

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Abraxane 5 mg/ml pulver til infusjonsvæske, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 100 mg paklitaksel formulert som albuminbundne nanopartikler.

Hvert hetteglass inneholder 250 mg paklitaksel formulert som albuminbundne nanopartikler.

Etter rekonstituering inneholder hver ml suspensjon 5 mg paklitaksel formulert som albuminbundne nanopartikler.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver ml konsentrat inneholder 0,183 mmol natrium, som tilsvarer 4,2 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til infusjonsvæske, suspensjon.

Den rekonstituerte suspensjonen har en pH på 6-7,5 og en osmolalitet på 300-360 mOsm/kg.

Pulveret er hvitt til gult.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Abraxane er indisert som monoterapi til voksne pasienter med metasterende brystkreft hvor førstelinjebehandling ved metasterende brystkreft har mislykkes og hvor standardbehandling med antracyclin ikke er indisert (se pkt. 4.4).

Abraxane i kombinasjon med gemcitabin er indisert som førstelinjebehandling til voksne pasienter med metastaserende adenokarsinom i pankreas.

Abraxane i kombinasjon med karboplatin er indisert som førstelinjebehandling til voksne pasienter med ikke-småcellet lungekreft hvor potensielt kurativ kirurgi og/eller strålebehandling ikke er aktuelt.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Abraxane bør kun administreres under overvåkning av kvalifisert onkolog ved avdeling spesialisert i administrering av cytotoksiske stoffer. Det bør ikke erstatte eller erstattes av andre paklitaksselformuleringer.

Dosering

Brystkreft

Anbefalt dose av Abraxane er 260 mg/m² administrert intravenøst i 30 minutter hver 3. uke.

Dosereguleringer under behandling av brystkreft

Pasienter som opplever alvorlig nøyropeni (nøytrofiltall < 500 celler/mm³ i en uke eller lenger) eller alvorlig sensorisk nevropati under behandling med Abraxane, må få dosen satt ned til 220 mg/m² for etterfølgende kurer. Etter tilbakefall med alvorlig nøyropeni eller alvorlig sensorisk nevropati, må dosen reduseres til 180 mg/m². Abraxane må ikke administreres før nøytrofiltallene er tilbake til >

1500 celler/mm³. For grad 3 sensorisk nevropati utsettes behandling frem til grad 1 eller 2 oppnås, etterfulgt av redusert dose for alle påfølgende kurer.

Pankreasadenokarsinom

Anbefalt dose av Abraxane i kombinasjon med gemcitabin er 125 mg/m² administrert intravenøst i 30 minutter på dag 1, 8 og 15 av hver 28-dagers syklus. Anbefalt samtidig dose av gemcitabin er 1000 mg/m² administrert intravenøst i 30 minutter umiddelbart etter fullført administrasjon av Abraxane på dag 1, 8 og 15 av hver 28-dagers syklus.

Dosereguleringer under behandling av pankreasadenokarsinom

Tabell 1: Reduksjoner i dosenivå hos pasienter med pankreasadenokarsinom

Dosenivå	Dose av Abraxane (mg/m ²)	Dose av gemcitabin (mg/m ²)
Full dose	125	1000
1. reduksjon i dosenivå	100	800
2. reduksjon i dosenivå	75	600
Ved behov for ytterligere dosereduksjon	Seponer behandlingen	Seponer behandlingen

Tabell 2: Doseendringer ved nøytropeni og/eller trombocytopeni ved oppstart av en syklus eller innenfor en syklus hos pasienter med pankreasadenokarsinom

Syklusdag	ANC-tall (celler/mm ³)		Trombocytall (celler/mm ³)	Dose av Abraxane	Dose av gemcitabin
Dag 1	< 1500	ELLER	< 100 000	Utsett doser inntil restituering	
Dag 8	≥ 500 men < 1000	ELLER	≥ 50 000 men < 75 000	Reduser doser 1 dosenivå	
	< 500	ELLER	< 50 000	Avvent doser	
Dag 15: Dersom dag 8 doser ble gitt uten endring:					
Dag 15	≥ 500 men < 1000	ELLER	≥ 50 000 men < 75 000	Gi dag 8 dosenivå og WBC vekstfaktorer ELLER Reduser doser 1 dosenivå fra dag 8 doser	
	< 500	ELLER	< 50 000	Avvent doser	
Dag 15: Dersom dag 8 doser ble redusert:					
Dag 15	≥ 1000	OG	≥ 75 000	Gå tilbake til dag 1 dosenivå og gi WBC vekstfaktorer ELLER Gi samme doser som på dag 8	
	≥ 500 men < 1000	ELLER	≥ 50 000 men < 75 000	Gi dag 8 dosenivå og WBC vekstfaktorer ELLER Reduser doser 1 dosenivå fra dag 8 doser	
	< 500	ELLER	< 50 000	Avvent doser	
Dag 15: Dersom dag 8 doser ble avventet:					
Dag 15	≥ 1000	OG	≥ 75 000	Gå tilbake til dag 1 dosenivå og gi WBC vekstfaktorer ELLER Reduser doser 1 dosenivå fra dag 1 doser	
	≥ 500 men < 1000	ELLER	≥ 50 000 men < 75 000	Reduser 1 dosenivå og gi WBC vekstfaktore ELLER	

				Reduser doser 2 dosenivåer fra dag 1 doser
	< 500	ELLER	< 50 000	Avvent doser

Forkortelser: ANC = Absolutt nøytrofilitall (*ANC=Absolute Neutrophil Count*); WBC = leukocyt (*WBC=White Blood Cell*)

Tabell 3: Doseendringer ved andre bivirkninger hos pasienter med pankreasadenokarsinom

Bivirkning (ADR)	Dose av Abraxane	Dose av gemcitabin
Febril nøytropeni: grad 3 eller 4	Avvent doser til feber opphører og ANC \geq 1500, gjenoppta med ett dosenivå lavere ^a	
Perifer nevropati: grad 3 eller 4	Avvent doser til bedring til \leq grad 1, gjenoppta med ett dosenivå lavere ^a	Gi samme dose
Kutan toksisitet: grad 2 eller 3	Reduser til ett dosenivå lavere ^a ; seponer behandling dersom ADR vedvarer	
Gastrointestinal toksisitet: grad 3 mukositt eller diaré	Avvent doser til bedring til \leq grad 1, gjenoppta med ett dosenivå lavere ^a	

^aSe tabell 1 for reduksjoner i dosenivå

Ikke-småcellet lungekreft:

Anbefalt dose av Abraxane er 100 mg/m² administrert som en intravenøs infusjon over 30 minutter på dag 1, 8 og 15 av hver 21-dagers syklus. Anbefalt dose av karboplatin er AUC=6 mg•min/ml kun på dag 1 av hver 21-dagers syklus, med oppstart umiddelbart etter fullført administrasjon av Abraxane.

Dosereguleringer under behandling av ikke-småcellet lungekreft:

Abraxane skal ikke administreres på dag 1 av en syklus før absolutt nøytrofilitall (ANC) er \geq 1500 celler/mm³ og trombocytall er \geq 100 000 celler/mm³. Ved hver påfølgende ukentlige dose av Abraxane må pasienten ha ANC \geq 500 celler/mm³ og trombocytall $>$ 50 000 celler/mm³ eller dosen avventes til celletallene restitueres. Når celletallene restitueres gjenopptas doseringen påfølgende uke i henhold til kriteriene i tabell 4. Reduser påfølgende dose kun dersom kriteriene i tabell 4 oppfylles.

Tabell 4: Dosereduksjoner ved hematologisk toksisitet hos pasienter med ikke-småcellet lungekreft

Hematologisk toksisitet	Forekomst	Dose av Abraxane (mg/m ²) ¹	Dose av karboplatin (AUC mg•min/ml) ¹
Laveste ANC $<$ 500/mm ³ med nøytropen feber $>$ 38 °C ELLER Utsett neste syklus pga. vedvarende nøytropeni ² (laveste ANC $<$ 1500/mm ³) ELLER Laveste ANC $<$ 500/mm ³ i $>$ 1 uke	Første	75	4,5
	Andre	50	3,0
	Tredje	Seponer behandlingen	
Laveste trombocytall $<$ 50 000/mm ³	Første	75	4,5
	Andre	Seponer behandlingen	

¹På dag 1 i 21-dagers syklusen reduseres dosen av Abraxane og karboplatin samtidig. På dag 8 eller 15 i 21-dagers syklusen reduseres dosen av Abraxane, og dosen av karboplatin reduseres i neste syklus.

²Maksimalt 7 dager etter planlagt dose på dag 1 i neste syklus.

Ved grad 2 eller 3 kutan toksisitet, grad 3 diaré eller grad 3 mukositt, avbryt behandlingen til toksisiteten bedres til \leq grad 1, og gjenoppta behandlingen i henhold til retningslinjene i tabell 5. Ved \geq grad 3 perifer nevropati, avvent behandlingen til bedring til \leq grad 1. Behandlingen kan gjenopptas med ett dosenivå lavere i påfølgende sykluser i henhold til retningslinjene i tabell 5. Ved enhver annen

grad 3 eller 4 ikke-hematologisk toksisitet, avbryt behandlingen til toksisiteten bedres til \leq grad 2, og gjenoppta behandlingen i henhold til retningslinjene i tabell 5.

Tabell 5: Dosereduksjoner ved ikke-hematologisk toksisitet hos pasienter med ikke-småcellet lungekreft

Ikke-hematologisk toksisitet	Forekomst	Dose av Abraxane (mg/m ²) ¹	Dose av karboplatin (AUC mg•min/mL) ¹
Grad 2 eller 3 kutan toksisitet	Første	75	4,5
Grad 3 diaré	Andre	50	3,0
Grad 3 mukositt	Tredje	Seponer behandlingen	
\geq Grad 3 perifer nevropati			
Enhver annen grad 3 eller 4 ikke-hematologisk toksisitet			
Grad 4 kutan toksisitet, diaré eller mukositt	Første	Seponer behandlingen	

¹På dag 1 i 21-dagers syklusen reduseres dosen av Abraxane og karboplatin samtidig. På dag 8 eller 15 i 21-dagers syklusen reduseres dosen av Abraxane, og dosen av karboplatin reduseres i neste syklus.

Spesielle populasjoner

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Uavhengig av indikasjon er dosejustering ikke nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (totalbilirubin > 1 til $\leq 1,5$ x ULN og aspartataminotransferase [ASAT] ≤ 10 x ULN). Disse behandles med samme doser som pasienter med normal leverfunksjon.

Hos pasienter med metasterende brystkreft eller ikke-småcellet lungekreft og moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon (totalbilirubin $> 1,5$ til ≤ 5 x ULN og ASAT ≤ 10 x ULN) anbefales 20 % dosereduksjon. Den reduserte dosen kan økes til samme dose som brukes til pasienter med normal leverfunksjon, dersom pasienten tåler behandlingen i minst to sykluser (se pkt. 4.4 og 5.2).

Det foreligger ikke tilstrekkelige data til å gi doseringsanbefalinger hos pasienter med metastaserende adenokarsinom i pankreas og moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Uavhengig av indikasjon foreligger det ikke tilstrekkelige data til å gi doseringsanbefalinger hos pasienter med totalbilirubin > 5 x ULN eller ASAT > 10 x ULN (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke nødvendig å justere startdosen av Abraxane hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (estimert kreatininclearance ≥ 30 til < 90 ml/minutt). Det foreligger ikke tilstrekkelige data til å kunne anbefale dosejusteringer av Abraxane hos pasienter som lider av alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom (estimert kreatininclearance < 30 ml/minutt) (se pkt. 5.2).

Eldre personer

Det anbefales ingen ytterligere dosereduksjoner hos pasienter som er 65 år og eldre i forhold til andre pasienter.

Av de 229 pasientene i den randomiserte studien som ble behandlet med Abraxane som monoterapi ved brystkreft, var 13 % minst 65 år og < 2 % var 75 år og eldre. Det var ingen toksiske effekter som ble registrert oftere blant pasienter på minst 65 år som ble behandlet med Abraxane. En påfølgende analyse av 981 pasienter som fikk Abraxane som monoterapi mot metastatisk brystkreft – 15 % av disse var ≥ 65 år gamle, og 2 % var ≥ 75 år gamle – viste imidlertid høyere forekomst av epistakse, diaré, dehydrering, fatigue og perifert ødem hos pasienter over ≥ 65 år.

Av de 421 pasientene med pankreasadenokarsinom i den randomiserte studien der Abraxane ble gitt i kombinasjon med gemcitabin, var 41 % 65 år og eldre og 10 % var 75 år og eldre. Hos pasienter som var 75 år og eldre og fikk Abraxane og gemcitabin, var det en høyere forekomst av alvorlige bivirkninger og bivirkninger som medførte seponering av behandlingen (se pkt. 4.4). Pasienter med

pankreasadenokarsinom som er 75 år og eldre skal undersøkes nøye før behandling vurderes (se pkt. 4.4).

Av de 514 pasientene med ikke-småcellet lungekreft i den randomiserte studien som fikk Abraxane i kombinasjon med karboplatin, var 31 % 65 år eller eldre og 3,5 % var 75 år eller eldre. Tilfeller av myelosuppresjon, perifer nevropati og artralgi var hyppigere hos pasienter som var 65 år eller eldre sammenlignet med pasienter som var yngre enn 65 år. Det foreligger begrenset erfaring med Abraxane/karboplatin hos pasienter som er 75 år eller eldre.

