

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Naveruclif 5 mg/ml pulver til infusjonsvæske, dispersjon

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 100 mg paklitaxel formulert som albuminbundne nanopartikler.

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til infusjonsvæske, dispersjon (pulver til infusjonsvæske).

Den rekonstituerte dispersjonen har en pH på 6–7,5 og en osmolalitet på 300-380 mOsm/kg.

Hvitt til gult pulver eller lyofilisert kake.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Naveruclif 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).

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

Naveruclif 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

Naveruclif bør kun administreres under overvåking av kvalifisert onkolog ved avdeling spesialisert i administrering av cytotoksiske stoffer. Det bør ikke erstattes eller erstattes av andre paklitaxelformuleringer.

#### Dosering

##### Brystkreft

Anbefalt dose av Naveruclif er 260 mg/m<sup>2</sup> administrert intravenøst i 30 minutter hver 3. uke.

##### *Dosereguleringer under behandling av brystkreft*

Pasienter som opplever alvorlig nøytropeni (nøytofiltall < 500 celler/mm<sup>3</sup> i en uke eller lenger) eller alvorlig sensorisk nevropati under behandling med Naveruclif, må få dosen satt ned til 220 mg/m<sup>2</sup> for etterfølgende kurer. Etter tilbakefall med alvorlig nøytropeni eller alvorlig sensorisk nevropati, må dosen reduseres til 180 mg/m<sup>2</sup>. Naveruclif må ikke administreres før nøytofiltallene er tilbake til > 1500 celler/mm<sup>3</sup>. 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 Naveruclif i kombinasjon med gemcitabin er 125 mg/m<sup>2</sup> administrert intravenøst i 30 minutter på dag 1, 8 og 15 av hver 28-dagers syklus. Anbefalt samtidig dose av gemcitabin er 1000 mg/m<sup>2</sup> administrert intravenøst i 30 minutter umiddelbart etter fullført administrasjon av Naveruclif 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 Naveruclif (mg/m <sup>2</sup> ) | Dose av gemcitabin (mg/m <sup>2</sup> ) |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|
| 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 <sup>3</sup> ) |       | Trombocytall (celler/mm <sup>3</sup> ) | Dose av Naveruclif                                                                                         | Dose av gemcitabin |
|----------------------------------------------------------|------------------------------------|-------|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| <b>Dag 1</b>                                             | < 1500                             | ELLER | < 100 000                              | Utsett doser inntil restituering                                                                           |                    |
| <b>Dag 8</b>                                             | ≥ 500 men < 1000                   | ELLER | ≥ 50 000 men < 75 000                  | Reduser doser 1 dosenivå                                                                                   |                    |
|                                                          | < 500                              | ELLER | < 50 000                               | Avvent doser                                                                                               |                    |
| <b>Dag 15: Dersom dag 8 doser ble gitt uten endring:</b> |                                    |       |                                        |                                                                                                            |                    |
| <b>Dag 15</b>                                            | ≥ 500 men < 1000                   | ELLER | ≥ 50 000 men < 75 000                  | Gi dag 8 dosenivå og WBC vekstfaktorer<br>ELLER<br>Reduser doser 1 dosenivå fra dag 8 doser                |                    |
|                                                          | < 500                              | ELLER | < 50 000                               | Avvent doser                                                                                               |                    |
| <b>Dag 15: Dersom dag 8 doser ble redusert:</b>          |                                    |       |                                        |                                                                                                            |                    |
| <b>Dag 15</b>                                            | ≥ 1000                             | OG    | ≥ 75 000                               | Gå tilbake til dag 1 dosenivå og gi WBC vekstfaktorer<br>ELLER<br>Gi samme doser som på dag 8              |                    |
|                                                          | ≥ 500 men < 1000                   | ELLER | ≥ 50 000 men < 75 000                  | Gi dag 8 dosenivå og WBC vekstfaktorer<br>ELLER<br>Reduser doser 1 dosenivå fra dag 8 doser                |                    |
|                                                          | < 500                              | ELLER | < 50 000                               | Avvent doser                                                                                               |                    |
| <b>Dag 15: Dersom dag 8 doser ble avventet:</b>          |                                    |       |                                        |                                                                                                            |                    |
| <b>Dag 15</b>                                            | ≥ 1000                             | OG    | ≥ 75 000                               | Gå tilbake til dag 1 dosenivå og gi WBC vekstfaktorer<br>ELLER<br>Reduser doser 1 dosenivå fra dag 1 doser |                    |
|                                                          | ≥ 500 men < 1000                   | ELLER | ≥ 50 000 men < 75 000                  | Reduser 1 dosenivå og gi WBC vekstfaktorer<br>ELLER<br>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 Naveruclif                                                                                 | Dose av gemcitabin |
|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| <b>Febril nøytropeni:</b><br>grad 3 eller 4                        | Avvent doser til feber opphører og ANC $\geq$ 1500, gjenoppta med ett dosenivå lavere <sup>a</sup> |                    |
| <b>Perifer nevropati:</b><br>grad 3 eller 4                        | Avvent doser til bedring til $\leq$ grad 1, gjenoppta med ett dosenivå lavere <sup>a</sup>         | Gi samme dose      |
| <b>Kutan toksisitet:</b><br>grad 2 eller 3                         | Reduser til ett dosenivå lavere <sup>a</sup> ; seponer behandling dersom ADR vedvarer              |                    |
| <b>Gastrointestinal toksisitet:</b><br>grad 3 mukositt eller diaré | Avvent doser til bedring til $\leq$ grad 1, gjenoppta med ett dosenivå lavere <sup>a</sup>         |                    |

<sup>a</sup>Se tabell 1 for reduksjoner i dosenivå

Ikke-småcellet lungekreft:

Anbefalt dose av Naveruclif er 100 mg/m<sup>2</sup> 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 Naveruclif.

Dosereguleringer under behandling av ikke-småcellet lungekreft:

Naveruclif skal ikke administreres på dag 1 av en syklus før absolutt nøytrofilitall (ANC) er  $\geq$ 1500 celler/mm<sup>3</sup> og trombocytall er  $\geq$  100 000 celler/mm<sup>3</sup>. Ved hver påfølgende ukentlige dose av Naveruclif må pasienten ha ANC  $\geq$  500 celler/mm<sup>3</sup> og trombocytall  $>$  50 000 celler/mm<sup>3</sup> 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 Naveruclif (mg/m <sup>2</sup> ) <sup>1</sup> | Dose av karboplatin (AUC mg•min/ml) <sup>1</sup> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Laveste ANC $<$ 500/mm <sup>3</sup> med nøytropen feber $>$ 38 °C                                            | Første    | 75                                                   | 4,5                                              |
| ELLER<br>Utsett neste syklus pga. vedvarende nøytropeni <sup>2</sup> (laveste ANC $<$ 1500/mm <sup>3</sup> ) | Andre     | 50                                                   | 3,0                                              |
| ELLER<br>Laveste ANC $<$ 500/mm <sup>3</sup> i $>$ 1 uke                                                     | Tredje    | Seponer behandlingen                                 |                                                  |
| Laveste trombocytall $<$ 50 000/mm <sup>3</sup>                                                              | Første    | 75                                                   | 4,5                                              |
|                                                                                                              | Andre     | Seponer behandlingen                                 |                                                  |

<sup>1</sup>På dag 1 i 21-dagers syklusen reduseres dosen av Naveruclif og karboplatin samtidig. På dag 8 eller 15 i 21-dagers syklusen reduseres dosen av Naveruclif, og dosen av karboplatin reduseres i neste syklus.

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

<sup>1</sup>På dag 1 i 21-dagers syklusen reduseres dosen av Naveruclif og karboplatin samtidig. På dag 8 eller 15 i 21-dagers syklusen reduseres dosen av Naveruclif, og dosen av karboplatin reduseres i neste syklus.

### Spesielle populasjoner

#### *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]  $\leq 10$  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  $\leq 5$  x ULN og ASAT  $\leq 10$  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).

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

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

#### *Eldre*

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 fikk humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler 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 humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler. En påfølgende analyse av 981 pasienter som fikk humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler som monoterapi mot metastatisk brystkreft – 15 % av disse var  $\geq 65$  år gamle, og 2 % var  $\geq 75$  år gamle – viste imidlertid høyere forekomst av epistakse, diaré, dehydrering, fatigue og perifert ødem hos pasienter over  $\geq 65$  år.

Av de 421 pasientene med pankreasadenokarsinom i den randomiserte studien der humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler 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 humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler 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 humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler 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 humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler / 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  $\geq 65$  år kan være mer mottakelige for utvikling av nøytropeni under første behandlingsyklus.

#### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler hos barn og ungdom i alderen 0 til yngre enn 18 år har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis. Det er ikke relevant å bruke humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler i den pediatrike populasjonen ved indikasjonen metastaserende brystkreft eller pankreasadenokarsinom eller ikke-småcellet lungekreft.

#### Administrasjonsmåte

Naveruclif er til intravenøs bruk. Administrer rekonstituert Naveruclif dispersjon 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 om 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 nøytrofilitall  $< 1500$  celler/mm<sup>3</sup> ved utgangspunktet.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Naveruclif 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 humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler. Nøytropeni er doseavhengig og har dosebegrensende toksisitet. Hyppig overvåking av blodcelletall må utføres under behandling med Naveruclif. Pasienter må ikke

behandles med neste syklus med Naveruclif før nøytrofiltallet er steget til  $> 1500$  celler/ $\text{mm}^3$  og antall trombocytter er steget til  $> 100\,000$  celler/ $\text{mm}^3$  (se pkt. 4.2).

### Nevropati

Sensorisk nevropati oppstår hyppig med humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler, 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 Naveruclif brukes som monoterapi, anbefales det at behandling tilbakeholdes til grad 1 eller 2 oppnås, etterfulgt av nedsatt dosering for alle påfølgende behandlingsrunder med Naveruclif (se pkt. 4.2). Dersom perifer nevropati grad 3 eller høyere utvikler seg ved kombinasjonsbruk av Naveruclif og gemcitabin, avvent bruken av Naveruclif og fortsett behandling med gemcitabin i samme dose. Gjenoppta behandling med Naveruclif 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 Naveruclif og karboplatin, skal behandling avventes til bedring til grad 0 eller 1, etterfulgt av redusert dose for alle påfølgende kurer med Naveruclif og karboplatin (se pkt. 4.2).

### Sepsis

Sepsis ble rapportert hos 5 % av pasientene som fikk humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler i kombinasjon med gemcitabin, med eller uten nøytropeni. Komplikasjoner som følge av underliggende pankreaskreft, spesielt galleveisobstruksjon eller galleveissten, ble identifisert som signifikante faktorer. Dersom en pasient blir febril (uavhengig av nøytrofittall), skal behandling med bredspektrede antibiotika startes. Ved febril nøytropeni skal Naveruclif og gemcitabin avventes til feber opphører og  $\text{ANC} \geq 1500$  celler/ $\text{mm}^3$ , før behandling gjenopptas i reduserte dosenivåer (se pkt. 4.2).

### Pneumonitt

Pneumonitt forekom hos 1 % av pasientene når humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler ble brukt som monoterapi og hos 4 % av pasientene når humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler ble brukt i kombinasjon med gemcitabin. Overvåk alle pasienter nøye for tegn og symptomer på pneumonitt. Etter at infeksjøs etiologi er utelukket og pneumonitt er diagnostisert, seponeres behandling med Naveruclif 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 Naveruclif 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.

Naveruclif er ikke anbefalt hos pasienter med totalbilirubin  $> 5$  x ULN eller ASAT  $> 10$  x ULN. Videre er Naveruclif 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 humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler. De fleste individene var tidligere eksponert for kardiotoksiske legemidler, som antracykliner, eller hadde underliggende hjertesykdom. Derfor må pasienter som mottar Naveruclif overvåkes nøye av lege med hensyn på hjerteproblemer.

### CNS-metastaser

Effekt og sikkerhet av humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler 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 Naveruclif, kan de behandles med vanlig brukte antiemetiske og forstoppende legemidler.

### Øyesykdommer

Cystoid makulaødem (CMO) har blitt rapportert hos pasienter behandlet med humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler. Pasienter med nedsatt syn bør raskt gjennomgå en fullstendig oftalmologisk undersøkelse. Dersom CMO diagnostiseres skal behandlingen med Naveruclif avbrytes og passende behandling startes (se pkt. 4.8).

### Pasienter 75 år og eldre

Hos pasienter som var 75 år og eldre er det ikke vist noen fordel ved kombinasjonsbehandling med humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler og gemcitabin sammenlignet med gemcitabin gitt som monoterapi. Hos gamle ( $\geq 75$  år) som fikk humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler 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 Naveruclif 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 humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler og gemcitabin (se pkt. 5.1).

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

### Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver 100 mg, og er så godt som "natriumfritt".

## **4.5 Interaksjon 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 indusere 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 Naveruclif og gemcitabin er ikke undersøkt hos mennesker.

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

Naveruclif 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).

Naveruclif bør ikke brukes i kombinasjon med andre legemidler mot kreft.

### Pediatrisk populasjon



Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

#### 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 Naveruclif. 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 Naveruclif. Naveruclif 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 Naveruclif kontraindisert under amming. Amming må avbrytes under hele behandlingsperioden.

##### Fertilitet

Humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler 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 Naveruclif.

#### 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Paklitaksel har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Paklitaksel 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 humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler har vært nøyropeni, perifer nevropati, artralgi/myalgi og gastrointestinale sykdommer.

##### Bivirkningstabell

Tabell 6 gir en liste over bivirkninger knyttet til humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler monoterapi ved en hvilken som helst dose for enhver indikasjon i løpet av den kliniske studien (N=789). Humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler i kombinasjon med gemcitabin for pankreatisk adenokarsinom fra fase III i den kliniske studien (N = 421), humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler i kombinasjon med karboplatin for ikke-småcellet lungekreft fra fase III i den kliniske studien (N = 514) og fra etter-markedsføringsbruk.

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 ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

#### **Tabell 6: Bivirkninger rapportert ved bruk av humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler**

|                                                                                      | <b>Monoterapi<br/>(N = 789)</b>                                                                                                                                                                                                            | <b>Kombinasjonsterapi<br/>med gemcitabin<br/>(N = 421)</b> | <b>Kombinasjonsterapi<br/>med karboplatin<br/>(N = 514)</b>                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infeksiøse og parasittære sykdommer</b>                                           |                                                                                                                                                                                                                                            |                                                            |                                                                                                     |
| <i>Vanlige:</i>                                                                      | Infeksjon, urinveisinfeksjon, follikulitt, øvre luftveisinfeksjon, candidiasis, sinusitt                                                                                                                                                   | Sepsis, lungebetennelse, oral candidiasis                  | Lungebetennelse, bronkitt, øvre luftveisinfeksjon, urinveisinfeksjon,                               |
| <i>Mindre vanlige:</i>                                                               | Sepsis <sup>1</sup> , nøytropen sepsis <sup>1</sup> , lungebetennelse, oral candidiasis, nasofaryngitt, cellulitt, herpes simplex, viral infeksjon, herpes zoster, soppinfeksjon, kateterrelatert infeksjon, infeksjon på injeksjonsstedet |                                                            | Sepsis, oral candidiasis                                                                            |
| <b>Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)</b> |                                                                                                                                                                                                                                            |                                                            |                                                                                                     |
| <i>Mindre vanlige:</i>                                                               | Tumornekrose, metastatisk smerte                                                                                                                                                                                                           |                                                            |                                                                                                     |
| <b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>                                        |                                                                                                                                                                                                                                            |                                                            |                                                                                                     |
| <i>Svært vanlige:</i>                                                                | Benmargshemming, nøytropeni, trombocytopeni, anemi, leukopeni, lymfopeni,                                                                                                                                                                  | Nøytropeni, trombocytopeni, anemi                          | Nøytropeni <sup>3</sup> , trombocytopeni <sup>3</sup> , anemi <sup>3</sup> , leukopeni <sup>3</sup> |
| <i>Vanlige:</i>                                                                      | Febril nøytropeni                                                                                                                                                                                                                          | Pancytopeni                                                | Febril nøytropeni, lymfopeni                                                                        |
| <i>Mindre vanlige:</i>                                                               |                                                                                                                                                                                                                                            | Trombotisk trombocytopeni purpura                          | Pancytopeni                                                                                         |
| <i>Sjeldne:</i>                                                                      | Pancytopeni                                                                                                                                                                                                                                |                                                            |                                                                                                     |
| <b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>                                                 |                                                                                                                                                                                                                                            |                                                            |                                                                                                     |
| <i>Mindre vanlige:</i>                                                               | Overfølsomhet                                                                                                                                                                                                                              |                                                            | Overfølsomhet overfor legemiddel, overfølsomhet                                                     |
| <i>Sjeldne:</i>                                                                      | Alvorlig overfølsomhet <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                        |                                                            |                                                                                                     |
| <b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>                                  |                                                                                                                                                                                                                                            |                                                            |                                                                                                     |
| <i>Svært vanlige:</i>                                                                | Anoreksi                                                                                                                                                                                                                                   | Dehydrering, nedsatt matlyst, hypokalemi                   | Nedsatt matlyst                                                                                     |
| <i>Vanlige:</i>                                                                      | Dehydrering, nedsatt matlyst, hypokalemi                                                                                                                                                                                                   |                                                            | Dehydrering                                                                                         |
| <i>Mindre vanlige:</i>                                                               | Hypofosfatemi, væskeansamling, hypoalbuminemi, polydipsi, hyperglykemi, hypokalkemi, hypoglykemi, hyponatremi                                                                                                                              |                                                            |                                                                                                     |
| <i>ikke kjent:</i>                                                                   | Tumorlysesyndrom <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                              |                                                            |                                                                                                     |
| <b>Psykiatriske lidelser</b>                                                         |                                                                                                                                                                                                                                            |                                                            |                                                                                                     |

