersökningar	<p><i>Vanliga:</i> Viktminskning, ökad ASAT och ALAT, minskad hematokrit, minskat antal röda blodkroppar, ökad kroppstemperatur, ökad gammaglutamyltransferas, ökad alkalinfosfat i blodet</p> <p><i>Mindre vanliga:</i> Ökat blodtryck, viktökning, ökad laktatdehydrogenas i blodet, ökad blodkreatinin, ökad blodsockerhalt, ökad fosforhalt i blodet, minskad kaliumhalt i blodet, ökad halt av bilirubin</p>
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	<p><i>Mindre vanliga:</i> Blåmärke</p> <p><i>Sällsynta:</i> Återuppträdande av lokal strålningsreaktion (radiation recall phenomenon), strålningspneumonit</p>

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.

SMQ = Standardized MedDRA Query (standardiserad MedDRA-fråga); SMQ är en gruppering av flera av MedDRA:s föredragna termer för att beskriva ett medicinskt begrepp.

<sup>1</sup> Frekvensen överkänslighetsreaktioner har beräknats utifrån ett definitivt relaterat fall i en population på 789 patienter.

<sup>2</sup> Rapporterades under uppföljning av Abraxane efter godkännande.

<sup>3</sup> Pneumonitfrekvensen har beräknats utifrån sammanslagna data för 1 310 patienter i kliniska prövningar som fick Abraxane i monoterapi för bröstcancer och för andra indikationer enligt MedDRA SMQ interstitiell lungsjukdom. Se avsnitt 4.4.

### Beskrivning av selekterade biverkningar

Följande är de vanligaste och kliniskt viktigaste biverkningarna hos 229 patienter med metastaserande bröstcancer som behandlades med Abraxane 260 mg/m<sup>2</sup> en gång var tredje vecka i den pivotala fas III-studien.

#### *Blodet och lymfsystemet*

Neutropeni var den viktigaste hematologiska toxiciteten (rapporterades hos 79 % av patienterna) och var snabbt reversibel och dosberoende. Leukopeni rapporterades hos 71 % av patienterna. Grad 4 neutropeni (< 0,5 x 10<sup>9</sup>/L) uppkom hos 9 % av patienterna som behandlades med Abraxane. Febril neutropeni förekom hos fyra patienter som behandlades med Abraxane. Anemi (Hb < 10 g/dl) observerades hos 46 % av patienterna som fick Abraxane och var allvarlig (Hb < 8 g/dl) i tre fall. Lymfopeni observerades hos 45 % av patienterna.

#### *Centrala och perifera nervsystemet*

Frekvensen och svårhetsgraden av neurotoxiciteten var i allmänhet dosberoende hos de patienter som fick Abraxane. Perifer neuropati (mest sensorisk neuropati av grad 1 eller 2) observerades hos 68 % av patienterna som fick Abraxane, där 10 % var grad 3 och inga fall var av grad 4.

#### *Magtarmkanalen*

Illamående förekom hos 29 % av patienterna och diarré hos 25 % av patienterna.

#### *Hud och subkutan vävnad*

Alopeci observerades hos > 80 % av patienterna som behandlades med Abraxane. Majoriteten av händelserna med alopeci inträffade inom mindre än en månad efter påbörjad behandling med Abraxane. Uttalat håravfall, ≥ 50 %, förväntas hos de flesta av patienterna som får alopeci.

#### *Muskuloskeletala systemet och bindväv*

Artralgi förekom hos 32 % av patienterna som fick Abraxane och var svår i 6 % av fallen. Myalgi förekom hos 24 % av patienterna som fick Abraxane och var svår i 7 % av fallen. Symptomen var ofta övergående; de uppkom vanligtvis tre dagar efter administrering av Abraxane och försvann sedan inom en vecka.

#### *Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället*

Asteni/trötthet rapporterades hos 40 % av patienterna.

### Adenocarcinom i pankreas (Abraxane administrerat i kombination med gemcitabin)

#### Sammanfattning i tabellform av biverkningar

Biverkningar utvärderades hos 421 patienter som behandlades med Abraxane i kombination med gemcitabin och 402 patienter som behandlades med gemcitabin i monoterapi och fick första linjens behandling för metastaserande adenocarcinom i pankreas i en öppen, randomiserad, kontrollerad fas III-studie. Tabell 7 listar biverkningar som utvärderades hos patienter med adenocarcinom i pankreas som behandlades med Abraxane i kombination med gemcitabin.

**Tabell 7: Biverkningar som rapporterades med Abraxane i kombination med gemcitabin (N = 421)**

Infektioner och infestationer	<i>Vanliga:</i> Sepsis, pneumoni, oral candidainfektion
Blodet och lymfsystemet	<i>Mycket vanliga:</i> Neutropeni, anemi, trombocytopeni <i>Vanliga:</i> Pancytopeni <i>Mindre vanliga:</i> Trombotisk trombocytopen purpura

Metabolism och nutrition	<i>Mycket vanliga:</i> Uttorkning, minskad aptit, hypokalemi
Psykiska störningar	<i>Mycket vanliga:</i> Sömlöshet, depression <i>Vanliga:</i> Ångest
Centrala och perifera nervsystemet	<i>Mycket vanliga:</i> Perifer neuropati <sup>1</sup> , dysgeusi, huvudvärk, yrsel <i>Mindre vanliga:</i> Facialis pares
Ögon	<i>Vanliga:</i> Ökat tårflöde <i>Mindre vanliga:</i> Cystoid makulaödem
Hjärtat	<i>Vanliga:</i> Kongestiv hjärtsvikt, takykardi
Blodkärl	<i>Vanliga:</i> Hypotoni, hypertoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<i>Mycket vanliga:</i> Dyspné, epistaxis, hosta <i>Vanliga:</i> Pneumonit <sup>2</sup> , nästäppa <i>Mindre vanliga:</i> Torrhet i halsen, nästorrhet
Magtarmkanalen	<i>Mycket vanliga:</i> Illamående, diarré, kräkningar, förstoppning, buksmärta, smärta i övre delen av buken <i>Vanliga:</i> Stomatit, tarmobstruktion, kolit, muntorrhet
Lever och gallvägar	<i>Vanliga:</i> Kolangit
Hud och subkutan vävnad	<i>Mycket vanliga:</i> Alopeci, utslag <i>Vanliga:</i> Pruritus, torr hud, nagelproblem, rodnad
Muskuloskeletala systemet och bindväv	<i>Mycket vanliga:</i> Smärta i extremiteterna, artralgi, myalgi <i>Vanliga:</i> Muskelsvaghet, värk i skelettet
Njurar och urinvägar	<i>Vanliga:</i> Akut njursvikt <i>Mindre vanliga:</i> Hemolytiskt uremiskt syndrom
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<i>Mycket vanliga:</i> Trötthet, perifera ödem, pyrexia, asteni, frossa <i>Vanliga:</i> Reaktion på infusionsstället
Undersökningar	<i>Mycket vanliga:</i> Viktminskning, ökat ALAT <i>Vanliga:</i> Ökat ASAT, ökat blodbilirubin, ökat blodkreatinin

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SMQ = Standardized MedDRA Query (standardiserad MedDRA-fråga: en gruppering av flera av MedDRA:s föredragna termer för att beskriva ett medicinskt begrepp).

<sup>1</sup> Perifer neuropati utvärderad med hjälp av SMQ (bred sökning).

<sup>2</sup> Pneumonit utvärderas med hjälp av SMQ för interstitiell lungsjukdom (bred sökning).

I denna öppna randomiserade, kontrollerade fas III-studie rapporterades biverkningar som ledde till dödsfall inom 30 dagar från den senaste dosen av studieläkemedlet för 4 % av patienterna som fick Abraxane i kombination med gemcitabin och för 4 % av patienterna som fick gemcitabin som monoterapi.

#### Beskrivning av selekterade biverkningar

Följande är de vanligaste och viktigaste incidenserna av biverkningar för 421 patienter med metastaserande adenocarcinom i pankreas som behandlades med 125 mg/m<sup>2</sup> Abraxane i kombination med gemcitabin i en dos på 1 000 mg/m<sup>2</sup> som gavs på dag 1, 8 och 15 i varje 28-dagarscykel i den kliniska fas III-studien.

#### *Blodet och lymfsystemet*

Tabell 8 visar frekvensen och svårighetsgraden för hematologiska abnormaliteter som upptäcktes i laboratorium hos patienter som behandlades med Abraxane i kombination med gemcitabin eller med gemcitabin.

**Tabell 8: Hematologiska abnormaliteter upptäckta i laboratorium i en studie av adenocarcinom i pankreas**

	Abraxane (125 mg/m <sup>2</sup> )/ gemcitabin		gemcitabin	
	Grad 1–4 (%)	Grad 3–4 (%)	Grad 1–4 (%)	Grad 3–4 (%)
Anemi <sup>a,b</sup>	97	13	96	12
Neutropeni <sup>a,b</sup>	73	38	58	27
Trombocytopeni <sup>b,c</sup>	74	13	70	9

<sup>a</sup> 405 patienter utvärderades i behandlingsgruppen med Abraxane/gemcitabin

<sup>b</sup> 388 patienter utvärderades i behandlingsgruppen med gemcitabin

<sup>c</sup> 404 patienter utvärderades i behandlingsgruppen med Abraxane/gemcitabin

#### *Perifer neuropati*

För patienter som behandlades med Abraxane i kombination med gemcitabin var mediantiden till den första förekomsten av perifer neuropati av grad 3 140 dagar. Mediantiden till återgång med minst 1 grad var 21 dagar, och mediantiden till återgång från perifer neuropati av grad 3 till grad 0 eller 1 var 29 dagar. 44 % av patienterna (31/70 patienter) med behandling som avbröts på grund av perifer neuropati kunde återuppta behandling med Abraxane i reducerad dos. Inga patienter som behandlades med Abraxane i kombination med gemcitabin hade perifer neuropati av grad 4.