Farmakokinetisk/farmakodynamisk modellering ved bruk av data fra 125 pasienter med fremskredne solide tumorer antyder at pasienter ≥ 65 år kan være mer mottakelige for utvikling av nøytropeni under første behandlingssyklus.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Abraxane hos barn og ungdom i alderen 0-17 år har ikke blitt fastslått. Det er ikke relevant å bruke Abraxane i den pediatriske populasjonen ved indikasjonen metasterende brystkreft eller pankreasadenokarsinom eller ikke-småcellet lungekreft.

Administrasjonsmåte

Administrer rekonstituert Abraxane suspensjon intravenøst gjennom et infusjonssett med et 15 mikronfilter. Etter administrering anbefales det at infusjonsslangen skylles med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning for å sikre at hele dosen administreres.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se punkt 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Amming (se pkt. 4.6).

Pasienter som har nøytrofiltall < 1500 celler/ mm^3 ved utgangspunktet.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Abraxane er en albuminbundet nanopartikkelformulering med paklitaksel, som kan ha vesentlig forskjellige farmakologiske egenskaper sammenlignet med andre formuleringer med paklitaksel (se pkt. 5.1 og 5.2). Det bør ikke erstattes eller erstattes av andre paklitakselformuleringer.

Overfølsomhet

Det er blitt rapportert sjeldne tilfeller av overfølsomhetsreaksjoner, herunder svært sjeldne tilfeller av anafylaktisk reaksjon med døden til følge. Dersom en overfølsomhetsreaksjon oppstår, må behandling med legemidlet avbrytes øyeblikkelig, symptomatisk behandling må igangsettes og pasienten må ikke utsettes for paklitaksel igjen.

Hematologi

Benmargssuppresjon (hovedsaklig nøytropeni) oppstår hyppig ved bruk av Abraxane. Nøytropeni er doseavhengig og har dosebegrensende toksisitet. Hyppig overvåkning av blodcelletall må utføres under behandling med Abraxane. Pasienter må ikke behandles med neste syklus med Abraxane før nøytrofiltallet er steget til > 1500 celler/ mm^3 og antall trombocytter er steget til $> 100\ 000$ celler/ mm^3 (se pkt. 4.2).

Nevropati

Sensorisk nevropati oppstår hyppig med Abraxane, selv om utviklingen av alvorlige symptomer er mindre vanlig. Forekomsten av grad 1 eller 2 sensorisk nevropati krever generelt ikke redusert dose. Dersom grad 3 sensorisk nevropati utvikler seg når Abraxane brukes som monoterapi, anbefales det at behandling tilbakeholdes til grad 1 eller 2 oppnås, etterfulgt av nedsatt dosering for alle påfølgende behandlingsrunder med Abraxane (se pkt. 4.2). Dersom perifer nevropati grad 3 eller høyere utvikler seg ved kombinasjonsbruk av Abraxane og gemcitabin, avvent bruken av Abraxane og fortsett

behandling med gemcitabin i samme dose. Gjenoppta behandling med Abraxane i redusert dose når perifer nevropati bedres til grad 0 eller 1 (se pkt. 4.2). Dersom perifer nevropati grad 3 eller høyere utvikler seg ved kombinasjonsbruk av Abraxane og karboplatin, skal behandling avventes til bedring til grad 0 eller 1, etterfulgt av redusert dose for alle påfølgende kurer med Abraxane og karboplatin (se pkt. 4.2).

Sepsis

Sepsis ble rapportert hos 5 % av pasientene som fikk Abraxane i kombinasjon med gemcitabin, med eller uten nøyotropeni. Komplikasjoner som følge av underliggende pankreaskreft, spesielt gallegeveisobstruksjon eller gallegeisstent, ble identifisert som signifikante faktorer. Dersom en pasient blir febril (uavhengig av nøytrofilitall), skal behandling med bredspektrede antibiotika startes. Ved febril nøyotropeni skal Abraxane og gemcitabin avventes til feber opphører og ANC \geq 1500 celler/mm³, før behandling gjenopptas i reduserte dosenivåer (se pkt. 4.2).

Pneumonitt

Pneumonitt forekom hos 1 % av pasientene når Abraxane ble brukt som monoterapi og hos 4 % av pasientene når Abraxane ble brukt i kombinasjon med gemcitabin. Overvåk alle pasienter nøye for tegn og symptomer på pneumonitt. Etter at infeksiøs etiologi er utelukket og pneumonitt er diagnostisert, seponeres behandling med Abraxane og gemcitabin permanent og egnet behandling og støttetiltak iverksettes omgående (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Da paklitakseltoksisiteten kan være økt ved nedsatt leverfunksjon, bør Abraxane brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Pasienter med nedsatt leverfunksjon kan ha økt risiko for toksisitet, spesielt myelosuppresjon, og slike pasienter må overvåkes nøye for utvikling av uttalt myelosuppresjon.

Abraxane er ikke anbefalt hos pasienter med totalbilirubin $>$ 5 x ULN eller ASAT $>$ 10 x ULN. Videre er Abraxane ikke anbefalt hos pasienter med metastaserende adenokarsinom i pankreas og moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon (totalbilirubin $>$ 1,5 x ULN og ASAT \leq 10 x ULN) (se pkt. 5.2).

Kardiotoksitet

Det er observert sjeldne tilfeller av stuvningssvikt og venstre ventrikkeldysfunksjon blant individer som har fått Abraxane. De fleste individene var tidligere eksponert for kardiotoksiske legemidler, som antracykliner, eller hadde underliggende hjertesykdom. Derfor må pasienter som mottar Abraxane overvåkes nøye av lege med hensyn på hjerteproblemer.

CNS-metastaser

Effekt og sikkerhet av Abraxane hos pasienter med metastaser i sentralnervesystemet (CNS) er ikke fastslått. CNS-metastaser kontrolleres generelt ikke i tilfredsstillende grad av systemisk kjemoterapi.

Gastrointestinale symptomer

Dersom pasienter opplever kvalme, oppkast og diaré etter administreringen av Abraxane, kan de behandles med vanlig brukte antiemetiske og forstoppende legemidler.

Pasienter 75 år og eldre

Hos pasienter som var 75 år og eldre er det ikke vist noen fordel ved kombinasjonsbehandling med Abraxane og gemcitabin sammenlignet med gemcitabin gitt som monoterapi. Hos gamle (\geq 75 år) som fikk Abraxane og gemcitabin, var det en høyere forekomst av alvorlige bivirkninger og bivirkninger som medførte seponering av behandlingen, inkludert hematologisk toksisitet, perifer nevropati, nedsatt matlyst og dehydrering. Pasienter med pankreasadenokarsinom som er 75 år og eldre skal undersøkes nøye for evnen til å tolerere Abraxane i kombinasjon med gemcitabin, med spesiell oppmerksomhet på funksjonsstatus, komorbiditet og økt infeksjonsrisiko (se pkt. 4.2 og 4.8).

Annet

Selv om det foreligger begrensede data, er det ikke vist noen klar fordel med hensyn til forlenget totaloverlevelse hos pasienter med pankreasadenokarsinom og som har normalt CA19-9-nivå før behandlingsstart med Abraxane og gemcitabin (se pkt. 5.1).

Erlotinib bør ikke gis samtidig med Abraxane pluss gemcitabin (se pkt. 4.5).

Hjelpestoffer

I rekonstituert tilstand inneholder hver ml Abraxane konsentrat 0,183 mmol natrium, som tilsvarer 4,2 mg natrium. Må tas i betraktning hos pasienter som er på en kontrollert natriumdiett.

4.5 Interaksjoner med andre legemidler og andre former for interaksjon

Metaboliseringen av paklitaksel katalyseres, delvis, av cytokrom P450 isoenzymer CYP2C8 og CYP3A4 (se pkt. 5.2). Da det ikke foreligger en farmakokinetisk legemiddelinteraksjonsstudie, må det utvises forsiktighet ved administrering av paklitaksel samtidig med legemidler som er kjent for å hemme enten CYP2C8 eller CYP3A4 (f.eks. ketokonazol og andre antimykotika av imidazoltypen, erytromycin, fluoksetin, gemfibrozil, klopidogrel, cimetidin, ritonavir, sakinavir, indinavir og nelfinavir) da paklitakseltoksisiteten kan økes på grunn av høyere eksponering for paklitaksel. Administrering av paklitaksel samtidig med legemidler som er kjent for å indukere enten CYP2C8 eller CYP3A4 (f.eks. rifampicin, karbamazepin, fenytoin, efavirenz, nevirapin) anbefales ikke, fordi effekten kan bli redusert på grunn av lavere eksponering for paklitaksel.

Paklitaksel og gemcitabin har ikke samme metabolismevei. Paklitaksel clearance bestemmes hovedsakelig av CYP2C8- og CYP3A4-mediert metabolisme med påfølgende utskillelse i galle, mens gemcitabin inaktiveres av cytidindeaminase med påfølgende utskillelse i urin. Farmakokinetiske interaksjoner mellom Abraxane og gemcitabin er ikke undersøkt hos mennesker.

En farmakokinetikkstudie ble utført med Abraxane og karboplatin hos pasienter med ikke-småcellet lungekreft. Det var ingen klinisk relevante farmakokinetiske interaksjoner mellom Abraxane og karboplatin.

Abraxane er indisert som monoterapi ved brystkreft, i kombinasjon med gemcitabin ved pankreasadenokarsinom, eller i kombinasjon med karboplatin ved ikke-småcellet lungekreft (se pkt. 4.1). Abraxane bør ikke brukes i kombinasjon med andre legemidler mot kreft.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Prevensjon hos menn og kvinner

Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under behandling og opptil 1 måned etter behandling med Abraxane. Mannlige pasienter anbefales å bruke sikker prevensjon og unngå å gjøre en kvinne gravid under og inntil seks måneder etter behandling.

Graviditet

Det finnes svært lite data angående bruken av paklitaksel ved graviditet hos mennesker. Paklitaksel antas å forårsake alvorlige medfødte misdannelser når det blir gitt under graviditet. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Kvinner i fertil alder skal ta en graviditetstest før de starter behandling med Abraxane. Abraxane skal ikke brukes under graviditet, og hos kvinner i fertil alder som ikke bruker effektiv prevensjon, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med paklitaksel nødvendig.

Amming

Paklitaksel og/eller dets metabolitter ble skilt ut i melk hos diegivende rotter (se pkt. 5.3). Det er ikke kjent om paklitaksel blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. På grunn av potensielt farlige bivirkninger ved amming av spedbarn, er Abraxane kontraindisert under amming. Amming må avbrytes under hele behandlingsperioden.

Fertilitet

Abraxane forårsaket sterilitet hos hannrotter (se pkt. 5.3). Funn hos dyr tyder på at mannlig og kvinnelig fertilitet kan bli nedsatt. Mannlige pasienter bør be om råd knyttet til oppbevaring av sperm før behandling på grunn av muligheten for varig sterilitet som resultat av behandling med Abraxane.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Abraxane har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Abraxane kan forårsake bivirkninger som for eksempel tretthet (svært vanlig) og svimmelhet (vanlig) som kan ha innvirkning på evnen til å kjøre eller bruke maskiner. Pasienter bør frarådes å kjøre bil og bruke maskiner dersom de føler seg trette eller er svimle.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste, klinisk signifikante bivirkningene ved bruk av Abraxane har vært nøytropeni, perifer nevropati, artralgi/myalgi og gastrointestinale sykdommer.

Frekvensen av bivirkninger knyttet til administreringen av Abraxane er listet opp i tabell 6 (Abraxane som monoterapi), tabell 7 (Abraxane i kombinasjon med gemcitabin) og tabell 9 (Abraxane i kombinasjon med karboplatin).

Frekvenser defineres som: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Brystkreft (Abraxane administrert som monoterapi)

Bivirkningstabell

Tabell 6 gir en liste over bivirkninger knyttet til administreringen av Abraxane til pasienter fra studier der Abraxane har blitt administrert som monoterapi ved en hvilken som helst dose for enhver indikasjon (N=789).

