

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Apexelsin 5 mg/ml pulver till infusionsvätska, dispersion.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till infusionsvätska, dispersion.

Rekonstituerad dispersion har ett pH på 6,0-7,5 och en osmolalitet på 300-360 mOsm/kg.

Produkten är vit till gul frystorkad kaka eller pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

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

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

Bröstcancer

Den rekommenderade dosen av Apexelsin är 260 mg/m² intravenöst under 30 minuter var tredje vecka.

Dosjusteringar under pågående behandling av bröstcancer

Hos patienter som drabbas av allvarlig neutropeni (neutrofilantal < 0,5 x 10⁹/l under en vecka eller längre) eller allvarlig sensorisk neuropati under Apexelsin -behandlingen, ska dosen minskas till 220 mg/m² under efterföljande kurer. Efter återfall av allvarlig neutropeni eller allvarlig sensorisk neuropati ska dosen minskas ytterligare till 180 mg/m². Apexelsin ska inte administreras förrän neutrofilantalet återgått till > 1,5 x 10⁹/l. För grad 3 sensorisk neuropati ska behandlingen avbrytas tills en återgång till grad 1 eller 2 har uppnåtts, följt av en dosreducering för alla efterföljande kurer.

Adenocarcinom i pankreas

Den rekommenderade dosen av Apexelsin i kombination med gemcitabin är 125 mg/m² som administreras intravenöst under 30 minuter dag 1, 8 och 15 i varje 28-dagarscykel. Den rekommenderade dosen av gemcitabin är 1 000 mg/m² som administreras intravenöst under 30 minuter omedelbart efter avslutad administrering av Apexelsin på dag 1, 8 och 15 i varje 28-dagarscykel.

Dosjusteringar under behandling av adenocarcinom i pankreas

Tabell 1: Dosreduceringar för patienter med adenocarcinom i pankreas

Dosnivå	Dos av Apexelsin (mg/m ²)	Dos av gemcitabin (mg/m ²)
Full dos	125	1 000
Första dosreduktion	100	800
Andra dosreduktion	75	600
Om ytterligare dosreduktion krävs	Avsluta behandlingen	Avsluta behandlingen

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

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

Dag i cykeln	Absolut neutrofilantal (ANC) ($10^9/L$)		Trombocytantal ($10^9/l$)	Dos av Apexelsin	Dos av gemcitabin
Dag 15: Om behandlingen avbröts dag 8:					
Dag 15	≥ 1	OCH	≥ 75	Återgå till dosnivå för dag 1 följt av tillväxtfaktorer för vita blodkroppar ELLER reducera dosen en dosnivå från dag 1-dosen	
	$\geq 0,5$ men < 1	ELLER	≥ 50 men < 75	Reducera en dosnivå följt av tillväxtfaktorer för vita blodkroppar ELLER reducera dosen två dosnivåer från dag 1-dosen	
	< 0,5	ELLER	< 50	Avbryt behandlingen	

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

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

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

^aSe tabell 1 för reduktion av dosnivå

Icke-småcellig lungcancer

Den rekommenderade dosen av Apexelsin är 100 mg/m^2 intravenöst under 30 minuter dag 1, 8 och 15 i varje 21-dagarscykel. Den rekommenderade dosen av karboplatin är $\text{AUC} = 6 \text{ mg} \times \text{min/ml}$ endast dag 1 i varje 21-dagarscykel, med början omedelbart efter avslutad administrering av Apexelsin.

Dosjusteringar under behandling av icke-småcellig lungcancer

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

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

Hematologisk toxicitet	Förekomst	Dos av Apexelsin (mg/m ²) ¹	Dos av karboplatin (AUC mg×min/ml) ¹
Lägsta ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l med neutropen feber > 38 °C ELLER Fördröjning av nästa cykel på grund av ihållande neutropeni ² (lägsta < 1,5 x 10 ⁹ /l) ELLER Lägsta ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l i > 1 vecka	Första	75	4,5
	Andra	50	3,0
	Tredje	Avbryt behandlingen	
Lägsta trombocyt nivå < 50 x 10 ⁹ /l	Första	75	4,5
	Andra	Avbryt behandlingen	

¹På dag 1 i 21-dagarscykeln reduceras dosen av Apexelsin och karboplatin samtidigt. På dag 8 eller 15 i 21-dagarscykeln reduceras dosen av Apexelsin; dosen av karboplatin reduceras i efterföljande cykel.

²Maximalt 7 dagar efter planerad dos dag 1 i nästa cykel.

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

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

Icke-hematologisk toxicitet	Förekomst	Dos av Apexelsin (mg/m ²) ¹	Dos av karboplatin (AUC mg×min/ml) ¹
Hudtoxicitet av grad 2 eller 3 Diarré av grad 3 Mukositet av grad 3 Perifer neuropati ≥ grad 3 Annat icke-hematologisk toxicitet av grad 3 eller 4	Första	75	4,5
	Andra	50	3,0
	Tredje	Avbryt behandlingen	
Hudtoxicitet, diarré eller mukositet av grad 4	Första	Avbryt behandlingen	

¹På dag 1 i 21-dagarscykeln reduceras dosen av Apexelsin och karboplatin samtidigt. På dag 8 eller 15 i 21-dagarscykeln reduceras dosen av Apexelsin; dosen av karboplatin reduceras i efterföljande cykel.

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

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

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

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

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

Nedsatt njurfunktion

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

Äldre

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

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

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

Av de 514 patienterna med icke-småcellig lungcancer i den randomiserade studien som fick nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel i kombination med karboplatin var 31 % 65 år eller äldre och 3,5 % var 75 år eller äldre.

Händelser med myelosuppression, händelser med perifer neuropati, samt artralgi förekom oftare hos patienter som var 65 år eller äldre jämfört med patienter som var yngre än 65 år. Det finns begränsad erfarenhet av användning av nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel /karboplatin hos patienter i åldern 75 år eller äldre.

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

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel för barn och ungdomar i åldern 0 till yngre än 18 år har ännu inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2 men inga dosrekommendationer kan ges. Det är inte relevant att använda nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel i den pediatrika populationen för indikationerna metastaserande bröstcancer eller adenocarcinom i pankreas eller icke-småcellig lungcancer.

Administreringssätt

Apexelsin är avsett för intravenös användning. Rekonstituerad Apexelsin-dispersion ska administreras intravenöst med hjälp av ett infusionsset med ett 15 μ m-filter. Efter administrering rekommenderas att den intravenösa infarten spolas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning för att säkerställa att hela dosen administreras.

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

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
Amning (se avsnitt 4.6).

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

Överkänslighet

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

Hematologi

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

Neuropati

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

Sepsis

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

Pneumonit

Pneumonit förekom hos 1 % av patienterna när nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel användes som monoterapi och hos 4 % av patienterna när Apexelsin användes i kombination med gemcitabin. Patienterna ska noga övervakas för tecken och symtom på pneumonit. Efter att infektiös etiologi har uteslutits och diagnosen pneumonit har ställts ska behandlingen med Apexelsin och

gemcitabin sätts ut permanent och lämplig behandling och understödjande åtgärder omgående vidtas (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

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

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

Kardiotoxicitet

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

Metastaser i centrala nervsystemet

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

Gastrointestinala symtom

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

Ögonpåverkan

Cystiskt makulaödem (CMO) har rapporterats hos patienter som behandlats med Apexelsin. Patienter med nedsatt syn ska snarast genomgå en noggrann oftalmologisk undersökning. I fall där CMO diagnostiserats ska behandling med Apexelsin avslutas och lämplig behandling sättas in (se avsnitt 4.8).