#### *Sepsis*

Sepsis rapporterades i en frekvens av 5 % hos patienter med eller utan neutropeni som fick Abraxane i kombination med gemcitabin under genomförandet av en prövning av adenocarcinom i pankreas. Komplikationer på grund av bakomliggande pankreascancer, särskilt biliär obstruktion eller förekomst av biliär stent, fastställdes som signifikanta bidragande faktorer. Om patienten är febril (oavsett neutrofilantal) ska behandling med bredspektrumantibiotika inledas. Vid uppkomst av febril neutropeni ska behandling med Abraxane och gemcitabin avbrytas tills patienten är feberfri och ANC  $\geq 1,5 \times 10^9/L$ , varefter behandlingen återupptas med en reducerad dosnivå (se avsnitt 4.2)

#### *Pneumonit*

Pneumonit rapporterades i en frekvens av 4 % med användning av Abraxane i kombination med gemcitabin. Av de 17 fallen av pneumonit som rapporterades hos patienter som behandlades med Abraxane i kombination med gemcitabin hade två en dödlig utgång. Patienterna ska noga övervakas för tecken och symtom på pneumonit. Efter att infektiös etiologi har uteslutits och diagnosen pneumonit har ställts ska behandlingen med Abraxane och gemcitabin sättas ut permanent och lämplig behandling och understödjande åtgärder omgående vidtas (se avsnitt 4.2).

#### Icke-småcellig lungcancer (Abraxane administrerat i kombination med karboplatin)

#### Tabell över biverkningar

Tabell 9 listar biverkningar i samband med administrering av Abraxane i kombination med karboplatin.

**Tabell 9: Biverkningar som rapporterades med Abraxane i kombination med karboplatin (N=514)**

Infektioner och infestationer	<i>Vanliga:</i> Pneumoni, bronkit, övre luftvägsinfektion, urinvägsinfektion <i>Mindre vanliga:</i> Sepsis, oral candidainfektion
Blodet och lymfsystemet	<i>Mycket vanliga:</i> Neutropeni <sup>1</sup> , trombocytopeni <sup>1</sup> , anemi <sup>1</sup> , leukopeni <sup>1</sup> <i>Vanliga:</i> Febril neutropeni, lymfopeni

	<i>Mindre vanliga:</i> Pancytopeni
Immunsystemet	<i>Mindre vanliga:</i> Läkemedelsöverkänslighet, överkänslighet
Metabolism och nutrition	<i>Mycket vanliga:</i> Minskad aptit <i>Vanliga:</i> Uttorkning
Psykiska störningar:	<i>Vanliga:</i> Sömlöshet
Centrala och perifera nervsystemet	<i>Mycket vanliga:</i> Perifer neuropati <sup>2</sup> <i>Vanliga:</i> Dysgeusi, huvudvärk, yrsel
Ögon	<i>Vanliga:</i> Dimsyn
Blodkärl	<i>Vanliga:</i> Hypotoni, hypertoni <i>Mindre vanliga:</i> Rodnad
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<i>Mycket vanliga:</i> Dyspné <i>Vanliga:</i> Hemoptys, epistaxis, hosta <i>Mindre vanliga:</i> Pneumonit <sup>3</sup>
Magtarmkanalen	<i>Mycket vanliga:</i> Diarré, kräkningar, illamående, förstoppning <i>Vanliga:</i> Stomatit, dyspepsi, buksmärta, dysfagi
Lever och gallvägar	<i>Vanliga:</i> Hyperbilirubinemi
Hud och subkutan vävnad	<i>Mycket vanliga:</i> Utslag, alopeci <i>Vanliga:</i> Pruritus, nagelproblem <i>Mindre vanliga:</i> Hudfjällning, allergisk dermatit, urtikaria
Muskuloskeletala systemet och bindväv	<i>Mycket vanliga:</i> Artralgi, myalgi <i>Vanliga:</i> Ryggsmärta, smärta i extremiteterna, muskuloskeletal smärta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<i>Mycket vanliga:</i> Trötthet, asteni, perifert ödem <i>Vanliga:</i> Pyrexia, smärta i bröstkorgen <i>Mindre vanliga:</i> Slemhinneinflammation, extravasation på infusionsstället, inflammation på infusionsstället, utslag på infusionsstället
Undersökningar	<i>Vanliga:</i> Ökat alaninaminotransferas, ökat aspartataminotransferas, ökat alkaliskt fosfat i blodet, viktminskning

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SMQ = Standardized MedDRA Query (standardiserad MedDRA-fråga)

<sup>1</sup> Baserat på laboratorieutvärderingar: maximal grad av myelosuppression (behandlad population)

<sup>2</sup> Perifer neuropati utvärderas med hjälp av SMQ för neuropati (bred sökning)

<sup>3</sup> Pneumonit utvärderas med hjälp av SMQ för interstitiell lungsjukdom (bred sökning)

För patienter med icke-småcellig lungcancer som behandlades med Abraxane och karboplatin var mediantiden till första förekomst av behandlingsrelaterad perifer neuropati av grad 3 121 dagar, och mediantiden till förbättring från behandlingsrelaterad perifer neuropati av grad 3 till grad 1 var 38 dagar. Inga patienter som behandlades med Abraxane och karboplatin fick perifer neuropati av grad 4.

Anemi och trombocytopeni rapporterades oftare i gruppen med Abraxane än i gruppen med Taxol (54 % mot 28 % respektive 45 % mot 27 %).

Patientrapporterad taxantoxicitet bedömdes med hjälp av de 4 delskalorna i frågeformuläret FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy)-Taxane. Vid användning av upprepad mätningsanalys gynnade 3 av de 4 delskalorna (perifer neuropati, smärta i händer/fötter och hörsel) Abraxane och karboplatin ( $p \leq 0,002$ ). För den andra delskalan (ödem) fanns det ingen skillnad mellan behandlingsarmarna.

#### Erfarenheter efter marknadsintroduktion

Kraniell nervförlamning, stämbandsförlamning, och sällsynta rapporter om svåra överkänslighetsreaktioner har rapporterats efter marknadsintroduktionen av Abraxane.

Det har förekommit sällsynta rapporter om nedsatt synskärpa på grund av cystoid makulaödem under behandling med Abraxane. Vid diagnos av cystoid makulaödem ska behandling med Abraxane avbrytas.

Hos vissa patienter som tidigare utsatts för capecitabin har palmoplantar erytrodysestesi (PPE) rapporterats under den fortsatta bevakningen av Abraxane. Eftersom de här händelserna har rapporterats frivilligt under klinisk användning, kan orsakssamband och verkliga uppskattningar av frekvens inte fastställas.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).\*

## 4.9 Överdoser

Det finns ingen känd antidot mot överdosering av paklitaxel. I händelse av överdosering måste patienten noga övervakas. Behandlingen bör inriktas på de viktigaste förväntade biverkningarna, vilka är benmärgshämning, mukositt och perifer neuropati.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytostatiska/cytotoxiska medel, övriga växtalkaloider och naturprodukter, taxaner, ATC-kod: L01CD01

#### Verkningsmekanism

Paklitaxel är ett nytt antimikrotubulärt medel som främjar bildningen av mikrotubuli från tubulindimerer och stabiliserar mikrotubuli genom att förhindra depolymerisation. Denna stabilisering medför hämning av den normala dynamiska omorganisationen av det mikrotubulära nätverket som är essentiellt för vitala interfase- och mitotiska funktioner i cellen. Dessutom inducerar paklitaxel bildandet av onormala grupperingar eller buntar i mikrotubuli under hela cellcykeln och multipla stjärnformiga buntar av mikrotubuli under mitosen.

Abraxane innehåller nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel med en storlek på cirka 130 nm, där paklitaxel förekommer i ett icke-kristallint, amorf tillstånd. Vid intravenös administrering dissocieras nanopartiklarna snabbt till lösliga, albuminbundna paklitaxelkomplex med en storlek på cirka 10 nm. Albumin är känt för att förmedla endotel-transcytos via kaveoler av beståndsdelar i plasma, och *in vitro*-studier visar att närvaron av albumin i Abraxane förbättrar transporten av paklitaxel över endotelceller. Det antas att den här förbättrade transendoteliala transporten via kaveoler förmedlas av gp 60-albuminreceptorn och att det sker en förstärkt ackumulering av paklitaxel i tumörområdet på grund av det albuminbindande proteinet SPARC (Secreted Protein Acidic Rich in Cysteine).



## Klinisk effekt och säkerhet

### Bröstcancer

Data från 106 patienter fördelade på två enarmade, öppna studier och från 454 patienter som behandlats i en randomiserad fas III komparativ studie stödjer användandet av Abraxane vid metastaserande bröstcancer. Denna information presenteras nedan.