|                                    |                                                                                                                                         |                                                   |                                |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------|
| <i>Svært vanlige:</i>              |                                                                                                                                         | Depresjon, insomni                                |                                |
| <i>Vanlige:</i>                    | Depresjon, insomnia, angst                                                                                                              | Angst                                             |                                |
| <i>Mindre vanlige:</i>             | Rastløshet                                                                                                                              |                                                   | Insomni                        |
| <b>Nevrologiske sykdommer</b>      |                                                                                                                                         |                                                   |                                |
| <i>Svært vanlige:</i>              | Perifer nevropati, nevropati, hypoestesi, parestesi                                                                                     | Perifer nevropati, svimmelhet, hodepine, dysgeusi | Perifer nevropati              |
| <i>Vanlige:</i>                    | Perifer sensorisk nevropati, svimmelhet, perifer motorisk nevropati, ataksi, hodepine, sensoriske forstyrrelser, somnolens, dysgeusi    |                                                   | Svimmelhet, hodepine, dysgeusi |
| <i>Mindre vanlige:</i>             | Polynevropati, arefleksi, synkope, postural svimmelhet, dyskinesi, hyporefleksi, nevralkgi, nevropatiske smerter, tremor, sensorisk tap | VII, nerveparalyse                                |                                |
| <i>ikke kjent:</i>                 | Kraniell nerveparese<br>multipel <sup>1</sup>                                                                                           |                                                   |                                |
| <b>Øyesykdommer</b>                |                                                                                                                                         |                                                   |                                |
| <i>Vanlige:</i>                    | Uskarpt syn, økt tåreflod, tørre øyne, keratokonjunktivitt sicca, madarosis                                                             | Økt tåreflod,                                     | Uskarpt syn                    |
| <i>Mindre vanlige:</i>             | Nedsatt visuell skarphet, unormalt syn, øyeirritasjon, øyesmerte, konjunktivitt, synsforstyrrelser, pruritus i øye, keratitt            | Cystoid makulaødem                                |                                |
| <i>Sjeldne:</i>                    | Cystoid makulaødem <sup>1</sup>                                                                                                         |                                                   |                                |
| <b>Sykdommer i øre og labyrint</b> |                                                                                                                                         |                                                   |                                |
| <i>Vanlige:</i>                    | Vertigo                                                                                                                                 |                                                   |                                |
| <i>Mindre vanlige:</i>             | Tinnitus, øresmerter                                                                                                                    |                                                   |                                |
| <b>Hjertesykdommer</b>             |                                                                                                                                         |                                                   |                                |
| <i>Vanlige:</i>                    | Arytmi, takykardi, supraventrikulær takykardi                                                                                           | Kongestiv hjertesvikt, takykardi                  |                                |
| <i>Mindre vanlige:</i>             | Hjertestans, kongestiv hjertesvikt, venstre ventrikkeldysfunksjon, stuvningssvikt, atrioventrikulært blokk <sup>1</sup> , bradiokardi   |                                                   |                                |
| <b>Karsykdommer</b>                |                                                                                                                                         |                                                   |                                |
| <i>Vanlige:</i>                    | Hypertensjon, lymfeødem, rødme, hetetokter                                                                                              | Hypotensjon, hypertensjon                         | Hypotensjon, hypertensjon      |
| <i>Mindre vanlige:</i>             | Hypotensjon, ortostatisk                                                                                                                | Rødme                                             | Rødme                          |

|                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                  |                                                 |
|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
|                                                               | hypotensjon, kalde ekstremiteter                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                  |                                                 |
| <i>Sjeldne:</i>                                               | Trombose                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                  |                                                 |
| <b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                  |                                                 |
| <i>Svært vanlige:</i>                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Dyspne, epistakse, hoste                                                         | Dyspne                                          |
| <i>Vanlige:</i>                                               | Interstitiell pneumonitt <sup>2</sup> , dyspne, epistakse, faryngolaryngeale smerter, hoste, rhinitt, rinorré                                                                                                                                                                                | Pneumonitt, tett nese                                                            | Hemoptysi, epistakse, hoste                     |
| <i>Sjeldne:</i>                                               | Lungeemboli, lungetromboemboli, pleural effusjon, anstrengt dyspne, tette bihuler, reduserte pustelyder, produktiv hoste, anstrengt respirasjon, tette bihuler, reduserte pustelyder, allergisk rhinitt, heshet, pleural effusjon, allergisk rhinitt, heshet, tett nese, nesetørrhet, piping | Tørr hals, tørr nese                                                             | Pneumonitt                                      |
| <i>ikke kjent:</i>                                            | Stemmebåndparese <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                  |                                                 |
| <b>Gastrointestinale sykdommer</b>                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                  |                                                 |
| <i>Svært vanlige:</i>                                         | Diaré, oppkast, kvalme, forstoppelse, stomatitt                                                                                                                                                                                                                                              | Diaré, oppkast, kvalme, forstoppelse, abdominale smerter, smerter i øvre abdomen | Diaré, oppkast, kvalme, forstoppelse            |
| <i>Vanlige:</i>                                               | Gastroøsofagal reflukssykdom, dyspepsi, abdominale smerter, abdominal distensjon, smerter i øvre abdomen, oral hypoestes                                                                                                                                                                     | Forstoppelse, kolitt, stomatitt, tørr munn                                       | Stomatitt, dyspepsi, dysfagi, smerter i abdomen |
| <i>Mindre vanlige:</i>                                        | Rektal blødning, dysfagi, flatulens, glossodyn, munntørrhet, smerter i tannkjøttet, løs avføring, øsofagitt, smerter i nedre abdomen, munnsår, orale smerter                                                                                                                                 |                                                                                  |                                                 |
| <b>Sykdommer i lever og galleveier</b>                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                  |                                                 |
| <i>Vanlige:</i>                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Kolangitt                                                                        | Hyperbilirubinemi                               |
| <i>Mindre vanlige:</i>                                        | Hepatomegali                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                  |                                                 |
| <b>Hud- og underhudssykdommer</b>                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                  |                                                 |
| <i>Svært vanlige:</i>                                         | Alopesi, utslett                                                                                                                                                                                                                                                                             | Alopesi, utslett                                                                 | Alopesi, utslett                                |

|                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                            |                                                               |
|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| <i>Vanlige:</i>                                  | Pruritus, tørr hud, neglesykdommer, erytem, pigmenterte/misfargede negler, hyperpigmentering av huden, onykolyse, negleforandringer                                                                                                                                                                                                                               | Pruritus, tørr hud, neglesykdommer         | Pruritus, neglesykdommer                                      |
| <i>Mindre vanlige:</i>                           | Lyssensitiv reaksjon, urtikaria, hudsmertes, generalisert pruritus, pruritisk utslett, hudproblemer, pigmentforstyrrelse, hyperhidrose, onychomadesis, erytematøst utslett, generelt utslett, dermatitt, nattesvette, makulopapulært utslett, papulært utslett, vitiligo, hypotrikose, ømhet i negleroten, ubehag i neglene, makulært utslett, sår, hovent ansikt |                                            | Hudeksfoliasjon,, allergisk dermatitt, urtikaria              |
| <i>Svært sjeldne:</i>                            | Stevens-Johnsons syndrom <sup>1</sup> , toksisk epidermal nekrolyse <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                            |                                                               |
| <i>ikke kjent:</i>                               | Palmar-plantar erytrodysestesi syndrom <sup>1, 4</sup> , sklerodermi <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                            |                                                               |
| <b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                            |                                                               |
| <i>Svært vanlige:</i>                            | Artralgi, myalgi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Artralgi, myalgi, smerter i ekstremitetene | Artralgi, myalgi                                              |
| <i>Vanlige:</i>                                  | Ryggsmerter, smerter i ekstremitetene, muskelkramper, smerter i armer og bein                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Muskelsvakhet, skjelettsmerter             | Ryggsmerter, smerter i ekstremitetene, muskel-skjelettsmerter |
| <i>Mindre vanlig:</i>                            | Smerter i brystveggen, muskelsvakhet, nakkesmerter, smerter i lysken, muskelspaser, muskel-/skjelettsmerter, smerter i siden, ubehag i lemmer, muskelsvakhet                                                                                                                                                                                                      |                                            |                                                               |
| <b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                            |                                                               |
| <i>Vanlige:</i>                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Akutt nyresvikt                            |                                                               |
| <i>Mindre vanlige:</i>                           | Hematuri, dysuri, pollakiuri, nocturi,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Hemolytisk uremisk syndrom                 |                                                               |

