

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Abraxane 5 mg/ml innrennslisstofn, dreifa.

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur 100 mg af paclitaxeli á formi albúmínbundinna nanóagna.

Hvert hettuglas inniheldur 250 mg af paclitaxeli á formi albúmínbundinna nanóagna.

Eftir blöndun inniheldur hver ml af dreifu 5 mg af paclitaxeli á formi albúmínbundinna nanóagna.

### Hjálparefni með þekkta verkun

Hver ml af þykkni inniheldur 0,183 mmól af natríum, sem eru 4,2 mg af natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Innrennslisstofn, dreifa.

Blandað lyfið hefur sýrustig (pH) 6-7,5 og osmólalstyrk 300-360 mOsm/kg.

Duftið er hvítt til gult á lit.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Abraxane einlyfjameðferð er ætluð til meðferðar á brjóstakrabbameini með meinvörpum hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa ekki svarað fyrsta meðferðarvalkosti við sjúkdómi með meinvörpum og þar sem hefðbundin meðferð sem inniheldur antracyklín hentar ekki (sjá kafla 4.4).

Abraxane í samsettri meðferð með gemcítabíni er ætlað til meðferðar sem fyrsti valkostur fyrir fullorðna sjúklinga með kirtilfrumukrabbamein í brisi ásamt meinvörpum.

Abraxane í samsettri meðferð með karbóplatíni er ætlað til meðferðar sem fyrsti valkostur við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð hjá fullorðnum sjúklingum þar sem hugsanleg lækning með skurðaðgerð og/eða geislameðferð kemur ekki til greina.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Abraxane skal aðeins gefa undir eftirliti krabbameinslæknis á deildum sem sérhæfðar eru til gjafar frumdrepanði lyfja. Það á ekki að nota í staðinn fyrir eða ásamt öðrum paclitaxel lyfjum.

#### Skammtar

##### Brjóstakrabbamein

Ráðlagður skammtur af Abraxane er 260 mg/m<sup>2</sup> sem er gefið í æð á 30 mínútum á 3 vikna fresti.

##### *Aðlögun skammtastærðar meðan á meðferð við brjóstakrabbameini stendur*

Hjá sjúklingum sem sýna alvarlega daufkyrningafæð (daufkyrningafjöldi < 500 frumur/mm<sup>3</sup> í viku eða lengur) eða alvarlega skyntaugakvilla á meðan á Abraxane meðferð stendur, ætti að minnka skammtinn niður í 220 mg/m<sup>2</sup>. Ef daufkyrningafæð eða skyntaugakvilli endurtekur sig á að minnka skammtinn niður í 180 mg/m<sup>2</sup>. Abraxane ætti ekki að gefa fyrir en daufkyrningar hafa náð > 1.500 frumur/mm<sup>3</sup>. Við 3. gráðu skyntaugakvilla skal hætta meðferð uns gráðu 1 eða 2 er náð og skal í framhaldinu minnka skammtastærð.

### Kirtilfrumukrabbamein í brisi

Ráðlagður skammtur af Abraxane í samsettri meðferð með gemcítabíni er 125 mg/m<sup>2</sup> sem gefinn er í bláæð á 30 mínútum á 1., 8. og 15. degi hverrar 28 daga lotu. Ráðlagður samhliða skammtur af gemcítabíni er 1.000 mg/m<sup>2</sup> sem gefinn er í bláæð á 30 mínútum strax eftir að gjöf Abraxane er lokið, á 1. 8. og 15. degi hverrar 28 daga lotu.

*Aðlögun skammta meðan á meðferð við kirtilfrumukrabbameini í brisi stendur*

**Tafla 1: Minnkun skammta hjá sjúklingum með kirtilfrumukrabbamein í brisi**

Skammtastærð	Abraxane skammtur (mg/m <sup>2</sup> )	Gemcítabín skammtur (mg/m <sup>2</sup> )
Fullur skammtur	125	1.000
1. stigs skammtaminnkun	100	800
2. stigs skammtaminnkun	75	600
Ef þörf er á að minnka skammt enn meira	Hætta skal meðferð	Hætta skal meðferð

**Tafla 2: Breyting á skömmtum við daufkyrningafæð og/eða blóðflagnafæð í upphafi lotu eða meðan á lotu stendur hjá sjúklingum með kirtilfrumukrabbamein í brisi**

Dagur í lotu	Heildarfjöldi daufkyrninga (frumur/mm <sup>3</sup> )		Blóðflagnafjöldi (frumur/mm <sup>3</sup> )	Abraxane skammtur	Gemcítabín skammtur
<b>1. dagur</b>	< 1.500	EDA	< 100.000	Fresta skal skömmtum þar til frumum hefur fjölgað aftur	
<b>8. dagur</b>	≥ 500 en < 1.000	EDA	≥ 50.000 en < 75.000	Minnka skal skammta um 1. stig	
	< 500	EDA	< 50.000	Ekki skal gefa neina skammta	
<b>15. dagur: Ef skammtar á 8. degi voru gefnir án breytinga:</b>					
<b>15. dagur</b>	≥ 500 en < 1.000	EDA	≥ 50.000 en < 75.000	Gefa skal 8. dags skammtastærðir og fylgja því eftir með vaxtarþáttum hvítra blóðkorna EDA Minnka skammta um eitt stig frá 8. dags skömmtum	
	< 500	EDA	< 50.000	Ekki skal gefa neina skammta	
<b>15. dagur: Ef skammtar á 8. degi voru minnkaðir:</b>					
<b>15. dagur</b>	≥ 1.000	OG	≥ 75.000	Gefa skal 1. dags skammtastærðir og fylgja því eftir með vaxtarþáttum hvítra blóðkorna EDA Gefa sömu skammta og á 8. degi	
	≥ 500 en < 1.000	EDA	≥ 50.000 en < 75.000	Gefa skal 8. dags skammtastærðir og fylgja því eftir með vaxtarþáttum hvítra blóðkorna EDA Minnka skammta um eitt stig frá 8. dags skömmtum	
	< 500	EDA	< 50.000	Ekki skal gefa neina skammta	
<b>15. dagur: Ef engir skammtar voru gefnir á 8. degi:</b>					
<b>15. dagur</b>	≥ 1.000	OG	≥ 75.000	Gefa skal 1. dags skammtastærðir og fylgja því eftir með vaxtarþáttum hvítra blóðkorna EDA Minnka skammta um eitt stig frá 1. dags skömmtum	
	≥ 500 en < 1.000	EDA	≥ 50.000 en < 75.000	Minnka skal skammta um eitt stig	

				og fylgja því eftir með vaxtarþáttum hvítra blóðkorna EDA Minnka skammta um tvö stig frá 1. dags skömmtum
	< 500	EDA	< 50.000	Ekki skal gefa neina skammta

Skammstafanir: Heildarfjöldi daufkyrninga (ANC=Absolute Neutrophil Count); hvít blóðkorn (WBC=white blood cells)

**Tafla 3: Breytingar á skömmtum vegna annarra aukaverkana hjá sjúklingum með kirtilfrumukrabbamein í brisi**

Aukaverkun	Abraxane skammtur	Gemcítabín skammtur
<b>Daufkyrningafæð með hita:</b> 3. eða 4. gráðu	Ekki skal gefa skammt fyrir en hiti lækkar aftur og heildarfjöldi daufkyrninga er orðinn $\geq 1.500$ ; halda skal meðferð áfram með næstu skammtastærð fyrir neðan <sup>a</sup>	
<b>Úttaugakvillar:</b> 3. eða 4. gráðu	Ekki skal gefa skammt fyrir en úttaugakvillar eru orðnar $\leq 1$ . gráðu; halda skal meðferð áfram með næstu skammtastærð fyrir neðan <sup>a</sup>	Veita skal meðferð með sama skammti
<b>Eiturverkanir á húð:</b> 2. eða 3. gráðu	Minnka skal skammta um eitt stig <sup>a</sup> ; hætta skal meðferð ef aukaverkanir eru viðvarandi	
<b>Eiturverkanir á meltingarfæri:</b> 3. gráðu slímhúðarbólga eða niðurgangur	Ekki skal gefa skammta fyrir en eiturverkanir eru orðnar $\leq 1$ . gráðu; halda skal meðferð áfram með næstu skammtastærð fyrir neðan <sup>a</sup>	

<sup>a</sup>Sjá töflu 1 um minnkun skammta

Lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð:

Ráðlagður skammtur af Abraxane er 100 mg/m<sup>2</sup> sem gefinn er með innrennslisgjöf í bláæð á 30 mínútum á 1., 8. og 15. degi hverrar 21 dags lotu. Ráðlagður skammtur af karbóplatíni er AUC = 6 mg•mín./ml, eingöngu á 1. degi hverrar 21 dags lotu, strax eftir að gjöf Abraxane er lokið.

Aðlögun skammta meðan á meðferð við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð stendur:

Abraxane ætti ekki að gefa á 1. degi lotu fyrir en heildarfjöldi daufkyrninga er  $\geq 1.500$  frumur/mm<sup>3</sup> og blóðflagnafjöldi er  $\geq 100.000$  frumur/mm<sup>3</sup>. Fyrir hvern vikulegan skammt af Abraxane eftir það verða sjúklingar að hafa heildarfjölda daufkyrninga  $\geq 500$  frumur/mm<sup>3</sup> og blóðflögur  $> 50.000$  frumur/mm<sup>3</sup> annars á að bíða með skammtinn þar til frumufjöldinn hefur aukist aftur. Þegar frumufjöldinn hefur aukist aftur skal hefja lyfjagjöf að nýju í vikunni á eftir samkvæmt skilyrðunum í töflu 4. Minnkið skammtinn eingöngu ef skilyrði í töflu eru uppfyllt.

**Tafla 4: Minnkun skammta vegna eiturverkana á blóð hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð**

Eiturverkun á blóð	Tilvik	Skammtur af Abraxane (mg/m <sup>2</sup> ) <sup>1</sup>	Skammtur af karbóplatíni (AUC mg•mín./ml) <sup>1</sup>
Lággildi heildarfjölda daufkyrninga (ANC) < 500/mm <sup>3</sup> , daufkyrningafæð með hita > 38°C	Fyrsta	75	4,5
EDA	Annað	50	3,0
Seinkun næstu lotu vegna viðvarandi daufkyrningafæðar <sup>2</sup> (lággildi ANC < 1.500/mm <sup>3</sup> )	Þriðja	Hætta skal meðferð	
EDA			

Lággildi ANC < 500/mm <sup>3</sup> í > 1 viku			
Lággildi blóðflagna < 50.000/mm <sup>3</sup>	Fyrsta	75	4,5
	Annað	Hætta skal meðferð	

<sup>1</sup>Á 1. degi 21 dags lotunnar á að minnka skammta Abraxane og karbóplatíns samtímis. Á 8. degi eða 15. degi 21 dags lotunnar á að minnka skammtinn af Abraxane; minnka skal skammtinn af karbóplatíni í næstu lotu á eftir.

<sup>2</sup>Að hámarki 7 dagar eftir áætlaðan skammt á 1. degi næstu lotu.

Ef um er að ræða eiturverkanir á húð af 2. eða 3. gráðu, niðurgangur af 3. gráðu eða slímhúðarbólgu af 3. gráðu, skal gera hlé á meðferð þar til eiturverkanir verða ≤ 1. gráðu, þá skal hefja meðferð að nýju samkvæmt leiðbeiningunum í töflu 5. Ef um ≥ 3. gráðu úttaugakvilla er að ræða skal gera hlé á meðferð þar til þeir ganga til baka í ≤ 1. gráðu. Meðferð má hefja að nýju á næsta skammtastigi fyrir neðan í lotunum þar á eftir samkvæmt leiðbeiningunum í töflu 5. Ef um einhverjar aðrar eiturverkanir af 3. eða 4. gráðu er að ræða, aðrar en eiturverkanir á blóð, skal gera hlé á meðferð þar til eiturverkanir eru af ≤ 2. gráðu, þá skal hefja meðferð að nýju samkvæmt leiðbeiningunum í töflu 5.

#### Tafla 5: Minnkun skammta vegna eiturverkana, annarra en á blóð, hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð

Eiturverkanir, aðrar en á blóð	Tilvik	Skammtur af Abraxane (mg/m <sup>2</sup> ) <sup>1</sup>	Skammtur af karbóplatíni (AUC mg•mín./ml) <sup>1</sup>
2. eða 3. gráðu eiturverkanir á húð 3. gráðu niðurgangur 3. gráðu slímhúðarbólga ≥ 3. gráðu úttaugakvillar	Fyrsta	75	4,5
	Annað	50	3,0
Allar aðrar 3. eða 4. gráðu eiturverkanir, aðrar en á blóð	Þriðja	Hætta skal meðferð	
4. gráðu eiturverkanir á húð, niðurgangur eða slímhúðarbólga	Fyrsta	Hætta skal meðferð	

<sup>1</sup>Á 1. degi 21 dags lotunnar á að minnka skammta Abraxane og karbóplatíns samtímis. Á 8. degi eða 15. degi 21 dags lotunnar á að minnka skammtinn af Abraxane; minnka skal skammtinn af karbóplatíni í næstu lotu á eftir.

#### Sérstakir sjúklingahópar

##### Skert lifrarstarfsemi

Hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (heildarbilirubin >1 til ≤1,5föld eðlileg efri mörk og aspartat aminótransferasa [AST] ≤10föld eðlileg efri mörk) er ekki þörf á aðlögun skammta og er það óháð því hver ábendingin er. Notið sömu skammta og hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi.

Fyrir sjúklinga með brjóstakrabbamein með meinvörpum og sjúklinga með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, sem hafa miðlungsmikla eða verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (heildarbilirubin >1,5 til <5föld eðlileg efri mörk og AST ≤10föld eðlileg efri mörk) er mælt með að skammturinn sé minnkaður um 20%. Auka má þennan skammt í sama skammt og hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi ef sjúklingurinn hefur þolað að minnsta kosti tvær lotur af meðferðinni (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Fyrir sjúklinga með kirtilfrumukrabbamein í brisi með meinvörpum sem hafa miðlungsmikla eða verulega skerðingu á lifrarstarfsemi, eru ekki nægileg gögn fyrirbyggjandi til að ráðleggja ákveðna skammta (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Fyrir sjúklinga með heildarbilirubin >5föld eðlileg efri mörk eða AST >10föld eðlileg efri mörk eru ekki nægileg gögn fyrirbyggjandi til að ráðleggja ákveðna skammta og er það óháð því hver ábendingin er (sjá kafla 4.4 og 5.2).

##### Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á aðlögun byrjunarskammts Abraxane hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (áætluð kreatínínúthreinsun ≥30 til <90 ml/mín.). Ekki eru nægileg gögn

fyrirliggjandi til að ráðleggja breytingar á skömmtum Abraxane hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi (áætluð kreatínínúthreinsun <30 ml/mín. (sjá kafla 5.2).

#### *Aldraðir*

Fyrir sjúklinga 65 ára og eldri er ekki ráðlögð nein minnkun á skömmtum önnur en sú sem á við um alla sjúklinga.

Af 229 sjúklingum sem fengu Abraxane einlyfjameðferð við brjóstakrabbameini í slembiröðuðu rannsókninni voru 13% að minnsta kosti 65 ára og <2% voru 75 ára og eldri. Engar eiturvekanir voru greinilega tíðari hjá sjúklingum sem voru að minnsta kosti 65 ára og fengu Abraxane. Hins vegar, sýndi síðari greining hjá 981 sjúklingi sem fékk Abraxane sem einlyfjameðferð við brjóstakrabbameini með meinvörpum, þar af voru 15%  $\geq 65$  ára og 2%  $\geq 75$  ára, hærri tíðni blóðnasa, niðurgangs, vökvaskorts, þreytu og bjúgs á útlimum hjá sjúklingum  $\geq 65$  ára.