Tabell 6: Bivirkninger rapportert ved bruk av Abraxane som monoterapi ved en hvilken som helst dose i kliniske studier

Infeksiøse og parasittære sykdommer	<i>Vanlige:</i> infeksjon, urinveisinfeksjon, follikulitt, øvre luftveisinfeksjon, candidiasis, sinusitt <i>Mindre vanlige:</i> oral candidiasis, nasofaryngitt, cellulitt, herpes simplex, viral infeksjon, lungebetennelse, kateterrelatert infeksjon, soppinfeksjon, herpes zoster, infeksjon på injeksjonsstedet, sepsis ² , nøytropen sepsis ²
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polyper)	<i>Mindre vanlige:</i> metastatiske smerter, tumornekrose
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	<i>Svært vanlige:</i> nøytropeni, anemi, leukopeni, trombocytopeni, lymfopeni, benmargshemming <i>Vanlige:</i> febril nøytropeni <i>Sjeldne:</i> pancytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	<i>Mindre vanlige¹:</i> overfølsomhet <i>Sjeldne:</i> alvorlig overfølsomhet

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	<p><i>Svært vanlige:</i> anoreksi</p> <p><i>Vanlige:</i> dehydrering, nedsatt matlyst, hypokalemi</p> <p><i>Mindre vanlige:</i> hypofosfatemi, væskeoppsamling, hypoalbuminemi, polydipsi, hyperglykemi, hypokalsemi, hypoglykemi, hyponatremi</p>
Psykiatriske lidelser	<p><i>Vanlige:</i> insomnia, depresjon, angst</p> <p><i>Mindre vanlige:</i> rastløshet</p>
Nevrologiske sykdommer	<p><i>Svært vanlige:</i> perifer nevropati, nevropati, hypoestesi, parestesi</p> <p><i>Vanlige:</i> perifer sensorisk nevropati, hodepine, dysgeusi, svimmelhet, perifer motorisk nevropati, ataksi, sensoriske forstyrrelser, somnolens</p> <p><i>Mindre vanlige:</i> polynevropati, arefleksi, dyskinesi, hyporefleksi, nevralti, sensorisk tap, synkope, postural svimmelhet, nevropatiske smerter, tremor</p>
Øyesykdommer	<p><i>Vanlige:</i> økt lakrimasjon, uskarpt syn, tørre øyne, keratokonjunktivitt sicca, madarosis</p> <p><i>Mindre vanlige:</i> øyeirritasjon, øyesmerter, unormalt syn, nedsatt visuell skarphet, konjunktivitt, synsforstyrrelser, pruritus i øye, keratitt</p> <p><i>Sjeldne:</i> cystoid makulaødem²</p>
Sykdommer i øre og labyrint	<p><i>Vanlige:</i> vertigo</p> <p><i>Mindre vanlige:</i> øresmerter, tinnitus</p>
Hjertesykdommer	<p><i>Vanlige:</i> takykardi, arytmi, supraventrikulær takykardi</p> <p><i>Sjeldne:</i> bradykardi, hjertestans, venstre ventrikkeldysfunksjon, stuvningssvikt, atrioventrikulært blokk²</p>
Karsykdommer	<p><i>Vanlige:</i> rødme, hetetokter, hypertensjon, lymfeødem</p> <p><i>Mindre vanlige:</i> hypotensjon, kalde ekstremiteter, ortostatisk hypotensjon</p> <p><i>Sjelden:</i> trombose</p>
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	<p><i>Vanlige:</i> interstitiell pneumonitt³, dyspne, epistakse, pharyngolaryngeale smerter, hoste, rhinitt, rinorré</p> <p><i>Mindre vanlige:</i> produktiv hoste, anstrengt respirasjon, tette bihuler, reduserte pustelyder, pleural effusjon, allergisk rhinitt, heshet, tett nese, nesetørhet, piping, lungeemboli, lungetromboemboli</p>
Gastrointestinale sykdommer	<p><i>Svært vanlige:</i> kvalme, diaré, oppkast, forstoppelse, stomatitt</p> <p><i>Vanlige:</i> abdominale smerter, oppblåsthet, smerter i øvre abdomen, dyspepsi, gastroøsofagal reflukssykdom, oral hypoestesi</p> <p><i>Mindre vanlige:</i> dysfagi, flatulens, glossodyn, munntørhet, smerter i tannkjøttet, løs avføring, øsofagitt, smerter i nedre abdomen, munnsår, orale smerter, endetarmsblødning</p>
Sykdommer i lever og galleveier	<p><i>Mindre vanlige:</i> hepatomegali</p>

Hud- og underhudssykdommer	<p><i>Svært vanlige:</i> alopeci, utslett</p> <p><i>Vanlige:</i> neglsykdommer, pruritus, tørr hud, erytem, pigmenterte/misfargede negler, hyperpigmentering av huden, onykolyse, negleforandringer</p> <p><i>Mindre vanlige:</i> ømhet i neglroten, elveblest, hudsmertes, lyssensitiv reaksjon, pigmentforstyrrelse, pruritisk utslett, hudproblemer, hyperhidrose, onychomadesis, erytematøst utslett, generelt utslett, dermatitt, nattesvette, makulopapulært utslett, vitiligo, hypotrikose, ubehag i neglene, generell pruritus, makulært utslett, papulært utslett, sår, hovent ansikt</p> <p><i>Svært sjeldne:</i> Stevens-Johnsons syndrom², toksisk epidermal nekrolyse²</p>
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	<p><i>Svært vanlige:</i> artralgi, myalgi</p> <p><i>Vanlige:</i> smerter i ekstremiteter, bensmerter, ryggsmertes, muskeltkramper, smerter i lemmene</p> <p><i>Mindre vanlige:</i> smerter i brystveggen, muskelsvakhet, nakkesmerter, smerter i lysken, muskelpasmer, muskel-/skjelettsmerter, smerter i siden, ubehag i lemmer, muskelsvakhet</p>
Sykdommer i nyre og urinveier	<i>Mindre vanlige:</i> dysuri, pollakiuri, hematuri, nocturi, polyuri, inkontinens
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	<i>Mindre vanlige:</i> brystsmertes
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	<p><i>Svært vanlige:</i> fatigue, asteni, pyreksi</p> <p><i>Vanlige:</i> perifert ødem, betennelse i mucosa, smerter, rigor, ødem, svakhet, nedsatt funksjonsstatus, brystsmertes, influensaliknende sykdom, illebefinnende, sløvhet, hyperpyreksi</p> <p><i>Mindre vanlige:</i> ubehag i brystet, unormal gange, hevelse, reaksjon på injeksjonsstedet</p> <p><i>Sjelden:</i> Ekstravasasjon</p>
Undersøkelser	<p><i>Vanlige:</i> vektta, økt alanin aminotransferase, økt aspartat aminotransferase, nedsatt hematokritt, nedgang i antall røde blodceller, økt kroppstemperatur, økt gammaglutamyltransferase, økt alkalisk fosfatase i blodet</p> <p><i>Mindre vanlige:</i> økt blodtrykk, vektøkning, økt innhold av laktatdehydrogenase i blodet, økt blodkreatinin, økt blodglukose, økt innhold av fosfor i blodet, nedsatt innhold av kalium i blodet, økt innhold av bilirubin.</p>
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	<p><i>Mindre vanlige:</i> kontusjon</p> <p><i>Sjelden:</i> radiation recall-fenomen (hudreaksjon ved kjemoterapi kort tid etter strålebehandling), strålingspneumonitt</p>

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.

SMQ = Standardized MedDRA Query, SMQ er en gruppering av flere MedDRA-betegnelser for å dekke et medisinsk konsept.

¹ Hyppigheten av overfølsomhetsreaksjoner beregnes ut fra ett definert relatert tilfelle hos en populasjon med 789 pasienter.

² Som rapportert ved overvåking av Abraxane etter markedsføring.

³ Hyppigheten av pneumonitt er beregnet basert på samlede data fra 1310 pasienter i kliniske studier der Abraxane ble gitt som monoterapi ved brystkreft eller andre indikasjoner, ved bruk av MedDRA SMQ for interstitiell lungesykdom. Se punkt 4.4.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Følgende var de vanligste og klinisk relevante bivirkningene hos 229 pasienter med metastaserende brystkreft som ble behandlet med 260 mg/m² Abraxane én gang hver tredje uke i den pivotale kliniske fase III-studien.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Nøytropeni var den viktigste hematologiske toksisiteten (rapportert hos 79 % av pasientene), og var hurtig reversibel og doseavhengig; leukopeni ble rapportert hos 71 % av pasientene. Grad 4 nøytropeni (< 500 celler/mm³) forekom hos 9 % av pasientene og febril nøytropeni forekom hos fire pasienter behandlet med Abraxane. Anemi (Hb < 10 g/dl) ble observert hos 46 % av pasientene behandlet med Abraxane, og var alvorlig (Hb < 8 g/dl) i tre tilfeller. Lymfopeni ble observert hos 45 % av pasientene.

Nevrologiske sykdommer

Vanligvis var hyppigheten og alvorlighetsgraden for nevrotoksitet doseavhengig for pasienter behandlet med Abraxane. Perifer neuropati (hovedsaklig grad 1 eller 2 sensorisk neuropati) ble observert hos 68 % av pasientene behandlet med Abraxane med 10 % som grad 3 og ingen tilfeller av grad 4.

Gastrointestinale sykdommer

Kvalme forekom hos 29 % av pasientene og diaré hos 25 % av pasientene.

Hud- og underhudssykdommer

Alopeci ble observert hos > 80 % av pasienter behandlet med Abraxane. De fleste tilfellene av alopeci forekom mindre enn en måned etter oppstart av Abraxane. Uttalt hårtap \geq 50 % forventes hos de fleste pasienter som opplever alopeci.

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Artralgi forekom hos 32 % av pasientene behandlet med Abraxane og var alvorlig i 6 % av tilfellene. Myalgi oppsto hos 24 % av pasienter behandlet med Abraxane og var alvorlig i 7 % av tilfellene. Symptomene var vanligvis transiente; de forekom typisk tre dager etter administrering av Abraxane og var oppklart innen en uke.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Asteni/fatigue ble rapportert hos 40 % av pasientene.

Pankreasadenokarsinom (Abraxane administrert i kombinasjon med gemcitabin)

Bivirkningstabell

Bivirkninger ble vurdert hos 421 pasienter behandlet med Abraxane i kombinasjon med gemcitabin og 402 pasienter behandlet med gemcitabin som monoterapi, som fikk systemisk førstelinjebehandling ved metastaserende adenokarsinom i pankreas i en randomisert, kontrollert, åpen fase III-studie. Tabell 7 lister opp bivirkninger vurdert hos pasienter med pankreasadenokarsinom behandlet med Abraxane i kombinasjon med gemcitabin.

Tabell 7: Bivirkninger rapportert ved bruk av Abraxane i kombinasjon med gemcitabin (N=421)

Infeksiøse og parasittære sykdommer	<i>Vanlige:</i> sepsis, lungebetennelse, oral candidiasis
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	<i>Svært vanlige:</i> nøytropeni, anemi, trombocytopeni <i>Vanlige:</i> pancytopeni <i>Mindre vanlige:</i> trombotisk trombocytopen purpura
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	<i>Svært vanlige:</i> dehydrering, nedsatt matlyst, hypokalemi
Psykiatriske lidelser	<i>Svært vanlige:</i> insomnia, depresjon <i>Vanlige:</i> angst

Nevrologiske sykdommer	<i>Svært vanlige:</i> perifer nevropati ^a , dysgeusi, hodepine, svimmelhet <i>Mindre vanlige:</i> VII. nerveparalyse
Øyesykdommer	<i>Vanlige:</i> økt lakrimasjon <i>Mindre vanlige:</i> cystoid makulaødem
Hjertesykdommer	<i>Vanlige:</i> stuvningssvikt, takykardi
Karsykdommer	<i>Vanlige:</i> hypotensjon, hypertensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	<i>Svært vanlige:</i> dyspne, epistakse, hoste <i>Vanlige:</i> pneumonitt, tett nese <i>Mindre vanlige:</i> tørrhet i svelget, nesetørrhet
Gastrointestinale sykdommer	<i>Svært vanlige:</i> kvalme, diaré, oppkast, forstoppelse, abdominale smerter, smerter i øvre abdomen <i>Vanlige:</i> stomatitt, tarmløkkering, kolitt, munntørrhet
Sykdommer i lever og galleveier	<i>Vanlige:</i> kolangitt
Hud- og underhudssykdommer	<i>Svært vanlige:</i> alopeci, utslett <i>Vanlige:</i> pruritus, tørr hud, neglsykdommer, rødme
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	<i>Svært vanlige:</i> smerter i ekstremiteter, artralgi, myalgi <i>Vanlige:</i> muskelsvakhet, bensmerter
Sykdommer i nyre og urinveier	<i>Vanlige:</i> akutt nyresvikt <i>Mindre vanlige:</i> hemolytisk uremisyndrom
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	<i>Svært vanlige:</i> fatigue, perifert ødem, pyreksi, asteni, frysninger <i>Vanlige:</i> reaksjon på infusjonsstedet
Undersøkelser	<i>Svært vanlige:</i> vekttap, økt alanin aminotransferase <i>Vanlige:</i> økt nivå av aspartat aminotransferase, økt innhold av bilirubin i blodet, økt nivå av blodkreatinin

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SMQ = Standardized MedDRA Query (en gruppering av flere MedDRA-betegnelser for å dekke et medisinsk konsept).

¹ Perifer nevropati evaluert ved hjelp av SMQ (bredt spekter).

² Pneumonitt er evaluert ved hjelp av SMQ interstitiell lungesykdom (bredt spekter).

I denne randomiserte, kontrollerte, åpne fase III-studien ble bivirkninger som medførte dødsfall innen 30 dager etter siste dose med studiemedisin rapportert hos 4 % av pasientene som fikk Abraxane i kombinasjon med gemcitabin og hos 4 % av pasientene som fikk gemcitabin som monoterapi.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Følgende er de vanligste og viktigste tilfellene av bivirkninger hos 421 pasienter med metastaserende adenokarsinom i pankreas, som ble behandlet med 125 mg/m² Abraxane i kombinasjon med gemcitabin i en dose på 1000 mg/m² gitt på dag 1, 8 og 15 av hver 28-dagers syklus i den kliniske fase III-studien.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Tabell 8 angir frekvens og alvorlighetsgrad av laboratoriepåviste hematologiske forstyrrelser hos pasienter behandlet med Abraxane i kombinasjon med gemcitabin eller med gemcitabin alene.