|                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                              |                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                          | polyuri,<br>urininkontinens                                                                                                                                                                                                                    |                                                                              |                                                                                                                                  |
| <b>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</b>                        |                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                              |                                                                                                                                  |
| <i>Mindre vanlige:</i>                                                   | Brystsmerter                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                              |                                                                                                                                  |
| <b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>         |                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                              |                                                                                                                                  |
| <i>Svært vanlige:</i>                                                    | Fatigue, asteni,<br>pyreksi                                                                                                                                                                                                                    | Fatigue, asteni,<br>pyreksi, perifert ødem,<br>frysninger                    | Fatigue, asteni,<br>pyreksi, perifert ødem                                                                                       |
| <i>Vanlige:</i>                                                          | Malaise, letargi,<br>svakhet, perifert<br>ødem, betennelse i<br>mucosa, smerter,<br>rigor, ødem, nedsatt<br>funksjonsstatus,<br>brystsmerter,<br>influenسالiknende<br>sykdom, hyperpyreksi                                                     | Reaksjon på<br>injeksjonsstedet                                              | Pyreksi, brystsmerter                                                                                                            |
| <i>Mindre vanlige:</i>                                                   | Ubehag i brystet,<br>unormal gange,<br>hevelse, reaksjon på<br>injeksjonsstedet                                                                                                                                                                |                                                                              | Slimhinnebetennelse,<br>ekstravasasjon på<br>infusjonsstedet,<br>betennelse på<br>infusjonsstedet, utslett<br>på infusjonsstedet |
| <i>Sjeldne:</i>                                                          | Ekstravasjon                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                              |                                                                                                                                  |
| <b>Undersøkelser</b>                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                              |                                                                                                                                  |
| <i>Svært vanlige:</i>                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                | Vekttap, økt alanin<br>aminotransferase                                      |                                                                                                                                  |
| <i>Vanlige:</i>                                                          | Vekttap, økt alanin<br>aminotransferase, økt<br>aspartat<br>aminotransferase,<br>nedsatt hematokritt,<br>nedgang i antall røde<br>blodceller, økt<br>kroppstemperatur, økt<br>gammaglutamyltransf<br>erese, økt alkalisk<br>fosfatase i blodet | Økt aspartat<br>aminotransferase, økt<br>blodbilirubin, økt<br>blodkreatinin | Vekttap, økt alanin<br>aminotransferase, økt<br>aspartat<br>aminotransferase, økt<br>alkalisk fosfatase i<br>blodet              |
| <i>Mindre vanlige:</i>                                                   | Økt blodtrykk,<br>vektøkning, økt<br>innhold av<br>laktatdehydrogenase i<br>blodet, økt<br>blodkreatinin, økt<br>blodglukose, økt<br>innhold av fosfor i<br>blodet, nedsatt innhold<br>av kalium i blodet, økt<br>innhold av bilirubin         |                                                                              |                                                                                                                                  |
| <b>Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer</b> |                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                              |                                                                                                                                  |
| <i>Mindre vanlige:</i>                                                   | Kontusjon                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                              |                                                                                                                                  |
| <i>Sjeldne:</i>                                                          | Radiation recall-<br>fenomen (hudreaksjon<br>ved kjemoterapi kort<br>tid etter                                                                                                                                                                 |                                                                              |                                                                                                                                  |

|  |                                           |  |  |
|--|-------------------------------------------|--|--|
|  | strålebehandling),<br>strålingspneumonitt |  |  |
|--|-------------------------------------------|--|--|

<sup>1</sup> Som rapportert ved overvåking av humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler etter markedsføring.

<sup>2</sup> Hyppigheten av pneumonitt er beregnet basert på samlede data fra 1310 pasienter i kliniske studier der humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler ble gitt som monoterapi ved brystkreft eller andre indikasjoner.

<sup>3</sup> Basert på laboratorievurderinger: maksimal grad av myelosuppresjon (behandlet populasjon).

<sup>4</sup> Hos noen pasienter tidligere eksponert for capecitabin.

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Dette avsnittet inneholder de vanligste og klinisk relevante bivirkningene hos humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler.

Bivirkninger ble vurdert hos 229 pasienter med metastaserende brystkreft som ble behandlet med 260 mg/m<sup>2</sup> humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler én gang hver tredje uke i den pivotale kliniske fase III-studien (humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler monoterapi).

Bivirkninger ble vurdert hos 421 pasienter med metastaserende pankreaskreft som ble behandlet med humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler i kombinasjon med gemcitabin og 402 pasienter behandlet (125 mg/m<sup>2</sup> humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler i kombinasjon med gemcitabin i en dose på 1000 mg/m<sup>2</sup> gitt på dag 1, 8 og 15 av hver 28-dagers syklus) med gemcitabin som monoterapi, som fikk systemisk førstelinjebehandling ved metastaserende adenokarsinom i pankreas (humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler / gemcitabin).

Bivirkninger ble vurdert hos 514 pasienter med ikke-småcellet lungekreft som ble behandlet med humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler i kombinasjon med karboplatin (100 mg/m<sup>2</sup> humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler gitt på dag 1, 8 og 15 i hver 21 dagers syklus i kombinasjon med karboplatin gitt på dag 1 i hver syklus) i fase III av den randomiserte, kontrollerte kliniske studien (humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler / karboplatin). 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 humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler og karboplatin ( $p \leq 0,002$ ). For den siste subskalaen (ødem) var det ingen forskjell mellom behandlingsgruppene.

### Infeksiøse og parasittære sykdommer

#### *Humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler / gemcitabin*

Sepsis ble rapportert hos 5 % av pasientene som fikk humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler i kombinasjon med gemcitabin i en pankreasadenokarsinom studie, med eller uten nøytropeni. Av de 22 tilfellene av sepsis som ble rapportert hos pasienter behandlet med humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler i kombinasjon med gemcitabin, hadde 5 fatalt utfall. 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 Naveruclif og gemcitabin avventes til feber opphører og ANC  $\geq 1500$  celler/mm<sup>3</sup>, før behandling gjenopptas i reduserte dosenivåer (se pkt. 4.2).

### Sykdommer i blod og lymfatiske organer

#### *Humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler monoterapi-metastatisk brystkreft*

Hos pasienter med metastatisk brystkreft var nøytropeni 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/mm<sup>3</sup>) forekom hos 9 % av pasientene og febril nøytropeni forekom hos fire pasienter behandlet med humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler. Anemi (Hb  $< 10$  g/dl) ble observert hos 46 % av pasientene behandlet med humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler, og var alvorlig (Hb  $< 8$  g/dl) i tre tilfeller. Lymfopeni ble observert hos 45 % av pasientene.

#### *Humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler / gemcitabin*

Tabell 7 angir frekvens og alvorlighetsgrad av laboratoriepåviste hematologiske forstyrrelser hos pasienter behandlet med humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler i kombinasjon med gemcitabin eller med gemcitabin alene.

**Tabell 7: Laboratoriepåviste hematologiske forstyrrelser i pankreasadenokarsinom studien**

|                               | Humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler (125 mg/m <sup>2</sup> )/ gemcitabin |              | Gemcitabin   |              |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------|--------------|
|                               | Grad 1-4 (%)                                                                       | Grad 3-4 (%) | Grad 1-4 (%) | Grad 3-4 (%) |
| Anemi <sup>a,b</sup>          | 97                                                                                 | 13           | 96           | 12           |
| Nøytropeni <sup>a,b</sup>     | 73                                                                                 | 38           | 58           | 27           |
| Trombocytopeni <sup>b,c</sup> | 74                                                                                 | 13           | 70           | 9            |

<sup>a</sup>405 pasienter vurdert i gruppen behandlet med humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler / gemcitabin

<sup>b</sup>388 pasienter vurdert i gruppen behandlet med gemcitabin

<sup>c</sup>404 pasienter vurdert i gruppen behandlet med humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler / gemcitabin

#### *Humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler / karboplatin*

Anemi og trombocytopeni var oftere rapportert i humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler- og karboplatin gruppen enn i Taxol- og karboplatin gruppen (henholdsvis 54 % mot 28 %, og 45 % mot 27 %).