#### *Enarmade, öppna studier*

I en studie administrerades Abraxane som en 30-minuters infusion med en dos på 175 mg/m<sup>2</sup> till 43 patienter med metastaserande bröstcancer. I den andra prövningen användes en dos på 300 mg/m<sup>2</sup> som en 30-minuters infusion på 63 patienter med metastaserande bröstcancer. Patienter behandlades utan förmedicinering med steroider eller planerad G-CSF-support. Kurer administrerades med 3 veckors-intervall. Svansfrekvensen för alla patienter var 39,5 % (95 % CI: 24,9 % - 54,2 %) respektive 47,6 % (95 % CI: 35,3 % - 60,0 %). Medeltiden för sjukdomsprogression var 5,3 månader (175 mg/m<sup>2</sup>; 95 % CI: 4,6 – 6,2 månader) och 6,1 månader (300 mg/m<sup>2</sup>; 95 % CI: 4,2 – 9,8 månader).

#### *Randomiserad jämförande studie*

Denna multicenter-prövning utfördes på patienter med metastaserande bröstcancer som behandlades var tredje vecka med paklitaxel i monoterapi, antingen som paklitaxel i lösning 175 mg/m<sup>2</sup> givet som en tre timmars infusion med förmedicinering för att förhindra överkänslighet (N = 225), eller som Abraxane 260 mg/m<sup>2</sup> givet som 30-minuters infusion utan förmedicinering (N = 229).

Sextiofyra procent av patienterna hade försämrad prestationsstatus (ECOG 1 eller 2) vid studiens början, 79 % hade visceral metastaser och 76 % hade >3 platser med metastaser. Fjorton procent av patienterna hade inte fått kemoterapi tidigare, 27 % hade fått kemoterapi enbart adjuvant, 40 % enbart vid metastaserad sjukdom och 19 % både efter metastasering och som adjuvant behandling. Femtionio procent fick studieläkemedel som andra linjens terapi eller senare. Sjuttiosju procent av patienterna hade tidigare exponerats för antracykliner.

Resultat beträffande respons, tid till sjukdomsprogression, överlevnad utan progression och överlevnad hos patienter som får >1:a linjens terapi visas nedan.

**Tabell 10: Resultat beträffande total responsgrad, genomsnittlig tid till sjukdomsprogression och överlevnad utan sjukdomsprogression enligt prövarens bedömning**

Effektvariabel	Abraxane (260 mg/m <sup>2</sup> )	Lösningsbaserad paklitaxel (175 mg/m <sup>2</sup> )	p-värde
<i>Responsgrad [95 % CI] (%)</i>			
>1:a linjens terapi	26,5 [18,98; 34,05] (n = 132)	13,2 [7,54; 18,93] (n = 136)	0,006 <sup>a</sup>
<i>*Genomsnittlig tid till sjukdomsprogression [95 % CI] (veckor)</i>			
>1:a linjens terapi	20,9 [15,7; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 19,3] (n = 135)	0,011 <sup>b</sup>
<i>*Mediantid för överlevnad utan sjukdomsprogression [95 % CI] (veckor)</i>			
>1:a linjens terapi	20,6 [15,6; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 18,3] (n = 135)	0,010 <sup>b</sup>

<i>*Överlevnad [95 % CI] (veckor)</i>			
>1 <sup>a</sup> linjens terapi	56,4 [45,1; 76,9] (n = 131)	46,7 [39,0; 55,3] (n = 136)	0,020 <sup>b</sup>

<sup>\*</sup>Denna siffra baseras på en rapport från klinisk studie: CA012-0 Addendum sista datering (23 mars 2005)

<sup>a</sup> Chi-kvadrattest

<sup>b</sup> Logrank-test

Tvåhundraåtjugonio patienter som behandlats med Abraxane i det randomiserade, kontrollerade kliniska försöket utvärderades med avseende på säkerheten. Neurotoxicitet utvärderades genom förbättring på en grad för patienter som upplevde grad 3 perifer neuropati vid någon tidpunkt under behandlingen. Naturalförloppet vid perifer neuropati fram till regress till utgångsläget, på grund av kumulativ toxicitet hos Abraxane efter > 6 behandlingsomgångar, har inte utvärderats.

### Adenocarcinom i pankreas

En öppen multinationell, randomiserad multicenterstudie utfördes på 861 patienter för att jämföra Abraxane/gemcitabin med gemcitabin som monoterapi som första linjens behandling hos patienter med metastaserande adenocarcinom i pankreas. Abraxane administrerades till patienter (N = 431) som intravenös infusion under 30–40 minuter i en dos på 125 mg/m<sup>2</sup>, följt av gemcitabin som intravenös infusion under 30–40 minuter i en dos på 1 000 mg/m<sup>2</sup> som gavs dag 1, 8 och 15 i varje 28-dagarscykel. I jämförelsegruppen gavs gemcitabin i monoterapi till patienter (N = 430) i enlighet med den rekommenderade dosen och administreringsschemat. Behandlingen gavs fram till sjukdomsprogression eller utveckling av oacceptabel toxicitet. Av de 431 patienterna med adenocarcinom i pankreas som randomiserades till Abraxane i kombination med gemcitabin var majoriteten (93 %) vita, 4 % var svarta och 2 % asiater. 16 % hade ett värde på 100 på Karnofskys skattningsskala (Karnofsky performance status, KPS); 42 % hade ett KPS-index på 90; 35 % hade ett KPS-index på 80; 7 % hade ett KPS på 70, och <1 % av patienterna hade ett KPS på mindre än 70. Patienter med hög risk för kardiovaskulära händelser, anamnes på perifer artärsjukdom och/eller bindvävsjukdomar och/eller interstitiell lungsjukdom uteslöts från studien.

Patienterna fick en medianbehandlingstid på 3,9 månader i behandlingsgruppen med Abraxane/gemcitabin och 2,8 månader i gruppen med gemcitabin. 32 % av patienterna i gruppen med Abraxane/gemcitabin jämfört med 15 % av patienterna i gruppen med gemcitabin fick sex eller fler månaders behandling. För den behandlade populationen var medianvärdet för relativ dosstyrka för gemcitabin 75 % i gruppen Abraxane/gemcitabin och 85 % i gemcitabingruppen. Medianvärdet för relativ dosstyrka för Abraxane var 81 %. En högre kumulativ mediandos av gemcitabin gavs i gruppen Abraxane/gemcitabin (11 400 mg/m<sup>2</sup>) jämfört med gemcitabingruppen (9 000 mg/m<sup>2</sup>).

Det primära effektmåttet var total överlevnad. De huvudsakliga sekundära effektmåtten var progressionsfri överlevnad och total responsfrekvens, båda bedömdes genom en oberoende, central, blindad radiologisk granskning enligt RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, version 1.0).

**Tabell 11: Effektsresultat från randomiserad studie på patienter med adenocarcinom i pankreas (intent-to-treat-population)**

	<b>Abraxane (125 mg/m<sup>2</sup>)/gemcitabin (N=431)</b>	<b>gemcitabin (N=430)</b>
<b>Total överlevnad</b>		
Antal dödsfall (%)	333 (77)	359 (83)
Total medianöverlevnad, månader (95 % CI)	<b>8,5</b> (7,89; 9,53)	<b>6,7</b> (6,01; 7,23)
HR (riskkvot) <sub>A+G/G</sub> (95 % CI) <sup>a</sup>	0,72 (0,617; 0,835)	
P-värde <sup>b</sup>	<0,0001	
Överlevnadsfrekvens % (95 % CI) vid		
1 år	35 % (29,7; 39,5)	22 % (18,1; 26,7)
2 år	9 % (6,2; 13,1)	4 % (2,3; 7,2)
75:e percentilen för total överlevnad (månader)	14,8	11,4
<b>Progressionsfri överlevnad</b>		
Dödsfall eller progression, n (%)	277 (64)	265 (62)
Medianvärde för progressionsfri överlevnad, månader (95 % CI)	<b>5,5</b> (4,47; 5,95)	<b>3,7</b> (3,61; 4,04)
HR (riskkvot) <sub>A+G/G</sub> (95 % CI) <sup>a</sup>	0,69 (0,581; 0,821)	
P-värde <sup>b</sup>	<0,0001	
<b>Total responsfrekvens</b>		
Bekräftad fullständig eller partiell total respons, n (%)	<b>99</b> (23)	<b>31</b> (7)
95 % CI	19,1; 27,2	5,0; 10,1
p <sub>A+G</sub> /p <sub>G</sub> (95 % CI)	3,19 (2,178; 4,662)	
P-värde (chitvå-test)	<0,0001	