Af 421 sjúklingi með kirtilfrumukrabbamein í brisi sem fékk Abraxane í samsettri meðferð með gemcítabíni voru 41% 65 ára og eldri og 10% voru 75 ára og eldri. Hjá sjúklingum 75 ára og eldri sem fengu Abraxane ásamt gemcítabíni var hærri tíðni alvarlegra aukaverkana og aukaverkana sem leiddu til þess að meðferð var hætt (sjá kafla 4.4). Sjúklinga með kirtilfrumukrabbamein í brisi á aldrinum 75 ára og eldri skal meta vandlega áður en meðferð er íhuguð (sjá kafla 4.4).

Af þeim 514 sjúklingum sem voru með lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð í slembiröðuðu rannsókninni og fengu Abraxane í samsettri meðferð með karbóplatíni, voru 31% 65 ára og eldri og 3,5% voru 75 ára og eldri. Tilvik mergbælingar, úttaugakvilla og liðverkja voru tíðari hjá sjúklingum 65 ára og eldri en hjá sjúklingum yngri en 65 ára. Takmörkuð reynsla er af notkun Abraxane/karbóplatíns hjá sjúklingum 75 ára og eldri.

Líkön af lyfjahvörfum/lyfhrifum þar sem notaðar voru niðurstöður frá 125 sjúklingum með langt gengin æxli sýna að sjúklingar  $\geq 65$  ára geta verið móttækilegri fyrir þróun daufkyrningafæðar meðan á fyrstu meðferðarlotunni stendur.

#### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Abraxane hjá börnum og unglíngum á aldrinum 0 til allt að 18 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 4.8, 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra. Notkun Abraxane á ekki við hjá börnum við ábendingunum brjóstakrabbamein með meinvörpum, kirtilfrumukrabbamein í brisi og lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð.

#### Lyfjagjöf

Gefið blandaða Abraxane dreifu í bláæð með innrennslissetti sem er með 15  $\mu$ m síu. Eftir lyfjagjöfina er mælt með því að innrennslisslangan sem liggur í bláæðina sé skoluð með natríumklóríð stungulyfi, lausn 9 mg/ml (0,9%) til þess að tryggja að allur skammturinn sé gefinn.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun lyfsins fyrir gjöf.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Brjóstagjöf (sjá kafla 4.6).

Sjúklingar með daufkyrningafjölda < 1.500 frumur/mm<sup>3</sup> í upphafi meðferðar.

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

Abraxane er albúmín-tengd örkorna lyfjasamsetning paclitaxel sem getur haft lyfjafræðilega eiginleika sem eru verulega frábrugðnir eiginleikum annarra lyfjasamsetninga paclitaxel (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Það á ekki að nota í staðinn fyrir eða ásamt öðrum paclitaxel lyfjum.

### Ofnæmi

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá ofnæmisviðbrögðum, þ.m.t. örsjaldan banvænum bráðaofnæmisviðbrögðum. Ef vart verður við ofnæmisviðbrögð skal samstundis hætta notkun lyfsins og hefja meðferð við einkennum ofnæmisins. Ekki á að gefa sjúklingnum paclitaxel á ný.

### Blóðmeinafræði

Beinmergsbæling (einkum daufkyrningafæð) er algeng við notkun á Abraxane. Daufkyrningafæð er skammtaháð og skammtatakmarkandi eiturvirkni. Gera skal tíðar blóðfrumutalningar meðan á Abraxane meðferð stendur. Sjúklingar eiga ekki að fá Abraxane að nýju fyrir en daufkyrningafjöldi er orðinn  $> 1.500$  frumur/mm<sup>3</sup> og blóðflögur  $> 100.000$  frumur/mm<sup>3</sup> (sjá kafla 4.2).

### Taugakvillar

Skyntaugakvillar eru tíðir við notkun Abraxane þó alvarleg einkenni séu ekki eins algeng. Ef 1. og 2. gráðu skyntaugakvillar koma upp er það yfirleitt ekki ástæða til skammtalækkunar. Ef 3. gráðu skyntaugakvillar koma upp, þegar Abraxane er notað sem einlyfjameðferð, á að stöðva meðferð uns þeir hafa hjaðnað niður í 1. eða 2. gráðu auk þess sem ráðlagt er að minnka skammt Abraxane (sjá kafla 4.2). Ef úttaugakvillar af gráðu 3 eða hærra koma fyrir þegar Abraxane er gefið í samsettri meðferð með gemcítabíni skal hætta gjöf Abraxane og halda áfram meðferð með óbreyttum skammti af gemcítabíni. Þegar úttaugavillarnir eru komnir niður í gráðu 0 eða gráðu 1 skal gefa Abraxane aftur, en í minni skömmtum (sjá kafla 4.2). Ef úttaugakvillar af gráðu 3 eða hærra koma fyrir þegar Abraxane er gefið í samsettri meðferð með karbóplatíni skal hætta meðferð þar til þeir eru komnir niður í gráðu 0 eða gráðu 1 og eftir það skal gefa minni skammta í öllum lotum af Abraxane og karbóplatíni (sjá kafla 4.2).

### Sýklasótt

Tíðni sýklasóttar með eða án daufkyrningafæðar var 5% hjá sjúklingum sem fengu samsetta meðferð með Abraxane og gemcítabíni. Fylgikvillar vegna undirliggjandi briskrabbameins, einkum gallrennslhindrunar eða stoðnets í gallvegum, voru skilgreindir sem marktækir meðverkandi þættir. Ef sjúklingur fær hita (óháð fjölda daufkyrninga) skal hefja meðferð með breiðvirkum sýklalyfjum. Ef um daufkyrningafæð með hita er að ræða skal hætta gjöf Abraxane og gemcítabíns þar til hitinn hefur lagast og daufkyrningafjöldi er orðinn  $\geq 1.500$  frumur/mm<sup>3</sup>; þá skal halda meðferð áfram, en með minni skömmtum (sjá kafla 4.2).

### Lungnabólga

Lungnabólga kom fyrir hjá 1% sjúklinga þegar Abraxane var notað sem einlyfjameðferð og hjá 4% sjúklinga þegar Abraxane var notað í samsettri meðferð með gemcítabíni. Hafa skal náði eftirlit með öllum sjúklingum með tilliti til einkenna um lungnabólgu. Ef lungnabólga greinist og útilokað hefur verið að hún sé af völdum sýkingar skal hætta meðferð með Abraxane og gemcítabíni til frambúðar og hefja viðeigandi meðferð ásamt stuðningsmeðferð án tafar (sjá kafla 4.2).

### Skert lifrarstarfsemi

Þar sem eiturverkanir paclitaxels geta aukist þegar um skerta lifrarstarfsemi er að ræða, skal gæta varúðar þegar Abraxane er gefið sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi geta verið í meiri hættu vegna eiturvirkni, einkum mergbælingar og því ætti að fylgjast grannt með þróun alvarlegrar mergbælingar hjá slíkum sjúklingum.

Ekki er mælt með notkun Abraxane hjá sjúklingum sem eru með heildarbilirubin  $>5$ fold eðlileg efri mörk eða AST  $>10$ fold eðlileg efri mörk. Auk þess er ekki mælt með notkun Abraxane hjá sjúklingum með kirtilkrabbamein í brisi með meinvörpum sem hafa miðlungsmikla eða verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (heildarbilirubin  $>1,5$ fold eðlileg efri mörk og AST  $\leq 10$ fold eðlileg efri mörk (sjá kafla 5.2).

### Eiturverkanir á hjarta

Í mjög sjaldgæfum tilfellum hafa hjartabilun og truflun á starfsemi vinstri slegils átt sér stað hjá einstaklingum á meðferð með Abraxane. Flestir einstaklinganna höfðu áður fengið lyf með eiturverkanir á hjarta, svo sem anthracýklín, eða höfðu undirliggjandi sögu um hjartasjúkdóma. Því

ættu sjúklingar sem eru á meðferð með Abraxane að vera undir nánu eftirliti læknis með tilliti til mögulegra áhrifa á hjarta.

#### Meinvörp í miðtaugakerfi

Virkni og öryggi Abraxane hjá sjúklingum með meinvörp í miðtaugakerfi hefur ekki verið ákvörðuð. Meinvörp í miðtaugakerfi svara venjulega verr krabbameinslyfjameðferð.

#### Einkenni í meltingarvegi

Finni sjúklingar fyrir ógleði, uppköstum eða niðurgangi í kjölfar notkunar Abraxane, má meðhöndla það með hefðbundnum ógleðistillandi- og stoppandi lyfjum.

#### Sjúklingar 75 ára og eldri

Hjá sjúklingum 75 ára og eldri hefur ekki verið sýnt fram á neinn ávinning af samsettri meðferð með Abraxane og gemcítabíni samanborið við einlyfjameðferð með gemcítabíni. Hjá þeim sem voru mjög aldraðir ( $\geq 75$  ára) og fengu Abraxane ásamt gemcítabíni var tíðni alvarlegra aukaverkana og aukaverkana sem leiddu til þess að meðferð var hætt hærrí; þ. á m. voru eitruverkanir á blóð, úttaugakvillar, minnkuð matarlyst og vökvaskortur. Sjúklinga sem eru 75 ára og eldri og eru með kirtilfrumukrabbamein í brisi skal meta vandlega með tilliti til þess hve vel þeir þola Abraxane í samsettri meðferð með gemcítabíni með sérstakri áherslu á frammistöðumat, samverkandi sjúkdóma og aukna hættu á sýkingum (sjá kafla 4.2 og 4.8).

#### Annað

Þó að fyrirliggjandi upplýsingar séu takmarkaðar, hefur ekki verið sýnt fram á greinilegan ávinning hvað varðar lengri lifun þegar á heildina er litið hjá sjúklingum með kirtilkrabbamein í brisi og eðlileg CA 19-9 gildi áður en meðferð með Abraxane og gemcítabíni hefst (sjá kafla 5.1).

Erlotinib á ekki að gefa samhliða samsettri meðferð með Abraxane og gemcítabíni (sjá kafla 4.5).

#### Hjálparefni

Þegar Abraxane hefur verið leyst upp inniheldur hver ml af Abraxane þykkni 0,183 mmól af natríum, sem eru 4,2 mg af natríum. Sjúklingar á natríumskertu mataræði þurfa að hafa þetta í huga.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Umbrot á paclitaxel eru hvötuð að hluta af cytochrome P450 samsætuensímunum CYP2C8 og CYP3A4 (sjá kafla 5.2). Þar sem lyfjahvarfafræðilegar rannsóknir á lyfjamilliverkunum liggja ekki fyrir ætti að sýna varúð þegar paclitaxel er gefið ásamt lyfjum sem vitað er að hindra annaðhvort CYP2C8 eða CYP3A4 (t.d. ketoconazole og önnur imidazole sveppalyf, erythromycin, fluoxetine, gemfibrozil, clopidogrel, cimetidine, ritonavir, saquinair, indinavir og nefinavir) vegna þess að eitruverkanir paclitaxels kunna að aukast vegna aukinnar útsetningar paclitaxes. Ekki er mælt með samhliða gjöf paclitaxels með lyfjum sem vitað er að örva annaðhvort CYP2C8 eða CYP3A4 (t.d. rifampicin, carbamazepine, phenytoin, efavirenz, nevirapine) þar sem það kann að hafa áhrif á verkun vegna lægri útsetningar paclitaxels.

Paclitaxel og gemcítabín hafa ekki sameiginlega umbrotsleið. Úthreinsun paclitaxels ræðst aðallega af CYP2C8 og CYP3A4 miðluðu umbroti og síðan útskilnaði í galli, en gemcítabín verður óvirkt fyrir tilstilli cýtidíndeaminasa og skilst síðan út í þvagi. Lyfjahvarfafræðilegar milliverkanir milli Abraxane og gemcítabíns hafa ekki verið metnar hjá mönnum.

Lyfjahvarfafræðileg rannsókn var gerð á Abraxane og karbóplatíni hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð. Engar klínískt mikilvægar milliverkanir komu fram milli Abraxane og karbóplatíns.

Abraxane er ætlað til meðferðar við brjóstakrabbameini sem einlyfjameðferð, til meðferðar við kirtilfrumukrabbameini í brisi í samsettri meðferð með gemcítabíni eða í samsettri meðferð með karbóplatíni við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð (sjá kafla 4.1). Abraxane á ekki að nota samhliða öðrum krabbameinslyfjum.



## Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

#### Getnaðarvarnir karla og kvenna

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Abraxane standur og í allt að 1 mánuð eftir að meðferð lýkur. Karlar ættu að nota örugga getnaðarvörn og forðast að geta börn meðan á meðferð með Abraxane standur og í allt að 6 mánuði eftir að meðferð lýkur.

#### Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi rannsóknaniðurstöður um notkun paclitaxel á meðgöngu. Paclitaxel er talið geta valdið alvarlegum fæðingargöllum ef það er notað á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Konur á barneignaraldri þurfa að gangast undir þungunarpróf áður en meðferð með Abraxane er hafin. Ekki má nota Abraxane á meðgöngu, eða hjá konum á barneignaraldri sem ekki nota örugga getnaðarvörn, nema meðferð með paclitaxel sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands móðurinnar.

#### Brjóstgjöf

Paclitaxel og/eða umbrotsefni þess skildust út í mjólk hjá mjólkandi rottum (sjá kafla 5.3). Ekki er þekkt hvort paclitaxel skilst út í brjóstamjólk. Vegna möguleika á alvarlegum aukaverkunum í börnum á brjósti má ekki nota Abraxane meðan brjóstgjöf varir. Hætta verður brjóstgjöf meðan á meðferð standur.

#### Frjósemi

Abraxane veldur ófrjósemi í karlkyns rottum (sjá kafla 5.3). Dýrarannsóknir gefa til kynna að lyfið geti dregið úr frjósemi hjá bæði körlum og konum. Karlkyns sjúklingar eiga að leita ráðgjafar varðandi varðveislu sæðis áður en meðferð hefst vegna möguleika á óafturkræfri ófrjósemi í kjölfar meðferðar með Abraxane.

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Abraxane hefur lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Abraxane getur valdið aukaverkunum á borð við þreytu (mjög algengt) og sundli (algengt) sem geta haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ráðleggja á sjúklingum að aka ekki eða nota vélar finni þeir fyrir þreytu eða sundli.

### **4.8 Aukaverkanir**

#### Samantekt á upplýsingum um öryggi

Algengustu klínískt mikilvægu aukaverkanirnar sem tengjast notkun Abraxane hafa verið daufkyrningafæð, úttaugakvillar, liðverkir/vöðvaverkir og truflun á starfsemi meltingarfæra.

Tíðni aukaverkana sem tengjast gjöf Abraxane er gefin upp í töflu 6 (Abraxane sem einlyfjameðferð), töflu 7 (Abraxane í samsettri meðferð með gemcítabíni) og töflu 9 (Abraxane í samsettri meðferð með karbóplatíni).

Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  to  $< 1/1.000$ ) og koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Brjóstakrabbamein (Abraxane gefið sem einlyfjameðferð)

Tafla yfir aukaverkanir

Tafla 6 sýnir aukaverkanir sem tengjast Abraxane gjöf sjúklinga úr rannsóknum þar sem Abraxane var gefið sem einlyfjameðferð óháð styrkleika og ábendingu (N = 789).