#### *Nevrologiske sykdommer*

##### *Humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler monoterapi-metastatisk brystkreft*

Vanligvis var hyppigheten og alvorlighetsgraden for nevrotoksisitet doseavhengig for pasienter behandlet med humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler. Perifer nevropati (hovedsakelig grad 1 eller 2 sensorisk nevropati) ble observert hos 68 % av pasientene behandlet med humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler med 10 % som grad 3 og ingen tilfeller av grad 4.

##### *Humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler / gemcitabin*

Hos pasienter behandlet med humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler 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 humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler i redusert dose. Ingen av pasientene behandlet med humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler i kombinasjon med gemcitabin hadde grad 4 perifer nevropati.

##### *Humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler / karboplatin*

Hos pasienter med ikke-småcellet lungekreft behandlet med humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler 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 humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler og karboplatin fikk grad 4 perifer nevropati.

#### *Øyesykdommer*

Det har vært sjeldne rapporter ved overvåking etter markedsføring om redusert synsskarphet som følge av cystoid makulaødem ved behandling med humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler (se pkt. 4.4).

#### *Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum*

##### *Humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler / gemcitabin*

Pneumonitt er rapportert hos 4 % ved bruk av humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler i kombinasjon med gemcitabin. Av de 17 tilfellene av pneumonitt rapportert hos pasienter behandlet



med humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler i kombinasjon med gemcitabin, hadde 2 fatalt utfall. Pasienter må overvåkes nøye for tegn og symptomer på pneumonitt. Etter at infeksjons etiologi er utelukket og pneumonitt er diagnostisert, seponeres behandling med Naveruclif og gemcitabin permanent og egnet behandling og støttetiltak iverksettes omgående (se pkt. 4.2).

#### Gastrointestinale sykdommer

##### *Humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler monoterapi-metastatisk brystkreft*

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

#### Hud- og underhudssykdommer

##### *Humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler monoterapi-metastatisk brystkreft*

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

#### Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

##### *Paklitaksel monoterapi-metastatisk brystkreft*

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

#### Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

##### *Humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler monoterapi-metastatisk brystkreft*

Asteni/fatigue ble rapportert hos 40 % av pasientene.

#### Pediatrik populasjon

Studien besto av 106 pasienter, hvorav 104 var pediatriske pasienter i alderen 6 måneder til under 18 år (se pkt. 5.1). Hver pasient opplevde minst 1 bivirkning. De hyppigst rapporterte bivirkningene var nøyotropeni, anemi, leukopeni og pyreksi. Alvorlige bivirkninger rapportert hos flere enn 2 pasienter var pyreksi, ryggmerter, perifert ødem og oppkast. Ingen nye sikkerhetssignaler ble identifisert hos det begrensede antallet barn som ble behandlet med humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler, og sikkerhetsprofilen var lik som for den voksne populasjonen.

#### 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, mukositt 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 inducerer paklitaksel unormale aggregater eller bunter med mikrotubuli gjennom hele cellesyklusen og multiple stjerneformede bunter av mikrotubuli i mitosen.

Naveruclif inneholder nanopartikler med størrelse på ca. 180 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 paklitaksel 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 humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler ved metastaserende brystkreft. Denne informasjonen er presentert nedenfor.

#### Enarmede åpne studier

I en studie ble humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler administrert som en 30-minutters infusjon med en dose på 175 mg/m<sup>2</sup> til 43 pasienter med metastaserende brystkreft. Den andre studien brukte en dose på 300 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>; 95 % KI: 4,6 til 6,2 måneder) og 6,1 måneder (300 mg/m<sup>2</sup>; 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 paklitaksel monoterapi, enten som oppløsningsmiddelbasert paklitaksel 175 mg/m<sup>2</sup> gitt som en 3-timers infusjon, med premedisinering for å forhindre overfølsomhet (N=225), eller som humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler 260 mg/m<sup>2</sup> 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 8: Resultater for samlet responsrate, median tid til sykdomsprogresjon og progresjonsfri overlevelse som vurdert av utprøveren**

| Effektivitetsvariabel            | Humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler (260 mg/m <sup>2</sup> ) | Oppløsningsmiddelbasert paklitaksel (175 mg/m <sup>2</sup> ) | p-verdi |
|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------|
| Samlet responsrate [95 % KI] (%) |                                                                        |                                                              |         |

**Tabell 8: Resultater for samlet responsrate, median tid til sykdomsprogresjon og progresjonsfri overlevelse som vurdert av utprøveren**

| Effektivitetsvariabel                                      | Humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler (260 mg/m <sup>2</sup> ) | Oppløsningsmiddelbasert paklitaksel (175 mg/m <sup>2</sup> ) | p-verdi            |
|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------|
| > førstelinjebehandling                                    | 26,5 [18,98, 34,05] (n=132)                                            | 13,2 [7,54, 18,93] (n=136)                                   | 0,006 <sup>a</sup> |
| <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 <sup>b</sup> |
| <i>*Median progresjonsfri overlevelse [95 % KI] (uker)</i> |                                                                        |                                                              |                    |
| > førstelinjebehandling                                    | 20,6 [15,6, 25,9] (n=131)                                              | 16,1 [15,0, 18,3] (n=135)                                    | 0,010 <sup>b</sup> |
| <i>*Overlevelse [95 % KI] (uker)</i>                       |                                                                        |                                                              |                    |
| > førstelinjebehandling                                    | 56,4 [45,1, 76,9] (n=131)                                              | 46,7 [39,0, 55,3] (n=136)                                    | 0,020 <sup>b</sup> |

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

<sup>a</sup>Chi-square test

<sup>b</sup>Log-rank test

229 pasienter som ble behandlet med humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler 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 toksisitet av humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler etter > 6 kurer er ukjent.

#### Pankreasadenokarsinom

En multinasjonalt, randomisert, åpen multisenterstudie ble gjennomført med 861 pasienter for å sammenligne førstelinjebehandling med humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler / gemcitabin mot gemcitabin som monoterapi hos pasienter med metastaserende adenokarsinom i pankreas. Humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler ble gitt til pasienter (N=431) som en 30–40 minutters intravenøs infusjon i en dose på 125 mg/m<sup>2</sup> etterfulgt av gemcitabin som en 30–40 minutters intravenøs infusjon i en dose på 1000 mg/m<sup>2</sup> 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 toksisitet. Av de 431 pasientene med pankreasadenokarsinom som ble randomisert til å få humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler 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 humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler- / gemcitabingruppen og 2,8 måneder i gemcitabingruppen. 32 % av pasientene i humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler- / 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 humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler- / gemcitabingruppen og 85 % i gemcitabingruppen. Median relativ doseintensitet av humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler var 81 %. Det ble gitt en høyere median kumulative dose av gemcitabin i humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler- / gemcitabingruppen (11 400 mg/m<sup>2</sup>) sammenlignet med gemcitabingruppen (9000 mg/m<sup>2</sup>).

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 9: Effekteresultater fra randomisert studie hos pasienter med pankreasadenokarsinom (intent-to-treat-populasjon)**

|                                                       | <b>Humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler (125 mg/m<sup>2</sup>)/gemcitabin (N=431)</b> | <b>Gemcitabin (N=430)</b> |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| <b>Totaloverlevelse</b>                               |                                                                                                |                           |
| Antall dødsfall (%)                                   | 333 (77)                                                                                       | 359 (83)                  |
| Median totaloverlevelse, måneder (95 % KI)            | <b>8,5</b> (7,89, 9,53)                                                                        | <b>6,7</b> (6,01, 7,23)   |
| HR <sub>A+G/G</sub> (95 % KI) <sup>a</sup>            | 0,72 (0,617, 0,835)                                                                            |                           |
| <b>P-verdi<sup>b</sup></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                      |
| <b>Progresjonsfri overlevelse</b>                     |                                                                                                |                           |
| Dødsfall eller progresjon, n (%)                      | 277 (64)                                                                                       | 265 (62)                  |
| Median progresjonsfri overlevelse, måneder (95 % KI)  | <b>5,5</b> (4,47, 5,95)                                                                        | <b>3,7</b> (3,61, 4,04)   |
| HR <sub>A+G/G</sub> (95 % KI) <sup>a</sup>            | 0,69 (0,581, 0,821)                                                                            |                           |
| <b>P-verdi<sup>b</sup></b>                            | < 0,0001                                                                                       |                           |
| <b>Samlet responsrate</b>                             |                                                                                                |                           |
| Bekreftet komplett eller partiell totalrespons, n (%) | <b>99</b> (23)                                                                                 | <b>31</b> (7)             |
| 95% KI                                                | 19,1, 27,2                                                                                     | 5,0, 10,1                 |
| p <sub>A+G</sub> /p <sub>G</sub> (95% KI)             | 3,19 (2,178, 4,662)                                                                            |                           |
| <b>P-verdi (chi-square test)</b>                      | < 0,0001                                                                                       |                           |