Tabell 8: Laboratoriepåviste hematologiske forstyrrelser i pankreasadenokarsinom studien

	Abraxane (125 mg/m ²)/ gemcitabin		Gemcitabin	
	Grad 1-4 (%)	Grad 3-4 (%)	Grad 1-4 (%)	Grad 3-4 (%)
Anemi ^{a,b}	97	13	96	12
Nøytropeni ^{a,b}	73	38	58	27
Trombocytopeni ^{b,c}	74	13	70	9

^a 405 pasienter vurdert i gruppen behandlet med Abraxane/gemcitabin

^b 388 pasienter vurdert i gruppen behandlet med gemcitabin

^c 404 pasienter vurdert i gruppen behandlet med Abraxane/gemcitabin

Perifer nevropati

Hos pasienter behandlet med Abraxane i kombinasjon med gemcitabin var median tid til første forekomst av grad 3 perifer nevropati 140 dager. Median tid til bedring med minst 1 grad var 21 dager, og median tid til bedring fra grad 3 perifer nevropati til grad 0 eller 1 var 29 dager. Blant pasientene som fikk behandlingen avbrutt på grunn av perifer nevropati kunne 44 % (31/70 pasienter) gjenoppta behandling med Abraxane i redusert dose. Ingen av pasientene behandlet med Abraxane i kombinasjon med gemcitabin hadde grad 4 perifer nevropati.

Sepsis

Sepsis ble rapportert hos 5 % av pasientene som fikk Abraxane i kombinasjon med gemcitabin i en pankreasadenokarsinom studie, med eller uten nøytropeni. Komplikasjoner som følge av underliggende pankreaskreft, spesielt galleveisobstruksjon eller galleveisstent, ble identifisert som signifikante faktorer. Dersom en pasient blir febril (uavhengig av nøytrofiltall), skal behandling med bredspektrede antibiotika startes. Ved febril nøytropeni skal Abraxane og gemcitabin avventes til feber opphører og ANC \geq 1500 celler/mm³, før behandling gjenopptas i reduserte dosenivåer (se pkt. 4.2).

Pneumonitt

Pneumonitt er rapportert hos 4 % ved bruk av Abraxane i kombinasjon med gemcitabin. Av de 17 tilfellene av pneumonitt rapportert hos pasienter behandlet med Abraxane i kombinasjon med gemcitabin, hadde 2 fatalt utfall. Pasienter må overvåkes nøye for tegn og symptomer på pneumonitt. Etter at infeksjøs etiologi er utelukket og pneumonitt er diagnostisert, seponeres behandling med Abraxane og gemcitabin permanent og egnet behandling og støttetiltak iverksettes omgående (se pkt. 4.2).

Ikke-småcellet lungekreft (Abraxane administrert i kombinasjon med karboplatin)

Bivirkningstabell

Tabell 9 gir en liste over bivirkninger knyttet til administreringen av Abraxane i kombinasjon med karboplatin.

Tabell 9: Bivirkninger rapportert ved bruk av Abraxane i kombinasjon med karboplatin (N=514)

Infeksiøse og parasittære sykdommer	<i>Vanlige:</i> lungebetennelse, bronkitt, øvre luftveisinfeksjon, urinveisinfeksjon <i>Mindre vanlige:</i> sepsis, oral candidiasis
Sykdommer i blod og lymfatiske organer ¹	<i>Svært vanlige:</i> nøytropeni ¹ , trombocytopeni ¹ , anemi ¹ , leukopeni ¹ <i>Vanlige:</i> febril nøytropeni, lymfopeni <i>Mindre vanlige:</i> pancytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	<i>Mindre vanlige:</i> legemiddeloverfølsomhet, overfølsomhet

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	<i>Svært vanlige:</i> nedsatt matlyst <i>Vanlige:</i> dehydrering
Psykiatriske lidelser	<i>Vanlige:</i> insomnia
Nevrologiske sykdommer	<i>Svært vanlige:</i> perifer nevropati ² <i>Vanlige:</i> dysgeusi, hodepine, svimmelhet
Øyesykdommer	<i>Vanlige:</i> uskarpt syn
Karsykdommer	<i>Vanlige:</i> hypotensjon, hypertensjon <i>Mindre vanlige:</i> rødme
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	<i>Svært vanlige:</i> dyspné <i>Vanlige:</i> hemoptyse, epistakse, hoste <i>Mindre vanlige:</i> pneumonitt ³
Gastrointestinale sykdommer	<i>Svært vanlige:</i> diaré, oppkast, kvalme, forstoppelse <i>Vanlige:</i> stomatitt, dyspepsi, abdominale smerter, dysfagi
Sykdommer i lever og galleveier	<i>Vanlige:</i> hyperbilirubinemi
Hud- og underhudssykdommer	<i>Svært vanlige:</i> utslett, alopeci <i>Vanlige:</i> pruritus, neglsykdommer <i>Mindre vanlige:</i> hudavskalling, allergisk dermatitt, elveblest
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	<i>Svært vanlige:</i> artralgi, myalgi <i>Vanlige:</i> ryggmerter, smerter i ekstremiteter, muskel-/skjelettsmerter
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	<i>Svært vanlige:</i> fatigue, asteni, perifert ødem <i>Vanlige:</i> pyreksi, brystmerter <i>Mindre vanlige:</i> betennelse i mucosa, ekstravasering på infusjonsstedet, betennelse på infusjonsstedet, utslett på infusjonsstedet
Undersøkelser	<i>Vanlige:</i> økt alanin aminotransferase, økt aspartat aminotransferase, økt alkalisk fosfatase i blodet, vekttap

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SMQ = Standardized MedDRA Query

¹ Basert på laboratiemålinger: maksimal grad av myelosuppresjon (behandlet populasjon)

² Perifer nevropati er evaluert ved hjelp av SMQ nevropati (bredt spekter)

³ Pneumonitt er evaluert ved hjelp av SMQ interstitiell lungesykdom (bredt spekter)

Hos pasienter med ikke-småcellet lungekreft behandlet med Abraxane og karboplatin, var median tid til første forekomst av grad 3 behandlingsrelatert perifer nevropati 121 dager, og median tid til bedring fra grad 3 behandlingsrelatert perifer nevropati til grad 1 var 38 dager. Ingen av pasientene behandlet med Abraxane og karboplatin fikk grad 4 perifer nevropati.

Anemi og trombocytopeni var oftere rapportert i Abraxanegruppen enn i Taxolgruppen (henholdsvis 54 % mot 28 %, og 45 % mot 27 %).

Pasientrapportert taksantoksisitet ble vurdert ved hjelp av de 4 subskalaene i spørreskjemaet FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy) for taksan. Ved bruk av analyse av gjentatte målinger, var 3 av de 4 subskalaene (perifer nevropati, smerter i hender/føtter og hørsel) i favør av Abraxane og karboplatin ($p \leq 0,002$). For den siste subskalaen (ødem) var det ingen forskjell mellom behandlingsgruppene.

Erfaring etter markedsføring

Kranienerve-parese, stemmebåndsparese og sjeldne tilfeller av alvorlige overfølsomhetsreaksjoner har blitt rapportert under overvåkning av Abraxane etter markedsføring.

Det har vært sjeldne rapporter om redusert synsskarphet som følge av cystoid makulaødem ved behandling med Abraxane. Ved diagnostisering av cystoid makulaødem bør behandling med Abraxane seponeres.

Det har vært rapporter om tumorlysesyndrom ved behandling med Abraxane.

Hos noen pasienter tidligere eksponert for kapecitabin, har tilfeller av palmarplantar erytrodysestesi blitt rapportert under den fortsatte overvåkingen av Abraxane. Da disse hendelsene er rapportert frivillig under klinisk praksis, kan det ikke utarbeides sanne estimater for hyppigheten, og et årsaksforhold er ikke fastslått.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det finnes ingen kjent motgift for overdose med paklitaksel. Ved eventuell overdose, må pasienten overvåkes nøye. Behandling må rettes mot de mest forventede toksisitetene, som er benmargssuppresjon, mucositt og perifer nevropati.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, plantealkaloider og andre naturprodukter, taksaner, ATC-kode: L01C D01

Virkningsmekanisme

Paklitaksel er en anti-mikrotubulær substans som fremmer gruppering av mikrotubuli fra tubulindimerer og stabiliserer mikrotubuli ved å forhindre depolymerisering. Denne stabiliseringen resulterer i at normal dynamisk reorganisering av det mikrotubulære nettverket, som er essensielt for vitale interfase- og mitotiske funksjoner i cellen hemmes. I tillegg induserer paklitaksel unormale aggregater eller bunter med mikrotubuli gjennom hele cellyklusen og multiple stjerneformede bunter av mikrotubuli i mitosen.

Abraxane inneholder nanopartikler med størrelse på ca. 130 nm med paklitaksel bundet til humant serum albumin, hvor paklitaksel foreligger i en ikke-krystallinsk, amorf tilstand. Ved intravenøs administrasjon dissosieres nanopartiklene raskt til løselige, albuminbundne paklitakselkomplekser med størrelse ca. 10 nm. Albumin er kjent for å mediere endotelial kaveolær transcytose av plasma-komponenter, og *in vitro*-studier viste at nærværet av albumin i Abraxane fremmer transporten av paklitaksel over endoteliale celler. Det antas at denne forbedrede transendoteliale kaveolærtransporten drives av gp-60 albumin-reseptorer, og at det er økt akkumulering av paklitaksel i området rundt tumoren grunnet det albuminbindende proteinet "secreted protein acidic rich in cysteine" (SPARC).

Klinisk effekt og sikkerhet

Brystkreft

Data fra 106 pasienter fra to enarmede åpne studier og fra 454 pasienter behandlet i en randomisert, sammenlignende fase III-studie er tilgjengelig for å støtte bruken av Abraxane ved metastaserende brystkreft. Denne informasjonen er presentert nedenfor.

Enarmede åpne studier

I en studie ble Abraxane administrert som en 30-minutters infusjon med en dose på 175 mg/m² til 43 pasienter med metastaserende brystkreft. Den andre studien brukte en dose på 300 mg/m² som en 30 minutters infusjon hos 63 pasienter med metastaserende brystkreft. Pasienter ble behandlet uten steroid premedisinering eller planlagt G-CSF-støtte. Sykluser ble administrert med 3 ukers intervaller. Responsraten for alle pasienter var henholdsvis 39,5 % (95 % KI: 24,9 % til 54,2 %) og 47,6 % (95 % KI: 35,3 % til 60,0 %). Median tid til sykdomsprogresjon var 5,3 måneder (175 mg/m²; 95 % KI: 4,6 til 6,2 måneder) og 6,1 måneder (300 mg/m²; 95 % KI: 4,2 til 9,8 måneder).

Randomisert sammenlignende studie

Denne multisenterstudien ble gjennomført hos pasienter med metastaserende brystkreft, som ble behandlet hver 3. uke med paklitaxel monoterapi, enten som oppløsningsmiddelbasert paklitaxel 175 mg/m² gitt som en 3-timers infusjon, med premedisinering for å forhindre overfølsomhet (N=225), eller som Abraxane 260 mg/m² gitt som en 30 minutters infusjon uten premedisinering (N=229).

Sekstifire prosent (64 %) av pasientene hadde svekket funksjonsstatus (ECOG 1 eller 2) ved påbegynt studie, 79 % hadde viscerale metastaser og 76 % hadde > 3 områder med metastaser. Fjorten prosent (14 %) av pasientene hadde ikke mottatt kjemoterapi tidligere; 27 % hadde mottatt kjemoterapi bare som adjuvant behandling, 40 % bare som metastatisk behandling, og 19 % som både metastatisk og adjuvant behandling. Femtini prosent (59 %) mottok legemidlet som andre- eller mer enn andrelinje-behandling. Syttisju prosent (77 %) av pasientene hadde tidligere blitt eksponert for antracykliner.

Resultatene for samlet responsrate, tid til progresjon, progresjonsfri overlevelse og overlevelse for pasienter som mottok > førstelinjebehandling, vises under.