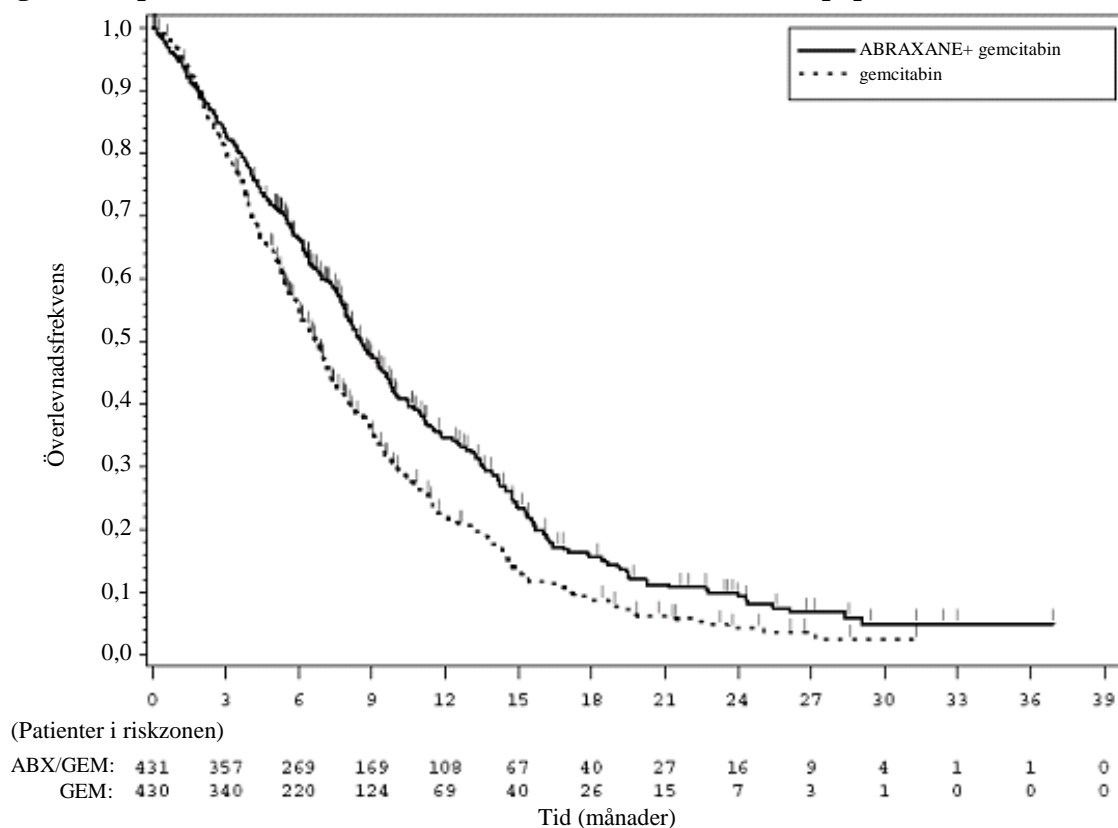
CI = konfidensintervall, HR<sub>A+G/G</sub> = riskkvot för Abraxane+gemcitabin/gemcitabin, p<sub>A+G</sub>/p<sub>G</sub>=responsfrekvenskvot för Abraxane+gemcitabin/gemcitabin

<sup>a</sup> stratifierad Cox proportionella riskmodell

<sup>b</sup> stratifierat log-ranktest, stratifierat efter geografisk region (Nordamerika jämfört med andra regioner), KPS (70 till 80 jämfört med 90 till 100) och förekomst av levermetastas (ja eller nej).

Det sågs en statistiskt signifikant förbättring av total överlevnad för patienter som behandlades med Abraxane/gemcitabin jämfört med enbart gemcitabin, med en ökning på 1,8 månader av total medianöverlevnad, 28 % total minskning av risk för dödsfall, 59 % förbättring av frekvenserna för 1-årsöverlevnad och 125 % förbättring av frekvenserna för 2-årsöverlevnad.

**Figur 1: Kaplan-Meier-kurva för total överlevnad (intent-to-treat-population)**



Behandlingseffekterna på total överlevnad gynnade behandlingsgruppen med Abraxane/gemcitabin i majoriteten av de förspecificerade undergrupperna (inklusive kön, KPS, geografisk region, pankreascancers primära lokalisering, stadium vid diagnos, förekomst av levermetastaser, förekomst av peritoneal carcinomatosis, tidigare Whipple-operation, förekomst av biliär stent vid baslinjen, förekomst av lungmetastaser och antal metastaslokaliseringar). För patienter i åldern  $\geq 75$  år i grupperna Abraxane/gemcitabin och gemcitabin var riskkvoten (HR) för överlevnad 1,08 (95 % CI 0,653; 1,797). För patienter med normala nivåer av CA 19-9 vid baslinjen var riskkvoten för överlevnad 1,07 (95 % CI 0,692; 1,661).

Det sågs en statistiskt signifikant förbättring av progressionsfri överlevnad för patienter som behandlades med Abraxane/gemcitabin jämfört med enbart gemcitabin, med en ökning på 1,8 månader av medianvärdet för progressionsfri överlevnad.

#### Icke-småcellig lungcancer

En randomiserad, öppen multicenterstudie genomfördes på 1 052 kemoterapi-naiva patienter med icke-småcellig lungcancer i stadium IIIb/IV. Studien jämförde Abraxane i kombination med karboplatin med lösningsbaserad paklitaxel som första linjens behandling hos patienter med framskriden icke-småcellig lungcancer. Mer än 99 % av patienterna hade en prestationsstatus enligt ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) på 0 eller 1. Patienter med befintlig neuropati av grad  $\geq 2$  eller allvarliga medicinska riskfaktorer som involverade något av de viktigaste organsystemen exkluderades. Abraxane administrerades till patienterna ( $n=521$ ) som en intravenös infusion under 30 minuter i en dos på  $100 \text{ mg/m}^2$  dag 1, 8 och 15 i varje 21-dagarscykel utan förmedicinering med steroid och utan profylax med granulocyt-kolonistimulerande faktor. Med början omedelbart efter avslutad administrering av Abraxane, administrerades karboplatin i en dos på  $\text{AUC} = 6 \text{ mg} \times \text{min/ml}$  intravenöst endast dag 1 i varje 21-dagarscykel. Lösningsbaserad paklitaxel administrerades till patienterna ( $n=531$ ) i en dos på  $200 \text{ mg/m}^2$  som en intravenös infusion under 3 timmar med normal förmedicinering, omedelbart följt av karboplatin administrerat intravenöst med en dos på  $\text{AUC} = 6 \text{ mg} \times \text{min/ml}$ . Varje läkemedel administrerades dag 1 i varje 21-dagarscykel. I båda studiegrupperna administrerades behandling tills sjukdomsprogression eller utveckling av oacceptabel toxicitet inträffade. Patienterna fick i mediantal 6 behandlingscykler i båda studiegrupperna.

Det primära effektmåttet var total responsfrekvens definierad som procentandel patienter som uppnådde en objektivt bekräftad fullständig respons eller partiell respons utvärderat genom en oberoende, central, blindad radiologisk granskning enligt RECIST (version 1.0). Patienter i gruppen med Abraxane/karboplatin hade en signifikant högre total responsfrekvens jämfört med patienter i kontrollgruppen: 33 % mot 25 %,  $p=0,005$  (tabell 12). Det fanns en signifikant skillnad i total responsfrekvens i gruppen med Abraxane/karboplatin jämfört med kontrollgruppen hos patienter med icke-småcellig lungcancer av den histologiska typen skivepitelcancer ( $N=450$ , 41 % jämfört med 24 %,  $p<0,001$ ). Detta gav dock ingen skillnad i progressionsfri överlevnad (PFS) eller total överlevnad (OS). Det förelåg ingen skillnad i total responsfrekvens mellan behandlingsgrupperna hos patienter med icke-skivepitelhistologi ( $N=602$ , 26 % jämfört med 25 %,  $p=0,808$ ).

**Tabell 12: Total responsfrekvens i randomiserad prövning på patienter med icke-småcellig lungcancer (intent-to-treat population)**

	<b>Abraxane (100 mg/m<sup>2</sup>/vecka) + karboplatin (N=521)</b>	<b>Lösningbaserad paklitaxel (200 mg/m<sup>2</sup> var 3:e vecka) + karboplatin (N=531)</b>
<b>Effektparameter</b>		
<b>Total responsfrekvens (oberoende granskning)</b>		
Bekräftad fullständig eller partiell total respons, n (%)	170 (33 %)	132 (25 %)
95 % CI (%)	28,6; 36,7	21,2; 28,5
$p_A/p_T$ (95,1 % CI)	1,313 (1,082; 1,593)	
P-värde <sup>a</sup>	0,005	

CI = konfidensintervall;  $HR_{A/T}$  = riskkvot mellan Abraxane/karboplatin och lösningbaserad paklitaxel/karboplatin;  $p_A/p_T$  = responsfrekvenskvot mellan Abraxane/karboplatin och lösningbaserad paklitaxel/karboplatin.

<sup>a</sup> P-värdet är baserat på ett chi-kvadrattest.

Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad i progressionsfri överlevnad (utvärderat genom blindad radiologisk bedömning) och total överlevnad mellan de två behandlingsgrupperna. En efterföljande non-inferiority-analys genomfördes av progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS) med en förspecificerad gräns för non-inferiority på 15 %. Kriteriet för non-inferiority uppfylldes för både PFS och OS där den övre gränsen för konfidensintervallet på 95 % för de associerade riskkvoterna var mindre än 1,176 (tabell 13).