KI = konfidensintervall, HR<sub>A+G/G</sub> = risikoforhold for humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler+gemcitabin / gemcitabin, p<sub>A+G</sub>/p<sub>G</sub>=responsrateforhold for humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler+gemcitabin / gemcitabin

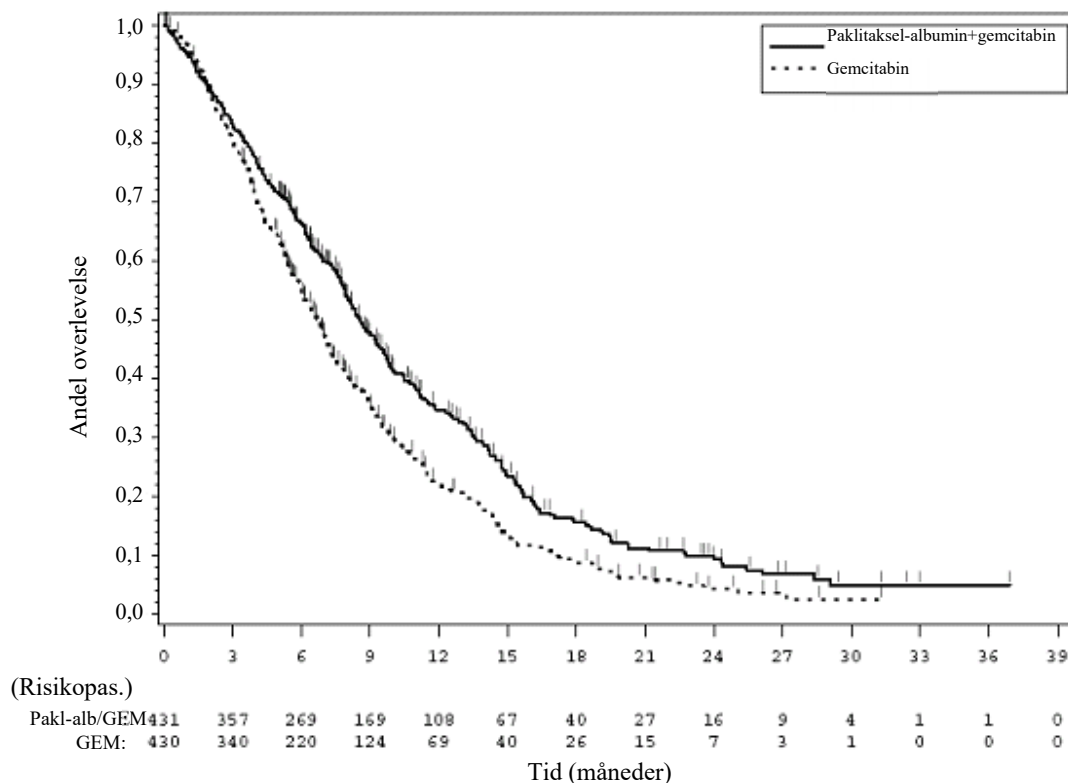
<sup>a</sup> stratifisert Cox proporsjonal risikomodell

<sup>b</sup> 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 humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler / 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 humant serumalbumin-paklitaxel-nanopartikler- / 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  $\geq 75$  år i humant serumalbumin-paklitaxel-nanopartikler / 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 humant serumalbumin-paklitaxel-nanopartikler / 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 humant serumalbumin-paklitaxel-nanopartikler i kombinasjon med karboplatin med oppløsningsmiddelbasert paklitaxel i kombinasjon med karboplatin som førstelinjebehandling hos pasienter med fremskreden ikke-småcellet lungekreft. Over 99 % av pasientene hadde ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) funksjonsstatus 0 eller 1. Pasienter med underliggende nevrologi grad  $\geq 2$  eller alvorlige medisinske risikofaktorer som omfattet noen av de viktigste organsystemene ble utelukket. Humant serumalbumin-paklitaxel-nanopartikler ble administrert til pasientene (N=521) som en intravenøs infusjon over 30 minutter i en dose på 100 mg/m<sup>2</sup> på dag 1, 8 og 15 av hver 21-dagers syklus uten steroid premedisinering og uten profylakse med granulocytstimulerende faktor. Med oppstart umiddelbart etter fullført administrasjon av humant serumalbumin-paklitaxel-nanopartikler, ble karboplatin i en dose på AUC=6 mg•min/ml administrert intravenøst kun på dag 1 av hver 21-dagers

syklus. Oppløsningsmiddelbasert paklitaksel ble administrert til pasientene (N=531) i en dose på 200 mg/m<sup>2</sup> 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 humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler- / karboplatin-gruppen hadde signifikant høyere samlet responsrate sammenlignet med pasienter i kontrollgruppen: 33 % mot 25 %, p=0,005 (tabell 10). Det var en signifikant forskjell i samlet responsrate i favør av humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler- / 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 10: Samlet responsrate i randomisert ikke-småcellet lungekreftstudie (intent-to-treat-populasjon)**

| Effektivitetsparameter                                | Humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler (100 mg/m <sup>2</sup> /uke) + karboplatin (N=521) | Oppløsningsmiddelbasert paklitaksel (200 mg/m <sup>2</sup> hver 3. uke) + karboplatin (N=531) |
|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Samlet responsrate (uavhengig vurdering)</b>       |                                                                                                  |                                                                                               |
| Bekreftet komplett eller partiell totalrespons, n (%) | 170 (33 %)                                                                                       | 132 (25 %)                                                                                    |
| 95 % KI (%)                                           | 28,6, 36,7                                                                                       | 21,2, 28,5                                                                                    |
| p <sub>N</sub> /p <sub>T</sub> (95,1 % KI)            | 1,313 (1,082, 1,593)                                                                             |                                                                                               |
| P-verdi <sup>a</sup>                                  | 0,005                                                                                            |                                                                                               |

KI = konfidensintervall, HR<sub>N/T</sub> = risikoforhold for humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler / karboplatin til oppløsningsmiddelbasert paklitaksel/karboplatin, p<sub>N</sub>/p<sub>T</sub> = responsrateforhold for humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler / karboplatin til oppløsningsmiddelbasert paklitaksel/karboplatin.

<sup>a</sup>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 11).

**Tabell 11: Ikke-underlegenhetsanalyser av progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse i randomisert ikke-småcellet lungekreftstudie (intent-to-treat-populasjon)**

| Effektivitetsparameter                                              | Humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler (100 mg/m <sup>2</sup> /uke) + karboplatin (N=521) | Oppløsningsmiddelbasert paklitaksel (200 mg/m <sup>2</sup> hver 3. uke) + karboplatin (N=531) |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Progresjonsfri overlevelse<sup>a</sup> (uavhengig vurdering)</b> |                                                                                                  |                                                                                               |

|                                  |                      |                   |
|----------------------------------|----------------------|-------------------|
| 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 <sub>A/T</sub> (95 % KI)      | 0,949 (0,830, 1,086) |                   |
| <b>Totaloverlevelse</b>          |                      |                   |
| 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 <sub>A/T</sub> (95,1 % KI)    | 0,922 (0,797, 1,066) |                   |

KI = konfidensintervall, HR<sub>A/T</sub> = risikoforhold for humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler / karboplatin til oppløsningsmiddelbasert paklitaksel/karboplatin, p<sub>A</sub>/p<sub>T</sub> = responsrateforhold for humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler / karboplatin til oppløsningsmiddelbasert paklitaksel/karboplatin.

<sup>a</sup>Per EMA metodologisk betraktning for PFS-endepunkt, ble manglende observasjoner eller oppstart av påfølgende ny behandling ikke brukt til utelatelse.

### Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt hos pediatrike pasienter har ikke blitt fastslått (se pkt. 4.2).

Studie ABI-007-PST-001, en fase 1/2 åpen, dosebestemmende multisenterstudie ble gjennomført for å vurdere sikkerhet, tolerabilitet og foreløpig effekt av humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler gitt ukentlig hos barn med tilbakevendende eller refraktære faste tumorer. Studien inkludert 106 pasienter i alderen  $\geq 6$  måneder til  $\leq 24$  år.