**Tafla 6: Aukaverkanir vegna einlyfjameðferðar með Abraxane í öllum skammtastærðum meðan á klínískum rannsóknum stóð**

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	<i>Algengar:</i> Sýkingar, þvagfærasýkingar, hárslíðursbólga, sýkingar í efri hluta öndunarveggar, hvítsveppasýking, skútabólga <i>Sjaldgæfar:</i> Sveppasýking í munni, nefkoxsbólga, húðbeðsbólga, áblásturssótt, veirusýking, lungnabólga, sýking við hollegg, sveppasýking, ristill, sýking á inndælingarstað, sýklasótt <sup>2</sup> , sýklasótt vegna daufkyrningafæðar <sup>2</sup>
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)	<i>Sjaldgæfar:</i> Verkur í meinvörpum, æxlisdrep
Blóð og eitlar	<i>Mjög algengar:</i> Daufkyrningafæð, blóðleysi, hvítornafæð, blóðflagnafæð, eitilfrumnafæð, beinmergsbæling <i>Algengar:</i> Daufkyrningafæð með hita <i>Mjög sjaldgæfar:</i> Blóðfrumnafæð
Ónæmiskerfi	<i>Sjaldgæfar</i> <sup>1</sup> : Ofnæmi <i>Mjög sjaldgæfar:</i> Alvarlegt ofnæmi
Efnaskipti og næring	<i>Mjög algengar:</i> Lystarleysi <i>Algengar:</i> Ofþornun, minnkuð matarlyst, blóðkalíumlækkun <i>Sjaldgæfar:</i> Blóðfosfatlækkun, vökvassöfnun, blóðalbúmínulækkun, ofþorsti, blóðsykurshækkun, blóðkalsíumlækkun, blóðsykurslækkun, blóðnatríumlækkun
Geðræn vandamál	<i>Algengar:</i> Svefnleysi, þunglyndi, kvíði <i>Sjaldgæfar:</i> Eirðarleysi
Taugakerfi	<i>Mjög algengar:</i> Úttaugakvilli, taugakvilli, snertiskynsminnkun, náladofi <i>Algengar:</i> Skyntaugakvilli, höfuðverkur, bragðskynstruflun, sundl, hreyfitaugakvilli, hreyfiglöp, skyntuflanir, svefndrungi <i>Sjaldgæfar:</i> Fjöлтаugakvilli, viðbragðaleysi, hreyfibilun, vanviðbrögð, taugahvot, skyntap, aðsvif, stöðusvimi, taugaverkir, skjálfti
Augu	<i>Algengar:</i> Aukin táraseyting, þokusýn, augnþurrkur, glæru- og tárusigg, augnháramissir (madarosis) <i>Sjaldgæfar:</i> Óþægindi í augum, verkir í augum, óeðlileg sjón, minnkuð sjónskerpa, tárubólga, sjóntruflanir, augnkláði, glærubólga <i>Mjög sjaldgæfar:</i> Blóðrusjónudepilsbjúgur <sup>2</sup>
Eyru og völundarhús	<i>Algengar:</i> Svimi <i>Sjaldgæfar:</i> Eyrnaverkur, eyrnasuð

Hjarta	<p><i>Algengar:</i> Hraðtaktur, hjartsláttaróregla, ofansleglahraðsláttur</p> <p><i>Mjög sjaldgæfar:</i> Hægtaktur, hjartastopp, truflun á starfsemi vinstri slegils, hjartabilun, gáttasleglarof<sup>2</sup></p>
Æðar	<p><i>Algengar:</i> Roðnun, hitakóf, háþrýstingur, vessabjúgur</p> <p><i>Sjaldgæfar:</i> Lágþrýstingur, kuldi í útlimum, réttstöðulágþrýstingur</p> <p><i>Mjög sjaldgæfar:</i> Segamyndun</p>
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	<p><i>Algengar:</i> Millivefsbjúgbólga lungna<sup>3</sup>, andnauð, blóðnasir, verkur í barkakýli og koki, hósti, nefslímubólga, nefrennsli</p> <p><i>Sjaldgæfar:</i> Hósti með uppgangi, áreynslumæði, stíflur í ennisholum, minnkuð öndunarhljóð, fleiðruvökvi, ofnæmisnefkvef, hæsi, nefstíflur, nasapurrrkur, önglhjóð, lungnasegarek, blóðtappi í lungum vegna segareks</p>
Meltingarfæri	<p><i>Mjög algengar:</i> Ógleði, niðurgangur, uppköst, hægðatregða, munnþroti</p> <p><i>Algengar:</i> Kviðverkir, þaninn kviður, verkir í efri hluta kviðar, meltingartruflanir, vélindabakflæði, minnkað skynnæmi í munni</p> <p><i>Sjaldgæfar:</i> Kyngingartregða, vindgangur, tungusviði, munnþurrkur, tannholdsverkir, lausar hægðir, vélindabólgur, verkir í neðri hluta kviðar, sár í munni, munnverkir, endaþarmsblæðingar</p>
Lifur og gall	<i>Sjaldgæfar:</i> Lifrarstækkun
Húð og undirhúð	<p><i>Mjög algengar:</i> Skalli, útbrot</p> <p><i>Algengar:</i> Naglskemmdir, kláði, húðþurrkur, hörundsroði, litun/aflitun nagla, ofurlitun, nagllos, breytingar á nöglum</p> <p><i>Sjaldgæfar:</i> Viðkvæmar kvikur, ofsakláði, húðverkur, ljósnæmi, litakvillar, útbrot, húðkvillar, ofsviti, naglamissir, roðaútbrot, útbreidd útbrot, húðbólga, nætursviti, dröfnuörðuútbrot, skjallblettur, vanhæring, óþægindi í nöglum, útbreidd kláði, húðdröfnuútbrot, örtútbrot, sár, bólgur í andliti</p> <p><i>Koma örsjaldan fyrir:</i> Stevens-Johnson heilkenni<sup>2</sup>, eitrunardreplos húðþekju<sup>2</sup></p>
Stoðkerfi og stoðvefur	<p><i>Mjög algengar:</i> Liðverkur, vöðvaþrautir</p> <p><i>Algengar:</i> Verkir í útlimum, verkir í beinum, bakverkir, vöðvakrampar, verkir í útlimum</p> <p><i>Sjaldgæfar:</i> Verkur í brjóstholi, þróttleysi í vöðvum, hálsverkir, verkir í nára, vöðvakrampar, verkir í stoðkerfi, verkir í síðu, óþægindi í útlimum, þróttleysi í vöðvum</p>
Nýru og þvagfæri	<i>Sjaldgæfar:</i> Þvaglátstregða, óeðlilega tíð þvaglát, blóðmiga, nátthlendni, ofsamiga, lausheldni
Æxlunarfæri og brjóst	<i>Sjaldgæfar:</i> Brjóstverkir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	<p><i>Mjög algengar:</i> Þróttleysi, magnleysi, hiti</p> <p><i>Algengar:</i> Bjúgur á útlimum, slímhimmubólgur, verkir, stirðleiki, bjúgur, magnleysi, minnkuð hreyfigeta, verkir fyrir brjósti, flensulík einkenni, lasleiki, svefnhöfgi, sóthiti</p> <p><i>Sjaldgæfar:</i> Óþægindi í brjósti, óeðlilegt göngulag, bólgur, svörun á inndælingarstað</p> <p><i>Mjög sjaldgæfar:</i> Lyf fer utan æðar</p>

Rannsóknaniðurstöður	<p><i>Algengar:</i> Minnkuð líkamsþyngd, hækkun á alanín amínótransferasa, hækkun á aspartat amínótransferasa, lækkuð blóðkornaskil, lækkaður fjöldi rauðra blóðkorna, lækkaður líkamshiti, hækkun á gamma-glútamýltransferasa, aukning á alkalín fosfatasa í blóði</p> <p><i>Sjaldgæfar:</i> Hækkaður blóðþrýstingur, aukin þyngd, hækkun á laktat dehydrogenasa í blóði, hækkun á kreatínínmagni í blóði, hækkaður blóðsykur, hækkun á fosfór í blóði, lækkað kalíummagn í blóði, bilirubinhækkun</p>
Áverkar og eitranir	<p><i>Sjaldgæfar:</i> Mar</p> <p><i>Mjög sjaldgæfar:</i> „Radiation recall phenomenon“, lungnabólga af völdum geislunar</p>

MedDRA = Læknisfræðileg orðabók fyrir lyfjaskráningar (Medical Dictionary for Regulatory Activities).

SMQ = Stöðluð MedDRA orðasöfn (Standardized MedDRA Query); SMQ er samantekt staðlaðra MedDRA valora sem ná yfir læknisfræðileg hugtök.

<sup>1</sup> Tíðni ofnæmis er reiknuð út frá einu tilfelli sem örugglega var tengt, í þýði 789 sjúklinga.

<sup>2</sup> Samkvæmt lyfjagátarefirliti eftir markaðssetningu Abraxane.

<sup>3</sup> Útreikningar á tíðni lungnabólgu byggjast á samanlögðum upplýsingum frá 1.310 sjúklingum í klínískum rannsóknum sem fengu einlyfjameðferð með Abraxane við brjóstakrabbameini og við öðrum ábendingum sem eiga við um millivefsbjúgbólgu lungna samkvæmt MedDRA SMQ. Sjá kafla 4.4.

### Lýsing á völdum aukaverkunum

Eftirfarandi eru algengustu og klínískt mikilvægustu aukaverkanirnar hjá 229 sjúklingum með brjóstakrabbamein með meinvörpum sem fengu meðferð með 260 mg/m<sup>2</sup> af Abraxane einu sinni á þriggja vikna fresti í klínísku III. stigs lykilrannsókninni.

#### *Blóð og eitlar*

Daufkyrningafæð var þýðingarmesta eiturverkunin á blóð (kom fram hjá 79% sjúklinga) en gekk fljótt til baka og var skammtaháð; hvítkornafæð kom fram hjá 71% sjúklinga. Daufkyrningafæð af 4. gráðu (< 500 frumur/mm<sup>3</sup>) kom fram hjá 9% þeirra sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með Abraxane. Daufkyrningafæð með hita kom fram í fjórum sjúklingum á Abraxane. Blóðleysi (Hb <10 g/dl) fannst hjá 46% sjúklinga á Abraxane meðferð og var alvarlegt (Hb <8 g/dl) í þremur tilfellum. Eitilfrumufæð kom fram í 45% sjúklinga.

#### *Taugakerfi*

Almennt var tíðni og alvarleiki eiturverkana á taugar skammtaháð hjá sjúklingum sem fengu Abraxane. Úttaugakvillar (einkum skyntaugakvillar af 1. og 2. gráðu) komu fram hjá 68% sjúklinga og þar af voru 10% af 3. gráðu en ekkert tilfelli af 4. gráðu.

#### *Meltingarfæri*

Ógleði kom fram hjá 29% sjúklinga og niðurgangur hjá 25% þeirra.

#### *Húð og undirhúð*

Hárlos kom fram hjá >80% sjúklinga sem fengu Abraxane. Í flestum tilvikum kom hárlas fram innan mánaðar eftir að meðferð með Abraxane hófst. Búast má við verulegu hárlasi, þ.e. ≥50% hjá meirihluta sjúklinga sem fá hárlas.

#### *Stoðkerfi og stoðvefur*

Liðverkir komu fram hjá 32% sjúklinga sem fengu Abraxane og þar af voru þeir alvarlegir í 6% tilfella. Vöðvaþrotur komu fyrir hjá 24% sjúklinga á Abraxane og voru alvarlegar í 7% tilfella. Einkennin voru oftast skammvinn, komu iðulega fram þremur dögum eftir lyfjagjöf og hurfu innan viku.

#### *Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað*

Þröttleysi/þreyta greindist hjá 40% sjúklinga.

Kirtilfrumukrabbamein í brisi (Abraxane gefið í samsettri meðferð með gemcítabíni)

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir voru metnar hjá 421 sjúklingi sem fékk meðferð með Abraxane í samsettri meðferð með gemcítabíni og 402 sjúklingum sem fengu gemcítabín einlyfjameðferð sem fyrsta valkost altækrar meðferðar við kirtilfrumukrabbameini í brisi með meinvörpum í III. stigs slembiraðaðri, opinni samanburðarrannsókn. Í töflu 7 eru taldar upp aukaverkanir sem metnar voru hjá sjúklingum með kirtilfrumukrabbamein i brisi sem fengu meðferð með Abraxane í samsettri meðferð með gemcítabíni.

**Tafla 7: Skráðar aukaverkanir af Abraxane í samsettri meðferð með gemcítabíni (N = 421)**

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	<i>Algengar:</i> Sýklasótt, lungnabólga, hvítsveppasýking í munni
Blóð og eitlar	<i>Mjög algengar:</i> Daufkyrningafæð, blóðleysi, blóðflagnafæð <i>Algengar:</i> Blóðfrumnafæð <i>Sjaldgæfar:</i> Blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun
Efnaskipti og næring	<i>Mjög algengar:</i> Vökvaskortur, minnkuð matarlyst, blóðkalíumlækkun
Geðræn vandamál	<i>Mjög algengar:</i> Svefnleysi, þunglyndi <i>Algengar:</i> Kvíði
Taugakerfi	<i>Mjög algengar:</i> Úttaugakvilli <sup>1</sup> , bragðskynstruflanir, höfuðverkur, sundl <i>Sjaldgæfar:</i> Lömun 7. heilataugar
Augu	<i>Algengar:</i> Aukin táraseyting <i>Sjaldgæfar:</i> Blöðrusjónudepilsbjúgur
Hjarta	<i>Algengar:</i> Hjartabilun, hraðtaktur
Æðar	<i>Algengar:</i> Lágþrýstingur, háþrýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	<i>Mjög algengar:</i> Andnauð, blóðnasir, hósti <i>Algengar:</i> Lungnabólga <sup>2</sup> , nefstífla <i>Sjaldgæfar:</i> Þurrkur í koki, þurrkur í nefi
Meltingarfæri	<i>Mjög algengar:</i> Ógleði, niðurgangur, uppköst, hægðatregða, kviðverkir, verkir í efri hluta kviðar <i>Algengar:</i> Munnbólga, garnastífla, ristilbólga, munnþurrkur
Lifur og gall	<i>Algengar:</i> Gallvegabólga
Húð og undirhúð	<i>Mjög algengar:</i> Hármisur, útbrot <i>Algengar:</i> Kláði, húðþurrkur, naglakvillar, andlitsroði
Stoðkerfi og stoðvefur	<i>Mjög algengar:</i> Verkur í útlím, liðverkir, vöðvaverkir <i>Algengar:</i> Vöðvamáttleysi, beinverkir
Nýru og þvægfæri	<i>Algengar:</i> Bráð nýrnabilun <i>Sjaldgæfar:</i> Rauðalos-þvægitrunarheilkenni
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	<i>Mjög algengar:</i> Þreyta, útlímabjúgur, hiti, þróttleysi, kuldahrollur <i>Algengar:</i> Viðbrögð á innrennslisstað
Rannsóknaniðurstöður	<i>Mjög algengar:</i> Þyngdartap, hækkun alanín amínótransferasa <i>Algengar:</i> Hækkun aspartat amínótransferasa, bílírúbínhækkun í blóði, kreatínínhækkun í blóði

MedDRA = Læknisfræðileg orðabók fyrir lyfjaskráningar (Medical Dictionary for Regulatory Activities).

SMQ = Stöðluð MedDRA orðasöfn (Standardized MedDRA Query); SMQ er samantekt staðlaðra MedDRA valorda sem ná yfir læknisfræðileg hugtök.

<sup>1</sup> Úttaugakvillar metnir samkvæmt SMQ (í víðu samhengi).

<sup>2</sup> Lungnabólga er metin samkvæmt SMQ millivefslungnasjúkdómi (í víðu samhengi).

Í þessari III. stigs slembiröðuðu, opnu samanburðarrannsókn voru aukaverkanir sem leiddu til dauða innan 30 daga frá síðasta skammti rannsóknarlyfsins skráðar hjá 4% sjúklinga sem fengu Abraxane í samsettri meðferð með gemcítabíni og hjá 4% sjúklinga sem fengu gemcítabín einlyfjameðferð.

### Lýsing á völdum aukaverkunum

Eftirfarandi eru algengustu og mikilvægustu aukaverkanirnar hjá 421 sjúklingi með kirtilfrumukrabbamein í brisi með meinvörpum sem fékk meðferð með 125 mg/m<sup>2</sup> af Abraxane í samsettri meðferð með gemcítabíni, 1.000 mg/m<sup>2</sup> skammti, sem var gefinn á 1., 8. og 15. degi hverrar 28 daga lotu í klínísku III. stigs rannsókninni.

### *Blóð og eitlar*

Tafla 8 sýnir tíðni og alvarleika óeðlilegra niðurstaðna blóðmeinafræðilegra rannsókna hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Abraxane í samsettri meðferð með gemcítabíni eða meðferð með gemcítabíni einu sér.