**Tabell 13: Non-inferiority-analys av progressionsfri överlevnad och total överlevnad i randomiserad prövning på icke-småcellig lungcancer (intent-to-treat population)**

	<b>Abraxane (100 mg/m<sup>2</sup>/vecka) + karboplatin (N=521)</b>	<b>Lösningbaserad paklitaxel (200 mg/m<sup>2</sup> var 3:e vecka) + karboplatin (N=531)</b>
<b>Effektparameter</b>		
<b>Progressionsfri överlevnad<sup>a</sup> (oberoende granskning)</b>		
Död eller progression, n (%)	429 (82 %)	442 (83 %)
Mediantid till PFS (95 % CI) (månader)	6,8 (5,7; 7,7)	6,5 (5,7; 6,9)
$HR_{A/T}$ (95 % CI)	0,949 (0,830; 1,086)	
<b>Total överlevnad</b>		
Antal dödsfall, n (%)	360 (69 %)	384 (72 %)
Mediantid till total överlevnad (95 % CI) (månader)	12,1 (10,8; 12,9)	11,2 (10,3; 12,6)
$HR_{A/T}$ (95,1 % CI)	0,922 (0,797; 1,066)	

CI = konfidensintervall;  $HR_{A/T}$  = riskkvot mellan Abraxane/karboplatin och lösningbaserad paklitaxel/karboplatin;  $p_A/p_T$  = kvoten av svarsfrekvensen mellan Abraxane/karboplatin och lösningbaserad paklitaxel/karboplatin.

<sup>a</sup> Enligt Europeiska läkemedelsmyndighetens metodologiska överväganden för PFS-effektmått, användes inte saknade observationer eller initiering av efterföljande ny terapi för uteslutning.

### Pediatriisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Abraxane, för alla grupper av den pediatriiska populationen för behandling av metastaserande bröstcancer, adenocarcinom i pankreas och icke-småcellig lungcancer (information om pediatriisk användning finns i avsnitt 4.2).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Farmakokinetiken för paklitaxel efter 30- och 180-minuters infusioner av Abraxane vid doser på 80 till 375 mg/m<sup>2</sup> bestämdes i kliniska studier. Paklitaxelexponeringen (AUC) ökade linjärt från 2 653 till 16 736 ng/h/ml efter doser från 80 till 300 mg/m<sup>2</sup>.

I en studie på patienter med framskridna solida tumörer jämfördes farmakokinetikdata för paklitaxel efter Abraxane 260 mg/m<sup>2</sup> administrerat intravenöst under 30 minuter med lösningsbaserat paklitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> administrerat intravenöst under 3 timmar. Baserat på icke-kompartimentell PK-analys var plasmaclearance för paklitaxel större (43 %) med Abraxane än efter en lösningsbaserad paklitaxelinjektion och även distributionsvolym var större (53 %). Det fanns inga skillnader i terminal halveringstid.

I en studie med upprepad dosering, där 12 patienter fick Abraxane intravenöst vid 260 mg/m<sup>2</sup> var intrapatient-variabiliteten i AUC 19 % (intervall = 3,21–37,70 %). Det saknades evidens för att paklitaxel ackumulerades vid flera behandlingsomgångar.

### Distribution

Efter administrering av Abraxane till patienter med solida tumörer sker distribuering av paklitaxel jämnt till blodkroppar och plasma och binds i hög grad till plasmaproteiner (94 %).

Paklitaxels proteinbindning efter administrering av Abraxane evaluerades med ultrafiltrering i en studie jämförande en och samma patient. Fraktionen av fritt paklitaxel var signifikant högre med Abraxane (6,2 %) än med vätskebaserat paklitaxel (2,3 %). Detta ledde till signifikant högre exponering för obundet paklitaxel med Abraxane jämfört med vätskebaserat paklitaxel, även om den totala exponeringen var jämförbar. Detta beror troligen på att paklitaxel inte stängs in i Cremophor EL-miceller som med vätskebaserat paklitaxel. Enligt publicerad litteratur visar *in vitro*-studier av bindning till humana serumproteiner, (med paklitaxel i koncentrationer på 0,1 till 50 µg/ml) att förekomsten av cimetidin, ranitidin, dexametason eller difenhydramin inte påverkade proteinbindningsgraden för paklitaxel.

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys är den totala distributionsvolymen ungefär 1 741 L. Den stora distributionsvolymen tyder på omfattande extravaskulär distribution och/eller vävnadsbindning av paklitaxel.

### Metabolism och eliminering

Enligt publicerad litteratur visar *in vitro*-studier med humana levermikrosomer och vävnadsskivor att paklitaxel huvudsakligen metaboliseras till 6 $\alpha$ -hydroxipaklitaxel och till två mindre metaboliter, 3'-*p*-hydroxipaklitaxel och 6 $\alpha$ -3'-*p*-dihydroxipaklitaxel. Bildandet av dessa hydroxylerade metaboliter katalyseras av CYP2C8, CYP3A4 respektive både CYP2C8 och CYP3A4 isoenzymer.

Efter en 30-minuters infusion av Abraxane 260 mg/m<sup>2</sup> till patienter med metastaserande bröstcancer var medelvärdet för kumulativ utsöndring av oförändrad substans i urinen 4 % av den totala administrerade dosen, med mindre än 1 % som metaboliterna 6 $\alpha$ -hydroxipaklitaxel och 3'-*p*-hydroxipaklitaxel, vilket tyder på omfattande icke-renal clearance. Paklitaxel elimineras i huvudsak via levermetabolism och biliär utsöndring.

Vid det kliniska dosintervallet 80 till 300 mg/m<sup>2</sup> var genomsnittligt clearance för paklitaxel mellan 13 och 30 l/h/m<sup>2</sup> och den genomsnittliga halveringstiden mellan 13 och 27 timmar.

### Nedsatt leverfunktion

Effekten av nedsatt leverfunktion på populationsfarmakokinetiken för Abraxane studerades hos patienter med avancerade solida tumörer. Denna analys inkluderade patienter med normal leverfunktion (n=130) och befintlig lindrigt (n=8), måttligt (n=7) eller allvarligt (n=5) nedsatt leverfunktion (enligt kriterier för NCI Organ Dysfunction Working Group). Resultaten visar att lindrigt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin >1 till ≤1,5 x ULN) inte har någon kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för paklitaxel. Patienter med måttligt (totalt bilirubin >1,5 till ≤3 x ULN) eller allvarligt (totalt bilirubin >3 till ≤5 x ULN) nedsatt leverfunktion har en minskning på 22–26 % av den maximala eliminationshastigheten för paklitaxel och en ökning på cirka 20 % av medelvärdet av AUC för paklitaxel jämfört med patienter med normal leverfunktion. Nedsatt leverfunktion har ingen effekt på genomsnittligt C<sub>max</sub> för paklitaxel. Eliminationen av paklitaxel visar även en negativ korrelation med totalt bilirubin och en positiv korrelation med serumalbumin.

Farmakokinetisk/farmakodynamisk modellering visar att det inte finns något samband mellan leverfunktion (enligt albumin vid baslinjen eller nivån av totalt bilirubin) och neutropeni efter justering av exponeringen för Abraxane.

Det finns inga farmakokinetiska data tillgängliga för patienter med totalt bilirubin >5 x ULN eller för patienter med metastaserande adenocarcinom i pankreas (se avsnitt 4.2).

#### Nedsatt njurfunktion

Populationsfarmakokinetisk analys inkluderade patienter med normal njurfunktion (n=65) och befintlig lindrigt (n=61), måttligt (n=23) eller allvarligt (n=1) nedsatt njurfunktion (enligt utkast till riktlinjer för kriterier för FDA 2010). Lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≥30 till <90 ml/min) har ingen kliniskt relevant effekt på den maximala eliminationshastigheten och den systemiska exponeringen (AUC och C<sub>max</sub>) för paklitaxel. Farmakokinetiska data är otillräckliga för patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion och saknas för patienter med njursjukdom i slutstadiet.

#### Äldre personer

Populationsfarmakokinetisk analys för Abraxane inkluderade patienter i åldern 24 till 85 år och visar att ålder inte har någon signifikant påverkan på den maximala eliminationshastigheten och den systemiska exponeringen (AUC och C<sub>max</sub>) för paklitaxel.

Farmakokinetisk/farmakodynamisk modellering som använde data från 125 patienter med framskridna solida tumörer indikerar att patienter ≥65 år kan vara mer mottagliga för utveckling av neutropeni under den första behandlingscykeln, även om paklitaxelexponeringen i plasma inte påverkas av åldern.

#### Andra individbaserade faktorer

Populationsfarmakokinetiska analyser för Abraxane indikerar att kön, ras (asiatisk jämfört med vit) och typ av solid tumör inte har någon kliniskt relevant effekt på den systemiska exponeringen (AUC och C<sub>max</sub>) för paklitaxel. Patienter som vägde 50 kg hade en AUC för paklitaxel som var cirka 25 % lägre än de som vägde 75 kg. Den kliniska relevansen för detta fynd är oklar.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Karcinogenicitet har inte studerats. Enligt publicerad litteratur är dock paklitaxel potentiellt karcinogent och genotoxiskt vid kliniska doser, baserat på dess farmakodynamiska verkningsmekanism. Paklitaxel har påvisats vara klastogent *in vitro* (kromosomförändringar i humanlymfocyter) och *in vivo* (mikronukleära tester på möss). Paklitaxel har påvisats vara genotoxisk *in vivo* (mikrokärntest på mus), men substansen var inte mutagen i Ames-test eller i ett genmutationstest i däggdjursceller från kinesisk hamster (CHO/HGPRT).

Vid doser lägre än terapeutisk dos till människa associerades paklitaxel med låg fertilitet och fosterskador hos råttor. Djurförsök med Abraxane visade icke-reversibla toxiska effekter på de manliga reproduktionsorganen vid kliniskt relevanta exponeringsnivåer.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

## 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Human albuminlösning (innehåller natrium, natriumkaprylat och N-acetyl DL tryptofanat).