Patienter i åldern 75 år och äldre

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

Övrigt

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

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

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektionsflaska, dvs. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

En farmakokinetisk studie genomfördes med nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel och karboplatin på patienter med icke-småcellig lungcancer. Det förekom inga kliniskt relevanta farmakokinetiska interaktioner mellan nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel och karboplatin.

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

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Födelsekontroll hos män och kvinnor

Fertila kvinnor bör använda effektiv preventivmetod under behandling och upp till en månad efter avslutad behandling med Apexelsin. Män som behandlas med Apexelsin bör använda effektivt preventivmedel och undvika att göra kvinnor gravida under behandlingen och upp till sex månader efter avslutad behandling.

Graviditet

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

Amning

Paklitaxel och/eller dess metaboliter utsöndrades i mjölken hos digivande råttor (se avsnitt 5.3). Det är okänt om paklitaxel utsöndras i bröstmjölk. På grund av potentiellt allvarliga effekter hos ammade spädbarn, är Apexelsin kontraindicerat under amning. Amning ska avbrytas under behandlingen.

Fertilitet

Nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel ledde till infertilitet hos hanråttor (se avsnitt 5.3). Enligt fynd hos djur kan fertiliteten hos män och kvinnor försämrats. Manliga patienter bör rådfråga om konservering av sperma före behandlingen på grund av risken för bestående infertilitet till följd av behandling med Apexelsin.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Sammanfattning i tabellform av biverkningar

Tabell 6 listar de biverkningar som associerats med nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel i monoterapi vid olika doser och indikationer under kliniska prövningar (N = 789), nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel i kombination med gemcitabin för adenocarcinom i pankreas från den kliniska fas III-prövningen (N = 421), nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel i kombination med karboplatin för icke-småcellig lungcancer från den kliniska fas III-prövningen (N = 514) och från användning efter marknadsintroduktion.

Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgruppering presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 6: Biverkningar som rapporterades med nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel

	Monoterapi (N = 789)	Kombinationsterapi med gemcitabin (N = 421)	Kombinations-terapi med karboplatin (N = 514)
Infektioner och infestationer			
<i>Vanliga:</i>	Infektion, urinvägsinfektion, flikulit, infektion i övre luftvägarna, candidainfektion, sinusit	Sepsis, lunginflammation, oral candidainfektion	Lunginflammation, bronkit, infektion i övre luftvägarna, urinvägsinfektion
<i>Mindre vanliga:</i>	Sepsis ¹ , neutropen sepsis ¹ , lunginflammation, oral candidainfektion, nasofaryngit, cellulit, herpes simplex, virusinfektion, herpes zoster, svampinfektion, kateterrelaterad infektion, infektion på injektionsstället		Sepsis, oral candidainfektion
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade tumörer (inkl. cystor och polyper)			
<i>Mindre vanliga:</i>	Tumörnekros, metastatisk smärta		

	Monoterapi (N = 789)	Kombinationsterapi med gemcitabin (N = 421)	Kombinations-terapi med karboplatin (N = 514)
Blodet och lymfsystemet			
<i>Mycket vanliga:</i>	Benmärgssuppression, neutropeni, trombocytopeni, anemi, leukopeni, lymfopeni	Neutropeni, trombocytopeni, anemi	Neutropeni ³ , trombocytopeni ³ , anemi ³ , leukopeni ³
<i>Vanliga:</i>	Febril neutropeni	Pancytopeni	Febril neutropeni, lymfopeni
<i>Mindre vanliga:</i>		Trombotisk trombocytopen purpura	Pancytopeni
<i>Sällsynta:</i>	Pancytopeni		
Immunsystemet			
<i>Mycket vanliga:</i>	Överkänslighet		Läkemedelsöverkänslighet, överkänslighet
<i>Sällsynta:</i>	Allvarlig överkänslighet ¹		
Metabolism och nutrition			
<i>Mycket vanliga:</i>	Anorexi	Uttorkning, minskad aptit, hypokalemi	Minskad aptit
<i>Vanliga:</i>	Uttorkning, minskad aptit, hypokalemi		Uttorkning
<i>Mindre vanliga:</i>	Hypofosfatemi, vätskeretention, hypoalbuminemi, polydipsi, hyperglykemi, hypokalcemi, hypoglykemi, hyponatremi		
<i>Ingen känd frekvens:</i>	Tumörlys-syndrom ¹		
Psykiatriska tillstånd			
<i>Mycket vanliga:</i>		Depression, sömnlöshet	
<i>Vanliga:</i>	Depression, sömnlöshet, ångest	Ångest	Sömnlöshet
<i>Mindre vanliga:</i>	Rastlöshet		
Centrala och perifera nervsystemet			
<i>Mycket vanliga:</i>	Perifer neuropati, neuropati, hypoestesi, parestesi	Perifer neuropati, yrsel, huvudvärk, dysgeusi	Perifer neuropati
<i>Vanliga:</i>	Perifer sensorisk neuropati, yrsel, perifer motorisk neuropati, ataxi, huvudvärk, sensoriska störningar, somnolens, dysgeusi		Yrsel, huvudvärk, dysgeusi
<i>Mindre vanliga:</i>	Polyneuropati, areflexi, synkope, postural yrsel, dyskinesi, hyporeflexi, neuralgi, neuropatisk smärta, darrningar, sensorisk förlust	Förlamning i 7:e kranialnerven	

	Monoterapi (N = 789)	Kombinationsterapi med gemcitabin (N = 421)	Kombinations-terapi med karboplatin (N = 514)
<i>Ingen känd frekvens:</i>	Multipla förlamningar i kranialnerverna ¹		
Ögon			
<i>Vanliga:</i>	Dimsyn, ökat tårflöde, ögontorrhet, keratokonjunktivitis sicca, madarosis	Ökat tårflöde	Dimsyn
<i>Mindre vanliga:</i>	Minskad synskärpa, onormal syn, ögonirritation, ögonsmärta, konjunktivit, synrubbningar, klåda i ögonen, keratit	Cystoid makulaödem	
<i>Sällsynta:</i>	Cystoid makulaödem ¹		
Öron och balansorgan			
<i>Vanliga:</i>	Vertigo		
<i>Mindre vanliga:</i>	Tinnitus, öronvärk		
Hjärtat			
<i>Vanliga:</i>	Arytmi, takykardi, supraventrikulär takykardi	Kronisk hjärtsvikt, takykardi	
<i>Sällsynta:</i>	Hjärtstillestånd, kronisk hjärtsvikt, vänsterkammardysfunktion, atrioventrikulärt block ¹ , bradykardi		
Blodkärl			
<i>Vanliga:</i>	Hypertoni, lymfödem, rodnad, blodvallning	Hypotoni, hypertoni	Hypotoni, hypertoni
<i>Mindre vanliga:</i>	Hypotoni, ortostatisk hypotoni, kalla händer och fötter	Rodnad	Rodnad
<i>Sällsynta:</i>	Trombos		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			
<i>Mycket vanliga:</i>		Dyspné, epistaxis, hosta	Dyspné
<i>Vanliga:</i>	Interstitiell pneumonit ² , dyspné, epistaxis, faryngolaryngeal smärta, hosta, rinit, rinorré	Pneumonit, nästäppa	Hemoptysis, epistaxis, hosta
<i>Mindre vanliga:</i>	Lungemboli, lungtromboemboli, pleural effusion, andnöd vid ansträngning, täppt bihåla, minskade andningsljud, produktiv hosta, allergisk rinit, heshet, nästäppa, nästorrhet, väsande andning	Halstorrhet, nästorrhet	Pneumonit
<i>Ingen känd frekvens:</i>	Stämbandsförlamning ¹		