**Tafla 8: Óeðlilegar niðurstöður blóðmeinafræðilegra rannsókna á kirtilfrumukrabbameini í brisi**

	Abraxane (125 mg/m <sup>2</sup> )/ Gemcítabín		Gemcítabín	
	Gráða 1-4 (%)	Gráða 3-4 (%)	Gráða 1-4 (%)	Gráða 3-4 (%)
Blóðleysi <sup>a,b</sup>	97	13	96	12
Daufkyrningafæð <sup>a,b</sup>	73	38	58	27
Blóðflagnafæð <sup>b,c</sup>	74	13	70	9

<sup>a</sup> 405 sjúklingar metnir í hópnum sem fékk meðferð með Abraxane/gemcítabíni

<sup>b</sup> 388 sjúklingar metnir í hópnum sem fékk meðferð með gemcítabíni

<sup>c</sup> 404 sjúklingar metnir í hópnum sem fékk meðferð með Abraxane/gemcítabíni

### *Úttaugakvilli*

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Abraxane í samsettri meðferð með gemcítabíni var miðgildi tímans fram að fyrsta tilviki taugakvilla af 3. gráðu 140 dagar. Miðgildi tímans fram að bata um að minnsta kosti 1 gráðu var 21 dagur og miðgildi tímans fram að bata frá úttaugakvilla af gráðu 3 í gráðu 1 eða 0 var 29 dagar. Af þeim sjúklingum sem þurftu að hætta í meðferð vegna úttaugakvilla gátu 44% (31 af 70 sjúklingum) byrjað aftur í Abraxane meðferð með minni skammti. Enginn sjúklinganna sem fengu meðferð með Abraxane í samsettri meðferð með gemcítabíni fékk úttaugakvilla af gráðu 4.

### *Sýklasótt*

Tíðni sýklasóttar með eða án daufkyrningafæðar var 5% hjá sjúklingum sem fengu Abraxane í samsettri meðferð með gemcítabíni meðan á rannsókn á kirtilfrumukrabbameini í brisi stóð. Fylgikvillar vegna undirliggjandi briskrabbameins, einkum gallrennslishindrunar eða stoðnets í gallvegum, voru skilgreindir sem marktækir meðverkandi þættir. Ef sjúklingur fær hita (óháð fjölda daufkyrninga) skal hefja meðferð með breiðvirkum sýklalyfjum. Ef um daufkyrningafæð með hita er að ræða skal hætta gjöf Abraxane og gemcítabíns þar til hitinn hefur lagast og daufkyrningafjöldi er orðinn  $\geq 1.500$  frumur/ mm<sup>3</sup>; þá skal halda meðferð áfram, en með minni skömmtum (sjá kafla 4.2).

### *Lungnabólga*

Lungnabólga kom fyrir hjá 4% sjúklinga þegar Abraxane var notað í samsettri meðferð með gemcítabíni. Greint var frá lungnabólgu hjá 17 sjúklingum sem voru á meðferð með Abraxane í samsettri meðferð með gemcítabíni og þar af létust 2 sjúklingar. Hafa skal náði eftirlit með öllum sjúklingum með tilliti til einkenna um lungnabólgu. Ef lungnabólga greinist og útilokað hefur verið að

hún sé af völdum sýkingar skal hætta meðferð með Abraxane og gemcítabíni til frambúðar og hefja viðeigandi meðferð ásamt stuðningsmeðferð án tafar (sjá kafla 4.2).

Lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð (Abraxane gefið í samsettri meðferð með karbóplatíni)

Tafla yfir aukaverkanir

Í töflu 9 eru taldar upp aukaverkanir sem tengjast gjöf Abraxane í samsettri meðferð með karbóplatíni.

**Tafla 9: Skráðar aukaverkanir af Abraxane í samsettri meðferð með karbóplatíni (N = 514)**

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	<i>Algengar:</i> Lungnabólga, berkjubólga, sýking í efri hluta öndunarveggar, þvagfærasýking <i>Sjaldgæfar:</i> Sýklasótt, hvítsveppasýking í munni
Blóð og eitlar <sup>1</sup>	<i>Mjög algengar:</i> Daufkyrningafæð <sup>1</sup> , blóðflagnafæð <sup>1</sup> , blóðleysi <sup>1</sup> , hvítornafæð <sup>1</sup> <i>Algengar:</i> Daufkyrningafæð með hita, eítillfrumnafæð <i>Sjaldgæfar:</i> Blóðfrumnafæð
Ónæmiskerfi	<i>Sjaldgæfar:</i> Lyfjaofnæmi, ofnæmi
Efnaskipti og næring	<i>Mjög algengar:</i> Minnkuð matarlyst <i>Algengar:</i> Vökvaskortur
Geðræn vandamál	<i>Algengar:</i> Svefnleysi
Taugakerfi	<i>Mjög algengar:</i> Úttaugakvillar <sup>2</sup> <i>Algengar:</i> Bragðskynstruflanir, höfuðverkur, sundl
Augu	<i>Algengar:</i> Þokusýn
Æðar	<i>Algengar:</i> Lágþrýstingur, háþrýstingur <i>Sjaldgæfar:</i> Andlitsroði
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	<i>Mjög algengar:</i> Andnauð <i>Algengar:</i> Blóð í hráka, blóðnasir, hósti <i>Sjaldgæfar:</i> Lungnabólga <sup>3</sup>
Meltingarfæri	<i>Mjög algengar:</i> Niðurgangur, uppköst, ógleði, hægðatregða <i>Algengar:</i> Munnbólga, meltingartruflanir, kviðverkir, kyngingarerfiðleikar
Lifur og gall	<i>Algengar:</i> Of hátt bilirubin í blóði <i>Mjög algengar:</i> Útbrot, hármisssir
Húð og undirhúð	<i>Algengar:</i> Kláði, sjúkdómur í nöglum <i>Sjaldgæfar:</i> Flögnun húðar, ofnæmishúðbólga, ofsakláði
Stoðkerfi og stoðvefur	<i>Mjög algengar:</i> Liðverkir, vöðvaverkir <i>Algengar:</i> Bakverkur, verkur í útlím, verkir í stoðkerfi

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	<p><i>Mjög algengar:</i> Þreyta, þröttleysi, útlímabjúgur</p> <p><i>Algengar:</i> Hiti, brjóstverkur</p> <p><i>Sjaldgæfar:</i> Bólga í slímhúð, lyf fer utan æðar á innrennslisstað, bólga á innrennslisstað, útbrot á innrennslisstað</p>
Rannsóknaniðurstöður	<i>Algengar:</i> Hækkun alanín amínótransferasa, hækkun aspartat amínótransferasa, hækkun alkalísks fosfatasa, þyngdartap

MedDRA = Læknisfræðileg orðabók fyrir lyfjaskráningar (Medical Dictionary for Regulatory Activities); SMQ = Stöðluð MedDRA orðasöfn (Standardized MedDRA Query)

<sup>1</sup> Samkvæmt mati á blóðrannsóknunum: hámarksstig beinmergsbælingar (meðferðarhópur).

<sup>2</sup> Úttaugakvillar eru metnir samkvæmt SMQ (í víðu samhengi).

<sup>3</sup> Lungnabólga er metin samkvæmt SMQ millivefslungnasjúkdómi (í víðu samhengi).

Hjá sjúklingum með lungnkrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð sem fengu meðferð með Abraxane í samsettri meðferð með karbóplatíni var miðgildi tímans fram að fyrsta tilviki úttaugakvilla af 3. gráðu 121 dagar og miðgildi tímans fram að bata frá 3. gráðu meðferðartengds úttaugakvilla í 1. gráðu var 38 dagar. Enginn sjúklinganna sem fengu meðferð með Abraxane í samsettri meðferð með karbóplatíni fékk úttaugakvilla af gráðu 4.

Blóðleysi og blóðflagnafæð voru algengari í Abraxane arminum en í Taxol arminum (54% samanborið við 28% og 45% samanborið við 27%, í hvoru tilviki fyrir sig).

Eiturverkanir af völdum taxans sem sjúklingar greindu frá voru metnar með 4 undirmælikvörðum FACT-Taxan spurningalistans (Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT)-Taxane questionnaire). Greining á endurteknum mælingum var Abraxane og karbóplatíni í vil ( $p \leq 0,002$ ) á 3 af þessum 4 undirmælikvörðum (úttaugakvillar, verkir í höndum/fótum og heyrn). Á fjórða mælikvarðanum (bjúgur) var enginn munur á milli meðferðararmanna.

### Reynsla eftir markaðssetningu

Lömun í heilataugum, raddböndum og einstaka tilkynningar um alvarleg ofnæmisviðbrögð hafa komið fram eftir markaðssetningu á Abraxane.

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá minnkaðri sjónskerpu vegna blóðrusjónudepilsbjúgs meðan á meðferð með Abraxane hefur staðið. Ef blóðrusjónudepilsbjúgur greinist skal hætta meðferð með Abraxane.

Greint hefur verið frá æxlislysuheilkenni meðan á meðferð með Abraxane hefur staðið.

Greint hefur verið frá herslishúð. Hjá sumum sjúklingum sem áður hafa fengið capecítabín hafa komið fram tilfinningatruflanir í lófum og iljum, á meðan á eftirfylgni vegna Abraxane stendur. Þar sem þessi tilfelli hafa verið tilkynnt að fyrra bragði við hefðbundna meðferð er ekki hægt að meta tíðni og orsakasamband hefur ekki verið greint.

### *Börn*

Rannsóknin tók til 106 sjúklinga, 104 þeirra voru börn á aldrinum 6 mánaða til allt að 18 ára (sjá kafla 5.1). Hver sjúklingur fékk að minnsta kosti 1 aukaverkun. Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um voru daufkyrningafæð, blóðleysi, hvítkornafæð og hiti. Alvarlegar aukaverkanir sem tilkynntar voru hjá fleiri en 2 sjúklingum voru hiti, bakverkir, bjúgur á útlímum og uppköst. Engar nýjar vísbendingar varðandi öryggi komu fram hjá þeim takmarkaða fjölda barna sem fengu meðferð með Abraxane og upplýsingar um öryggi voru svipaðar og hjá fullorðnum.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun



lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## 4.9 Ofskömmun

Ekkert þekkt mótefni er til við ofskömmun paclitaxel. Við ofskömmun skal fylgjast náið með sjúklingi. Meðferð skal beinast að helstu væntanlegu eitrunaráhrifum, sem eru beinmergsbæling, slímbólga og úttaugakvillar.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, jurtaalkalóíðar og önnur náttúruæfni, taxön, ATC-flokkur: L01CD01.

#### Verkunarháttur

Paclitaxel er örpípluhemjandi efni sem hvetur samsetningu örpípla úr tubulintvenndum og gerir örpíplurnar stöðugar með því að koma í veg fyrir affjölliðun. Þessi stöðugleiki veldur hindrun á eðlilegri endurröðun örpíplunetsins sem er nauðsynlegt í interfasa og mítósu frumuvirkni. Að auki örvar paclitaxel myndun óeðlilegra fylkja eða vöndla örpípla í gegnum frumuhringinn og geislakerfi örpípla á meðan á mítósu stendur.

Abraxane inniheldur mannasermisalbúmín-paclitaxel öragnir sem eru um það bil 130 nm að stærð, þar sem paclitaxel er í ókristölluðu, formlausu ástandi. Þegar lyfið er gefið í bláæð aðskiljast nánóagnirnar hratt í leysanlegar, albúmínbundnar paclitaxel-fléttur sem eru um það bil 10 nm að stærð. Albúmín er þekkt fyrir að miðla gegnfrumun plasma eininga um örholrúm í innanþekjufrumum og *in vitro* rannsóknir hafa sýnt fram á að albúmín í Abraxane örvar flutning á paclitaxeli yfir innanþekjufrumur. Sú kenning er uppi að þessi örvaði þekjufrumuflutningur um örholrúm sé gerður mögulegur af gp-60 albúmín viðtakanum og að aukin uppsöfnun paclitaxels í nágrenni æxla sé vegna albúmínbindipróteinsins „Secreted Protein Acidic Rich in Cysteine“ (SPARC).

#### Verkun og öryggi

##### Brjóstakrabbamein

Gögn frá 106 sjúklingum, safnað í tveimur opnum rannsóknum með einum meðferðarhópi og frá 454 sjúklingum sem fengu meðferð í slembiræðandi rannsókn í fasa 3 samanburðarrannsókn, eru til staðar til að styðja notkun Abraxane við brjóstakrabbameini með meinvörpum. Þessar upplýsingar eru settar fram hér fyrir neðan.

##### Opnar rannsóknir með einum meðferðarhópi

Í einni rannsókn var Abraxane gefið 43 sjúklingum með brjóstakrabbamein með meinvörpum, sem 30 mínútna innrennsli lyf með skammtastærðina 175 mg/m<sup>2</sup>. Í síðari rannsókninni var skammtastærðin 300 mg/m<sup>2</sup> sem 30 mínútna innrennsli lyf hjá 63 sjúklingum með brjóstakrabbamein með meinvörpum. Sjúklingar voru meðhöndlaðir án stera forlyfja eða kyrningavaxtarþáttar (G-CSF). Lyfið var gefið á 3 vikna fresti. Svörun í öllum sjúklingum var 39,5% (95% CI: 24,9% - 54,2%) og 47,6% (95% CI: 35,3% - 60,0%). Miðgildi tíma að versnun sjúkdóms var 5,3 mánuðir (175 mg/m<sup>2</sup>; 95% CI: 4,6 – 6,2 mánuðir) og 6,1 mánuður (300 mg/m<sup>2</sup>; 95% CI: 4,2 – 9,8 mánuðir).

##### Slembiræðuð samanburðarrannsókn

Þessi samanburðarrannsókn var gerð á sjúklingum með brjóstakrabbamein með meinvörpum, sem fengu paclitaxel á 3 vikna fresti, ýmist sem uppleyst paclitaxel, 175 mg/m<sup>2</sup> gefið sem 3 klst. innrennsli með forlyfjum til að hindra ofnæmi (N = 225), eða sem Abraxane 260 mg/m<sup>2</sup> gefið sem 30 mín. innrennsli án forlyfja (N = 229).

Sextíu og fjögur prósent sjúklinganna voru með ECOG 1 eða 2 þegar rannsóknin hófst; 79% voru með meinvörp í iðrum og 76% höfðu meinvörp á >3 stöðum. Fjórtán prósent sjúklinganna höfðu ekki áður fengið krabbameinslyfjameðferð; 27% höfðu eingöngu fengið viðbótar krabbameinslyfjameðferð, 40% við meinvörpum og 19% bæði sem viðbótar lyfjameðferð og vegna brjóstakrabbameins með meinvörpum. Fimmtíu og níu prósent fengu meðferð með rannsóknarlyfi sem annan eða hærri valkost Sjötíu og sjö prósent sjúklinganna höfðu áður fengið meðferð sem innihélt antracyklín.

Niðurstöður sem sýna heildarsvörun og tíma að versnun sjúkdóms og lifun án versunar og lifun sjúklinga sem fengu > meðferð sem fyrsta valkost eru sýndar hér að neðan.

**Tafla 10: Niðurstöður heildarsvörunar, miðtíma að versnun sjúkdóms og miðtíma lifunar án versunar, metið af rannsakanda**

Virknibreyta	Abraxane (260 mg/m <sup>2</sup> )	Uppleyst paclitaxel (175 mg/m <sup>2</sup> )	p-gildi
<i>Svörunartíðni [95% CI] (%)</i>			
> meðferð sem fyrsti valkostur	26,5 [18,98; 34,05] (n = 132)	13,2 [7,54; 18,93] (n = 136)	0,006 <sup>a</sup>
<i>*Miðtími að versnun sjúkdóms [95% CI] (vikur)</i>			
> meðferð sem fyrsti valkostur	20,9 [15,7; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 19,3] (n = 135)	0,011 <sup>b</sup>
<i>*Miðgildi lifunar án versunar [95% CI] (vikur)</i>			
> meðferð sem fyrsti valkostur	20,6 [15,6; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 18,3] (n = 135)	0,010 <sup>b</sup>
<i>*Lifun [95% CI] (vikur)</i>			
> meðferð sem fyrsti valkostur	56,4 [45,1; 76,9] (n = 131)	46,7 [39,0; 55,3] (n = 136)	0,020 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Þessi gögn eru byggð á skýrslu um klíniska rannsókn: CA012-0 Viðauki með lokadagsetningu (23. mars-2005)

<sup>a</sup> Chi-kvaðrat próf

<sup>b</sup> Log-rank próf

Tvö hundruð tuttugu og níu sjúklingar, meðhöndlaðir með Abraxane í slembiröðuðu klínísku samanburðarrannsókninni, voru metnir m.t.t. öryggis. Taugaeituráhrif paclitaxel voru metin út frá framförum um eina gráðu hjá sjúklingum með 3. gráðu úttaugakvilla á meðan á meðferð stóð. Þróun úttaugavandamála eftir meira en 6 meðferðir með Abraxane var ekki metin og er því óþekkt.