## 6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

## 6.3 Hållbarhet

### Oöppnade injektionsflaskor

3 år

### Hållbarhet för rekonstituerad suspension i injektionsflaska

Efter den första beredningen ska suspensionen omedelbart tömmas i en infusionspåse. Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har dock kunnat demonstreras för 8 timmar vid 2 °C–8 °C i originalkartongen och skyddat från starkt ljus. Alternativt ljusskydd kan användas i renrummet.

### Hållbarhet för den rekonstituerade suspensionen i infusionspåsen

Efter beredning bör den rekonstituerade infusionsvätskan i infusionspåsen användas omedelbart. Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har dock kunnat demonstreras för 8 timmar vid temperatur under 25 °C.

## 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

### Oöppnade injektionsflaskor

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt. Varken frysning eller kylning påverkar produktens stabilitet negativt. Inga särskilda temperaturanvisningar.

### Färdigberedd suspension

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska à 50 ml (typ 1-glas) med en propp (butylgummi), med en toppförsegling (aluminium), innehållande 100 mg paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar.

Injektionsflaska à 100 ml (typ 1-glas) med en propp (butylgummi), med en toppförsegling (aluminium), innehållande 250 mg paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar.

Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

### Försiktighetsåtgärder vid beredning och administrering

Paklitaxel är ett cytotoxiskt anticancer-läkemedel och på samma sätt som med andra potentiellt toxiska föreningar bör man vara försiktig under hanteringen av Abraxane. Användning av handskar, skyddsglasögon och skyddskläder rekommenderas. Om huden kommer i kontakt med suspensionen, skall huden omedelbart sköljas av och tvättas grundligt med tvål och vatten. Om slemhinnor kommer i kontakt med suspensionen, ska slemhinnorna spolans ordentligt med vatten. Abraxane ska endast beredas och administreras av personal som är utbildad i hantering av cytotoxiska ämnen. Gravid personal ska inte hantera Abraxane.

På grund av möjligheten att extravasation inträffar bör infusionsstället noggrant övervakas med avseende på eventuell infiltration under administrering av läkemedlet. Om infusionen av Abraxane begränsas till 30 minuter enligt anvisning minskar sannolikheten för infusionsrelaterade reaktioner.



### Beredning och administrering av produkten

Abraxane levereras som ett sterilt, frystorkat pulver för rekonstituering före användning. Efter beredning innehåller varje ml suspension 5 mg paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar.

Injektionsflaska à 100 mg: Med en steril spruta ska 20 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för infusion långsamt injiceras i en injektionsflaska med Abraxane under minst 1 minut.

Injektionsflaska à 250 mg: Med en steril spruta ska 50 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för infusion långsamt injiceras i en injektionsflaska med Abraxane under minst 1 minut.

Lösningen bör riktas mot flaskans innervägg. Lösningen får inte injiceras direkt på pulvret, eftersom det leder till löddring.

När tillsatsen är klar ska flaskan stå i minst 5 minuter för att pulvret ska blötas upp ordentligt. Därefter ska injektionsflaskan försiktigt och långsamt vridas och/eller vändas under minst 2 minuter, tills allt pulver är fullständigt upplöst. Uppkomst av lödder måste undvikas. Om löddring eller klumpar uppkommer måste lösningen stå i minst 15 minuter tills löddret försvinner.

Den rekonstituerade suspensionen ska vara mjölkaktig och homogen utan synliga fällningar. Viss sättning av den rekonstituerade suspensionen kan förekomma. Om fällningar eller klumpar syns ska flaskan försiktigt vändas igen, för att säkerställa att pulvret är fullständigt upplöst före användning.

Inspektera suspensionen i injektionsflaskan avseende partiklar. Administrera inte den rekonstituerade suspensionen om partiklar observeras i injektionsflaskan.

Den exakta, totala doseringsvolymen av 5 mg/ml suspension som behövs för patienten ska beräknas och erforderlig mängd rekonstituerad Abraxane ska injiceras i en tom, steril infusionspåse av PVC- eller icke PVC-typ.

Användningen av medicintekniska produkter som innehåller silikonolja som smörjmedel (dvs. sprutor och iv-påsar) för att rekonstituera och administrera Abraxane kan leda till att det bildas proteinhaltiga trådar. Administrera Abraxane med hjälp av ett infusionsset med ett 15 µm filter för att undvika administrering av dessa trådar. Användning av ett 15 µm filter avlägsnar trådar och förändrar inte de fysiska eller kemiska egenskaperna för den rekonstituerade produkten.

Användning av filter med en porstorlek som är mindre än 15 µm kan leda till att filtret blockeras.

Det är inte nödvändigt att använda speciella lösningsbehållare eller administreringssatser utan di(2-etylhexyl)ftalat (DEHP) för att bereda och administrera Abraxane.

Efter administrering rekommenderas att den intravenösa infarten spolas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning för att säkerställa att hela dosen administreras.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Celgene Europe Limited  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Storbritannien

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/07/428/001  
EU/1/07/428/002

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 11 januari 2008

Datum för den senaste förnyelsen: 14 januari 2013

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Celgene Europe Limited  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Storbritannien

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (Se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### KARTONG

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Abraxane 5 mg/ml pulver till infusionsvätska, suspension.

Paklitaxel

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 100 mg paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar.

Efter rekonstituering innehåller varje ml suspension 5 mg paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Human albuminlösning (innehåller natrium, natriumkaprylat och N-acetyl-DL-tryptofanat).

Innehåller natrium, se bipacksedeln för vidare information.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till infusionsvätska, suspension.

1 injektionsflaska

100 mg/20 ml

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Intravenös användning

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Abraxane ska inte ersätta eller ersättas med andra formuleringar av paklitaxel.

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Öppnade injektionsflaskor: Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Efter den första beredningen: hållbar i 8 timmar i kylskåp, om injektionsflaskan förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

I en infusionspåse: hållbar upp till 8 timmar vid förvaring i högst 25 °C.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Celgene Europe Limited  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Storbritannien

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/07/428/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej



**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

### INJEKTIONSFLASKA

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Abraxane 5 mg/ml pulver till infusionsvätska, suspension.

Paklitaxel

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 100 mg paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar.

Efter rekonstituering innehåller varje ml suspension 5 mg paklitaxel.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Human albuminlösning (innehåller natrium, natriumkaprylat och N-acetyl-DL-tryptofanat).

Innehåller natrium, se bipacksedeln för vidare information.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till infusionsvätska, suspension.

1 injektionsflaska

100 mg/20 ml

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Intravenös användning

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

#### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Öppnade injektionsflaskor: Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Celgene Europe Ltd  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Storbritannien

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/07/428/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### KARTONG

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Abraxane 5 mg/ml pulver till infusionsvätska, suspension.

Paklitaxel

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 250 mg paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar.

Efter rekonstituering innehåller varje ml suspension 5 mg paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Human albuminlösning (innehåller natrium, natriumkaprylat och N-acetyl-DL-tryptofanat).

Innehåller natrium, se bipacksedeln för vidare information.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till infusionsvätska, suspension.

1 injektionsflaska

250 mg/50 ml

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Intravenös användning

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Abraxane ska inte ersätta eller ersättas med andra formuleringar av paklitaxel.

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Öppnade injektionsflaskor: Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Efter den första beredningen: hållbar i 8 timmar i kylskåp, om injektionsflaskan förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

I en infusionspåse: hållbar upp till 8 timmar vid förvaring i högst 25 °C.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Celgene Europe Limited  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Storbritannien

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/07/428/002

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN****INJEKTIONSFLASKA****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Abraxane 5 mg/ml pulver till infusionsvätska, suspension.

Paklitaxel

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje injektionsflaska innehåller 250 mg paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar.

Efter rekonstituering innehåller varje ml suspension 5 mg paklitaxel.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Hjälpämnen: Human albuminlösning (innehåller natrium, natriumkaprylat och N-acetyl-DL-tryptofanat).

Innehåller natrium, se bipacksedeln för vidare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Pulver till infusionsvätska, suspension.

1 injektionsflaska

250 mg/50 ml

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Intravenös användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Öppnade injektionsflaskor: Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Celgene Europe Ltd  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Storbritannien

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/07/428/002

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**



## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **Abraxane 5 mg/ml pulver till infusionsvätska, suspension paklitaxel**

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Abraxane är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Abraxane
3. Hur du använder Abraxane
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Abraxane ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Abraxane är och vad det används för**

##### **Vad Abraxane är**

Det aktiva ämnet i Abraxane är paklitaxel. Paklitaxel är bundet till det humana proteinet albumin i form av mycket små partiklar som kallas nanopartiklar. Paklitaxel hör till en grupp läkemedel som kallas för ”taxaner” och används för att behandla cancer.

- Paklitaxel är den del av läkemedlet som påverkar cancer. Det verkar genom att hindra cancerceller från att dela sig, vilket innebär att de dör.
- Albumin är den del av läkemedlet som hjälper paklitaxel att lösa upp sig i blodet, passera blodkärlens väggar och tränga in i tumören. Det innebär att andra kemiska ämnen som kan ge biverkningar som kan vara livshotande inte behövs. Sådana biverkningar förekommer i mycket mindre omfattning med Abraxane.