	Monoterapi (N = 789)	Kombinationsterapi med gemcitabin (N = 421)	Kombinations-terapi med karboplatin (N = 514)
Magtarmkanalen			
<i>Mycket vanliga:</i>	Diarré, kräkningar, illamående, förstoppning, stomatit	Diarré, kräkningar, illamående, förstoppning, buksmärta, smärta i övre buken	Diarré, kräkningar, illamående, förstoppning
<i>Vanliga:</i>	Gastroesofageal refluxsjukdom, dyspepsi, buksmärta, utspänd buk, smärta i övre buken, oral hypoestesi	Tarmobstruktion, kolit, stomatit, muntorrhet	Stomatit, dyspepsi, dysfagi, buksmärta
<i>Mindre vanliga:</i>	Rektal hemorragi, dysfagi, flatulens, glossodyn, muntorrhet, smärta i tandköttet, lös avföring, esofagit, smärta i nedre buken, munsår, oral smärta		
Lever och gallvägar			
<i>Vanliga:</i>		Kolangit	Hyperbilirubinemi
<i>Mindre vanliga:</i>	Hepatomegali		
Hud och subkutan vävnad			
<i>Mycket vanliga:</i>	Alopeci, utslag	Alopeci, utslag	Alopeci, utslag
<i>Vanliga:</i>	Pruritus, torr hud, nagelproblem, erytem, nagelpigmentering/missfärgning, hyperpigmentering av huden, onykolys, nagelförändringar	Pruritus, torr hud, nagelproblem	Pruritus, nagelproblem
<i>Mindre vanliga:</i>	Ljuskänslighet, urtikaria, hudsmärta, generaliserad pruritus, utslag med klåda, hudrubbningar, pigmenteringsstörningar, hyperhidros, nagelavlossning, erytematösa utslag, allmänna utslag, dermatit, nattsvett, makulopapulösa utslag, vitiligo, hypotrikos, ömma naglar, nagelbesvär, makulära utslag, papulösa utslag, hudlesion, svullet ansikte		Hudfjällning, allergisk dermatit, urtikaria
<i>Mycket sällsynta:</i>	Stevens-Johnsons syndrom ¹ , toxisk epidermal nekrolys ¹		
<i>Ingen känd frekvens:</i>	palmar-plantar erytrodysestesi syndrom ^{1,4} , sklerodermi ¹		

	Monoterapi (N = 789)	Kombinationsterapi med gemcitabin (N = 421)	Kombinations-terapi med karboplatin (N = 514)
Muskuloskeletala systemet och bindväv			
<i>Mycket vanliga:</i>	Artralgi, myalgi	Artralgi, myalgi, smärta i extremiteterna	Artralgi, myalgi
<i>Vanliga:</i>	Ryggvärk, smärta i extremiteterna, värk i skelettet, muskelkramper, smärta i armar och ben	Muskelsvaghet, värk i skelettet	Ryggvärk, smärta i extremiteterna, muskuloskeletal smärta
<i>Mindre vanliga:</i>	Smärta i bröstväggen, muskulär svaghet, nacksmärta, smärta i lumsken, muskelspasmer, muskuloskeletal smärta, flanksmärta, obehag i armar och ben, muskelsvaghet		
Njurar och urinvägar			
<i>Vanliga:</i>		Akut njursvikt	
<i>Mindre vanliga:</i>	Hematuri, dysuri, pollakiuri, nokturi, polyuri, urininkontinens	Hemolytiskt uremiskt syndrom	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			
<i>Mindre vanliga:</i>	Smärta i bröstet		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			
<i>Mycket vanliga:</i>	Trötthet, asteni, pyrexia	Trötthet, asteni, pyrexia, perifera ödem, frossbrytningar	Trötthet, asteni, perifera ödem
<i>Vanliga:</i>	Olustkänsla, letargi, svaghet, Perifera ödem, slemhinneinflammation, smärta, stelhet, ödem, minskad prestationsförmåga, bröstsmärta, influensaliknande sjukdom, hyperpyrexia	Reaktion på injektionsstället	Pyrexia, bröstsmärta
<i>Mindre vanliga:</i>	Obehag i bröstkorgen, onormal gång, svullnad, reaktion på injektionsstället		Slemhinneinflammation, extravasation vid infusionsstället, inflammation vid infusionsstället, utslag vid infusionsstället
<i>Sällsynta:</i>	Extravasation		

	Monoterapi (N = 789)	Kombinationsterapi med gemcitabin (N = 421)	Kombinations-terapi med karboplatin (N = 514)
Undersökningar och provtagningar			
<i>Mycket vanliga:</i>		Viktminskning, ökad alaninaminotransferas	
<i>Vanliga:</i>	Viktminskning, ökad alaninaminotransferas, ökad aspartataminotransferas, minskad hematokrit, minskat antal röda blodkroppar, ökad kroppstemperatur, ökad gammaglutamyltransferas, ökad alkalinfosfatas i blodet	Ökat aspartatamino-transferas, ökad halt av bilirubin i blodet, ökad blodkreatinin	Viktminskning, ökat alaninamino-transferas, ökat aspartatamino-transferas, ökat alkalinfosfatas i blodet
<i>Mindre vanliga:</i>	Ökat blodtryck, viktökning, ökad laktatdehydrogenas i blodet, ökad blodkreatinin, ökad blodsockerhalt, ökad fosforhalt i blodet, minskad kaliumhalt i blodet, ökad halt av bilirubin		
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer			
<i>Mindre vanliga:</i>	Blåmärke		
<i>Sällsynta:</i>	Återuppträdande av lokal strålningsreaktion (<i>radiation recall phenomenon</i>), strålningspneumonit		

¹ Rapporteras under övervakning av nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel efter godkännandet för försäljning.

² Pneumonitfrekvensen har beräknats utifrån sammanslagna data för 1 310 patienter i kliniska prövningar som fick nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel i monoterapi för bröstcancer och för andra indikationer.

³ Baserat på laboratoriebedömningar: maximal grad av myelosuppression (behandlad population).

⁴ Hos vissa patienter som tidigare exponerats för kapecitabin.

Beskrivning av selekterade biverkningar

Detta avsnitt innehåller de vanligaste och kliniskt viktigaste biverkningarna relaterade till nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel.

Biverkningar utvärderades hos 229 patienter med metastaserande bröstcancer som behandlades med nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel 260 mg/m² en gång var tredje vecka i den pivotala fas III-studien (nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel som monoterapi).

Biverkningar utvärderades hos 421 patienter med metastaserande pankreascancer som behandlades med nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel i kombination med gemcitabin (125 mg/m² nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel i kombination med gemcitabin i en dos på 1 000 mg/m² som gavs på dag 1, 8 och 15 i varje 28-dagarscykel) och 402 patienter som behandlades med gemcitabin i monoterapi och fick första linjens behandling för metastaserande adenocarcinom i pankreas (nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel /gemcitabin).