#### Kirtilfrumukrabbamein í brisi

Gerð var fjölsetra, fjölþjóða, slembiröðuð opin rannsókn hjá 861 sjúklingi, til að bera saman Abraxane/gemcítabín annars vegar og gemcítabín einlyfjameðferð hins vegar sem fyrsta valkost fyrir sjúklinga með kirtilfrumukrabbamein í brisi með meinvörpum. Sjúklingar (N=431) fengu 125 mg/m<sup>2</sup> af Abraxane með innrennslisgjöf í bláæð á 30-40 mínútum, sem fylgt var eftir með 1.000 mg/m<sup>2</sup> af gemcítabíni sem gefið var með innrennslis í bláæð á 30-40 mínútum á 1., 8. og 15. degi hvar 28 daga lotu. Í samanburðararmi rannsóknarinnar fengu sjúklingarnir (N=430) gemcítabín einlyfjameðferð samkvæmt ráðlögðum skammtastærðum og skammtaáætlun. Meðferð var veitt þar til sjúkdómurinn

ágerðist eða óásættanlegar eiturvekanir áttu sér stað. Af 431 sjúklingi með kirtilfrumkrabbamein í brisi sem fékk Abraxane í samsettri meðferð með gemcítabín samkvæmt slembiröðun var meirihluti sjúklinga (93%) af hvíta kynstofninum, 4% af þeim svartir og 2% asískir. Hjá 16% sjúklinga var gildi á KPS kvarða (Karnofsky Performance Status) 100, 42% voru með KPS 90, 35% voru með KPS 80, 7% voru með KPS 70 og < 1% sjúklinga var með KPS undir 70. Sjúklingar sem voru með mikla hættu á hjarta- og æðasjúkdómum, höfðu sögu um útæðasjúkdóma í slagæðum og/eða bandvefssjúkdóma og/eða millivefslungnasjúkdóma voru ekki teknir inn í rannsóknina.

Miðgildi tímalengdar þeirrar meðferðar sem sjúklingar fengu var 3,9 mánuðir í Abraxane/gemcítabín arminum og 2,8 mánuðir í gemcítabín arminum. Í Abraxane/gemcítabín arminum fengu 32% sjúklinga meðferð í 6 mánuði eða lengur samanborið við 15% sjúklinga í gemcítabín arminum. Hjá hópnum sem fékk meðferð var miðgildi hlutfallslegs styrkleika gemcítabín skammtsins 75% í Abraxane/gemcítabín arminum samanborið við 85% í gemcítabín arminum. Miðgildi hlutfallslegs styrkleika Abraxane var 81%. Miðgildi heildarskammts af gemcítabíni var hærra í Abraxane/gemcítabín arminum (11.400 mg/m<sup>2</sup>) samanborið við gemcítabín arminn (9.000 mg/m<sup>2</sup>).

Aðalendapunktur verkunar var heildarlifun. Aðrir lykilendapunktur voru lifun án versunar og heildarsvörun, hvort tveggja metið með óháðri, miðlægri, blindaðri myndgreiningu samkvæmt RECIST leiðbeiningum (útgáfu 1,0).

**Tafla 11: Niðurstöður fyrir virkni úr slembiraðaðri rannsókn hjá sjúklingum með kirtilfrumkrabbamein í brisi (heildarfjöldinn sem ætlunin var að meðhöndla)**

	<b>Abraxane(125 mg/m<sup>2</sup>)/gemcítabín (N=431)</b>	<b>Gemcítabín (N=430)</b>
<b>Heildarlifun</b>		
Fjöldi dauðsfalla (%)	333 (77)	359 (83)
Miðgildi heildarlifunar, mánuðir (95% CI)	<b>8,5</b> (7,89; 9,53)	<b>6,7</b> (6,01; 7,23)
HR <sub>A+G/G</sub> (95% CI) <sup>a</sup>	0,72 (0,617; 0,835)	
P-gildi <sup>b</sup>	< 0,0001	
Lifunarhlutfall % (95% CI) eftir:		
1 ár	35% (29,7; 39,5)	22% (18,1; 26,7)
2 ár	9% (6,2; 13,1)	4% (2,3; 7,2)
75% heildarlifun (mánuðir)	14,8	11,4
<b>Lifun án versunar</b>		
Dauðsfall eða versnun, n (%)	277 (64)	265 (62)
Miðgildi lifunar án versunar, mánuðir (95% CI)	<b>5,5</b> (4,47; 5,95)	<b>3,7</b> (3,61; 4,04)
HR <sub>A+G/G</sub> (95% CI) <sup>a</sup>	0,69 (0,581; 0,821)	
P-gildi <sup>b</sup>	< 0,0001	
<b>Heildartíðni svörunar</b>		
Staðfest heildarsvörun, alger eða að hluta til, 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-gildi (chi-kvaðrat próf)	< 0,0001	

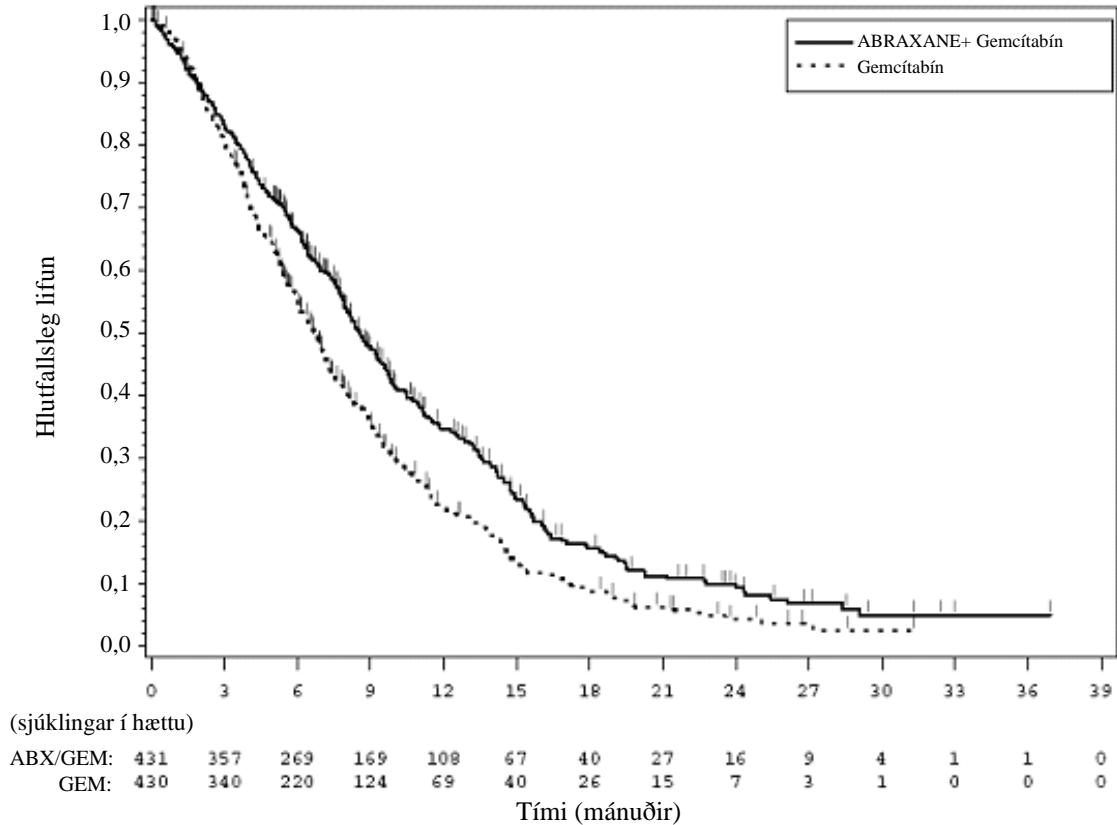
CI = öryggisbil, HR<sub>A+G/G</sub> = áhættuhlutfall fyrir Abraxane+gemcítabín/gemcítabín, p<sub>A+G</sub>/p<sub>G</sub>=hlutfall svörunartíðni Abraxane+gemcítabín/gemcítabín

<sup>a</sup> lagskipt Cox líkan fyrir hlutfallslega áhættu

<sup>b</sup> lagskipt log-rank próf, lagskipt eftir landfræðilegri staðsetningu (Norður-Ameríka í samanburði við önnur svæði), KPS (70 til 80 samanborið við 90 til 100) og tilvist meinvarpa í lifur (já eða nei).

Tölfræðilega marktæk aukning varð á heildarlifun hjá sjúklingum sem fengu Abraxane/gemcítabín, samanborið við gemcítabín eitt sér. Hækkun á miðgildi heildarlifunar var 1,8 mánuðir, heildarminnkun hættu á dauðsföllum var 28%, 1 árs lifun jókst um 59% og tíðni 2 ára lifunar jókst um 125%.

**Mynd 1: Kaplan-Meier kúrfa yfir heildarlifun (hópsins sem ætlunin var að fengi meðferð [intent-to-treat population])**



Áhrif meðferðar á heildarlifun voru Abraxane/gemcítabín arminum í hag í meirihluta fyrirfram skilgreindu undirhópanna (þ.m.t. eftir kyni, KPS, landfræðilegri staðsetningu, upphaflegri staðsetningu briskrabbameins, stigi við greiningu, tilvist meinvarpa í lifur, tilvist krabbameinsgers í lífhimnu, fyrri Whipple aðgerð, tilvist stoðnets í gallvegum í upphafi rannsóknar, tilvist meinvarpa í lungum og fjölda staða með meinvörpum). Hjá sjúklingum  $\geq 75$  ára í Abraxane/gemcítabín og gemcítabín örmunum var áhættuhlutfall lifunar 1,08 (95% CI 0,653; 1,797). Hjá sjúklingum með eðlileg CA19-9 gildi í upphafi var áhættuhlutfall lifunar 1,07 (95% CI 0,692; 1,661).

Tölfræðilega marktæk aukning á lifun án versnunar átti sér stað hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Abraxane/gemcítabíni samanborið við gemcítabín eitt sér, með 1,8 mánaða lengingu á miðgildi lifunar án versnunar.

#### Lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð

Gerð var fjölsetra, slembiröðuð, opin rannsókn hjá 1.052 sjúklingum sem ekki höfðu fengið krabbameinslyfjameðferð áður og sem höfðu lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð á stigi IIIb/IV. Rannsóknin var gerð til að bera saman Abraxane í samsettri meðferð með karbóplatíni annars vegar og uppleyst paclitaxel í samsettri meðferð með karbóplatíni hins vegar, sem fyrsta valkost meðferðar hjá sjúklingum með langt gengið lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumugerð. Yfir 99% sjúklinga voru með frammistöðugildi 0 eða 1 samkvæmt ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group). Sjúklingar sem fyrir höfðu taugakvilla af gráðu  $\geq 2$  eða alvarlega lækisfræðilega áhættuþætti m.t.t. einhvers af helstu líffærakerfunum voru útilokaðir. Sjúklingar (N=521) fengu 100 mg/m<sup>2</sup> af Abraxane með innrennslisgjöf í bláæð á 30 mínútum á 1., 8. og 15. degi hverrar 21 dags

lotu án stera í lyfjaforgjöf og án fyrirbyggjandi meðferðar með kyrningavaxtarþætti (G-CSF). Strax eftir að gjöf Abraxane var lokið var gjöf karbóplatíns í bláæð hafin í skammtinum AUC = 6 mg·mín./ml, eingöngu á 1. degi hvernar 21 dags lotu. Sjúklingar (N=531) fengu uppleyst paclitaxel í skammtinum 200 mg/m<sup>2</sup> með innrennslisgjöf í bláæð á 3 klukkustundum ásamt hefðbundinni lyfjaforgjöf, sem strax var fylgt eftir með karbóplatíni í bláæð, AUC = 6 mg·mín./ml. Bæði lyfin voru gefin á 1. degi hvernar 21 dags lotu. Í báðum rannsóknarörmunum var meðferð veitt þar til sjúkdómurinn ágerðist eða óásættanlegar eiturverkanir áttu sér stað. Miðgildi fjölda meðferða var 6 meðferðarlotur í báðum meðferðarörmunum.

Aðalendapunktur verkunar var heildartíðni svörunar skilgreind sem hundraðshlutfall sjúklinga sem náðu hlutlægi, staðfestri fullkominni svörun eða hlutasvörun samkvæmt óháðri, miðlægi, blindaðri myndgreiningu samkvæmt RECIST leiðbeiningum (útgáfu 1,0). Sjúklingar í Abraxane/karbóplatín arminum höfðu marktækt hærri heildartíðni svörunar samanborið við sjúklinga í samanburðararminum: 33% samanborið við 25%, p = 0,005 (tafla 12). Marktækur munur var á heildartíðni svörunar í Abraxane/karbóplatín arminum miðað við samanburðarhópinn hjá sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð en er vefjafræðilega af flöguþekjufrumugerð (N=450, 41% samanborið við 24%, p<0,001). Hins vegar kom þessi munur ekki fram í mismun á lifun án versnunar eða heildarlifun. Enginn munur var á heildartíðni svörunar milli meðferðararmanna hjá sjúklingum þar sem ekki var vefjafræðilega um flöguþekjufrumugerð að ræða (N=602, 26% samanborið við 25%, p=0,808).

**Tafla 12: Heildartíðni svörunar í slembiraðaðri rannsókn á lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð (hópurinn sem ætlunin var að fengi meðferð)**

Verkunarbreyta	Abraxane (100 mg/m <sup>2</sup> /viku) + karbóplatín (N=521)	Uppleyst paclitaxel (200 mg/m <sup>2</sup> á 3 vikna fresti) + karbóplatín (N=531)
<b>Heildartíðni svörunar (óháð greining)</b>		
Staðfest heildarsvörun, fullkomin svörun eða hlutasvörun, n (%)	170 (33%)	132 (25%)
95% CI (%)	28,6; 36,7	21,2; 28,5
p <sub>A</sub> /p <sub>T</sub> (95,1% CI)	1,313 (1,082; 1,593)	
P-gildi <sup>a</sup>	0,005	

CI = öryggisbil; HR<sub>A/T</sub> = áhættuhlutfall fyrir Abraxane/karbóplatín og uppleyst paclitaxel/karbóplatín; p<sub>A</sub>/p<sub>T</sub> = hlutfall svörunartíðni fyrir Abraxane/karbóplatín og uppleyst paclitaxel/karbóplatín.

<sup>a</sup> P-gildi er byggt á chi-kvaðrat prófi.

Enginn tölfræðilega marktækur munur var á lifun án versnunar (samkvæmt blinduðu mati geislafræðings) og heildarlifun milli meðferðararmanna tveggja. Gerð var síðari greining á jafngildi fyrir lifun án versnunar og heildarlifun, með fyrirfram skilgreindum mörkum fyrir jafngildi upp á 15%. Skilyrði fyrir jafngildi voru uppfyllt bæði fyrir lifun án versnunar og heildarlifun og voru efri mörk 95% öryggisbilsins fyrir tengd áhættuhlutföll innan við 1,176 (tafla 13).