Tabell 10: Resultater for samlet responsrate, median tid til sykdomsprogresjon og progresjonsfri overlevelse som vurdert av utprøveren

Effektivitetsvariabel	Abraxane (260 mg/m ²)	Oppløsningsmiddelbasert paklitaxel (175 mg/m ²)	p-verdi
<i>Samlet responsrate [95 % KI] (%)</i>			
> førstelinjebehandling	26,5 [18,98, 34,05] (n=132)	13,2 [7,54, 18,93] (n=136)	0,006 ^a
<i>*Median tid til sykdomsprogresjon [95 % KI] (uker)</i>			
> førstelinjebehandling	20,9 [15,7, 25,9] (n=131)	16,1 [15,0, 19,3] (n=135)	0,011 ^b
<i>*Median progresjonsfri overlevelse [95 % KI] (uker)</i>			

Tabell 10: Resultater for samlet responsrate, median tid til sykdomsprogresjon og progresjonsfri overlevelse som vurdert av utprøveren

Effektivitetsvariabel	Abraxane (260 mg/m ²)	Oppløsningsmiddelbasert paklitaksel (175 mg/m ²)	p-verdi
> førstelinjehandling	20,6 [15,6, 25,9] (n=131)	16,1 [15,0, 18,3] (n=135)	0,010 ^b
<i>*Overlevelse [95 % KI] (uker)</i>			
> førstelinjehandling	56,4 [45,1, 76,9] (n=131)	46,7 [39,0, 55,3] (n=136)	0,020 ^b

^a Disse dataene er basert på klinisk studierapport: CA012-0 Addendum datert Final (23. mars 2005)

^a Chi-square test

^b Log-rank test

229 pasienter som ble behandlet med Abraxane i en randomisert, kontrollert klinisk studie, ble vurdert for sikkerhet. Nevrotoksisitet av paklitaksel ble vurdert via forbedring på én grad for pasienter med grad 3 perifer nevropati på et hvilket som helst tidspunkt under behandlingen. Forløpet av perifer nevropati ved kumulativ toksitet av Abraxane etter > 6 kurer er ukjent.

Pankreasadenokarsinom

En multinasjonalt, randomisert, åpen multisenterstudie ble gjennomført med 861 pasienter for å sammenligne førstelinjehandling med Abraxane/gemcitabin mot gemcitabin som monoterapi hos pasienter med metastaserende adenokarsinom i pankreas. Abraxane ble gitt til pasienter (N=431) som en 30–40 minutters intravenøs infusjon i en dose på 125 mg/m² etterfulgt av gemcitabin som en 30–40 minutters intravenøs infusjon i en dose på 1000 mg/m² gitt på dag 1, 8 og 15 av hver 28-dagers syklus. I sammenligningsgruppen ble gemcitabin gitt som monoterapi til pasienter (N=430) i samsvar med anbefalt dose og regime. Behandlingen ble gitt inntil sykdomsprogresjon eller utvikling av uakseptabel toksitet. Av de 431 pasientene med pankreasadenokarsinom som ble randomisert til å få Abraxane i kombinasjon med gemcitabin, var de fleste (93 %) hvite, 4 % var svarte og 2 % var asiatiske. 16 % hadde en Karnofsky-score (KPS) på 100, 42 % hadde en KPS på 90, 35 % hadde en KPS på 80, 7 % hadde en KPS på 70 og < 1 % av pasientene hadde en KPS under 70. Pasienter med høy kardiovaskulær risiko, anamnese med perifer arteriesykdom og/eller bindevevssykdom og/eller interstitiell lungesykdom ble ekskludert fra studien.

Pasientene fikk en median behandlingstid på 3,9 måneder i Abraxane/gemcitabingruppen og 2,8 måneder i gemcitabingruppen. 32 % av pasientene i Abraxane/gemcitabingruppen og 15 % av pasientene i gemcitabingruppen fikk 6 eller flere måneders behandling. Hos den behandlede populasjonen var median relativ doseintensitet av gemcitabin 75 % i Abraxane/gemcitabingruppen og 85 % i gemcitabingruppen. Median relativ doseintensitet av Abraxane var 81 %. Det ble gitt en høyere median kumulative dose av gemcitabin i Abraxane/gemcitabingruppen (11 400 mg/m²) sammenlignet med gemcitabingruppen (9000 mg/m²).

Primært effektendepunkt var totaloverlevelse. Viktigste sekundære endepunkter var progresjonsfri overlevelse og samlet responsrate, begge vurdert ved uavhengig, sentral, blindet radiologisk vurdering etter RECIST-retningslinjer (versjon 1.0).

Tabell 11: Effektresultater fra randomisert studie hos pasienter med pankreasadenokarsinom (intent-to-treat-populasjon)

	Abraxane (125 mg/m²)/gemcitabin (N=431)	Gemcitabin (N=430)
Totaloverlevelse		
Antall dødsfall (%)	333 (77)	359 (83)
Median totaloverlevelse, måneder (95 % KI)	8,5 (7,89, 9,53)	6,7 (6,01, 7,23)
HR _{A+G/G} (95 % KI) ^a	0,72 (0,617, 0,835)	
P-verdi^b	< 0,0001	
Overlevelse % (95 % KI) etter		
1 år	35 % (29,7, 39,5)	22 % (18,1, 26,7)
2 år	9 % (6,2, 13,1)	4 % (2,3, 7,2)
75-persentil totaloverlevelse (måneder)	14,8	11,4
Progresjonsfri overlevelse		
Dødsfall eller progresjon, n (%)	277 (64)	265 (62)
Median progresjonsfri overlevelse, måneder (95 % KI)	5,5 (4,47, 5,95)	3,7 (3,61, 4,04)
HR _{A+G/G} (95 % KI) ^a	0,69 (0,581, 0,821)	
P-verdi^b	< 0,0001	
Samlet responsrate		
Bekreftet komplett eller partiell totalrespons, n (%)	99 (23)	31 (7)
95% KI	19,1, 27,2	5,0, 10,1
p _{A+G} /p _G (95% KI)	3,19 (2,178, 4,662)	
P-verdi (chi-square test)	< 0,0001	

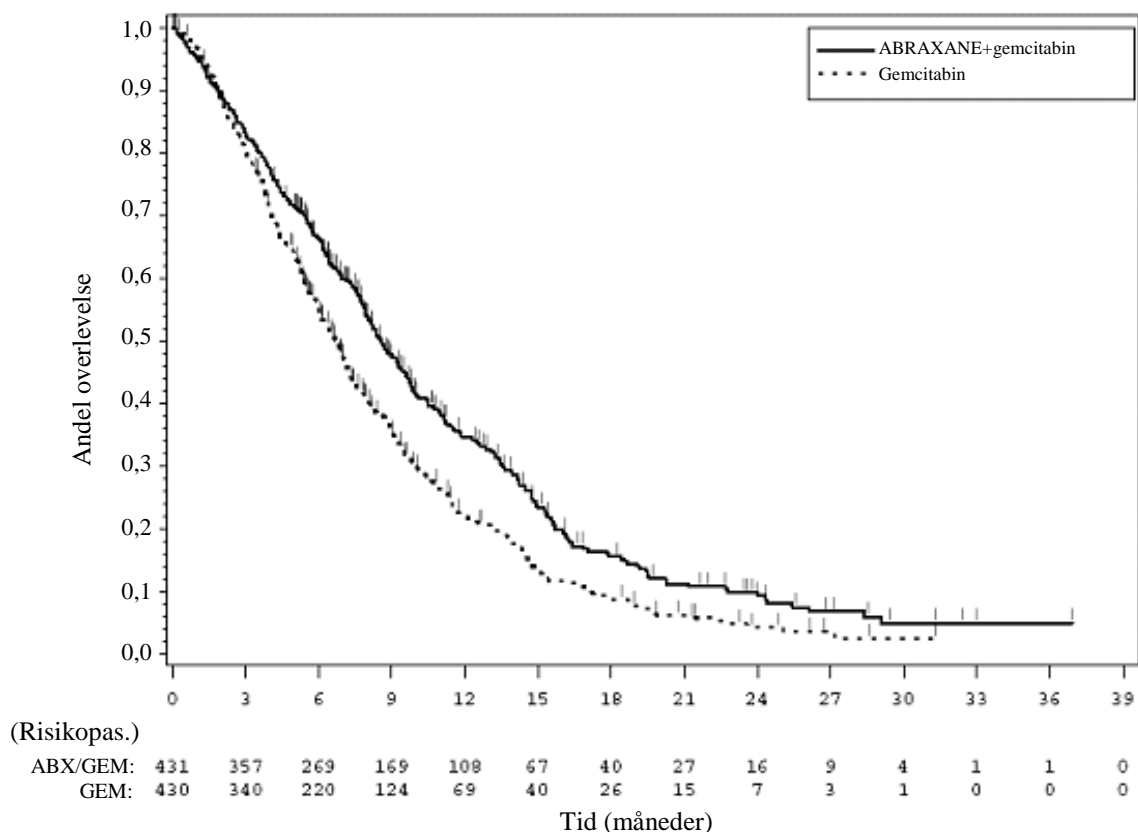
KI = konfidensintervall, HR_{A+G/G} = risikoforhold for Abraxane+gemcitabin/gemcitabin, p_{A+G}/p_G=responsrateforhold for Abraxane+gemcitabin/gemcitabin

^a stratifisert Cox proporsjonal risikomodell

^b stratifisert log-rank test, stratifisert etter geografisk region (Nord-Amerika mot de andre), KPS (70 til 80 mot 90 til 100) og levermetastase (ja mot nei).

Det var en statistisk signifikant bedring av totaloverlevelse hos pasienter behandlet med Abraxane/gemcitabin mot gemcitabin alene, med 1,8 måneders økning av median totaloverlevelse, 28 % samlet reduksjon av dødsrisiko, 59 % bedring av 1-årsoverlevelse og 125 % bedring av 2-årsoverlevelse.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurve for totaloverlevelse (intent-to-treat-populasjon)



Behandlingseffekt på totaloverlevelse var i favør av Abraxane/gemcitabingruppen i de fleste forhåndsdefinerte undergruppene (inkludert kjønn, KPS, geografisk region, primær lokasjon av pankreaskreft, stadium ved diagnose, levermetastaser, peritoneal karsinomatose, tidligere Whipple-prosedyre, galleveisstent ved utgangspunktet, lungemetastaser og antall metastasepunkter). Hos pasienter ≥ 75 år i Abraxane/gemcitabin- og gemcitabingruppene var risikoforhold for overlevelse 1,08 (95 % KI 0,653, 1,797). Hos pasienter med normalt CA 19-9-nivå ved utgangspunktet var risikoforhold for overlevelse 1,07 (95 % KI 0,692, 1,661).

Det var en statistisk signifikant bedring av progresjonsfri overlevelse hos pasienter behandlet med Abraxane/gemcitabin mot gemcitabin alene, med 1,8 måneders økning av median progresjonsfri overlevelse.

Ikke-småcellet lungekreft

En randomisert, åpen multisenterstudie ble gjennomført med 1052 kjemoterapinaive pasienter med ikke-småcellet lungekreft i stadium IIIb/IV. Studien sammenlignet Abraxane i kombinasjon med karboplatin med oppløsningsmiddelbasert paklitaxel i kombinasjon med karboplatin som førstelinjehandling hos pasienter med fremskreden ikke-småcellet lungekreft. Over 99 % av pasientene hadde ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) funksjonsstatus 0 eller 1. Pasienter med underliggende nevropati grad ≥ 2 eller alvorlige medisinske risikofaktorer som omfattet noen av de viktigste organsystemene ble utelukket. Abraxane ble administrert til pasientene (N=521) som en intravenøs infusjon over 30 minutter i en dose på 100 mg/m² på dag 1, 8 og 15 av hver 21-dagers syklus uten steroid premedisinering og uten profylakse med granulocytstимуlerende faktor. Med oppstart umiddelbart etter fullført administrasjon av Abraxane, ble karboplatin i en dose på AUC=6 mg•min/ml administrert intravenøst kun på dag 1 av hver 21-dagers syklus. Oppløsningsmiddelbasert paklitaxel ble administrert til pasientene (N=531) i en dose på 200 mg/m² som en intravenøs infusjon over 3 timer med standard premedisinering, umiddelbart fulgt av karboplatin administrert intravenøst med AUC=6 mg•min/ml. Hvert legemiddel ble administrert på dag 1 av hver 21-dagers syklus. I begge studiegrupper ble behandling administrert frem til

sykdomsprogresjon eller utvikling av uakseptabel toksisitet. Pasientene fikk en median på 6 behandlingssykluser i begge studiegrupper.

Det primære effektendepunktet var samlet responsrate definert som prosentandelen av pasienter som oppnådde en objektivt bekreftet komplett respons eller partiell respons basert på en uavhengig, sentral, blindet radiologisk vurdering etter RECIST (versjon 1.0). Pasienter i Abraxane/karboplatin-gruppen hadde signifikant høyere samlet responsrate sammenlignet med pasienter i kontrollgruppen: 33 % mot 25 %, $p=0,005$ (tabell 12). Det var en signifikant forskjell i samlet responsrate i favør av Abraxane/karboplatin-gruppen sammenlignet med kontrollgruppen hos pasienter med ikke-småcellet lungekreft med plateepitelhistologi (N=450, 41 % mot 24 %, $p < 0,001$), men denne forskjellen medførte ingen forskjell i PFS eller OS. Det var ingen forskjell i ORR mellom behandlingsgruppene hos pasienter med ikke-plateepitelhistologi (N=602, 26 % mot 25 %, $p=0,808$).

Tabell 12: Samlet responsrate i randomisert ikke-småcellet lungekreftstudie (intent-to-treat-populasjon)

Effektivitetsparameter	Abraxane (100 mg/m ² /uke) + karboplatin (N=521)	Oppløsningsmiddel-basert paklitaksel (200 mg/m ² hver 3. uke) + karboplatin (N=531)
Samlet responsrate (uavhengig vurdering)		
Bekreftet komplett eller partiell totalrespons, n (%)	170 (33 %)	132 (25 %)
95 % KI (%)	28,6, 36,7	21,2, 28,5
p_A/p_T (95,1 % KI)	1,313 (1,082, 1,593)	
P-verdi ^a	0,005	

KI = konfidensintervall, $HR_{A/T}$ = risikoforhold for Abraxane/karboplatin til oppløsningsmiddelbasert paklitaksel/karboplatin, p_A/p_T = responsrateforhold for Abraxane/karboplatin til oppløsningsmiddelbasert paklitaksel/karboplatin.