Biverkningar utvärderades hos 514 patienter med icke-småcellig lungcancer som behandlades med

nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel i kombination med karboplatin (100 mg/m² nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel gavs på dag 1, 8 och 15 i varje 21-dagarscykel i kombination med karboplatin som gavs på dag 1 i varje cykel) i den randomiserade, kontrollerade, kliniska fas III-prövningen (nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel /karboplatin). Patientrapporterad taxantoxicitet bedömdes med hjälp av de 4 delskalorna i frågeformuläret FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy)-Taxane. Vid användning av upprepade mätningar visade 3 av de 4 delskalorna (perifer neuropati, smärta i händer/fötter och hörsel) fördel för nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel och karboplatin ($p \leq 0,002$). För den andra delskalan (ödem) fanns det ingen skillnad mellan behandlingsarmarna.

Infektioner och infestationer

Nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel/gemcitabin

Sepsis rapporterades i en frekvens av 5 % hos patienter med eller utan neutropeni som fick nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel i kombination med gemcitabin under genomförandet av en prövning av adenocarcinom i pankreas. Hos patienter som behandlades med nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel i kombination med gemcitabin rapporterades 22 fall av sepsis varav 5 hade dödlig utgång. Komplikationer på grund av bakomliggande pankreascancer, särskilt biliär obstruktion eller förekomst av biliär stent, fastställdes som signifikanta bidragande faktorer. Om patienten är febril (oavsett neutrofilantal) ska behandling med bredspektrumantibiotika inledas. Vid uppkomst av febril neutropeni ska behandling med nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel och gemcitabin avbrytas tills patienten är feberfri och $ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$, varefter behandlingen återupptas med en reducerad dosnivå (se avsnitt 4.2)

Blodet och lymfsystemet

Nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel som monoterapi-metastatisk bröstcancer

Hos patienter med metastatisk bröstcancer var neutropeni den viktigaste hematologiska toxiciteten (rapporterades hos 79 % av patienterna) och var snabbt reversibel och dosberoende. Leukopeni rapporterades hos 71 % av patienterna. Grad 4 neutropeni ($< 0,5 \times 10^9/l$) uppkom hos 9 % av patienterna som behandlades med nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel. Febril neutropeni förekom hos fyra patienter som behandlades med nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel. Anemi (Hb < 10 g/dl) observerades hos 46 % av patienterna som fick nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel och var allvarlig (Hb < 8 g/dl) i tre fall. Lymfopeni observerades hos 45 % av patienterna.

Nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel/gemcitabin

Tabell 7 visar frekvensen och svårighetsgraden för hematologiska abnormaliteter som upptäcktes i laboratorium hos patienter som behandlades med nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel i kombination med gemcitabin eller med gemcitabin.

Tabell 7: Hematologiska abnormaliteter upptäckta i laboratorium i en studie av adenocarcinom i pankreas

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

^a 405 patienter utvärderades i behandlingsgruppen som fick nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel/gemcitabin

^b 388 patienter utvärderades i behandlingsgruppen som fick gemcitabin

^c 404 patienter utvärderades i behandlingsgruppen som fick nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel/gemcitabin

Nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel/karboplatin

Anemi och trombocytopeni rapporterades oftare i gruppen med nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel och karboplatin än i gruppen med Taxol och karboplatin (54 % mot 28 % respektive 45 % mot 27 %).

Centrala och perifera nervsystemet

Nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel som monoterapi-metastatisk bröstcancer

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

Nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel/gemcitabin

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

Nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel/karboplatin

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

Ögon

Det har förekommit sällsynta rapporter, vid övervakning efter marknadsföring, om nedsatt synskärpa på grund av cystoid makulaödem under behandling med nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel (se avsnitt 4.4).

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel/gemcitabin

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

Magtarmkanalen

Nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel som monoterapi-metastatisk bröstcancer

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

Hud och subkutan vävnad

Nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel som monoterapi-metastatisk bröstcancer

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

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel som monoterapi-metastatisk bröstcancer

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

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel som monoterapi-metastatisk bröstcancer

Asteni/trötthet rapporterades hos 40 % av patienterna.

Pediatrik population

Studien bestod av 106 patienter, varav 104 var barn i åldrarna från 6 månader till yngre än 18 år (se avsnitt 5.1). Varje patient upplevde minst 1 biverkning. De biverkningar som rapporterats mest frekvent var neutropeni, anemi, leukopeni och feber. Allvarliga biverkningar som rapporterades hos fler än 2 patienter var feber, ryggsmärta, perifert ödem och kräkningar. Inga nya indikationer på biverkningar identifierades i det begränsade antalet pediatrika patienter som behandlades med nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel och säkerhetsprofilen var densamma som hos den vuxna populationen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, växtalkaloider och andra naturprodukter, taxaner, ATC-kod: L01CD01

Verkningsmekanism

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

Bröstcancer

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

Enarmade, öppna studier

I en studie administrerades nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel som en 30-minuters infusion med en dos på 175 mg/m² till 43 patienter med metastaserande bröstcancer. I den andra prövningen användes en dos på 300 mg/m² som en 30-minuters infusion på 63 patienter med metastaserande bröstcancer. Patienter behandlades utan förmedicinering med steroider eller planerad G-CSF-support. Kuror administrerades med 3 veckors-intervall. Svarsfrekvensen för alla patienter var 39,5 % (95 % CI: 24,9-54,2 %) respektive 47,6 % (95 % CI: 35,3-60,0 %). Medeltiden för sjukdomsprogression var 5,3 månader (175 mg/m²; 95 % CI: 4,6-6,2 månader) och 6,1 månader (300 mg/m²; 95 % CI: 4,2-9,8 månader).

Randomiserad jämförande studie

Denna multicenter-prövning utfördes på patienter med metastaserande bröstcancer som behandlades var tredje vecka med paklitaxel i monoterapi, antingen som paklitaxel i lösning 175 mg/m² givet som en tre timmars infusion med förmedicinering för att förhindra överkänslighet (N = 225), eller som nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel 260 mg/m² givet som 30-minuters infusion utan förmedicinering (N = 229).

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

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

Tabell 8: Resultat beträffande total responsfrekvens, genomsnittlig tid till sjukdomsprogression och överlevnad utan sjukdomsprogression enligt prövarens bedömning

Effektvariabel	Nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel (260 mg/m ²)	Lösningbaserat paklitaxel (175 mg/m ²)	p-värde
<i>Responsfrekvens [95 % CI] (%)</i>			
> 1:a linjens terapi	26,5 [18,98; 34,05] (n = 132)	13,2 [7,54; 18,93] (n = 136)	0,006 ^a
<i>*Genomsnittlig tid till sjukdomsprogression [95 % CI] (veckor)</i>			
> 1:a linjens terapi	20,9 [15,7; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 19,3] (n = 135)	0,011 ^b
<i>*Mediantid för överlevnad utan sjukdomsprogression [95 % CI] (veckor)</i>			
> 1:a linjens terapi	20,6 [15,6; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 18,3] (n = 135)	0,010 ^b
<i>*Överlevnad [95 % CI] (veckor)</i>			
> 1: ^a linjens terapi	56,4 [45,1; 76,9] (n = 131)	46,7 [39,0; 55,3] (n = 136)	0,020 ^b