##### **Vad Abraxane används för**

Abraxane används för behandling av följande cancertyper:

###### **Bröstcancer**

- bröstcancer som har spridit sig till andra delar av kroppen (detta kallas ”metastaserande” bröstcancer).
- Abraxane används vid metastaserande bröstcancer när minst en annan behandling har provats men inte fungerat, och när behandlingar med en grupp läkemedel som kallas ”antracykliner” inte är lämpliga.
- Personer med metastaserande bröstcancer som fick Abraxane när en annan behandling inte har fungerat fick i större utsträckning en minskning av tumörens storlek och levde längre än personer som fick en annan behandling.

###### **Pankreascancer**

- Abraxane används tillsammans med ett läkemedel som heter gemcitabin om du har metastaserande pankreascancer (pankreascanceren har spridit sig till andra delar av kroppen). Personer med metastaserande pankreascancer som fick Abraxane med gemcitabin i en klinisk prövning levde längre än de som bara fick gemcitabin.

## Lungcancer

- Abraxane används också tillsammans med ett läkemedel som heter karboplatin om du har den vanligaste typen av lungcancer, som kallas "icke-småcellig lungcancer".
- Abraxane används vid icke-småcellig lungcancer när kirurgi eller strålbehandling inte är lämpligt för att behandla sjukdomen.

## 2. Vad du behöver veta innan du får Abraxane

### Använd inte Abraxane:

- om du är allergisk (överkänslig) mot paklitaxel eller något annat innehållsämne i Abraxane (anges i avsnitt 6).
- om du ammar.
- om du har lågt antal vita blodkroppar (neutrofilantal  $<1,5 \times 10^9/L$  före behandlingen - din läkare meddelar dig om detta).

### Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du använder Abraxane

- om du har dålig njurfunktion.
- om du har svåra leverproblem.
- om du har hjärtproblem.

Tala med läkare eller sjuksköterska om du får något av dessa symtom under behandlingen med Abraxane, eftersom behandlingen kan behöva avbrytas eller dosen minskas:

- om du får onormala blåmärken, blödningar eller tecken på infektion såsom ont i halsen eller feber
- om du upplever domningar, pinnningar eller stickningar, är känslig för beröring eller muskelsvaghet
- om du upplever problem med andningen, t.ex. andfåddhet eller torrhosta.

### Barn och ungdomar

Detta läkemedel har inte studerats på barn och ungdomar, eftersom bröstcancer, pankreascancer och lungcancer inte förekommer i dessa åldersgrupper.

### Andra läkemedel och Abraxane

Tala om för läkare om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel. Detta gäller även receptfria sådana, inklusive örtpreparat. Det beror på att Abraxane kan påverka effekten av andra läkemedel. Dessutom kan andra läkemedel påverka effekten av Abraxane.

Var försiktig och tala med din läkare när du tar Abraxane samtidigt med något av följande:

- läkemedel för att behandla infektioner (dvs. antibiotika som t.ex. erytromycin och rifampicin; fråga läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal om du är osäker på om läkemedlet du tar är ett antibiotikum) och läkemedel för att behandla svampinfektioner (t.ex. ketokonazol)
- läkemedel som används för att hjälpa dig att stabilisera humöret, även kallade antidepressiva läkemedel (t.ex. fluoxetin)
- läkemedel som används för att behandla krampanfall (epilepsi)(t.ex. karbamazepin och fenytoin)
- läkemedel som används för att sänka nivåerna av blodfetter (t.ex. gemfibrozil)
- läkemedel som används mot halsbränna eller magsår (t.ex. cimetidin)
- läkemedel som används för att behandla HIV och AIDS (t.ex. ritonavir, saquinavir, indinavir, nelfinavir, afvirenz och nevirapin)
- ett läkemedel som heter klopidogrel som används för att förhindra blodlevring.

### Graviditet, amning och fertilitet

Paklitaxel kan orsaka allvarliga fosterskador och bör därför inte användas om du är gravid.

Kvinnor i fertil ålder bör använda effektivt preventivmedel under och upp till en månad efter att ha behandlats med Abraxane.

Du ska inte amma medan du tar Abraxane eftersom det är okänt om det aktiva innehållsämnet paklitaxel passerar ut i modersmjölken.

Manliga patienter bör inte försöka skaffa barn under och upp till sex månader efter behandlingen. Manliga patienter kan också rådfråga om konservering av sperma före behandlingen, eftersom behandling med Abraxane kan leda till oåterkallelig infertilitet.

Rådfråga din läkare innan du tar det här läkemedlet.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Vissa personer kan känna sig trötta eller yra efter att ha fått Abraxane. Om detta händer dig ska du inte köra, använda verktyg eller maskiner.

Om du tar några andra läkemedel som en del av din behandling, bör du rådfråga din läkare om körning och användning av maskiner.

### **Abraxane innehåller natrium**

Varje ml Abraxane innehåller ungefär 4,2 mg natrium. Detta bör du tänka på, om du ordinerats en saltfattig kost.

## **3. Hur du använder Abraxane**

Abraxane ges till dig av en läkare eller sjuksköterska med intravenöst dropp i en ven. Dosen du får baseras på din kroppsytta och dina blodprovresultat. Vanlig dos för bröstcancer är 260 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta som ges under 30 minuter. Vanlig dos för avancerad pankreascancer är 125 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta som ges under 30 minuter. Den vanliga dosen för icke-småcellig lungcancer är 100 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta som ges under en 30-minutersperiod.

### **Hur ofta kommer du att få Abraxane?**

För behandling av metastaserande bröstcancer ges Abraxane vanligtvis en gång var tredje vecka (på dag 1 i en 21-dagarscykel).

För behandling av avancerad pankreascancer ges Abraxane på dag 1, 8 och 15 i varje 28-dagarscykel och gemcitabin ges omedelbart efter Abraxanet.

Vid behandling av icke-småcellig lungcancer ges Abraxane en gång varje vecka (dvs. dag 1, 8 och 15 i en 21-dagarscykel), och karboplatin ges en gång var tredje vecka (dvs. endast dag 1 i varje 21-dagarscykel) omedelbart efter att Abraxanedosen har givits.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller sjuksköterska.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

**Mycket vanliga** biverkningar kan inträffa hos fler än 1 av 10 personer:

- Håravfall (de flesta fallen inträffade inom en månad efter att behandlingen med Abraxane hade påbörjats. När det förekommer är håravfallet uttalat [över 50 %] hos de flesta av patienterna)
- Hudutslag
- Onormal minskning av antalet av olika typer av vita blodkroppar (neutrofiler, lymfocyter eller leukocyter) i blodet

- Brist på röda blodkroppar
- Minskning av antalet trombocyter i blodet
- Påverkan på perifera nerver (smärta, domning, stickningar eller förlust av känsel)
- Smärta i en led eller leder
- Muskelsmärta
- Illamående, diarré, förstoppning, ömhet i munnen, aptitförlust
- Kräkningar
- Svaghet och trötthet, feber
- Uttorkning, smakförändringar, viktninskning
- Låga nivåer av kalium i blodet
- Depression, sömnproblem
- Huvudvärk
- Frossa
- Svårt att andas
- Yrsel
- Svullna slemhinnor och mjukdelar
- Förhöjda leverfunktionsprover
- Smärta i armar och ben
- Hosta
- Smärta i magen
- Näsblödning

**Vanliga** biverkningar kan inträffa hos upp till 1 av 10 personer:

- Klåda, torr hud, nagelproblem
- Infektion, feber med minskat antal av en typ av vita blodkroppar (neutrofiler) i blodet, rodnad, muntorsk, allvarlig infektion i blodet som kan orsakas av minskat antal vita blodkroppar
- Minskat antal av alla blodkroppar
- Smärta i bröst eller hals
- Matsmältningbesvär, obehagskänsla i buken
- Nästäppa
- Smärta i rygg, skelettsmärta
- Minskad muskelkoordination och svårigheter att läsa, ökad eller minskad tårbildning, ögonfransavfall
- Förändringar i puls eller hjärtrytm, hjärtsvikt
- Sänkt eller ökat blodtryck
- Rodnad eller svullnad på den plats där nålen sattes in i kroppen
- Ångest
- Infektion i lungorna
- Infektion i urinvägarna
- Tarmhinder, inflammation i tjocktarmen, inflammation i gallgångarna
- Akut njursvikt
- Ökad halt av bilirubin i blodet
- Upphostning av blod
- Muntorrhet, svårighet att svälja
- Muskelsvaghet
- Dimsyn

**Mindre vanliga** biverkningar kan inträffa hos upp till 1 av 100 personer:

- Ökad vikt, ökad halt av laktatdehydrogenas i blodet, minskad njurfunktion, ökat blodsocker, ökad halt av fosfor i blodet
- Försämrade reflexer eller brist på reflexer, ofrivilliga rörelser, smärta längs en nerv, svimning, yrsel när man reser sig upp, skakningar, ansiktsförslamning
- Irriterade ögon, smärtande ögon, röda ögon, kliande ögon, dubbelsyn, nedsatt syn eller man ser blixtrande ljus, dimsyn på grund av svullnad av näthinna (cystoid makulaödem)