^a P-verdi er basert på en chi-square test.

Det var ingen statistisk signifikant forskjell i progresjonsfri overlevelse (ved blindet radiologisk vurdering) og totaloverlevelse mellom de to behandlingsgruppene. Det ble foretatt en påfølgende ikke-underlegenhetsanalyse for PFS og OS, med en forhåndsdefinert ikke-underlegenhetsmargin på 15 %. Ikke-underlegenhetskriteriet ble oppfylt for både PFS og OS med en øvre grense for 95 % konfidensintervall for tilhørende risikoforhold som var under 1,176 (tabell 13).

Tabell 13: Ikke-underlegenhetsanalyser av progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse i randomisert ikke-småcellet lungekreftstudie (intent-to-treat-populasjon)

Effektivitetsparameter	Abraxane (100 mg/m ² /uke) + karboplatin (N=521)	Oppløsningsmiddel-basert paklitaksel (200 mg/m ² hver 3. uke) + karboplatin (N=531)
Progresjonsfri overlevelse^a (uavhengig vurdering)		
Dødsfall eller progresjon, n (%)	429 (82 %)	442 (83 %)
Median PFS (95 % KI) (måneder)	6,8 (5,7, 7,7)	6,5 (5,7, 6,9)
$HR_{A/T}$ (95 % KI)	0,949 (0,830, 1,086)	
Totaloverlevelse		
Antall dødsfall, n (%)	360 (69 %)	384 (72 %)
Median OS (95 % KI) (måneder)	12,1 (10,8, 12,9)	11,2 (10,3, 12,6)
$HR_{A/T}$ (95,1 % KI)	0,922 (0,797, 1,066)	

KI = konfidensintervall, $HR_{A/T}$ = risikoforhold for Abraxane/karboplatin til oppløsningsmiddelbasert paklitaksel/karboplatin, p_A/p_T = responsrateforhold for Abraxane/karboplatin til oppløsningsmiddelbasert paklitaksel/karboplatin.

^a Per EMA metodologisk betraktning for PFS-endepunkt, ble manglende observasjoner eller oppstart av påfølgende ny behandling ikke brukt til uteløst.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Abraxane i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av metastaserende brystkreft, pankreasadenokarsinom og ikke-småcellet lungekreft (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til total paklitaksel etter 30- og 180-minutters infusjoner med Abraxane, med dosenivåer fra 80 til 375 mg/m², ble bestemt i kliniske studier. Paklitakseleksponeringen (AUC) økte lineært fra 2653 til 16 736 ng/time/ml etter dosering fra 80 til 300 mg/m².

I en studie av pasienter med fremskredne solide tumorer, ble den farmakokinetiske karakteristikken til paklitaksel etter intravenøs administrering av Abraxane ved 260 mg/m² over 30 minutter, sammenlignet med de etter injeksjoner av oppløsningsmiddelbasert paklitaksel 175 mg/m² over 3 timer. Basert på ikke-kompartimentbasert PK-analyse var plasmaclearance av paklitaksel med Abraxane større (43 %) enn etter en injeksjon med oppløsningsmiddelbasert paklitaksel og distribusjonsvolumet var også høyere (53 %). Det var ingen forskjeller i terminale halveringstider.

I en studie med gjentatt dosering med 12 pasienter som fikk Abraxane administrert intravenøst ved 260 mg/m², var intrapasientvariasjonen i AUC 19 % (3,21 % - 37,70 %). Det var ingen holdepunkter for akkumulering av paklitaksel ved gjentatte behandlingskurer.

Distribusjon

Etter administrering av Abraxane til pasienter med solide tumorer distribueres paklitaksel jevnt i blodceller og plasma og har høy grad av plasmaproteinbinding (94 %).

Proteinbindingen av paklitaksel etter Abraxane ble vurdert ved ultrafiltrasjon i en studie med intraindividuell sammenligning. Fraksjonen av fritt paklitaksel var signifikant høyere med Abraxane (6,2 %) enn med oppløsningsmiddelbasert paklitaksel (2,3 %). Dette medførte signifikant høyere eksponering for ubundet paklitaksel med Abraxane sammenlignet med oppløsningsmiddelbasert paklitaksel, selv om totaleksponeringen er sammenlignbar. Dette skyldes sannsynligvis at paklitaksel ikke er bundet i Cremophor EL-miceller som med oppløsningsmiddelbasert paklitaksel. Basert på publisert litteratur, indikerer *in vitro*-studier av binding til humane serumproteiner (ved bruk av paklitakselkonsentrasjoner fra 0,1 til 50 mikrog/ml), at nærværet av cimetidin, ranitidin, deksametason eller difenhydramin ikke hadde innvirkning på bindingen av paklitaksel.

Basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser er totalt distribusjonsvolum ca. 1741 l. Det store distribusjonsvolumet indikerer utstrakt ekstravaskulær distribusjon og/eller vevsbinding av paklitaksel.

Biotransformasjon og eliminasjon

Basert på publisert litteratur, viser *in vitro*-studier med humane levermikrosomer og vevssnitt at paklitaksel hovedsaklig metaboliseres til 6 α -hydroxypaklitaksel og i mindre grad til to andre metabolitter, 3'-*p*-hydroxypaklitaksel og 6 α -3'-*p*-dihydroxypaklitaksel. Dannelsen av disse hydroksylerte metabolittene katalyseres av isoenzymene CYP2C8, CYP3A4, og både CYP2C8 og CYP3A4, respektivt.

Etter en 30-minutters infusjon av Abraxane ved 260 mg/m² hos pasienter med metastaserende brystkreft, utgjorde gjennomsnittsverdien for kumulativ urinutskillelse av uforandret virkestoff 4 % av total administrert dose. Metabolittene 6 α -hydroxypaklitaksel og 3'-*p*-hydroxypaklitaksel utgjorde mindre enn 1 %. Dette indikerer omfattende ikke-renal clearance. Paklitaksel elimineres hovedsakelig ved levermetabolisme og galleutskillelse.

I det kliniske doseområdet 80 til 300 mg/m² er gjennomsnittlig plasmaclearance av paklitaksel 13 til 30 l/time/m², og gjennomsnittlig terminal halveringstid er 13 til 27 timer.

Nedsatt leverfunksjon

Effekten av nedsatt leverfunksjon på populasjonsfarmakokinetikken til Abraxane ble studert hos pasienter med fremskredne solide tumorer. Denne analysen inkluderte pasienter med normal leverfunksjon (n=130) og pasienter med underliggende lett (n=8), moderat (n=7) eller alvorlig (n=5) nedsatt leverfunksjon (i henhold til kriteriene til NCI Organ Dysfunction Working Group). Resultatene viste at lett nedsatt leverfunksjon (totalbilirubin > 1 til \leq 1,5 x ULN) ikke hadde noen klinisk relevant

effekt på farmakokinetikken til paklitaksel. Pasienter med moderat (totalbilirubin $> 1,5$ til ≤ 3 x ULN) eller alvorlig (totalbilirubin > 3 til ≤ 5 x ULN) nedsatt leverfunksjon har 22 % til 26 % redusert maksimal eliminasjonshastighet og ca. 20 % økt gjennomsnittlig AUC for paklitaksel, sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon. Nedsatt leverfunksjon påvirker ikke gjennomsnittlig C_{max} for paklitaksel. Videre viser eliminering av paklitaksel en omvendt korrelasjon med totalbilirubin og en positiv korrelasjon med serumalbumin.

Farmakokinetisk/farmakodynamisk modellering indikerer at det ikke er noen korrelasjon mellom leverfunksjon (indikert ved utgangsnivå av albumin eller totalbilirubin) og nøytropeni etter justering for eksponering av Abraxane.

Det foreligger ingen farmakokinetiske data hos pasienter med totalbilirubin > 5 x ULN eller hos pasienter med metastaserende adenokarsinom i pankreas (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Populasjonsfarmakokinetiske analyser inkluderte pasienter med normal nyrefunksjon (n=65) og pasienter med underliggende lett (n=61), moderat (n=23) eller alvorlig (n=1) nedsatt nyrefunksjon (i henhold til FDAs utkast til veiledende kriterier 2010). Lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance ≥ 30 til < 90 ml/minutt) hadde ingen klinisk relevant effekt på maksimal eliminasjonshastighet og systemisk eksponering (AUC og C_{max}) for paklitaksel. Farmakokinetiske data er utilstrekkelige hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og foreligger ikke hos pasienter med terminal nyresykdom.

Eldre personer

Populasjonsfarmakokinetiske analyser for Abraxane inkluderte pasienter i alderen 24 til 85 år, og viser at alder ikke signifikant påvirker maksimal eliminasjonshastighet og systemisk eksponering (AUC og C_{max}) for paklitaksel.

Farmakokinetisk/farmakodynamisk modellering ved bruk av data fra 125 pasienter med fremskredne solide tumorer antyder at pasienter ≥ 65 år kan være mer mottakelig for utvikling av nøytropeni under første behandlingssyklus, selv om plasmaeksponeringen for paklitaksel ikke påvirkes av alder.

Andre underliggende faktorer

Populasjonsfarmakokinetiske analyser for Abraxane indikerer at kjønn, rase (asiatisk mot hvit) og type solide tumorer ikke har noen klinisk relevant effekt på systemisk eksponering (AUC og C_{max}) for paklitaksel. Pasienter som veide 50 kg hadde ca. 25 % lavere AUC for paklitaksel enn de som veide 75 kg. Klinisk relevans av dette funnet er usikkert.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det kreftfremkallende potensialet for paklitaksel har ikke blitt studert. Basert på publisert litteratur er paklitaksel likevel et potensielt kreftfremkallende og genotoksisk middel ved kliniske doser, basert på dens farmakodynamiske virkningsmekanisme. Paklitaksel har vist seg å være klastogent *in vitro* (kromosomaberrasjoner i humane lymfocytter) og *in vivo* (test av mikronukleus hos mus). Paklitaksel har vist seg å være genotoksisk *in vivo* (test av mikronukleus hos mus), men førte ikke til mutagenisitet i Ames test eller ovarieceller hos kinesiske hamster / hypoxantin-guanin fosforibosyltransferase (CHO/HGPRT) genmutasjonstest.

Paklitaksel i doser under human behandlingsdose ble knyttet til lav fertilitet ved administrering før og under paring hos hann- og hunnrotter, og føtal toksisitet hos rotter. Dyrestudier med Abraxane har vist ikke-reversibel toksisk virkning på reproduksjonsorganer hos hanner ved klinisk relevante eksponeringsnivå.

Paklitaksel og/eller dets metabolitter ble skilt ut i melken hos diegivende rotter. Etter intravenøs administrering av radiomerket paklitaksel til rotter på dag 9 til 10 postpartum var konsentrasjonen av radioaktivitet i melk høyere enn i plasma og sank parallelt med plasmakonsentrasjonen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Humant albumin (som inneholder natrium, natriumkaprylat og N-acetyl-DL-tryptofan).

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnede hetteglass

3 år

Stabilitet for rekonstituert suspensjon i hetteglass

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er vist i 24 timer ved 2 °C – 8 °C i originalesken beskyttet mot lys.

Stabilitet for rekonstituert suspensjon i infusjonsposen

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er vist i 24 timer ved 2 °C – 8 °C, etterfulgt av 4 timer ved 25 °C beskyttet mot lys.

Av mikrobiologiske hensyn bør imidlertid legemidlet brukes umiddelbart etter rekonstituering og fylling av infusjonsposene, med mindre fremgangsmåten for rekonstituering og fylling av infusjonsposene utelukker risiko for mikrobiell kontaminering.

Hvis legemidlet ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og betingelser før bruk brukerens ansvar.

Total kombinert oppbevaringstid for rekonstituert legemiddel i hetteglasset og i infusjonsposen oppbevart i kjøleskap og beskyttet mot lys er 24 timer. Dette kan følges av oppbevaring i infusjonsposen i 4 timer ved en temperatur under 25 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Uåpnede hetteglass

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys. Hverken oppbevaring i fryser eller kjøleskap påvirker stabiliteten til legemidlet i nevneverdig grad. Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Rekonstituert suspensjon

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

50 ml hetteglass (type 1 glass) med propp (butylgummi), med forsegling (aluminium), inneholdende 100 mg paklitaksel formulert som albuminbundne nanopartikler.

100 ml hetteglass (type 1 glass) med propp (butylgummi), med forsegling (aluminium), inneholdende 250 mg paklitaksel formulert som albuminbundne nanopartikler.

Pakningsstørrelse på ett hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Forholdsregler ved klargjøring og administrering

Paklitaxel er et cytotoxisk legemiddel mot kreft og, som med andre potensielt toksiske stoffer, må det utvises forsiktighet ved håndtering av Abraxane. Bruk av beskyttende hansker, briller og klær anbefales. Dersom suspensjonen kommer i kontakt med huden, må huden vaskes øyeblikkelig og grundig med såpe og vann. Dersom den kommer i kontakt med slimhinner, må disse skylles grundig med vann. Abraxane skal kun klargjøres og administreres av personell med egnet opplæring i håndtering av cytotoxiske stoffer. Gravid helsepersonell må ikke håndtere Abraxane.