Fase 1-delen av studien inkluderte totalt 64 pasienter i alderen 6 måneder til under 18 år og fastslo at den maksimalt tolererte dosen (MTD) var 240 mg/m<sup>2</sup> administrert som en intravenøs infusjon over 30 minutter, på dag 1, 8 og 15 i hver 28. dags syklus.

Fase 2-delen inkluderte totalt 42 pasienter ved bruk av et Simon to-trinns minimax-design, i alderen 6 måneder til 24 år med tilbakevendende eller refraktær Ewings sarkom, neuroblastom eller rhabdomyosarkom for vurdering av antitumoraktivitet basert på den totale responsraten (ORR). Av de 42 pasientene var 1 pasient  $< 2$  år, 27 i alderen  $\geq 2$  til  $< 12$  år, 12 var i alderen  $\geq 12$  til  $< 18$  år og 2 voksne pasienter var i alderen 18 til 24 år.

Pasientene ble behandlet i en median på 2 sykluser ved MTD. Fra de 41 pasientene som var kvalifiserte for vurdering av effekt i trinn 1, hadde 1 pasient i rhabdomyosarkom-gruppen (N=14) en bekreftet delvis respons (PR) som førte til en ORR på 7,1 % (95 % KI: 0,2, 33,9). Det ble ikke observert noen bekreftet fullstendig respons (CR) eller PR i verken Ewings sarkom-gruppen (N=13) eller neuroblastom-gruppen (N=14). Ingen av studiegruppene fortsatte inn i trinn 2 fordi det protokolldefinerende kravet om  $\geq 2$  pasienter med bekreftet behandlingsrespons var ikke oppfylt.

Resultater for median total overlevelse, inkludert 1 års oppfølgingsperiode, var 32,1 uker (95% KI: 21,4, 72,9), 32,0 uker (95% KI: 12, ikke fastslått) og 19,6 uker (95% KI: 4, 25,7) i henholdsvis Ewings sarkom-, neuroblastom- og rhabdomyosarkom-gruppene.

Den helhetlige sikkerhetsprofilen til humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler hos pediatrike pasienter samsvarte med den kjente sikkerhetsprofilen til humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler hos voksne (se pkt. 4.8). Basert på disse resultatene ble det konkludert at humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler som monoterapi ikke har betydningsfull klinisk effekt eller overlevelsesnytte som gir grunnlag for videre utvikling i den pediatrike populasjonen.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Farmakokinetikken til total paklitaksel etter 30- og 180-minutters infusjoner med humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler, med dosenivåer fra 80 til 375 mg/m<sup>2</sup>, ble bestemt i kliniske studier. Paklitakselkonsentrasjonen (AUC) økte lineært fra 2653 til 16 736 ng/time/ml etter dosering fra 80 til 300 mg/m<sup>2</sup>.

I en studie av pasienter med fremskredne solide tumorer, ble den farmakokinetiske karakteristikken til paklitaksel etter intravenøs administrering av humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler ved 260 mg/m<sup>2</sup> over 30 minutter, sammenlignet med de etter injeksjoner av oppløsningsmiddelbasert paklitaksel 175 mg/m<sup>2</sup> over 3 timer. Basert på ikke-kompartimentbasert PK-analyse var plasmaclearance av paklitaksel med humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler 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 humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler administrert intravenøst ved 260 mg/m<sup>2</sup>, var intrapasientvariasjonen i AUC 19 % (3,21 % - 37,70 %). Det var ingen holdepunkter for akkumulering av paklitaksel ved gjentatte behandlingskurser.

#### Distribusjon

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

Proteinbindingen av paklitaksel etter humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler ble vurdert ved ultrafiltrasjon i en studie med intraindividuell sammenligning. Fraksjonen av fritt paklitaksel var signifikant høyere med humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler (6,2 %) enn med oppløsningsmiddelbasert paklitaksel (2,3 %). Dette medførte signifikant høyere eksponering for ubundet paklitaksel med humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler 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 $\alpha$ -hydroxypaklitaksel og i mindre grad til to andre metabolitter, 3'-*p*-hydroxypaklitaksel og 6 $\alpha$ -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 humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler ved 260 mg/m<sup>2</sup> hos pasienter med metastaserende brystkreft, utgjorde gjennomsnittsverdien for kumulativ urinutskillelse av uforandret virkestoff 4 % av total administrert dose. Metabolittene 6 $\alpha$ -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/m<sup>2</sup> er gjennomsnittlig plasmaclearance av paklitaksel 13 til 30 l/time/m<sup>2</sup>, og gjennomsnittlig terminal halveringstid er 13 til 27 timer.

#### Nedsatt leverfunksjon

Effekten av nedsatt leverfunksjon på populasjonsfarmakokinetikken til humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler 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  $\leq 3$  x ULN) eller alvorlig (totalbilirubin > 3 til  $\leq 5$  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 humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler.

Det foreligger ingen farmakokinetiske data hos pasienter med totalbilirubin  $> 5 \times$  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  $\geq 30$  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

Populasjonsfarmakokinetiske analyser for humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler 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  $\geq 65$  år kan være mer mottakelig for utvikling av nøytropeni under første behandlingssyklus, selv om plasmaeksponeringen for paklitaksel ikke påvirkes av alder.

#### Pediatrik populasjon

Farmakokinetikken til paklitaksel etter 30 minutters intravenøs administrering ved dosenivåer på  $120 \text{ mg/m}^2$  til  $270 \text{ mg/m}^2$  ble fastsatt hos 64 pasienter (2 til  $\leq 18$  år) i fase 1 av en fase 1/2-studie hos pediatriske pasienter med tilbakevendende eller refraktære solide tumorer. Etter doseøkning fra  $120$  til  $270 \text{ mg/m}^2$  var gjennomsnittlig AUC<sub>(0-inf)</sub> og  $C_{max}$  for paklitaksel henholdsvis i området fra 8867 til 14361 ng\*t/ml og fra 3488 til 8078 ng/ml.

Verdier for dosenormalisert maksimal legemiddeleksponering var sammenlignbare over doseområdet som ble studert. Verdier for dosenormalisert total legemiddeleksponering var imidlertid kun sammenlignbare over  $120 \text{ mg/m}^2$  til  $240 \text{ mg/m}^2$ , med lavere dosenormalisert AUC<sub>∞</sub> ved dosenivået på  $270 \text{ mg/m}^2$ . Ved MTD på  $240 \text{ mg/m}^2$  var gjennomsnittlig CL 19,1 l/t og gjennomsnittlig terminal halveringstid var 13,5 timer.

Hos barne- og ungdomspasienter økte eksponeringen for paklitaksel med høyere dosering, og ukentlige legemiddeleksponeringer var høyere enn hos voksne pasienter.

#### Andre underliggende faktorer

Populasjonsfarmakokinetiske analyser for humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler 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 humant serumalbumin-paklitaksel-nanopartikler 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 Hjelpetoffer**

Albumin (humant) (som inneholder natriumkaprylat og N-acetyl-L-tryptofan).

### **6.2 Uforlikeligheter**

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

### **6.3 Holdbarhet**

#### Uåpnede hetteglass

2 år

#### Stabilitet for rekonstituert dispersjon i hetteglass

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

#### Stabilitet for rekonstituert dispersjon i infusjonsposen

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

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

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

Pakningsstørrelse på ett hetteglass.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

### Forholdsregler ved klargjøring og administrering

Paklitaksel er et cytotoxisk legemiddel mot kreft og, som med andre potensielt toksiske stoffer, må det utvises forsiktighet ved håndtering av Naveruclif. Bruk av beskyttende hansker, briller og klær anbefales. Dersom dispersjonen 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. Naveruclif skal kun klargjøres og administreres av personell med egnet opplæring i håndtering av cytotoxiske stoffer. Gravid helsepersonell må ikke håndtere Naveruclif.

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

### Rekonstitusjon og administrering av legemidlet

Naveruclif leveres som et sterilt frysetørket pulver for rekonstituering før bruk. Etter rekonstituering inneholder hver ml dispersjon 5 mg paklitaksel 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 Naveruclif 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 redispersjon 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 dispersjonen skal være melkeaktig og homogen uten synlig utfelling. Noe sedimentering av den rekonstituerte dispersjonen kan oppstå. Dersom utfelling eller sedimentering er synlig, skal hetteglasset snus forsiktig igjen for å sikre fullstendig redispersjon før bruk.

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

Det eksakte totale doseringsvolumet av 5 mg/ml dispersjon som passer for pasienten skal beregnes, og riktig mengde rekonstituert Naveruclif 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 Naveruclif kan medføre dannelse av proteinaktige tråder. Administrer Naveruclif 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 Naveruclif.