**Tafla 13: Greining á jafngildi fyrir lifun án versunar og heildarlifun í slembiröðuðum rannsóknum á lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð (hópurinn sem ætlunin var að fengi meðferð)**

Verkunarbreyta	Abraxane (100 mg/m <sup>2</sup> /viku) + karbóplatín (N=521)	Uppleyst paclitaxel (200 mg/m <sup>2</sup> á 3 vikna fresti) + karbóplatín (N=531)
<b>Lifun án versunar<sup>a</sup> (óháð greining)</b>		
Dauðsfall eða versnun, n (%)	429 (82%)	442 (83%)
Miðgildi lifunar án versunar (95% CI) (mánuðir)	6,8 (5,7; 7,7)	6,5 (5,7; 6,9)
HR <sub>A/T</sub> (95% CI)	0,949 (0,830; 1,086)	
<b>Heildarlifun</b>		
Fjöldi dauðsfalla, n (%)	360 (69%)	384 (72%)
Miðgildi heildarlifunar (95% CI) (mánuðir)	12,1 (10,8; 12,9)	11,2 (10,3; 12,6)
HR <sub>A/T</sub> (95,1% CI)	0,922 (0,797; 1,066)	

CI = öryggisbil; HR<sub>A/T</sub> = áhættuhlutfall fyrir Abraxane/karbóplatín og uppleyst paclitaxel/karbóplatín; p<sub>A</sub>/p<sub>T</sub> = hlutfall svöruntíðni fyrir Abraxane/karbóplatín og uppleyst paclitaxel/karbóplatín.

<sup>a</sup> Með tilliti til aðferðarfræðilegra atriða sem hafa ber í huga samkvæmt EMA varðandi endapunkt lifunar án versunar, voru athuganir sem vantaði eða upphaf eftirfarandi nýrrar meðferðar ekki notuð til ritskoðunar.

### Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá börnum (sjá kafla 4.2).

Rannsókn ABI-007-PST-001 er 1. og 2. stigs opin rannsókn gerð til að finna skammt og til þess að meta öryggi, þolanleika og frumverkun vikulegrar gjafar Abraxane hjá börnum með endurtekin eða þrálát föst æxli. Rannsóknin tók til 106 sjúklinga á aldrinum ≥6 mánaða til ≤24 ára.

Í 1. stigs hluta rannsóknarinnar sem tók alls til 64 sjúklinga á aldrinum 6 mánaða til allt að 18 ára var þolanlegur hámarksskammtur ákvarðaður og var hann 240 mg/m<sup>2</sup>, gefinn með innrennsli í bláæð á 30 mínútum á 1., 8. og 15. degi hverrar 28 daga lotu.

Í 2. stigs hlutanum voru 42 sjúklingar teknir inn með því að nota tveggja stiga lágmarks-hámarks-hönnun Simons (Simon two-stage minimax design), á aldrinum 6 mánaða til allt að 24 ára með endurtekið eða þrálátt Ewings sarkmein, taugakímsæxli eða rákvöðvasarkmein til þess að meta verkun gegn æxlisvirkni samkvæmt heildartíðni svörunar. Af þessum 42 sjúklingum var 1 sjúklingur <2 ára, 27 sjúklingar voru á aldrinum ≥2 ára til <12 ára, 12 sjúklingar voru á aldrinum ≥12 ára til <18 ára og 2 fullorðnir sjúklingar voru á aldrinum ≥18 ára til 24 ára.

Miðgildi meðferðar sem sjúklingar fengu var 2 lotur af þolanlegum hámarksskammti. Af þeim 41 sjúklingi sem var hæfur til mats á verkun á 1. stigi náði 1 sjúklingur í rákvöðvasarkmeinsþópnum (N=14) staðfestri hlutasvörun sem leiddi til heildartíðni svörunar sem var 7,1% (95% CI: 0,2; 33,9). Staðfest fullkomin svörun eða hlutasvörun sást hvorki í hópnum sem var með Ewings sarkmein (N=13) né í hópnum sem var með taugakímsæxli (N=14). Enginn arma rannsóknarinnar hélt áfram á 2. stig vegna þess að skilyrði rannsóknaráætlunarinnar um ≥2 sjúklinga með staðfesta svörun var ekki uppfyllt.

Miðgildi heildarlifunar, að meðtöldu 1 árs eftirfylgnitímabilinu var 32,1 vika (95% CI: 21,4; 72,9), 32,0 vikur (95% CI: 12, ekki staðfest) og 19,6 vikur (95% CI: 4; 25,7) fyrir hópana með Ewings sarkmein, taugakímsæxli og rákvöðvasarkmein, talið upp í sömu röð.

Heildaröryggi notkunar Abraxane hjá börnum var í samræmi við þekkt öryggi notkunar Abraxane hjá fullorðnum (sjá kafla 4.8). Í ljósi þessara niðurstaðna var ályktað að einlyfjameðferð með Abraxane hafi hvorki þýðingarmikla klíniska virkni né ávinning m.t.t. lifunar sem styðji áframhaldandi þróun fyrir börn.

## 5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf heildar paclitaxel í kjölfar 30 og 180 mínútna innrennslis af Abraxane í skammtastærðum frá 80 til 375 mg/m<sup>2</sup> voru ákvörðuð í klínískum rannsóknum. Blóðþéttni paclitaxels (AUC) jókst línulega frá 2.653 til 16.736 ng/klst/ml eftir skömmtun á bilinu 80 til 300 mg/m<sup>2</sup>.

Í rannsókn á sjúklingum með langt gengin æxli voru lyfjahvörf paclitaxel í kjölfar innrennslis Abraxane í skammtastærðinni 260 mg/m<sup>2</sup> á 30 mínútum borin saman við 175 mg/m<sup>2</sup> af uppleystu paclitaxel á 3 klst. Samkvæmt lyfjahvarfafræðilegri greiningu, án tillits til hólfa (non-compartmental), var plasmaúthreinsun paclitaxels með Abraxane meiri (43%) en með uppleystu paclitaxeli og rúmmálgildi dreifingar var einnig hærra (53%). Enginn munur var á helmingunartíma.

Í rannsókn þar sem 12 sjúklingum var gefið Abraxane í endurteknum skömmtum í bláæð, 260 mg/m<sup>2</sup> af Abraxane, var breytileiki milli sjúklinga hvað varðar AUC 19% (á bilinu 3,21%-37,70%). Ekkert benti til uppsöfnunar paclitaxels eftir margar meðferðarlotur.

### Dreifing

Eftir að sjúklingum með æxli er gefið Abraxane, dreifist paclitaxel jafnt inn í blóðfrumur og í plasma, og er binding þess við plasmaprótein mikil (94%).

Próteinbinding paclitaxels eftir gjöf Abraxane var metin með örsúun í rannsókn þar sem samanburður var gerður hjá sama sjúklingi. Hluti óbundins paclitaxels var marktækt meiri eftir gjöf Abraxane (6,2%) en eftir gjöf paclitaxels í leysi (2,3%). Það leiddi til marktækt meiri útsetningar fyrir óbundnu paclitaxel þegar Abraxane var gefið samanborið við paclitaxel í leysi, jafnvel þótt heildarútsetningin væri sambærileg. Þetta er hugsanlega vegna þess að paclitaxel er ekki bundið í Cremophor EL sameindapýrpingu eins og paclitaxel í leysi. Samkvæmt birtum greinum sýna *in vitro* rannsóknir á bindingu við mannasermiprótein (með styrk paclitaxels á bilinu 0,1 til 50 µg/ml) að cimetidín, ranitidín, dexametasón eða diphenhýdramín höfðu ekki áhrif á próteinbindingu paclitaxels.

Samkvæmt lyfjahvarfagreiningu á hópum er heildardreifingarrúmmál um það bil 1.741 lítri, en þetta mikla dreifingarrúmmál sýnir víðtæka dreifingu utan æðakerfisins og/eða bindingu paclitaxels í vefjum.

### Umbrot og brotthvarf

Samkvæmt birtum greinum sýna *in vitro* rannsóknir á netbólum og vefjasýnum úr mannalífur, að paclitaxel er aðallega brotið niður í 6α-hydroxypaclitaxel; og tvö minni niðurbrotsefni, 3'-*p*-hydroxypaclitaxel og 6α-3'-*p*-dihydroxypaclitaxel. Myndun þessara hýdroxýleruðu niðurbrotsefna er hvötuð af CYP2C8, CYP3A4, og bæði CYP2C8 og CYP3A4 ísóensímum.

Hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein með meinvörpum samsvarar meðalgildi uppsafnaðs þvagútskilnaðar á óbreyttu virka efninu, eftir 30 mínútna innrennslis Abraxane í styrknum 260 mg/m<sup>2</sup>, 4% af heildarskammtinum með minna en 1% sem niðurbrotsefnin 6α-hydroxypaclitaxel og 3'-*p*-hydroxypaclitaxel, sem bendir til mikillar úthreinsunar framhjá nýrum. Paclitaxel er einkum fjarlægt með umbrotum í lifur og útskilnaði með galli.

Á klíniska skammtabilinu, 80 til 300 mg/m<sup>2</sup>, er meðalúthreinsun paclitaxels úr plasma á bilinu 13 til 30 l/klst./m<sup>2</sup> og helmingunartími brotthvarfs að meðaltali á bilinu 13 til 27 klukkustundir.

### Skert lifrarstarfsemi

Áhrif skertrar lifrarstarfsemi á lyfjahvörf Abraxane hjá hópum voru rannsökuð hjá sjúklingum með langt gengin æxli. Greiningin tók til sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi (n=130) og sjúklinga sem voru fyrir með væga (n=8), miðlungsmikla (n=7), eða verulega skerta (n=5) lifrarstarfsemi (samkvæmt viðmiðum „NCI Organ Dysfunction Working Group“). Niðurstöðurnar sýna að væg skerðing á lifrarstarfsemi (heildarbilirubin >1 til ≤1,5föld eðlileg efri mörk) hefur engin klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf paclitaxels. Sjúklingar með miðlungsmikla (heildarbilirubin >1,5 til ≤3föld eðlileg efri mörk) eða verulega (heildarbilirubin >3 til ≤5föld eðlileg efri mörk) skerðingu á lifrarstarfsemi, hafa 22% til 26% minni hámarkshraða brotthvarfs paclitaxels og um það bil 20% aukningu á meðalgildi AUC fyrir paclitaxel samanborið við sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi. Skert lifrarstarfsemi hefur

engin áhrif á meðalgildi  $C_{max}$  fyrir paclitaxel. Auk þess er brotthvarf paclitaxels í öfugu hlutfalli við heildarbilirubin og í réttu hlutfalli við albúmín í sermi.

Líkön af lyfjahlvörfum/lyfhrifum sýna að engin fylgni er milli lifrarstarfsemi (samkvæmt upphafsgildi albúmíns eða heildarbilirubini) og daufkyrningafæðar, eftir leiðréttingu fyrir útsetningu fyrir Abraxane.

Upplýsingar um lyfjahlvörf eru hvorki fyrirbyggjandi fyrir sjúklinga með heildarbilirubin >5föld eðlileg efri mörk né sjúklinga með kirtilfrumukrabbamein í brisi með meinvörpum (sjá kafla 4.2).

#### Skert nýrnastarfsemi

Greining á lyfjahlvörfum hópa tók til sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi ( $n=65$ ) og sjúklinga sem voru fyrir með væga ( $n=61$ ), miðlungsmikla ( $n=23$ ), eða verulega skerta ( $n=1$ ) nýrnastarfsemi (samkvæmt drögum FDA 2010 að skilyrðum til leiðbeiningar [FDA guidance criteria 2010]). Væg og miðlungsmikil skerðing á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun  $\geq 30$  til  $<90$  ml/mín.) hefur engin klínískt mikilvæg áhrif á hámarkshraða brotthvarfs paclitaxels og ekki heldur á altæka útsetningu (AUC og  $C_{max}$ ) fyrir paclitaxeli. Upplýsingar um lyfjahlvörf eru ófullnægjandi fyrir sjúklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi og eru ekki fyrirbyggjandi fyrir sjúklinga með nýrnasjúkdóm á lokastigi.

#### Aldraðir

Greining á lyfjahlvörfum Abraxane hjá hópum tók til sjúklinga á aldursbilinu 24 til 85 ára og sýnir að aldur hefur ekki marktæk áhrif á hámarkshraða brotthvarfs og ekki heldur á altæka útsetningu (AUC og  $C_{max}$ ) fyrir paclitaxeli.

Líkön af lyfjahlvörfum/lyfhrifum þar sem notaðar voru niðurstöður frá 125 sjúklingum með langt gengin æxli sýna að sjúklingar  $\geq 65$  ára geta verið móttækilegri fyrir þróun daufkyrningafæðar meðan á fyrstu meðferðarlotunni stendur, þó að aldur hafi ekki áhrif á útsetningu fyrir paclitaxeli í plasma.

#### Börn

Lyfjahlvörf paclitaxels eftir 30 mínútna innrennslisgjöf í bláæð í skömmtum sem voru 120 mg/m<sup>2</sup> til 270 mg/m<sup>2</sup> voru ákvörðuð hjá 64 sjúklingum (2 til  $\leq 18$  ára) í 1. stigs hluta 1. og 2. stigs rannsóknar á endurteknum eða þrálátum föstum æxlum hjá börnum. Eftir aukningu skammta úr 120 í 270 mg/m<sup>2</sup>, var meðaltal AUC<sub>(0-inf)</sub> á bilinu 8.867 til 14.361 ng\*klst./ml og meðaltal  $C_{max}$  á bilinu 3.488 til 8.078 ng/ml.

Hámarksútsetning fyrir lyfinu við staðlaða skammta var sambærileg á öllu skammtabilinu sem rannsakað var, en heildarútsetning fyrir lyfinu við staðlaða skammta var hins vega aðeins sambærileg á bilinu 120 mg/m<sup>2</sup> til 240 mg/m<sup>2</sup>; AUC<sub>∞</sub> gildi við staðlaða skammta var lægra af 270 mg/m<sup>2</sup> skammti. Við hámarksskammt sem þoldist 240 mg/m<sup>2</sup> var meðalúthreinsun 19,1 l/klst. og lokahelmingunartími að meðaltali 13,5 klukkustundir.

Hjá börnum og unglíngum jókst útsetning fyrir paclitaxeli með aukningu skammta og vikuleg útsetning fyrir lyfinu var meiri en hjá fullorðnum sjúklingum.

#### Aðrir eðlislægir þættir

Greining á lyfjahlvörfum Abraxane hjá hópum bendir til þess að kyn, kynþáttur (asískur samandi við hvítan) og tegund æxla hafi ekki klínískt mikilvæg áhrif á altæka útsetningu (AUC og  $C_{max}$ ) fyrir paclitaxeli. Sjúklingar sem voru 50 kg að þyngd höfðu um það bil 25% lægra AUC gildi paclitaxels en sjúklingar sem voru 75 kg að þyngd. Klínískt mikilvægi þessarar niðurstöðu er óvíst.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Krabbameinsvaldandi áhrif paclitaxel hafa ekki verið rannsökuð. Þó benda birtar rannsóknir til þess að paclitaxel sé mögulega krabbameinsvaldandi og hafi eitruverkanir á æxlun í klínískum skömmtum miðað við hvernig lyfið verkar. Sýnt hefur verið fram á að paclitaxel hefur frumubreytandi áhrif *in vitro* (litningabreytingar í manna eitilfrumum) og *in vivo* (kjarnadepilspróf í músum). Sýnt hefur verið fram á frumudrepandi áhrif *in vivo*, en paclitaxel örvaði ekki stökkbreytingar í Ames prófi eða Chinese



hamster ovary/hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase (CHO/HGPRT) stökkbreytingaprófinu.

Paclitaxel í skömmtum sem eru lægri en meðferðarskammtar hjá mönnum tengdist lágri frjósemi og fóstureitrunum í rottum þegar það var gefið karlkyns og kvenkyns rottum fyrir mökun og meðan á mökun stóð. Dýrarannsóknir með Abraxane sýndu óafturkræfar eiturverkanir á æxlunarferri karldýra í klínískum skömmtum.