Gitt faren for ekstravasasjon anbefales det å overvåke infusjonsstedet nøye for eventuell infiltrasjon under administrering av legemidlet. Ved begrensning av infusjonen av Abraxane til 30 minutter, som anvist, reduseres faren for infusjonsrelaterte reaksjoner.

Rekonstitusjon og administrering av legemidlet

Abraxane leveres som et sterilt frysetørket pulver for rekonstituering før bruk. Etter rekonstituering inneholder hver ml suspensjon 5 mg paklitaxel formulert som albuminbundne nanopartikler.

100 mg hetteglass: Ved hjelp av en steril injeksjonssprøyte injiseres sakte 20 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning for infusjon inn i et hetteglass med Abraxane over en periode på minst 1 minutt.

250 mg hetteglass: Ved hjelp av en steril injeksjonssprøyte injiseres sakte 50 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning for infusjon inn i et hetteglass med Abraxane over en periode på minst 1 minutt.

Natriumklorid oppløsningen må dirigeres mot den indre veggen i hetteglasset. Oppløsningen må ikke injiseres direkte i pulveret da dette vil resultere i skum.

Når tilsetningen er fullført, må hetteglasset stå i minst 5 minutter for å sikre korrekt fukting av massen. Virvle deretter hetteglasset forsiktig og/eller snu det opp ned i minst 2 minutter til fullstendig resuspensjon av pulveret. Utvikling av skum må unngås. Dersom skum eller klumper oppstår, la oppløsningen stå i minst 15 minutter til skummet blir borte.

Den rekonstituerte suspensjonen skal være melkeaktig og homogen uten synlig utfelling. Noe sedimentering av den rekonstituerte suspensjonen kan oppstå. Dersom utfelling eller sedimentering er synlig, skal hetteglasset snus forsiktig igjen for å sikre fullstendig resuspensjon før bruk.

Inspiser suspensjonen i hetteglasset for partikler. Ikke administrer den rekonstituerte suspensjonen dersom det observeres partikler i hetteglasset.

Det eksakte totale doseringsvolumet av 5 mg/ml suspensjon som passer for pasienten skal beregnes, og riktig mengde rekonstituert Abraxane skal injiseres i en tom, steril pose av PVC eller ikke-PVC type, til intravenøs bruk.

Bruk av medisinsk utstyr inneholdende silikonolje som smøremiddel (dvs. sprøyter og infusjonsposer) til rekonstituering og administrering av Abraxane kan medføre dannelse av proteinaktige tråder. Administrer Abraxane gjennom et infusjonssett med et 15 mikronfilter for å unngå å administrere disse trådene. Bruk av et 15 mikronfilter fjerner tråder og endrer ikke de fysiske eller kjemiske egenskapene til det rekonstituerte legemidlet.

Bruk av et filter med porestørrelse mindre enn 15 mikrometer kan medføre blokkering av filteret.

Bruk av spesielle di(2-etylheksyl)ftalat (DEHP)-frie beholdere for oppløsning eller administrasjonssett er ikke nødvendig for klargjøring eller administrering av infusjoner av Abraxane.

Etter administrering anbefales det at infusjonsslangen skylles med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning for å sikre at hele dosen administreres.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 11. januar 2008
Dato for siste fornyelse: 14. januar 2013

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse på tilvirker ansvarlig for batch release

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Eske

1. LEGEMIDLETS NAVN

Abraxane 5 mg/ml pulver til infusjonsvæske, suspensjon
paklitaxel

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 100 mg paklitaxel formulert som albuminbundne nanopartikler.

Etter rekonstituering inneholder hver ml suspensjon 5 mg paklitaxel formulert som albuminbundne nanopartikler.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Humant albumin-oppløsning (som inneholder natrium, natriumkaprylat og N-acetyl-DL-tryptofan).

Inneholder natrium, se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til infusjonsvæske, suspensjon.

1 hetteglass

100 mg/20 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Abraxane bør ikke erstatte eller erstattes av andre paklitaxelformuleringer.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Uåpnede hetteglass: Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Rekonstituert suspensjon: Den kan oppbevares i kjøleskap ved 2 °C til 8 °C i opptil 24 timer enten i hetteglasset eller en infusjonspose beskyttet mot lys. Total kombinert oppbevaringstid for rekonstituert legemiddel i hetteglasset og i infusjonsposen oppbevart i kjøleskap og beskyttet mot lys er 24 timer. Dette kan følges av oppbevaring i infusjonsposen i 4 timer ved en temperatur under 25 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/428/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

Hetteglass

1. LEGEMIDLETS NAVN

Abraxane 5 mg/ml pulver til infusjonsvæske, suspensjon
paklitaksel

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 100 mg paklitaksel formulert som albuminbundne nanopartikler.
Etter rekonstituering inneholder hver ml suspensjon 5 mg paklitaksel.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Humant albumin-oppløsning (som inneholder natrium, natriumkaprylat og N-acetyl-DL-tryptofan).

Inneholder natrium, se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til infusjonsvæske, suspensjon

1 hetteglass

100 mg/20 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Uåpnede hetteglass: Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/428/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKATEGORISERING FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Eske

1. LEGEMIDLETS NAVN

Abraxane 5 mg/ml pulver til infusjonsvæske, suspensjon
paklitaxel

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 250 mg paklitaxel formulert som albuminbundne nanopartikler.

Etter rekonstituering inneholder hver ml suspensjon 5 mg paklitaxel formulert som albuminbundne nanopartikler.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Humant albumin-oppløsning (som inneholder natrium, natriumkaprylat og N-acetyl-DL-tryptofan).

Inneholder natrium, se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til infusjonsvæske, suspensjon.

1 hetteglass

250 mg/50 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESEIELLE ADVARSLER

Abraxane bør ikke erstatte eller erstattes av andre paklitaxelformuleringer.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Uåpnede hetteglass: Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Rekonstituert suspensjon: Den kan oppbevares i kjøleskap ved 2 °C til 8 °C i opptil 24 timer enten i hetteglasset eller en infusjonspose beskyttet mot lys. Total kombinert oppbevaringstid for rekonstituert legemiddel i hetteglasset og i infusjonsposen oppbevart i kjøleskap og beskyttet mot lys er 24 timer. Dette kan følges av oppbevaring i infusjonsposen i 4 timer ved en temperatur under 25 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/428/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

Hetteglass

1. LEGEMIDLETS NAVN

Abraxane 5 mg/ml pulver til infusjonsvæske, suspensjon
paklitaxel

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 250 mg paklitaxel formulert som albuminbundne nanopartikler.
Etter rekonstituering inneholder hver ml suspensjon 5 mg paklitaxel.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Humant albumin-oppløsning (som inneholder natrium, natriumkaprylat og N-acetyl-DL-tryptofan).

Inneholder natrium, se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til infusjonsvæske, suspensjon

1 hetteglass

250 mg/50 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Uåpnede hetteglass: Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/428/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Abraxane 5 mg/ml pulver til infusjonsvæske, suspensjon paklitaxsel

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Abraxane er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Abraxane
3. Hvordan du bruker Abraxane
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Abraxane
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Abraxane er og hva det brukes mot

Hva Abraxane er

Abraxane inneholder virkestoffet paklitaxsel, som er festet til det humane proteinet albumin, i form av små partikler som kalles nanopartikler. Paklitaxsel tilhører en gruppe legemidler kalt ”taksaner” som brukes ved kreft.

- paklitaxsel er den delen av legemidlet som påvirker kreften. Det hindrer at kreftceller deler seg – noe som innebærer at de dør.
- albumin er den delen av legemidlet som bidrar til at paklitaxsel løses opp i blodet og kommer gjennom blodåreveggen og inn i svulsten. Dette gjør at det ikke er behov for andre tilsetningsstoffer som kan gi bivirkninger som kan være livstruende. Slike bivirkninger forekommer langt sjeldnere med Abraxane.

Hva Abraxane brukes mot

Abraxane brukes til behandling av følgende krefttyper:

Brystkreft

- Brystkreft som har spredd seg til andre deler av kroppen (dette kalles “metastaserende” brystkreft).
- Abraxane brukes ved metastaserende brystkreft når minst én annen behandling har vært forsøkt, men ikke har virket og du ikke tåler behandlinger som inneholder en gruppe legemidler kalt ”antracykliner”.
- Personer med metastaserende brystkreft som fikk Abraxane etter at en annen behandling hadde sviktet, fikk oftere redusert svulststørrelse, og levde lengre enn personer som brukte en alternativ behandling.

Kreft i bukspyttkjertelen

- Abraxane brukes sammen med et legemiddel som kalles gemcitabin dersom du har metastaserende kreft i bukspyttkjertelen. Personer med metastaserende kreft i bukspyttkjertelen (kreft i bukspyttkjertelen som har spredd seg til andre deler av kroppen) som fikk Abraxane sammen med gemcitabin i en legemiddelutprøving, levde lengre enn personer som bare hadde fått gemcitabin.

Lungekreft

- Abraxane brukes også sammen med et legemiddel som kalles karboplatin dersom du har den vanligste typen av lungekreft, som kalles “ikke-småcellet lungekreft”.
- Abraxane brukes ved ikke-småcellet lungekreft når kirurgi eller strålebehandling ikke er egnet til å behandle sykdommen.

2. Hva du må vite før du bruker Abraxane

Bruk ikke Abraxane

- hvis du er allergisk (overfølsom) overfor paklitaxel eller noen av de andre innholdsstoffene i Abraxane (listet opp i avsnitt 6.)
- dersom du ammer
- dersom du har lavt antall hvite blodceller (utgangsverdi av nøytrofiler <1500 celler/mm³ - legen vil gi deg nærmere informasjon om dette)

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller sykepleier før du bruker Abraxane

- dersom du har dårlig nyrefunksjon,
- dersom du har alvorlige leverproblemer,
- dersom du har hjerteproblemer.

Rådfør deg med lege eller sykepleier dersom du opplever noen av disse tilstandene mens du behandles med Abraxane. Legen vil kunne ønske å avbryte behandlingen eller redusere dosen:

- dersom du får unormale blåmerker, blødninger eller infeksjonstegn som sår hals eller feber,
- dersom du opplever nummenhet, stikkende, prikkende følelser, ømhet ved berøring eller muskelsvakhet,
- dersom du har pusteproblemer, som kortpustethet eller tørrhoste.

Barn og ungdom

Dette legemidlet er ikke undersøkt hos barn og ungdom, da brystkreft, kreft i bukspyttkjertelen og lungekreft ikke forekommer i disse aldersgruppene.

Andre legemidler og Abraxane

Rådfør deg med lege dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler, inkludert naturlegemidler. Dette fordi Abraxane kan påvirke visse andre legemidlers virkemåte. Visse andre legemidler kan også påvirke Abraxanes virkemåte.

Vis forsiktighet og rådfør deg med legen dersom du tar Abraxane samtidig med noe av følgende:

- legemidler til behandling av infeksjoner (dvs. antibiotika som erytromycin, rifampicin, osv., rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker på om legemidlet du tar er et antibiotikum), inkludert legemidler til behandling av soppinfeksjoner (f.eks. ketokonazol)
- legemidler som brukes til å stabilisere humøret ditt og av og til omtales som antidepressiva (f.eks. fluoksetin)
- legemidler til behandling av krampeanfallet (epilepsi) (f.eks. karbamazepin, fenytoin)
- legemidler som brukes til å senke nivået av fettstoffer i blodet (f.eks. gemfibrozil)
- legemidler som brukes mot halsbrann eller magesår (f.eks. cimetidin)
- legemidler til behandling av HIV og AIDS (f.eks. ritonavir, sakonavir, indinavir, nelfinavir, efavirenz, nevirapin)
- et legemiddel kalt ”klopidogrel” som brukes til å hindre blodpropp.

Graviditet og amming og fertilitet

Paklitaxel kan forårsake alvorlige medfødte misdannelser og må derfor ikke brukes dersom du er gravid. Legen ordner med en graviditetstest før du starter behandling med Abraxane.

Kvinner i fertil alder må bruke et effektivt prevensjonsmiddel under og inntil 1 måned etter behandling med Abraxane.

Du skal ikke amme mens du bruker Abraxane da det ikke er kjent om virkestoffet paklitaxel overføres til morsmelk hos mennesker.

Mannlige pasienter anbefales å bruke sikker prevensjon og unngå å gjøre en kvinne gravid under og i opptil seks måneder etter behandling, og bør be om råd knyttet til oppbevaring av sperm før behandling på grunn av muligheten for varig sterilitet som resultat av behandling med Abraxane.

Rådfør deg med lege før du bruker dette legemidlet.

Kjøring og bruk av maskiner

Noen personer kan bli trette eller svimle etter å ha fått Abraxane. Dersom dette skjer må du ikke kjøre bil eller bruke verktøy eller maskiner.

Dersom du mottar andre legemidler som en del av behandlingen, må du spørre legen om råd angående bilkjøring og bruk av maskiner.

Abraxane inneholder natrium

Hver ml Abraxane inneholder omtrent 4,2 mg natrium. Må tas i betraktning dersom du er på en kontrollert natriumdiett.