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

^a Chi-kvadrattest

^b Logrank-test

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

Adenocarcinom i pankreas

En öppen multinationell, randomiserad multicenterstudie utfördes på 861 patienter för att jämföra nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel/gemcitabin med gemcitabin som monoterapi som första linjens behandling hos patienter med metastaserande adenocarcinom i pankreas. Nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel administrerades till patienter (N = 431) som intravenös infusion under 30-40 minuter i en dos på 125 mg/m², följt av gemcitabin som intravenös infusion under 30-40 minuter i en dos på 1 000 mg/m² som gavs dag 1, 8 och 15 i varje 28-dagarscykel. I jämförelsegruppen gavs gemcitabin i monoterapi till patienter (N = 430) i enlighet med den rekommenderade dosen och administreringsschemat. Behandlingen gavs fram till sjukdomsprogression eller utveckling av oacceptabel toxicitet. Av de 431 patienterna med adenocarcinom i pankreas som randomiserades till nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel i kombination med gemcitabin var majoriteten (93 %) vita, 4 % var svarta och 2 % asiater. 16 % hade ett värde på 100 på Karnofskys skattningsskala (Karnofsky performance status, KPS); 42 % hade ett KPS-index på 90; 35 % hade ett KPS-index på 80; 7 % hade ett KPS på 70, och < 1 % av patienterna hade ett KPS på mindre än 70. Patienter med hög risk för kardiovaskulära händelser, anamnes på perifer artärsjukdom och/eller bindvävsjukdomar och/eller interstitiell lungsjukdom uteslöts från studien.

Patienterna fick en medianbehandlingstid på 3,9 månader i behandlingsgruppen med nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel /gemcitabin och 2,8 månader i gruppen med gemcitabin. 32 % av patienterna i gruppen med nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel /gemcitabin jämfört med 15 % av patienterna i gruppen med gemcitabin fick sex eller fler månaders behandling. För den behandlade populationen var medianvärdet för relativ dosstyrka för gemcitabin 75 % i gruppen som fick nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel/gemcitabin och 85 % i gemcitabingruppen. Medianvärdet för relativ dosstyrka för nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel var 81 %. En högre kumulativ mediandos av gemcitabin gavs i gruppen som fick nanopartiklar av humant

serumalbumin-paklitaxel/gemcitabin (11 400 mg/m²) jämfört med i gemcitabingruppen (9 000 mg/m²).

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

Tabell 9: Effektnytt från randomiserad studie på patienter med adenocarcinom i pankreas (intent-to-treat-population)

	Nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel(125 mg/m²)/gemcitabin (N = 431)	Gemcitabin (N = 430)
Total överlevnad		
Antal dödsfall (%)	333 (77)	359 (83)
Total medianöverlevnad, månader (95 % CI)	8,5 (7,89; 9,53)	6,7 (6,01; 7,23)
HR (riskkvot) _{A+G/G} (95 % CI) ^a	0,72 (0,617; 0,835)	
P-värde ^b	< 0,0001	
Överlevnadsfrekvens % (95 % CI) vid		
1 år	35 % (29,7; 39,5)	22 % (18,1; 26,7)
2 år	9 % (6,2; 13,1)	4 % (2,3; 7,2)
75:e percentilen för total överlevnad (månader)	14,8	11,4
Progressionsfri överlevnad		
Dödsfall eller progression, n (%)	277 (64)	265 (62)
Medianvärde för progressionsfri överlevnad, månader (95 % CI)	5,5 (4,47; 5,95)	3,7 (3,61; 4,04)
HR (riskkvot) _{A+G/G} (95 % CI) ^a	0,69 (0,581; 0,821)	
P-värde ^b	< 0,0001	
Total responsfrekvens		
Bekräftad fullständig eller partiell total respons, n (%)	99 (23)	31 (7)
95 % CI	19,1; 27,2	5,0; 10,1
p _{A+G/pG} (95 % CI)	3,19 (2,178; 4,662)	
P-värde(chitvå-test)	< 0,0001	

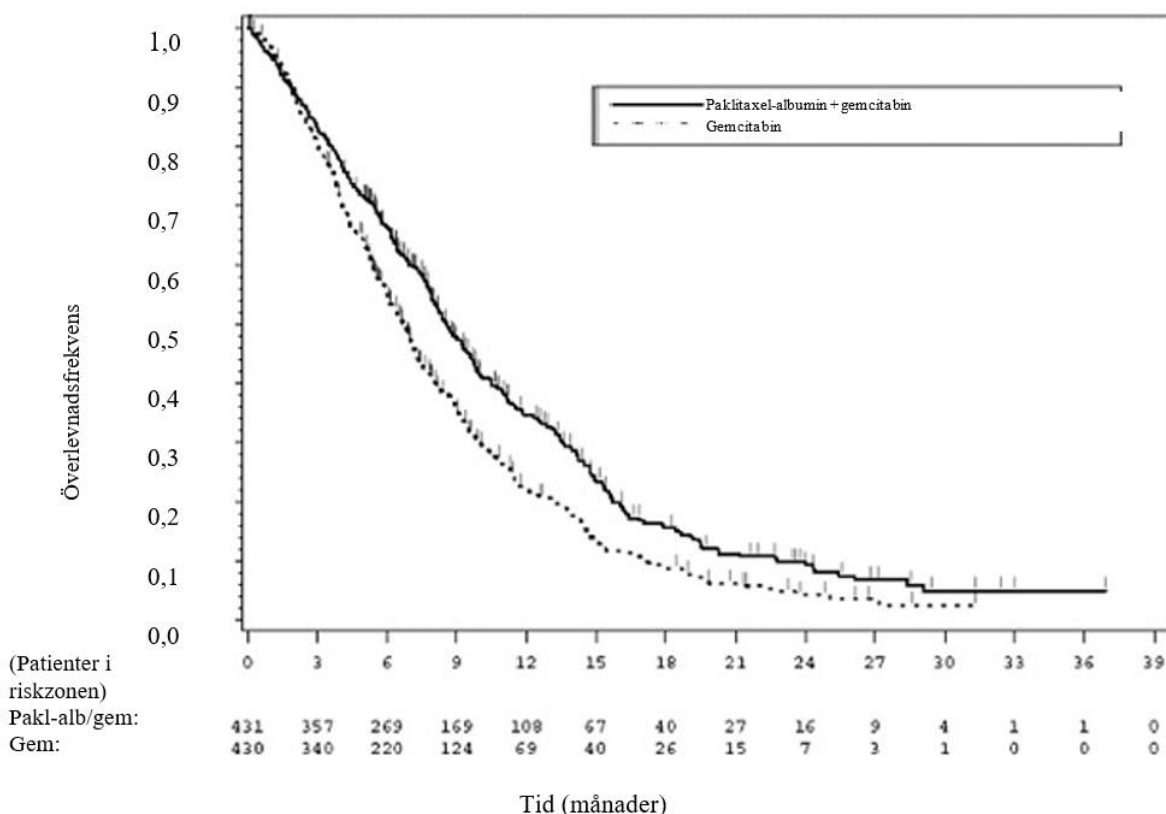
CI = konfidensintervall, HR_{A+G/G} = riskkvot för nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel + gemcitabin/gemcitabin, p_{A+G/pG} = responsfrekvenskvot för nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel + gemcitabin/gemcitabin

^a stratifierad Cox proportionella riskmodell

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

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

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



Behandlingseffekterna på total överlevnad visade fördel för behandlingsgruppen som fick nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel/gemcitabin i majoriteten av de förspecifierade undergrupperna (inklusive kön, KPS, geografisk region, pankreascancers primära lokalisering, stadium vid diagnos, förekomst av levermetastaser, förekomst av peritoneal carcinomatosis, tidigare Whipple-operation, förekomst av biliär stent vid baslinjen, förekomst av lungmetastaser och antal metastaslokaliseringer). För patienter i åldern ≥ 75 år i grupperna som fick nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel/gemcitabin och gemcitabin var riskkvoten (HR) för överlevnad 1,08 (95 % CI 0,653; 1,797). För patienter med normala nivåer av CA 19-9 vid baslinjen var riskkvoten för överlevnad 1,07 (95 % CI 0,692; 1,661).