Paclitaxel og/eða umbrotsefni þess skildust út í mjólk hjá rottum. Þegar mjólkandi rottum var gefið geislavirkt paclitaxel í bláæð á 9. – 10. degi eftir got mældist þéttni geislavirka efnisins í mjólk hærri en í plasma og lækkaði í hlutfalli við þéttni í plasma.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Mannaalbúmín lausn (inniheldur natríum, natríum caprylát og N-acetyl DL tryptófan).

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

### **6.3 Geymsluþol**

#### Órofin hettuglös

3 ár.

#### Stöðugleiki blandaðrar dreifu í hettuglasi

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika í 24 klst. við 2°C-8°C í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

#### Stöðugleiki blandaðrar dreifu í innrennslispoka

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika í 24 klst. við 2°C-8°C og eftir það í 4 klst. við 25°C, varið gegn ljósi.

Þó ætti að nota lyfið strax eftir blöndun og áfyllingu innrennslispokanna, út frá örverufræðilegu sjónarmiði, nema aðferðin sem beitt er við blöndun og áfyllingu pokanna útiloki hættu á örverumengun.

Ef lyfið er ekki notað strax eru geymslutími og geymsluskilyrði á ábyrgð notandans.

Samanlagður geymslutími blandaða lyfsins í hettuglasinu og í innrennslispokanum þegar það er kælt og varið gegn ljósi er 24 klst. Eftir það má geyma blönduna í innrennslispokanum í 4 klst. við lægri hita en 25°C.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

#### Órofin hettuglös

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi. Hvorki frysting né kæling kemur niður á stöðugleika vörunnar. Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

#### Eftir blöndun dreifu

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

## 6.5 Gerð íláts og innihald

50 ml hettuglas (gler af gerð 1) með tappa (bútýl gúmmí), með hettu (ál), sem inniheldur 100 mg af paclitaxeli á formi albúmínbundinna nanóagna.

100 ml hettuglas (gler af gerð 1) með tappa (bútýl gúmmí), með hettu (ál), sem inniheldur 250 mg af paclitaxeli á formi albúmínbundinna nanóagna.

Pakkning með einu hettuglasi.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

### Aðgát við blöndun og lyfjagjöf

Paclitaxel er frumudrepandi krabbameinslyf og, eins og á við um önnur hugsanleg eiturefni, skal meðhöndla Abraxane varlega. Mælt er með notkun hanska, gleraugna og hlífðarfata. Ef dreifan kemst í snertingu við húð skal þvo húðina samstundis vel og vandlega með sápu og vatni. Ef hún kemst í snertingu við slímhimnu skal skola himnuna vel með vatni. Aðeins starfsfólk sem hlotið hefur viðeigandi þjálfun í meðhöndlun frumudrepandi efna á að blanda og gefa Abraxane. Þungað starfsfólk á ekki að meðhöndla Abraxane.

Þar sem hugsanlegt er að lyfið fari utan æðar er ráðlegt að hafa náðið eftirlit með innrennslisstaðnum, með tilliti til þess, meðan á lyfjagjöf stendur. Takmörkun innrennslistíma Abraxane við 30 mínútur, eins og mælt er fyrir um, minnkar líkurnar á innrennslisengdum viðbrögðum við lyfjagjöfni.

### Blöndun og gjöf lyfsins

Abraxane kemur sem dauðhreinsað frostþurrkað duft sem skal blanda fyrir notkun. Eftir blöndun inniheldur hver ml af dreifunni 5 mg af paclitaxeli á formi albúmínbundinna nanóagna.

100 mg hettuglas: Notið dauðhreinsaða sprautu til að sprauta 20 ml af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð innrennslislausn hægt í hettuglas með Abraxane, á a.m.k. 1 mínútu.

250 mg hettuglas: Notið dauðhreinsaða sprautu til að sprauta 50 ml af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð innrennslislausn hægt í hettuglas með Abraxane, á a.m.k. 1 mínútu.

Lausninni skal beina innan á vegg glassins. Lausninni á ekki að sprauta beint á duftið því þá myndast froða.

Þegar lausninni hefur verið sprautað í hettuglasið á að láta glasið standa í a.m.k. 5 mínútur til að tryggja að duftið blotni nægilega vel. Þá skal hvolfra og/eða hringsnúa glasinu varlega í a.m.k. 2 mínútur til að tryggja að duftið blandist fullkomlega áður en lyfið er notað. Varast skal að froða myndist. Ef froða eða kekkir myndast skal láta lausnina standa í a.m.k. 15 mínútur þar til froðan hefur hjaðnað.

Blönduð dreifan á að vera mjólkurkennd og einsleit, án sýnilegs botnfalls. Hluti blandaða efnisins getur sest aftur. Ef botnfall er sýnilegt skal hvolfra glasinu varlega aftur til að tryggja að duftið blandist fullkomlega fyrir notkun.

Skoðið dreifuna í hettuglasinu með tilliti til agna. Ekki má gefa blönduðu dreifuna ef agnir eru sýnilegar í hettuglasinu.

Nákvæmt heildarmagn 5 mg/ml dreifunnar sem þarf fyrir viðkomandi sjúkling skal reikna út og réttu magni af blönduðu Abraxane sprautað í tóman, dauðhreinsaðan PVC (pólývínýlklóríð) innrennslispoka eða innrennslispoka sem ekki er gerður úr PVC.

Notkun lækningatækja sem í er sílíkon smurolía (þ.e. sprautna og innrennslispoka) til blöndunar og gjafar Abraxane getur leitt til myndunar próteinkendra þráða. Gefið Abraxane með innrennslisetti

sem er með 15 µm síu til þess að koma í veg fyrir að þessir þræðir berist í blóðrásina. Notkun 15 µm síu fjarlægir þræðina og breytir hvorki eðlis- né efnafræðilegum eiginleikum blandaðs lyfs.

Notkun síu með gatastærð sem er minni en 15 µm getur leitt til þess að sían stíflast.

Notkun sérstakra tví(2-etylhexýl)phtalat (DEHP)-frírra poka eða innrennslisbúnaðar er ekki nauðsynleg til að útbúa eða gefa Abraxane.

Eftir lyfjagjöfina er mælt með því að innrennslisslangan sem liggur í bláæðina sé skoluð með natríumklóríð stungulyfi, lausn 9 mg/ml (0,9%) til þess að tryggja að allur skammturinn sé gefinn.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Celgene Europe B.V.  
Winthontlaan 6 N  
3526 KV Utrecht  
Holland

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 11. janúar 2008  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 14. janúar 2013

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar ([www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is)).

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

### Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Celgene Distribution B.V.  
Winthontlaan 6 N  
3526 KV Utrecht  
Holland

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2. í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja

### 1. HEITI LYFS

Abraxane 5 mg/ml innrennslisstofn, dreifa

paclitaxel

### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 100 mg af paclitaxeli á formi albúmínbundinna nanóagna.

Eftir blöndun inniheldur hver ml af dreifu 5 mg af paclitaxeli á formi albúmínbundinna nanóagna.

### 3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Mannaalbúmín lausn (inniheldur natríum, natríum kaprýlate og N-asetýl DL tryptófan).

Inniheldur natríum, sjá frekari upplýsingar á fylgiseðli.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisstofn, dreifa.

1 hettuglas

100 mg/20 ml

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar í bláæð.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Abraxane á ekki að gefa í staðinn fyrir eða ásamt öðrum paclitaxel lyfjum.



**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**Órofin hettuglös:** Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**Blönduð dreifa:** Geymið í kæli við 2°C til 8°C í allt að 24 klst. í annaðhvort hettuglasinu eða innrennslispokanum, varið gegn ljósi. Samanlagður geymslutími blandaða lyfsins í hettuglasinu og í innrennslispokanum þegar það er kælt og varið gegn ljósi er 24 klst. Eftir það má geyma blönduna í innrennslispokanum í 4 klst. við lægri hita en 25°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Celgene Europe B.V.  
Winthontlaan 6 N  
3526 KV Utrecht  
Holland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/07/428/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

Hettuglas

### 1. HEITI LYFS

Abraxane 5 mg/ml innrennslisstofn, dreifa

paclitaxel

### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 100 mg af paclitaxeli á formi albúmínbundinna nanóagna.

Eftir blöndun inniheldur hver ml af dreifu 5 mg af paclitaxeli.

### 3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Mannaalbúmín lausn (inniheldur natríum, natríum kaprýlate og N-asetýl DL tryptófan).

Inniheldur natríum, sjá frekari upplýsingar á fylgiseðli.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisstofn, dreifa.

1 hettuglas

100 mg/20 ml

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar í bláæð.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Órofin hettuglös: Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Celgene Europe B.V.  
Winthontlaan 6 N  
3526 KV Utrecht  
Holland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/07/428/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja

### 1. HEITI LYFS

Abraxane 5 mg/ml innrennslisstofn, dreifa

paclitaxel

### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 250 mg af paclitaxeli á formi albúmínbundinna nanóagna.

Eftir blöndun inniheldur hver ml af dreifu 5 mg af paclitaxeli á formi albúmínbundinna nanóagna.

### 3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Mannaalbúmín lausn (inniheldur natríum, natríum kaprýlate og N-asetýl DL tryptófan).

Inniheldur natríum, sjá frekari upplýsingar á fylgiseðli.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisstofn, dreifa.

1 hettuglas

250 mg/50 ml

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar í bláæð.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Abraxane á ekki að gefa í staðinn fyrir eða ásamt öðrum paclitaxel lyfjum.

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**Órofin hettuglös:** Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**Blönduð dreifa:** Geymið í kæli við 2°C til 8°C í allt að 24 klst. í annaðhvort hettuglasinu eða innrennslispokanum, varið gegn ljósi. Samanlagður geymslutími blandaða lyfsins í hettuglasinu og í innrennslispokanum þegar það er kælt og varið gegn ljósi er 24 klst. Eftir það má geyma blönduna í innrennslispokanum í 4 klst. við lægri hita en 25°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Celgene Europe B.V.  
Winthontlaan 6 N  
3526 KV Utrecht  
Holland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/07/428/002

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

Hettuglas

### 1. HEITI LYFS

Abraxane 5 mg/ml innrennslisstofn, dreifa

paclitaxel

### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 250 mg af paclitaxeli á formi albúmínbundinna nanóagna.

Eftir blöndun inniheldur hver ml af dreifu 5 mg af paclitaxeli.

### 3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Mannaalbúmín lausn (inniheldur natríum, natríum kaprýlate og N-asetýl DL tryptófan).

Inniheldur natríum, sjá frekari upplýsingar á fylgiseðli.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisstofn, dreifa.

1 hettuglas

250 mg/50 ml

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar í bláæð.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP



**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Órofin hettuglös: Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Celgene Europe B.V.  
Winthontlaan 6 N  
3526 KV Utrecht  
Holland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/07/428/002

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

## **B. FYLGISEÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Abraxane 5 mg/ml innrennslisstofn, dreifa paclitaxel

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Abraxane og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Abraxane
3. Hvernig nota á Abraxane
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Abraxane
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Abraxane og við hverju það er notað

##### Upplýsingar um Abraxane

Abraxane inniheldur virka efnið paclitaxel, bundið við mannapróteinið albúmín í örlytum ögnum sem kallast nánóagnir. Paclitaxel tilheyrir flokki lyfja sem kallast taxön (taxanes) og er notað til að meðhöndla krabbamein.

- Paclitaxel er sá hluti lyfsins sem hefur áhrif á krabbameinið; það verkar með því að stöðva skiptingu krabbameinsfrumna – það þýðir að þær deyja.
- Albúmín er sá hluti lyfsins sem stuðlar að því að paclitaxel leysist upp í blóðinu og fer í gegnum vegg blóðæðanna út í æxlið. Það þýðir að önnur lyf sem geta valdið hugsanlega lífshættulegum aukaverkunum eru ekki nauðsynleg. Slíkar aukaverkanir eru mun sjaldgæfari við notkun Abraxane.

##### Við hverju Abraxane er notað

Abraxane er notað til meðferðar við eftirfarandi tegundum krabbameins:

##### Brjóstakrabbamein

- Brjóstakrabbamein sem hefur dreift sér til annarra staða í líkamanum (það nefnist brjóstakrabbamein með meinvörpum).
- Abraxane er notað við brjóstakrabbameini með meinvörpum þegar að minnsta kosti ein önnur meðferð hefur verið reynd án árangurs og meðferð sem inniheldur lyf af flokki „antracyklína“ hentar ekki.
- Hjá fólki með brjóstakrabbamein með meinvörpum sem fékk Abraxane þegar önnur meðferð hafði brugðist var líklegra að æxli minnkuðu, og fólkið lifði lengur en það fólk sem var á annarri meðferð.

##### Krabbamein í brisi

- Abraxane er notað ásamt lyfi sem nefnist gemcítabín ef um er að ræða krabbamein í brisi með meinvörpum. Fólk með krabbamein í brisi með meinvörpum (briskrabbamein sem hefur dreift sér á aðra staði í líkamanum) sem fékk Abraxane ásamt gemcítabíni í klínískri rannsókn lifði lengur en fólk sem fékk eingöngu gemcítabín.

## Lungnakrabbamein

- Abraxane er einnig notað ásamt lyfi sem nefnist karbóplatín hjá þeim sem eru með algengustu gerð lungnakrabbameins sem nefnist „lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð“.
- Abraxane er notað við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð þegar skurðaðgerð eða geislameðferð er ekki viðeigandi meðferð við sjúkdómnum.

## 2. Áður en byrjað er að nota Abraxane

### Ekki má nota Abraxane

- ef þú ert með ofnæmi fyrir paclitaxeli eða einhverju öðru innihaldsefni Abraxane (talin upp í kafla 6);
- ef þú ert með barn á brjósti;
- ef þú þjáist af lágu hvítkornagildi (grunnildi < 1.500 frumur/mm<sup>3</sup> – lækinnirinn leiðbeinir þér með það).

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en Abraxane er notað

- ef þú hefur skerta nýrnastarfsemi;
- ef þú átt við alvarleg lifrarástand að stríða;
- ef þú átt við hjartasjúkdóm að stríða.

Ef þú finnur fyrir einhverjum þessara einkenna láttu þá lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita.

Lækinn gæti viljað hætta meðferð eða minnka lyfjaskammtinn:

- ef þú færð óeðlilega marbletti, blæðingar eða einkenni um sýkingu, svo sem hálssærindi eða hita;
- ef þú finnur fyrir dofa, fiðringi, náladofa, næmara snertiskyni eða vöðvamáttleysi;
- ef þú finnur fyrir öndunarvandamálum, t.d. mæði eða þurrum hósta.

### Börn og unglingar

Abraxane er eingöngu ætlað fullorðnum og börn og unglingar yngri en 18 ára eiga ekki að taka lyfið.

### Notkun annarra lyfja samhliða Abraxane

Látið lækinn vita um önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Þetta á einnig við um lyf sem fengin eru án lyfseðils, þ.m.t. jurtaf. Þetta er vegna þess að Abraxane getur haft áhrif á verkun sumra annarra lyfja. Einnig geta sum önnur lyf haft áhrif á verkun Abraxane.

Gætið varúðar og ræðið við lækinn ef Abraxane er tekið á sama tíma og einhver af eftirfarandi lyfjum:

- lyf við sýkingum (þ.e. sýklalyf svo sem erythromycin, rifampicin og svo framvegis; leitið upplýsinga hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum ef ekki er ljóst hvort lyf sem tekin eru séu sýklalyf), þ.m.t. lyf við sveppasýkingum (t.d. ketoconazol)
- lyf sem koma stöðugleika á geðsveiflur, einnig nefnd þunglyndislyf (t.d. fluoxetin)
- krampastillandi lyf (flogaveikilyf) (t.d. carbamazepin og phenytoin)
- lyf sem draga úr blóðfitu (t.d. gemfibrozil)
- lyf við brjóstsviða eða magasárum (t.d. cimetidin)
- lyf við HIV-sýkingu og alnæmi (t.d. ritonavir, saquinavir, indinavir, nelfinavir, efavirenz og nevirapin)
- lyf sem kallast clopidogrel sem er notað til að koma í veg fyrir blóðtappa.