3. Hvordan du bruker Abraxane

Abraxane blir gitt i en vene (blodåre) som intravenøst drypp av lege eller sykepleier. Dosen du mottar er basert på din kroppsoverflate og blodprøveresultater. Den vanlige dosen ved brystkreft er 260 mg/m² av kroppsoverflaten gitt i løpet av 30 minutter. Den vanlige dosen ved kreft i bukspyttkjertelen er 125 mg/m² av kroppsoverflaten gitt i løpet av 30 minutter. Den vanlige dosen ved ikke-småcellet lungekreft er 100 mg/m² av kroppsoverflaten gitt i løpet av 30 minutter.

Hvor ofte vil du motta Abraxane?

Ved behandling av metastaserende brystkreft gis Abraxane vanligvis én gang hver tredje uke (på dag 1 av en 21-dagers syklus).

Ved behandling av langtkommen kreft i bukspyttkjertelen gis Abraxane på dag 1, 8 og 15 av hver 28-dagers syklus og gemcitabin gis umiddelbart etter Abraxane.

Ved behandling av ikke-småcellet lungekreft gis Abraxane én gang i uken (dvs. på dag 1, 8 og 15 av hver 21-dagers syklus), og karboplatin gis én gang hver tredje uke (dvs. kun på dag 1 av hver 21-dagers syklus) umiddelbart etter at dosen av Abraxane er gitt.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Svært vanlige bivirkninger kan ramme flere enn 1 av 10 personer:

- Hårtap (de fleste tilfeller av hårtap oppstår mindre enn en måned etter oppstart av Abraxane. Dersom det oppstår, er hårtapet tydelig (over 50 %) hos de fleste pasienter)
- Utslett
- Unormal nedgang i antall av visse typer hvite blodceller (nøytrofiler, lymfocytter eller leukocytter)
- Mangel på røde blodceller

- Redusert antall blodplater
- Effekt på perifere nerver (smerter, nummenhet, prikking eller tap av følelse)
- Smerter i ett eller flere ledd
- Muskelsmerter
- Kvalme, diaré, forstoppelse, sårhet i munnen, tap av matlyst
- Oppkast
- Svakhet og tretthet, feber
- Uttørking, smaksforstyrrelser, vekttap
- Lavt kaliumnivå i blodet
- Depresjon, søvnproblemer
- Hodepine
- Frysninger
- Pustevansker
- Svimmelhet
- Hevelse i slimhinner og bløtvev
- Økte leverfunksjonsprøver
- Smerter i armer og ben
- Hoste
- Magesmerter
- Neseblod

Vanlige bivirkninger kan ramme inntil 1 av 10 personer:

- Kløe, tørr hud, neglproblemer
- Infeksjon, feber med reduksjon i antall av en type hvite blodceller (nøytrofiler), rødme, trøske i munnen, alvorlig infeksjon i blodet som kan skyldes redusert antall hvite blodceller
- Redusert antall av alle blodceller
- Bryst- eller halssmerter
- Fordøyelsesbesvær, mageubehag
- Tett nese
- Smerter i rygg, smerter i benvev
- Nedsatt muskelkoordinasjon eller problemer med å lese, økt eller redusert tåreproduksjon, tap av øyevipper
- Endringer i puls eller hjerterytme, hjertesvikt
- Redusert eller økt blodtrykk
- Rødhet eller opphovning ved innstikksstedet for nålen
- Angst
- Lungeinfeksjon
- Urinveisinfeksjon
- Tarmblokkering, betennelse i tykktarmen, betennelse i galleveiene
- Akutt nyresvikt
- Økt bilirubin i blodet
- Opphosting av blod
- Munntørrhet, problemer med å svelge
- Muskelsvakhet
- Uklart syn

Mindre vanlige bivirkninger kan ramme inntil 1 av 100 personer:

- Vektøkning, økt laktat(melkesyre)dehydrogenase i blodet, nedsatt nyrefunksjon, økt blodsukker, økt fosfor i blodet
- Reduserte eller mangel på reflekser, ufrivillige bevegelser, smerter langs en nerve, besvimelse, svimmelhet ved oppreisning, skjelving, lammelse av ansiktnerven
- Irriterte øyne, smerter i øynene, røde øyne, kløende øyne, dobbelt syn, redusert syn eller ser lynglimt, tåkesyn som følge av hevelse i netthinnen (cystoid makulaødem)
- Smerter i ørene, ringing i ørene

- Hoste med oppstøt, kort pust ved gange eller ved å gå opp trapper, rennende nese eller tørr nese, reduserte pustelyder, vann i lungene, tap av stemme, blodpropp i lungene, tørrhet i svelget
- Luft i magen, magekramper, smertefult eller sårt tannkjøtt, blødning fra endetarmen (rektum)
- Smertefull urinering, hyppig urinering, blod i urinen, problemer med å holde på urinen
- Smerter i neglene, ubehag i neglene, tap av negler, elveblest, smerter i huden, rød hud av sollys, misfarging av huden, økt svetting, svetting om natten, hvite områder på huden, sår, oppblåst ansikt
- Redusert fosfor i blodet, opphopning av væske, redusert albumin i blodet, økt tørste, redusert kalsium i blodet, redusert blodsukker, redusert natrium i blodet
- Smerter og opphovning i nese, hudinfeksjoner, infeksjon som skyldes kateterutstyret
- Blåmerker
- Smerter ved tumor, tumor forsvinner
- Redusert blodtrykk ved oppreisning, kalde hender og føtter
- Problemer med å gå, opphovning
- Allergisk reaksjon
- Nedsatt leverfunksjon, økt størrelse på leveren
- Smerter i brystet
- Urolighet
- Små blødninger i huden som følge av blodpropp
- En tilstand som omfatter nedbrytning av røde blodceller og akutt nyresvikt

Sjeldne bivirkninger kan ramme inntil 1 av 1000 personer:

- Hudreaksjon av et annet legemiddel eller lungebetennelse som følge av stråling
- Blodlevringer
- Svært lav puls, hjerteattakk
- Lekkasje av legemiddel utenfor venen
- En forstyrrelse i det elektriske ledningssystemet i hjertet (atrioventrikulært blokk)

Svært sjeldne bivirkninger kan ramme inntil 1 av 10 000 personer:

- Kraftig betennelse/utslett i hud og slimhinner (Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Abraxane

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og hetteglasset etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Uåpnede hetteglass: Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Etter første rekonstituering bør suspensjonen brukes umiddelbart. Dersom den ikke brukes med en gang, kan den lagres i kjøleskap (2 °C - 8 °C) i inntil 24 timer i hetteglasset når hetteglasset oppbevares i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Den rekonstituerte suspensjonen i infusjonsløsningen kan lagres i kjøleskap (2 °C – 8 °C) inntil 24 timer beskyttet mot lys.

Total kombinert oppbevaringstid for rekonstituert legemiddel i hetteglasset og i infusjonsposen oppbevart i kjøleskap og beskyttet mot lys er 24 timer. Dette kan følges av oppbevaring i infusjonsposen i 4 timer ved en temperatur under 25 °C.

Legen eller apoteket er ansvarlig for å kaste ubrukt Abraxane på riktig måte.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Abraxane

Virkestoffet er paklitaksel.

Hvert hetteglass inneholder 100 mg eller 250 mg paklitaksel formulert som albuminbundne nanopartikler.

Etter rekonstituering inneholder hver ml suspensjon 5 mg paklitaksel formulert som albuminbundne nanopartikler.

Andre innholdsstoffer er humant albumin (som inneholder natrium, natriumkaprylat og N-acetyl-DL-tryptofan).

Hvordan Abraxane ser ut og innholdet i pakningen

Abraxane er et hvitt til gult pulver til infusjonssvæske, suspensjon. Abraxane er tilgjengelig i hetteglass som inneholder 100 mg eller 250 mg paklitaksel formulert som albuminbundne nanopartikler.

Hver pakning inneholder 1 hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til innehaveren av markedsføringstillatelsen.

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>

Helsepersonell

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Instruksjoner for bruk, håndtering og destruksjon

Forholdsregler ved klargjøring og administrering

Paklitaxel er et cytotoxisk legemiddel mot kreft og, som med andre potensielt toksiske stoffer, må det utvises forsiktighet ved håndtering av Abraxane. Bruk beskyttende hansker, briller og verneklær. Dersom suspensjonen kommer i kontakt med huden, må huden vaskes øyeblikkelig og grundig med såpe og vann. Dersom den kommer i kontakt med slimhinner, må disse skylles grundig med vann. Abraxane skal kun klargjøres og administreres av personell med egnet opplæring i håndtering av cytotoxiske stoffer. Gravid helsepersonell må ikke håndtere Abraxane.

Gitt faren for ekstravasasjon anbefales det å overvåke infusjonsstedet nøye for eventuell infiltrasjon under administrering av legemidlet. Ved begrenset infusjon av Abraxane til 30 minutter, som anvist, reduseres faren for infusjonsrelaterte reaksjoner.

Rekonstituering og administrering av legemidlet

Abraxane må administreres under overvåkning av kvalifisert onkolog ved avdeling spesialisert i administrering av cytotoxiske stoffer.

Abraxane leveres som et sterilt lyofilisert pulver for rekonstituering før bruk. Etter rekonstituering inneholder hver ml suspensjon 5 mg paklitaxel formulert som albuminbundne nanopartikler. Rekonstituert Abraxane suspensjon administreres intravenøst gjennom et infusjonssett med et 15 mikronfilter.

Rekonstituering av 100 mg:

Ved hjelp av en steril injeksjonssprøyte injiser sakte 20 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsoppløsning inn i et 100 mg hetteglass med Abraxane over en periode på minst 1 minutt.

Rekonstituering av 250 mg:

Ved hjelp av en steril injeksjonssprøyte injiser sakte 50 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsoppløsning inn i et 250 mg hetteglass med Abraxane over en periode på minst 1 minutt.

Oppløsningen må dirigeres mot den indre veggen i hetteglasset. Oppløsningen må ikke injiseres direkte i pulveret da dette vil resultere i skum.

Når tilsetningen er fullført, må hetteglasset stå i minst 5 minutter for å sikre korrekt fukting av massen. Virvle deretter hetteglasset forsiktig og/eller snu det opp ned i minst 2 minutter til fullstendig resuspensjon av pulveret. Utvikling av skum må unngås. Dersom skum eller klumper oppstår, la oppløsningen stå i minst 15 minutter til skummet blir borte.

Den rekonstituerte suspensjonen skal være melkeaktig og homogen uten synlig utfelling. Noe sedimentering av den rekonstituerte suspensjonen kan oppstå. Dersom utfelling eller sedimentering er synlig, skal hetteglasset snus forsiktig igjen for å sikre fullstendig resuspensjon før bruk.

Inspiser suspensjonen i hetteglasset for partikler. Ikke administrer den rekonstituerte suspensjonen dersom det observeres partikler i hetteglasset.

Det eksakte totale doseringsvolumet av 5 mg/ml suspensjon som passer for pasienten skal beregnes, og riktig mengde rekonstituert Abraxane skal injiseres i en tom, steril pose av PVC eller ikke-PVC type, til intravenøs bruk.

Bruk av medisinsk utstyr inneholdende silikonolje som smøremiddel (dvs. sprøyter og infusjonsposer) til rekonstituering og administrering av Abraxane kan medføre dannelse av proteinaktige tråder. Administrer Abraxane gjennom et infusjonssett med et 15 mikronfilter for å unngå å administrere

disse trådene. Bruk av et 15 mikronfilter fjerner tråder og endrer ikke de fysiske eller kjemiske egenskapene til det rekonstituerte legemidlet.

Bruk av et filter med porestørrelse mindre enn 15 mikrometer kan medføre blokkering av filteret.

Bruk av spesielle DEHP-frie beholdere for oppløsning eller administrasjonssett er ikke nødvendig for klargjøring eller administrering av infusjoner av Abraxane.

Etter administrering anbefales det at infusjonsslangen skylles med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning for å sikre at hele dosen administreres.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Stabilitet

Uåpnede flasker med Abraxane er stabile inntil datoen angitt på pakningen når hetteglasset oppbevares i ytteremballasjen for å beskytte mot lys. Hverken oppbevaring i fryser eller kjøleskap påvirker stabiliteten til legemidlet i nevneverdig grad. Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Stabilitet for rekonstituert suspensjon i hetteglass

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er vist i 24 timer ved 2 °C – 8 °C i originalesken beskyttet mot lys.

Stabilitet for rekonstituert suspensjon i infusjonsposen

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er vist i 24 timer ved 2 °C – 8 °C, etterfulgt av 4 timer ved 25 °C beskyttet mot lys.

Av mikrobiologiske hensyn bør imidlertid legemidlet brukes umiddelbart etter rekonstituering og fylling av infusjonsposene, med mindre fremgangsmåten for rekonstituering og fylling av infusjonsposene utelukker risiko for mikrobiell kontaminering.

Hvis legemidlet ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og betingelser før bruk brukerens ansvar.

Total kombinert oppbevaringstid for rekonstituert legemiddel i hetteglasset og i infusjonsposen oppbevart i kjøleskap og beskyttet mot lys er 24 timer. Dette kan følges av oppbevaring i infusjonsposen i 4 timer ved en temperatur under 25 °C.