- Öronsmärta, ringningar i öronen
- Hosta med slem, andfåddhet vid gång eller vid gående uppför trappor, rinnande näsa eller torr näsa, minskade andningsljud, vatten i lungorna, förlust av rösten, blodpropp i lungan, torrhet i halsen
- Gaser, magkramper, smärtsamt eller ömt tandkött, ändtarmsblödning
- Smärta vid urinering, frekvent urinering, blod i urinen, oförmåga att hålla urin
- Fingernagelssmärta, fingernagelsobehag, förlust av fingernaglar, nässelfeber, hudsmärta, röd hud om huden utsatts för solljus, missfärgning av huden, ökad svettning, nattliga svettningar, vita områden på huden, sår, svullet ansikte
- Minskad halt av fosfor i blodet, ansamling av vätska i kroppen, lågt albuminvärde i blodet, ökad törst, minskad halt kalcium i blodet, minskat blodsocker, minskad halt natrium i blodet
- Smärta och svullnad i näsan, hudinfektioner, infektion på grund av kateterledning
- Blåmärken
- Smärta på tumörplatsen, dödsfall från tumör
- Minskad blodtryck när du ställer dig upp, kalla händer och fötter
- Svårighet att gå, svullnad
- Allergisk reaktion
- Minskad leverfunktion, ökad storlek på levern
- Bröstsmärta
- Rastlöshet
- Små blödningar i huden på grund av blodlevring
- Ett tillstånd som innebär nedbrytning av de röda blodkropparna och akut njursvikt

**Sällsynta** biverkningar kan inträffa hos upp till 1 av 1 000 personer:

- Hudreaktion mot annat medel eller lunginflammation efter bestrålning
- Blodlevring
- Mycket låg puls, hjärtattack
- Läckage av läkemedel utanför venen
- Oregelbunden överledning av elektriska impulser i hjärtat (atrioventrikulärt block)

**Mycket sällsynta** biverkningar kan inträffa hos upp till 1 av 10 000 personer:

- Svår inflammation/utgjutning i hud och slemhinnor (Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys)

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#).\* Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om detta läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Abraxane ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och injektionsflaskan efter Utg. dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Oöppnade injektionsflaskor: Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Efter den första rekonstitueringen ska suspensionen användas omedelbart. Om suspensionen inte används omedelbart, kan den förvaras i ett kylskåp (2 °C–8 °C) i upp till 8 timmar i injektionsflaskan, förutsatt att injektionsflaskan finns i den yttre kartongen för att skydda den från ljus.

Beredd suspension i infusionspåse kan förvaras upp till 8 timmar vid högst 25 °C.

Läkare eller apotekspersonal ansvarar för att kassera oanvänt Abraxane på rätt sätt.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

Den aktiva substansen är paklitaxel.

Varje injektionsflaska innehåller 100 mg eller 250 mg paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar.

Efter rekonstituering innehåller varje ml suspension 5 mg paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar.

Övriga innehållsämnen är humant albumin (innehållande natrium, natriumkaprylat och N-acetyl-DL-tryptofanat).

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Abraxane är ett vitgult pulver till infusionsvätska, suspension. Abraxane tillhandahålls i injektionsflaskor av glas som innehåller 100 mg eller 250 mg paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar.

Varje förpackning innehåller 1 injektionsflaska.

### **Innehavare av godkännande för försäljning och Tillverkare**

Celgene Europe Limited  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Storbritannien

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta innehavaren av godkännandet för försäljning:

### **Denna bipacksedel ändrades senast**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

---

### **Hälso- och sjukvårdspersonal**

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

### **Anvisningar för beredning, hantering och avfallshantering**

#### **Försiktighetsåtgärder vid beredning och administrering**

Paklitaxel är ett cytotoxiskt anticancer-läkemedel och på samma sätt som med andra potentiellt toxiska föreningar bör man vara försiktig under hanteringen av Abraxane. Användning av handskar, skyddsglasögon och skyddskläder rekommenderas. Om huden kommer i kontakt med suspensionen, skall huden omedelbart sköljas av och tvättas grundligt med tvål och vatten. Om slemhinnor kommer i kontakt med suspensionen, ska slemhinnorna spolats ordentligt med vatten. Abraxane ska endast beredas och administreras av personal som är utbildad i hantering av cytotoxiska ämnen. Gravid personal ska inte hantera Abraxane.

På grund av möjligheten att extravasation inträffar bör infusionsstället noggrant övervakas avseende eventuell infiltration under administrering av läkemedlet. Om infusionen av Abraxane begränsas till 30 minuter enligt anvisning minskar sannolikheten för infusionsrelaterade reaktioner.

### **Beredning och administrering av produkten**

Abraxane bör endast ges under överinseende av en kvalificerad onkolog vid en avdelning som är specialiserad på cytostatikabehandling.

Abraxane levereras som ett sterilt, frystorkat pulver för rekonstituering före användning. Efter beredning innehåller varje ml suspension 5 mg paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar. Rekonstituerad Abraxane-suspension administreras intravenöst med hjälp av ett infusionsset med ett 15 µm filter.

#### *Beredning av 100 mg:*

Med en steril spruta ska 20 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för infusion långsamt injiceras i injektionsflaskan med 100 mg Abraxane under minst 1 minut.

#### *Beredning av 250 mg:*

Med en steril spruta ska 50 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för infusion långsamt injiceras i injektionsflaskan med 250 mg Abraxane under minst 1 minut.

Lösningen bör riktas mot flaskans innervägg. Lösningen får inte injiceras direkt på pulvret, eftersom det leder till löddring.

När tillsatsen är klar ska flaskan stå i minst 5 minuter för att pulvret ska blötas upp ordentligt. Därefter ska injektionsflaskan försiktigt och långsamt vridas och/eller vändas under minst 2 minuter, tills allt pulver är fullständigt upplöst. Uppkomst av lödder måste undvikas. Om löddring eller klumpar uppkommer måste lösningen stå i minst 15 minuter tills löddret försvinner.

Den rekonstituerade suspensionen ska vara mjölkaktig och homogen utan synliga fällningar. Viss sättning av den rekonstituerade suspensionen kan förekomma. Om fällningar eller klumpar syns ska flaskan försiktigt vändas igen, för att säkerställa att pulvret är fullständigt upplöst före användning.

Inspektera suspensionen i injektionsflaskan avseende partiklar. Administrera inte den rekonstituerade suspensionen om partiklar observeras i injektionsflaskan.

Den exakta, totala doseringsvolymen av 5 mg/ml suspension som behövs för patienten ska beräknas och erforderlig mängd rekonstituerad Abraxane ska injiceras i en tom, steril infusionspåse av PVC- eller icke PVC-typ.

Användningen av medicintekniska produkter som innehåller silikonolja som smörjmedel (dvs. sprutor och iv-påsar) för att rekonstituera och administrera Abraxane kan leda till att det bildas proteinhaltiga trådar. Administrera Abraxane med hjälp av ett infusionsset med ett 15 µm filter för att undvika administrering av dessa trådar. Användning av ett 15 µm filter avlägsnar trådar och förändrar inte de fysiska eller kemiska egenskaperna för den rekonstituerade produkten.

Användning av filter med en porstorlek som är mindre än 15 µm kan leda till att filtret blockeras.

Det är inte nödvändigt att använda speciella lösningsbehållare eller administreringssatser utan DEHP för att bereda och administrera Abraxane.

Efter administrering rekommenderas att den intravenösa infarten spolas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning för att säkerställa att hela dosen administreras.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

### **Stabilitet**



Oöppnade injektionsflaskor med Abraxane är stabila fram till det datum som anges på förpackningen, så länge injektionsflaskan förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt. Varken frysning eller kylning påverkar produktens stabilitet negativt. Inga särskilda temperaturanvisningar.

**Hållbarhet för rekonstituerad infusionsvätska i injektionsflaska**

Efter beredning bör infusionsvätskan omedelbart tömmas i en infusionspåse. Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har dock kunnat demonstreras för 8 timmar vid 2 °C–8 °C i originalförpackningen och skyddat från starkt ljus.

**Hållbarhet för rekonstituerad infusionsvätska i infusionspåse**

Efter beredning bör den rekonstituerade infusionsvätskan i infusionspåsen användas omedelbart. Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har kunnat demonstreras för 8 timmar vid temperatur under 25 °C.

## **BILAGA IV**

### **VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÄNNANDENA FÖR FÖRSÄLJNING**

### **Vetenskapliga slutsatser**

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om den periodiska säkerhetsrapporten för paklitaxelalbumin är CHMP:s slutsatser följande:

#### Läkemedelsinteraktioner beträffande CYP2C8:

Paklitaxel metaboliseras av CYP2C8 och CYP3A4. Hämning av dessa enzymer kan leda till ökad exponering för paklitaxel och därmed till ökad paklitaxeltoxicitet. Det var under den nuvarande PSUR-granskningsperioden som man upptäckte de starka och tidsberoende CYP2C8-hämmande effekterna av metaboliten klopidogrel-acyl- $\beta$ -D-glukuronid i klopidogrel hos människor. Den första beskrivningen av den kliniska relevansen av interaktionen mellan paklitaxel och klopidogrel har publicerats av Bergmann et al. (Br J Clin Pharmacol. 2016). Interaktionen har dessutom beskrivits i en artikel av Shinoda et al., Biomed Tep 2016.

Mot bakgrund av de uppgifter som presenterats i den granskade periodiska säkerhetsrapporten ansåg PRAC att ändringar i produktinformationen gällande medicinska produkter som innehåller paklitaxelalbumin var motiverade.

CHMP instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

#### **Skäl att ändra villkoren för godkännandet för försäljning**

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för paklitaxelalbumin anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet som innehåller paklitaxelalbumin är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet för försäljning ändras.