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

Icke-småcellig lungcancer

En randomiserad, öppen multicenterstudie genomfördes på 1 052 kemoterapi-naiva patienter med icke-småcellig lungcancer i stadium IIIb/IV. Studien jämförde nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel i kombination med karboplatin med lösningsbaserat paklitaxel som första linjens behandling hos patienter med framskriden icke-småcellig lungcancer. Mer än 99 % av patienterna hade en prestationsstatus enligt ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) på 0 eller 1. Patienter med befintlig neuropati av grad ≥ 2 eller allvarliga medicinska riskfaktorer som involverade något av de viktigaste organsystemen exkluderades. Nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel administrerades till patienterna (N = 521) som intravenös infusion under 30 minuter i en dos på 100 mg/m² dag 1, 8 och 15 i varje 21-dagarscykel utan förmedicinering med steroid och utan profylax med granulocyt-kolonistimulerande faktor. Med början omedelbart efter avslutad administrering av nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel administrerades karboplatin i en dos på AUC = 6 mg \times min/ml intravenöst endast dag 1 i varje 21-dagarscykel. Lösningsbaserat paklitaxel administrerades till patienterna (N = 531) i en dos på 200 mg/m² som intravenös infusion under 3 timmar med normal förmedicinering, omedelbart följt av karboplatin administrerat intravenöst med en dos på AUC = 6 mg \times min/ml. Varje läkemedel administrerades dag 1

i varje 21-dagarscykel. I båda studiegrupperna administrerades behandling tills sjukdomsprogression eller utveckling av oacceptabel toxicitet inträffade. Patienterna fick i median 6 behandlingscykler i båda studiegrupperna.

Det primära effektmåttet var total responsfrekvens definierad som procentandel patienter som uppnådde en objektivt bekräftad fullständig respons eller partiell respons utvärderat genom en oberoende, central, blindad radiologisk granskning enligt RECIST (version 1.0). Patienter i gruppen med nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel/karboplatin hade en signifikant högre total responsfrekvens jämfört med patienter i kontrollgruppen: 33 % mot 25 %, $p = 0,005$ (tabell 10). Det fanns en signifikant skillnad i total responsfrekvens i gruppen med nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel/karboplatin jämfört med kontrollgruppen hos patienter med icke-småcellig lungcancer av den histologiska typen skivepitelcancer ($N = 450$, 41 % jämfört med 24 %, $p < 0,001$). Detta gav dock ingen skillnad i progressionsfri överlevnad (PFS) eller total överlevnad (OS). Det förelåg ingen skillnad i total responsfrekvens mellan behandlingsgrupperna hos patienter med icke-skivepitelhistologi ($N = 602$, 26 % jämfört med 25 %, $p = 0,808$).

Tabell 10: Total responsfrekvens i randomiserad prövning på patienter med icke-småcellig lungcancer (intent-to-treat population)

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

CI = konfidensintervall; $HR_{A/T}$ = riskkvot mellan nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel/karboplatin och lösningbaserat paklitaxel/karboplatin;

p_A/p_T = responsfrekvenskvot mellan nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel/karboplatin och lösningbaserat paklitaxel/karboplatin.

^a P-värdet är baserat på ett chi-kvadrattest.

Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad i progressionsfri överlevnad (utvärderat genom blindad radiologisk bedömning) och total överlevnad mellan de två behandlingsgrupperna. En efterföljande non-inferiority-analys genomfördes av progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS) med en förspecificerad gräns för non-inferiority på 15 %. Kriteriet för non-inferiority uppfylldes för både PFS och OS där den övre gränsen för konfidensintervallet på 95 % för de associerade riskkvoterna var mindre än 1,176 (tabell 11).

Tabell 11: Non-inferiority-analyser av progressionsfri överlevnad och total överlevnad i randomiserad prövning på icke-småcellig lungcancer (intent-to-treat population)

Effektparameter	Nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel (100 mg/m ² /vecka) + karboplatin (N = 521)	Lösningbaserat paklitaxel (200 mg/m ² var 3:e vecka) + karboplatin (N = 531)
Progressionsfri överlevnad^a (oberoende granskning)		
Död eller progression, n (%)	429 (82 %)	442 (83 %)
Mediantid till PFS (95 % CI) (månader)	6,8 (5,7; 7,7)	6,5 (5,7; 6,9)
HR _{AT} (95 % CI)	0,949 (0,830; 1,086)	
Total överlevnad		
Antal dödsfall, n (%)	360 (69 %)	384 (72 %)
Mediantid till total överlevnad (95 % CI) (månader)	12,1 (10,8; 12,9)	11,2 (10,3; 12,6)
HR _{AT} (95,1 % CI)	0,922 (0,797; 1,066)	

CI = konfidensintervall; HR_{AT} = riskkvot mellan nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel/karboplatin och lösningbaserat paklitaxel/karboplatin; p_A/p_T = kvoten av svarsfrekvensen mellan nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel/karboplatin och lösningbaserat paklitaxel/karboplatin.

^a Enligt Europeiska läkemedelsmyndighetens metodologiska överväganden för PFS-effektått, användes inte saknade observationer eller initiering av efterföljande ny terapi för uteslutning.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för pediatrika patienter har inte fastställts (se avsnitt 4.2).

I studie ABI-007-PST-001, en fas 1/2, öppen multicenter-, dositeringsstudie, för att bedöma säkerhet, tolerabilitet och preliminär effekt av nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel som ges varje vecka hos pediatrika patienter med recidiverande eller refraktära solida tumörer, inkluderades totalt 106 patienter i åldern ≥ 6 månader till ≤ 24 år.

I fas 1-delen av studien inkluderades totalt 64 patienter i åldern 6 månader till yngre än 18 år och den maximalt tolererade dosen (MTD) fastställdes till 240 mg/m² administrerad som intravenös infusion under 30 minuter på dag 1, 8 och 15 i varje 28-dagars cykel.

I fas 2-delen inkluderades totalt 42 patienter, enligt Simons två-stegs minimax design, i åldern 6 månader till 24 år med återkommande eller refraktärt Ewings sarkom, neuroblastom eller rabdomyosarkom för utvärdering av antitumöraktivitet baserat på den totala svarsfrekvensen (*Overall Response Rate*, ORR). Av de 42 patienterna var 1 patient < 2 år, 27 var i åldern ≥ 2 till < 12, 12 var i åldern ≥ 12 till < 18 och 2 vuxna patienter var i åldern ≥ 18 till 24 år.

I median behandlades patienterna i 2 cykler med MTD. Av de 41 patienterna som kvalificerades för utvärdering av effekt i steg 1, hade 1 patient i rabdomyosarkom-gruppen (N = 14) en bekräftad partiell respons (PR) som resulterade i en ORR på 7,1 % (95 % CI: 0,2; 33,9). Ingen bekräftad fullständig respons (*Complete Response*, CR) eller PR observerades i Ewings sarkom-gruppen (N = 13) eller neuroblastom-gruppen (N = 14). Ingen av studiegrupperna fortsatte in i steg 2, då det protokolldefinierade kravet på att ≥ 2 patienter skulle uppnå ett bekräftat svar inte uppfylldes.