### Meðgangi, brjóstgjöf og frjósemi

Paclitaxel getur valdið alvarlegum fæðingargöllum og á því ekki að nota á meðgöngu. Lækinn mun láta framkvæma þungunarpróf áður en meðferð með Abraxane er hafin.

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í allt að 1 mánuð eftir að meðferð lýkur.

Ekki má hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Abraxane stendur þar sem ekki er vitað hvort virka efnið paclitaxel berst yfir í brjóstamjólki.

Karlar ættu að nota örugga getnaðarvörn og forðast að geta börn meðan á meðferðinni stendur og í allt að 6 mánuði eftir að meðferð lýkur og eiga að leita ráðgjafar varðandi varðveislu sæðis áður en meðferð hefst vegna hættu á óafturkræfri ófrjósemi við notkun Abraxane.

Leitið ráða hjá læknum áður en lyf eru notuð.

### **Akstur og notkun véla**

Sumir einstaklingar geta fundið fyrir þreytu eða sundli eftir að þeir hafa fengið Abraxane. Ef það gerist hjá þér máttu ekki aka eða nota tæki eða vélar.

Fáir þú önnur lyf sem hluta af meðferðinni skaltu leita ráða hjá læknum varðandi akstur og notkun véla.

### **Abraxan inniheldur natríum**

Hver ml af Abraxane inniheldur u.þ.b. 4,2 mg af natríum. Sjúklingar á natríumskertu mataræði þurfa að hafa þetta í huga.

## **3. Hvernig nota á Abraxane**

Læknir eða hjúkrunarfræðingur gefur Abraxane með innrennsli í æð. Réttur skammtur er reiknaður út frá flatarmáli líkama og niðurstöðum blóðrannsóknna. Venjulegur skammtur við brjóstakrabbameini er 260 mg/m<sup>2</sup> af líkamsflatarmáli, sem gefinn er á 30 mínútum. Venjulegur skammtur við langt gengnu briskrabbameini er 125 mg/m<sup>2</sup> af líkamsflatarmáli, sem gefinn er á 30 mínútum. Venjulegur skammtur við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð er 100 mg/m<sup>2</sup> af líkamsflatarmáli, sem gefinn er á 30 mínútum.

### **Hversu oft færðu Abraxane?**

Til meðferðar við brjóstakrabbameini með meinvörpum er Abraxane venjulega gefið á þriggja vikna fresti (á 1. degi 21. dags lotu).

Til meðferðar við langt gengnu briskrabbameini er Abraxane gefið á 1., 8. og 15. degi hvar 28 daga lotu ásamt gemcítabíni sem er gefið strax á eftir Abraxane.

Til meðferðar við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð er Abraxane gefið einu sinni í viku (þ.e. á 1., 8. og 15. degi hvar 21 dags lotu), ásamt karbóplatíni sem er gefið einu sinni á þriggja vikna fresti (þ.e. eingöngu á 1. degi hvar 21 dags lotu), strax eftir að Abraxane skammturinn hefur verið gefinn.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Eftirfarandi **mjög algengar** aukaverkanir geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum:

- Hárlos (skalli) (í flestum tilvikum átti hárlos sér stað innan mánaðar eftir að meðferð með Abraxane hófst. Þegar hárlos kemur fyrir er það í miklum mæli (yfir 50%) hjá meirihluta sjúklinga)
- Útbrot
- Óeðlileg fækkun ákveðinna tegunda hvítra blóðkorna (daufkyrninga, eitifrumna eða hvítra blóðkorna) í blóði
- Fækkun rauðra blóðkorna

- Fækkun blóðflagna í blóði
- Áhrif á úttaugakerfi (verkir, dofi, náladofi eða minnkuð tilfinning)
- Liðverkir
- Vöðvaverkir
- Ógleði, niðurgangur, hægðatregða, særindi í munni, lystarleysi
- Uppköst
- Þreyta og magnleysi, hiti
- Vökvaskortur, bragðskynstruflanir og þyngdartap
- Lítið magn kalíums í blóði
- Þunglyndi, svefnvandamál
- Höfuðverkur
- Kuldahrollur
- Öndunarerfiðleikar
- Sundl
- Þroti í slímhúð og mjúkvefjum
- Hækkun gildi í niðurstöðum rannsókna á lifrarstarfsemi
- Verkir í útlimum
- Hósti
- Kviðverkir
- Blóðnasir.

**Algengar** aukaverkanir geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum:

- Kláði, þurrkur, naglakvillar
- Sýkingar, hiti með fækkun ákveðinnar tegundar hvítra blóðkorna (daufkyrninga) í blóði, roði, þruska, alvarleg sýking í blóði sem getur verið af völdum fækkunar hvítra blóðkorna
- Fækkun allra tegunda blóðkorna
- Verkir í brjósti eða hálsi
- Meltingartruflanir, óþægindi í kvið
- Nefstífla
- Verkir í baki, beinverkir
- Skert vöðvasamhæfing eða lestrarörðugleikar, aukin eða minnkuð táramyndun, missir augnhára
- Breytingar á hjartslætti, hjartabilun
- Blóðþrýstingslækkun eða blóðþrýstingshækkun
- Roði eða þroti á stungustað nálar
- Kvíði
- Sýking í lungum
- Sýking í þvagfærum
- Stífla í meltingarvegi, ristilbólga, gallrásarbólga
- Bráð nýrnabilun
- Bilirubinhækkun í blóði
- Blóði hóstað upp
- Munnþurrkur, kyngingarerfiðleikar
- Vöðvamáttleysi
- Óskýr sjón.

**Sjaldgæfar** aukaverkanir geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum:

- Þyngdaraukning, aukning laktat dehydógenasa í blóði, skert nýrnastarfsemi, hækkaður blóðsykur, aukinn fosfór í blóði
- Minnkun eða skortur á viðbrögðum, ósjálfráðar hreyfingar, verkir í taugum, yfirlið, sundl þegar staðið er upp, skjálfti, andlitstaugarlömun
- Óþægindi í augum, verkur í augum, rauð augu, kláði í augum, tvöföld sjón, minnkuð sjón, bjartir glampar fyrir augum, þokusýn vegna bjúgs í sjónu (blöðrusjónudepilsbjúgs)
- Eynnaverkur, suð í eyrum

- Slímugur hósti, mæði á göngu eða þegar farið er upp stiga, nefrennsli, þurrkur í nefi, minnkuð öndunarhljóð, vatn í lungum, raddleysi, blóðtappi í lungum, þurrkur í koki
- Vindgangur, magakrampi, verkur eða særindi í gómum, blæðingar úr endaparmi
- Verkur við þvaglát, tíð þvaglát, blóð í þvagi, þvagleki
- Verkur í nöglum, óþægindi í nöglum, tap á nöglum, ofsakláði, verkur í húð, roði eftir sólarljós, aflitun á húð, aukinn sviti, nætursviti, hvítir blettir á húð, sár, bólgur í andliti
- Minnkaður fosfór í blóði, vökvasöfnun, lágt magn albúmíns í blóði, aukinn þorsti, minnkað kalsíum í blóði, minnkaður sykur í blóði, minnkað natríum í blóði
- Verkur og bólgur í nefi, húðsýkingar, sýkingar vegna holleggs
- Mar
- Verkur við æxli, dauði æxlis
- Minnkaður blóðþrýstingur þegar staðið er upp, kuldi á höndum og fótum
- Erfiðleikar við gang, bólgur
- Ofnæmisviðbrögð
- Minnkuð lifrarstarfsemi, stækkuð lifur
- Verkur í brjósti
- Óróleiki
- Litlar blæðingar í húð vegna blóðtappa
- Ástand sem felur í sér eyðileggingu rauðra blóðkorna og bráða nýrnabilun.

**Mjög sjaldgæfar** aukaverkanir geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum:

- Húðviðbrögð við öðrum efnum eða bólga í lungum eftir geislameðferð
- Blóðtappi
- Mjög hægur púls, hjartaáfall
- Leki lyfs utan bláæðar
- Truflanir á rafleiðsluferfi hjartans (gáttasleglarof).

Aukaverkanir sem **koma örsjaldan fyrir** geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 10.000 einstaklingum:

- Alvarleg bólga/útbrot á húð og slímhúð (Stevens-Johnson heilkenni, eitrunardreplos húðþekju).

**Tíðni ekki þekkt** (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- Hörð/þykk húð (herslishúð).

### Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Abraxane

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Órofin hettuglös: Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Eftir blöndun skal nota dreifuna strax. Ef dreifan er ekki notuð strax, má geyma hana í kælikáp (2°C-8°C) í allt að 24 klst. í hettuglasinu, ef það er geymt í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Blandaða dreifu í innrennslispoka má geyma í kælikáp (2°C-8°C) í allt að 24 klst., varið gegn ljósi.

Samanlagður geymslutími blandaða lyfsins í hettuglasinu og í innrennslispokanum þegar það er kælt og varið gegn ljósi er 24 klst. Eftir það má geyma blönduna í innrennslispokanum í 4 klst. við lægri hita en 25°C.

Læknirinn eða lyfjafræðingurinn bera ábyrgð á réttri förgun ónotaðs Abraxane.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Hvað Abraxane inniheldur

Virka innihaldsefnið er paclitaxel.

Hvert hettuglas inniheldur 100 mg eða 250 mg af paclitaxeli á formi albúmínbundinna nanóagna. Eftir blöndun inniheldur hver ml af dreifunni 5 mg af paclitaxeli á formi albúmínbundinna nanóagna. Önnur innihaldsefni eru mannaalbúmín (inniheldur natríum, natríum caprylate og N-acetyl DL tryptófan).

### Útlit Abraxane og pakkningastærðir

Abraxane er hvítur eða gulur innrennslisstofn, dreifa. Abraxane er fáanlegt í glerhettuglösum sem innihalda 100 mg eða 250 mg af paclitaxeli á formi albúmínbundinna nanóagna.

Hver pakkning inniheldur 1 hettuglas.

### Markaðsleyfishafi

Celgene Europe B.V.  
Winthontlaan 6 N  
3526 KV Utrecht  
Holland

### Framleiðandi

Celgene Distribution B.V.  
Winthontlaan 6 N  
3526 KV Utrecht  
Holland

Ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið, vinsamlegast hafið samband við markaðsleyfishafa.

### Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar ([www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is)).

---

### Heilbrigðisstarfsmenn

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

### Leiðbeiningar fyrir notkun, meðhöndlun og förgun

#### Varúð við blöndun og gjöf

Paclitaxel er frumudrepani krabbameinslyf og, eins og á við um önnur hugsanleg eiturefni, skal meðhöndla Abraxane varlega. Hanskar, gleraugu og hlífðarföt skulu notuð. Ef Abraxane dreifan kemst í snertingu við húð skal þvo húðina samstundis vel og vandlega með sápu og vatni. Ef Abraxane dreifan kemst í snertingu við slímhimnu skal skola himnuna vel með vatni. Aðeins starfsfólk sem hlotið hefur viðeigandi þjálfun í meðhöndlun frumudrepani lyfja á að blanda og gefa Abraxane. Þungað starfsfólk á ekki að meðhöndla Abraxane.



Þar sem hugsanlegt er að lyfið fari utan æðar er ráðlegt að hafa náíð eftirlit með innrennslisstaðnum, með tilliti til þess, meðan á lyfjagjöf stendur. Takmörkun innrennslistíma Abraxane við 30 mínútur, eins og mælt er fyrir um, minnkar líkurnar á innrennslislistengdum viðbrögðum við lyfjagjöfni.

### **Blöndun og gjöf lyfsins**

Abraxane á að gefa undir eftirliti krabbameinslæknis á deildum sem sérhæfðar eru til gjafar frumdrepanði lyfja.

Abraxane kemur sem dauðhreinsað frostþurrkað duft sem skal blanda fyrir notkun. Eftir blöndun inniheldur hver ml af dreifunni 5 mg af paclitaxeli á formi albúmínbundinna nanóagna. Blönduð Abraxane dreifa er gefin í bláæð með innrennslissetti sem er með 15 µm síu.

#### *Blöndun 100 mg:*

Notið dauðhreinsaða sprautu til að sprauta 20 ml af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð innrennslislausn rólega í 100 mg hettuglasið með Abraxane, á a.m.k. 1 mínútu.

#### *Blöndun 250 mg:*

Notið dauðhreinsaða sprautu til að sprauta 50 ml af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð innrennslislausn rólega í 250 mg hettuglasið með Abraxane, á a.m.k. 1 mínútu.

Lausninni skal beina innan á vegg glassins. Lausninni á ekki að sprauta beint á duftið því þá myndast froða.

Þegar lausninni hefur verið sprautað í hettuglasið á að láta glasið standa í a.m.k. 5 mínútur til að tryggja að duftið blotni nægilega vel. Þá skal hvolfra og/eða hringsnúa glasinu varlega í a.m.k. 2 mínútur til að tryggja að duftið blandist fullkomlega áður en lyfið er notað. Varast skal að froða myndist. Ef froða eða kekkir myndast skal láta lausnina standa í a.m.k. 15 mínútur þar til froðan hefur hjaðnað.

Blönduð dreifan á að vera mjólkurkennd og einsleit, án sýnilegs botnfalls. Hluti blandaða efnisins getur sest aftur. Ef botnfall er sýnilegt skal hvolfra glasinu varlega aftur til að tryggja að duftið blandist fullkomlega fyrir notkun.

Skoðið dreifuna í hettuglasinu með tilliti til agna. Ekki má gefa blönduðu dreifuna ef agnir eru sýnilegar í hettuglasinu.

Nákvæmt heildarmagn 5 mg/ml dreifunnar sem þarf fyrir viðkomandi sjúkling skal reikna út og réttu magni af blönduðu Abraxane sprautað í tóman, dauðhreinsaðan PVC (pólývínýlklóríð) innrennslispoka eða innrennslispoka sem ekki er gerður úr PVC.

Notkun lækningatækja sem í er sílíkon smurolía (þ.e. sprautna og innrennslispoka) til blöndunar og gjafar Abraxane getur leitt til myndunar próteinkendra þráða. Gefið Abraxane með innrennslissetti sem er með 15 µm síu til þess að koma í veg fyrir að þessir þræðir berist í blóðrásina. Notkun 15 µm síu fjarlægir þræðina og breytir hvorki eðlis- né efnafræðilegum eiginleikum blandaðs lyfs.

Notkun síu með gatastærð sem er minni en 15 µm getur leitt til þess að sían stíflast.

Notkun sérstakra DEHP-frírra poka eða innrennslisbúnaðar er ekki nauðsynleg til að útbúa eða gefa Abraxane.

Eftir lyfjagjöfina er mælt með því að innrennslislangan sem liggur í bláæðina sé skoluð með natríumklóríð stungulyfi, lausn 9 mg/ml (0,9%) til þess að tryggja að allur skammturinn sé gefinn.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

**Stöðugleiki**

Órofin hettuglös með Abraxane eru stöðug fram að fyrningardagsetningu sem kemur fram á umbúðum þegar þau eru geymd í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi. Hvorki frysting né kæling kemur niður á stöðugleika vörunnar. Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

**Stöðugleiki blandaðrar dreifu í hettuglasi**

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika í 24 klst. við 2°C-8°C í upprunalegum umbúðum og varið gegn ljósi.

**Stöðugleiki blandaðrar dreifu í innrennslispoka**

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika í 24 klst. við 2°C-8°C og eftir það í 4 klst. við 25°C, varið gegn ljósi.

Þó ætti að nota lyfið strax eftir blöndun og áfyllingu innrennslispokanna, út frá örverufræðilegu sjónarmiði, nema aðferðin sem beitt er við blöndun og áfyllingu pokanna útiloki hættu á örverumengun.

Ef lyfið er ekki notað strax eru geymslutími og geymsluskilyrði á ábyrgð notandans.

Samanlagður geymslutími blandaða lyfsins í hettuglasinu og í innrennslispokanum þegar það er kælt og varið gegn ljósi er 24 klst. Eftir það má geyma blönduna í innrennslispokanum í 4 klst. við lægri hita en 25°C.