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**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center  
Moll de Barcelona, s/n  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta  
08039 Barcelona  
Spania

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/23/1778/001

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse:

## **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(E) 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(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse på tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o.  
Ul. Lutomierska 50,  
95-200, Pabianice, Polen

Eller  
Laboratori Fundació Dau  
C/ C, 12-14 Pol. Ind.  
Zona Franca, Barcelona, 08040, Spania

## **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-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres 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.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**



**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**ESKE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Naveruclif 5 mg/ml pulver til infusjonsvæske, dispersjon  
paclitaxel

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hvert hetteglass inneholder 100 mg paklitaxel formulert som albuminbundne nanopartikler.

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

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Albumin (humant) (som inneholder natriumkaprylat og N-acetyl-L-tryptofan).

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til infusjonsvæske, dispersjon.

1 hetteglass

20 ml = 100 mg

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(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**

Ikke erstatt med andre paklitaxelformuleringer.

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

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

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering, se pakningsvedlegget.

**10. EVENTUELLE SPESEILLE 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**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6ª planta,  
08039 Barcelona,  
Spania

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/23/1778/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**

**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 INDRE EMBALLASJE**

**HETTEGLASSETIKETT**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Naveruclif 5 mg/ml pulver til infusjon  
paclitaxel

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hvert hetteglass inneholder 100 mg paklitaxel formulert som albuminbundne nanopartikler.

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

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Albumin (humant) (som inneholder natriumkaprylat og N-acetyl-L-tryptofan).

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til infusjonsvæske, dispersjon.

1 hetteglass

20 ml = 100 mg

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(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**

Ikke erstatt med andre paklitaxelformuleringer.

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

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

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE 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**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6ª planta,  
08039 Barcelona,  
Spania

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/23/1778/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING**

**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**

### **Naveruclif 5 mg/ml pulver til infusjonsvæske, dispersjon paklitaksel**

**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.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- 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 Naveruclif er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Naveruclif
3. Hvordan du bruker Naveruclif
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Naveruclif
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Naveruclif er og hva det brukes mot**

Naveruclif inneholder virkestoffet paklitaksel, som er festet til det humane proteinet albumin, i form av små partikler som kalles nanopartikler. Paklitaksel tilhører en gruppe legemidler kalt "taksaner" som brukes ved kreft.

- paklitaksel 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 paklitaksel løses opp i blodet og kommer gjennom blodåreveggene 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 Naveruclif.

#### **Hva Naveruclif brukes mot**

Naveruclif brukes til behandling av følgende krefttyper:

##### **Brystkreft**

- Brystkreft som har spredd seg til andre deler av kroppen (dette kalles "metastaserende" brystkreft).
- Naveruclif 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 Naveruclif etter at en annen behandling hadde sviktet, fikk oftere redusert svulststørrelse, og levde lengre enn personer som brukte en alternativ behandling.

##### **Kreft i bukspyttkjertelen**

- Naveruclif 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 Naveruclif sammen med gemcitabin i en legemiddelutprøving, levde lengre enn personer som bare hadde fått gemcitabin.

##### **Lungekreft**

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

## 2. Hva du må vite før du bruker Naveruclif

### Bruk ikke Naveruclif

- dersom du er allergisk overfor paklitaxel eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du ammer
- dersom du har lavt antall hvite blodceller (utgangsverdi av nøytrofiler <1500 celler/mm<sup>3</sup> - legen vil gi deg nærmere informasjon om dette)

### Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller sykepleier før du bruker Naveruclif

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

Snakk med lege eller sykepleier dersom du opplever noen av disse tilstandene mens du behandles med Naveruclif. 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

Naveruclif er kun for voksne og skal ikke brukes av barn og ungdom under 18 år.

### Andre legemidler og Naveruclif

Snakk med lege dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler, inkludert naturlige legemidler. Dette fordi Naveruclif kan påvirke visse andre legemidlers virkemåte. Visse andre legemidler kan også påvirke Naveruclifs virkemåte.

Vis forsiktighet og rådfør deg med legen dersom du tar Naveruclif 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, 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 Naveruclif.

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

Du skal ikke amme mens du bruker Naveruclif da det ikke er kjent om virkestoffet paklitaksel 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 Naveruclif.

Snakk med lege før du bruker dette legemidlet.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Noen personer kan bli trette eller svimle etter å ha fått Naveruclif. 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.

### **Naveruclif inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver 100 mg, og er så godt som "natriumfritt".

## **3. Hvordan du bruker Naveruclif**

Naveruclif 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/m<sup>2</sup> av kroppsoverflaten gitt i løpet av 30 minutter. Den vanlige dosen ved kreft i bukspyttkjertelen er 125 mg/m<sup>2</sup> av kroppsoverflaten gitt i løpet av 30 minutter. Den vanlige dosen ved ikke-småcellet lungekreft er 100 mg/m<sup>2</sup> av kroppsoverflaten gitt i løpet av 30 minutter.

### **Hvor ofte vil du motta Naveruclif?**

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

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

Ved behandling av ikke-småcellet lungekreft gis Naveruclif 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 Naveruclif 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 Naveruclif. 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 ansiktsnerven
- 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, smertefullt 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)

**Ikke kjente** bivirkninger (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- Herding/tykning av huden (skleroderma).

### Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i 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 Naveruclif

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

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

Etter første rekonstituering bør dispersjonen 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 dispersjonen i infusjonsløsningen kan lagres i kjøleskap (2 °C – 8 °C) inntil 24 timer beskyttet mot lys.

Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk er påvist i 24 timer ved 2°C-8°C når den er beskyttet mot lys, etterfulgt av 4 timer ved 25 °C når den ikke er beskyttet mot lys.

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

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Naveruclif**

- Virkestoff er paklitaksel.  
Hvert hetteglass inneholder 100 mg paklitaksel formulert som albuminbundne nanopartikler. Etter rekonstituering inneholder hver ml dispersjon 5 mg paklitaksel formulert som albuminbundne nanopartikler.
- Andre innholdsstoffer er albumin (humant) (som inneholder natriumkaprylat og N-acetyl-L-tryptofan), se pkt. 2 "Naveruclif inneholder natrium".

### **Hvordan Naveruclif ser ut og innholdet i pakningen**

Naveruclif er et hvitt til gult pulver eller lyofilisert kake til infusjonssvæske, dispersjon. Naveruclif er tilgjengelig i hetteglass som inneholder 100 mg paklitaksel formulert som albuminbundne nanopartikler.

Hver pakning inneholder 1 hetteglass.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker**

#### Innehaver av markedsføringstillatelsen

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll De Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6a Planta,  
Barcelona, 08039,  
Spania

#### Tilvirker

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.  
ul. Lutomierska 50,  
95-200 Pabianice, Polen

#### Eller

Laboratori Fundació Dau  
C/ C, 12-14 Pol. Ind.  
Zona Franca, Barcelona, 08040,  
Spania

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX / MT /  
NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK / UK (NI)

Accord Healthcare S.L.U.  
Tel: +34 93 301 00 64

EL  
Win Medica A.E.  
Τηλ: +30 210 74 88 821

### **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>, og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).

---

### **Helsepersonell**

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

### **Instruksjoner for bruk, håndtering og destruksjon**

#### **Forholdsregler ved klargjøring og administrering**

Paklitaksel er et cytotoxisk legemiddel mot kreft og, som med andre potensielt toksiske stoffer, må det utvises forsiktighet ved håndtering av Naveruclif. Bruk beskyttende hansker, briller og verneklær. Dersom dispersjonen 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. Naveruclif skal kun klargjøres og administreres av personell med egnet opplæring i håndtering av cytotoxiske stoffer. Gravid helsepersonell må ikke håndtere Naveruclif.

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

#### **Rekonstituering og administrering av legemidlet**

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

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

Ved hjelp av en steril injeksjonssprøyte injiser sakte 20 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsoppløsning inn i et 100 mg hetteglass med Naveruclif 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 redispersjon 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 dispersjonen skal være melkeaktig og homogen uten synlig utfelling. Noe sedimentering av den rekonstituerte dispersjonen kan oppstå. Dersom utfelling eller sedimentering er synlig, skal hetteglasset snus forsiktig igjen for å sikre fullstendig redispersjon før bruk.

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

Det eksakte totale doseringsvolumet av 5 mg/ml dispersjon som passer for pasienten skal beregnes, og riktig mengde rekonstituert Naveruclif 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 Naveruclif kan medføre dannelse av proteinaktige tråder. Administrer Naveruclif 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 beholdere uten di(2-etylheksyl)ftalat (DEHP) for oppløsning eller administrasjonssett er ikke nødvendig for klargjøring eller administrering av infusjoner av Naveruclif.

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 Naveruclif 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 dispersjon i hetteglass**

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

### **Stabilitet for rekonstituert dispersjon i infusjonsposen**

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