Medianresultatet för total överlevnad var med 1 års uppföljning, 32,1 veckor (95 % CI: 21,4; 72,9), 32,0 veckor (95 % CI: 12, ej fastställt) och 19,6 veckor (95 % CI: 4; 25,7) för Ewings sarkom, neuroblastom respektive rabdomyosarkom.

Den övergripande säkerhetsprofilen för nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel hos pediatrika patienter överensstämde med den kända säkerhetsprofilen för nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel hos vuxna (se avsnitt 4.8). Baserat på dessa resultat drogs slutsatsen att nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel som monoterapi inte har en meningsfull klinisk aktivitet eller överlevnadsfördel som motiverar en vidareutveckling i den pediatrika populationen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för paklitaxel efter 30- och 180-minuters infusion av nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel vid doser på 80 till 375 mg/m² bestämdes i kliniska studier.

Paklitaxelexponeringen (AUC) ökade linjärt från 2 653 till 16 736 ng/h/ml efter doser från 80 till 300 mg/m².

I en studie på patienter med framskridna solida tumörer jämfördes farmakokinetikdata för paklitaxel efter nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel 260 mg/m² administrerat intravenöst under 30 minuter med lösningsbaserat paklitaxel 175 mg/m² administrerat intravenöst under 3 timmar. Baserat på icke-kompartimentell PK-analys var plasmaclearance för paklitaxel större (43 %) med nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel än efter injektion av lösningsbaserat paklitaxel och även distributionsvolym var större (53 %). Det fanns inga skillnader i terminal halveringstid.

I en studie med upprepad dosering, där 12 patienter fick nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel intravenöst vid 260 mg/m² var intrapatient-variabiliteten i AUC 19 % (intervall = 3,21-37,70 %). Det saknades evidens för att paklitaxel ackumulerades vid flera behandlingsomgångar.

Distribution

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

Paklitaxels proteinbindning efter administrering av nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel evaluerades med ultrafiltrering i en studie jämförande en och samma patient. Fraktionen av fritt paklitaxel var signifikant högre med nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel (6,2 %) än med lösningsbaserat paklitaxel (2,3 %). Detta ledde till signifikant högre exponering för obundet paklitaxel med nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel jämfört med lösningsbaserat paklitaxel, även om den totala exponeringen var jämförbar. Detta beror troligen på att paklitaxel inte stängs in i Cremophor EL-miceller som med lösningsbaserat paklitaxel.

Enligt publicerad litteratur visar *in vitro*-studier av bindning till humana serumproteiner, (med paklitaxel i koncentrationer på 0,1 till 50 µg/ml) att förekomsten av cimetidin, ranitidin, dexametason eller difenhydramin inte påverkade proteinbindningsgraden för paklitaxel.

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

Metabolism och eliminering

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

Efter en 30-minuters infusion av nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel 260 mg/m² till patienter med metastaserande bröstcancer var medelvärdet för kumulativ utsöndring av oförändrad substans i urinen 4 % av den totala administrerade dosen, med mindre än 1 % som metaboliterna 6 α -hydroxipaklitaxel och 3'-*p*-hydroxipaklitaxel, vilket tyder på omfattande icke-renal clearance. Paklitaxel elimineras i huvudsak via levermetabolism och biliär utsöndring.

Vid det kliniska dosintervallet 80 till 300 mg/m² var genomsnittlig clearance för paklitaxel mellan 13 och 30 l/h/m² och den genomsnittliga halveringstiden mellan 13 och 27 timmar.

Nedsatt leverfunktion

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

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

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

Nedsatt njurfunktion

Populationsfarmakokinetisk analys inkluderade patienter med normal njurfunktion (n = 65) och befintlig lindrigt (n = 61), måttligt (n = 23) eller allvarligt (n = 1) nedsatt njurfunktion (enligt utkast till riktlinjer för kriterier för FDA 2010). Lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≥ 30 till < 90 ml/min) har ingen kliniskt relevant effekt på den maximala elimineringshastigheten och den systemiska exponeringen (AUC och C_{max}) för paklitaxel.

Farmakokinetiska data är otillräckliga för patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion och saknas för patienter med njursjukdom i slutstadiet.

Äldre

Populationsfarmakokinetisk analys för nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel inkluderade patienter i åldern 24 till 85 år och visar att ålder inte har någon signifikant påverkan på den maximala elimineringshastigheten och den systemiska exponeringen (AUC och C_{max}) för paklitaxel.

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

Pediatrik population

Farmakokinetiken för paklitaxel efter 30 minuters intravenös administrering vid dosnivåer på 120 mg/m² till 270 mg/m² fastställdes hos 64 patienter (2 till ≤ 18 år) i fas 1 av en fas 1/2-studie med recidiverande och refraktära pediatrika solida tumörer. Efter dosökning från 120 till 270 mg/m², varierade paklitaxels genomsnittliga AUC_(0-inf) från 8 867 till 14 361 ng*tim/ml och C_{max} från 3 488 till 8 078 ng/ml.

De dosnormaliserade högsta läkemedelsexponeringsvärdena var jämförbara i hela dosintervallet som studerades. De dosnormaliserade totala läkemedelsexponeringsvärdena var däremot endast jämförbara vid dosintervallet från 120 mg/m² till 240 mg/m², med lägre dosnormaliserad AUC_∞ vid dosnivån 270 mg/m². Vid MTD på 240 mg/m² var genomsnittlig CL 19,1 l/tim och den genomsnittliga terminala halveringstiden var 13,5 timmar.

Hos barn och ungdomspatienter ökade exponeringen för paklitaxel med högre doser och veckovisa läkemedelsexponeringen var högre än hos vuxna patienter.

Andra individbaserade faktorer

Populationsfarmakokinetiska analyser för nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel indikerar

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Vid doser som administrerades före och under parning och som var lägre än terapeutisk dos till människa associerades paklitaxel med låg fertilitet hos han- och honråttor samt fosterskador. Djurförsök med nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel visade icke-reversibla toxiska effekter på de manliga reproduktionsorganen vid kliniskt relevanta exponeringsnivåer.

Paklitaxel och/eller dess metaboliter utsöndrades i mjölken hos digivande råttor. Efter intravenös administrering av radioaktivt märkt paklitaxel till råttor 9 till 10 dygn postpartum var radioaktivitetskoncentrationerna i mjölken högre än i plasma och sjönk parallellt med koncentrationerna i plasma.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Human albuminlösning (innehåller natriumkaprylat och N-acetyl-L-tryptofan).

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

Öppnade injektionsflaskor

3 år

Hållbarhet för rekonstituerad dispersion i injektionsflaska

Kemisk och fysikalisk stabilitet har för den färdigberedda dispersionen visats i 24 timmar vid 2 °C-8 °C i originalkartongen, skyddat från ljus.

Hållbarhet för den rekonstituerade dispersionen i infusionspåsen

Kemisk och fysikalisk stabilitet har för den färdigberedda dispersionen visats i 24 timmar vid 2 °C-8 °C, följt av 4 timmar vid 25 °C, skyddat från ljus.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska den färdigberedda dispersionen användas omedelbart efter beredning och påfyllning av infusionspåsar, om inte metoden för beredning och påfyllning av infusionspåsen utesluter risken för mikrobiell kontaminering.

Om den inte används omedelbart, så ligger ansvaret för hållbarhetstider och förvaring för användning på användaren.

Den totala kombinerade förvaringstiden för den färdigberedda dispersionen i injektionsflaskan och i infusionspåsen är 24 timmar vid kylförvaring och skyddat från ljus. Det kan följas av förvaring i

infusionspåsen i 4 timmar vid högst 25 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Oöppnade injektionsflaskor

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

Färdigberedd dispersion

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska à 50 ml (typ 1-glas) med 20 mm-propp (brombutylgummi) och 20 mm-lock (aluminium) med flip-off-toppförsegling, innehållande 100 mg paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar.

Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Försiktighetsåtgärder vid beredning och administrering

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

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

Beredning och administrering av produkten

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

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

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

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

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

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

Den exakta, totala doseringsvolymen av 5 mg/ml dispersion som behövs för patienten ska beräknas

och erforderlig mängd rekonstituerat Apexelsin ska injiceras i en tom, steril infusionspåse av PVC- eller icke PVC-typ.

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

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

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

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

WhiteOak Pharmaceutical B.B.
Teleportboulevard 130,
Amsterdam, 1043, EJ
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/24/1835/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 24 juli 2024

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

BILAGA II

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

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

SciencePharma Sp. z o.o.
Chełmska 30/34
00-725 Warszawa
Polen

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

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

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

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

• Riskhanteringsplan

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

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

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

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Apexelsin 5 mg/ml pulver till infusionsvätska, dispersion
paklitaxel

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

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Human albuminlösning (innehåller natriumkaprylat och N-acetyl-L-tryptofan).

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till infusionsvätska, dispersion

1 injektionsflaska

100 mg/20 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Intravenös användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Apexelsin får endast ersätta eller ersättas med andra formuleringar av paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Öppnade injektionsflaskor: Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar efter beredning finns i bipacksedeln.

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

White Oak Pharmaceutical B.B.
Teleportboulevard 130,
Amsterdam, 1043 EJ,
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/24/1835/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Apexelsin 5 mg/ml pulver till infusionsvätska, dispersion
paklitaxel

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

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

Efter rekonstituering innehåller varje ml dispersion 5 mg paklitaxel.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Human albuminlösning (innehåller natriumkaprylat och N-acetyl-L-tryptofan).

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till infusionsvätska, dispersion

1 injektionsflaska

100 mg/20 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

i.v.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

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

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Öppnade injektionsflaskor: Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

WhiteOak Pharmaceutical B.V.

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/24/1835/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT****17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD****18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Apexelsin 5 mg/ml pulver till infusionsvätska, dispersion paklitaxel

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

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad Apexelsin är och vad det används för

Vad Apexelsin är

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

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

Vad Apexelsin används för

Apexelsin används för behandling av följande cancertyper:

- **Bröstcancer**
 - bröstcancer som har spridit sig till andra delar av kroppen (detta kallas ”metastaserande” bröstcancer).
 - Apexelsin används vid metastaserande bröstcancer när minst en annan behandling har provats men inte fungerat, och när behandlingar med en grupp läkemedel som kallas ”antracykliner” inte är lämpliga.
 - Personer med metastaserande bröstcancer som fick paklitaxel bundet till det humana proteinet albumin när en annan behandling inte har fungerat fick i större utsträckning en minskning av tumörens storlek och levde längre än personer som fick en annan behandling.
- **Pankreascancer**
 - Apexelsin används tillsammans med ett läkemedel som heter gemcitabin om du har metastaserande pankreascancer (pankreascancer har spridit sig till andra delar av kroppen). Personer med metastaserande pankreascancer som fick paklitaxel bundet till det humana proteinet albumin tillsammans med gemcitabin i en klinisk prövning levde längre än de som bara fick gemcitabin.

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

2. Vad du behöver veta innan du får Apexelsin

Apexelsin får inte ges

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

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du får Apexelsin

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

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

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

Barn och ungdomar

Apexelsin är endast avsett för vuxna och får inte ges till barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Apexelsin

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

Var försiktig och tala med din läkare om du får Apexelsin samtidigt med något av följande:

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

Graviditet, amning och fertilitet

Paklitaxel kan orsaka allvarliga fosterskador och ska därför inte användas om du är gravid. Din läkare kommer att ordna så att du får genomgå ett graviditetstest innan du får påbörja behandling med Apexelsin.

Fertila kvinnor måste använda effektivt preventivmedel under och upp till en månad efter behandling med Apexelsin.

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

Manliga patienter bör använda effektivt preventivmedel och undvika att göra kvinnor gravida under och upp till sex månader efter behandlingen. Manliga patienter kan också rådfråga om konservering av sperma före behandlingen, eftersom behandling med detta läkemedel kan leda till oåterkallelig infertilitet.

Rådfråga din läkare innan du tar det här läkemedlet.

Körförmåga och användning av maskiner

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

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

Apexelsin innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektionsflaska, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du får Apexelsin

Detta läkemedel ges till dig av en läkare eller sjuksköterska genom intravenöst dropp i en ven.

Dosen du får baseras på din kroppsytta och dina blodprovresultat.

- Den vanliga dosen för bröstcancer är 260 mg/m² kroppsytta som ges under 30 minuter.
- Den vanliga dosen för avancerad pankreascancer är 125 mg/m² kroppsytta som ges under 30 minuter.
- Den vanliga dosen för icke-småcellig lungcancer är 100 mg/m² kroppsytta som ges under 30 minuter.

Hur ofta kommer du att få Apexelsin?

- För behandling av metastaserande bröstcancer ges Apexelsin vanligtvis en gång var tredje vecka (på dag 1 i en 21-dagarscykel).
- För behandling av avancerad pankreascancer ges Apexelsin på dag 1, 8 och 15 i varje 28-dagarscykel och gemcitabin ges omedelbart efter Apexelsin.
- För behandling av icke-småcellig lungcancer ges Apexelsin en gång varje vecka (t.ex. dag 1, 8 och 15 i en 21-dagarscykel), och karboplatin ges en gång var tredje vecka (t.ex. endast dag 1 i varje 21-dagarscykel) omedelbart efter att Apexelsindosen har givits.

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

4. Eventuella biverkningar

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

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

- Håravfall (de flesta fallen inträffade inom en månad efter att behandlingen med paklitaxel hade påbörjats. När det förekommer är håravfallet uttalat [över 50 %] hos de flesta av patienterna)

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

Vanliga: kan inträffa hos upp till 1 av 10 personer

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

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

- Ökad vikt, ökad halt av laktatdehydrogenas i blodet, minskad njurfunktion, ökat blodsocker, ökad halt av fosfor i blodet
- Försämrade reflexer eller brist på reflexer, ofrivilliga rörelser, smärta längs en nerv, svimning,

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

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

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

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

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

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- Förhårdnad/förtjockad hud (sklerodermi)

Rapportering av biverkningar

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

5. Hur Apexelsin ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

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

Oöppnade injektionsflaskor: Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Efter den första rekonstitueringen ska dispersionen användas omedelbart. Om dispersionen inte används omedelbart, kan den förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C) i upp till 24 timmar i injektionsflaskan, förutsatt att injektionsflaskan finns i den yttre kartongen för att skydda den från ljus.

Beredd dispersion i infusionspåse kan förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C) i upp till 24 timmar skyddat från ljus.

Den totala kombinerade förvaringstiden för det färdigberedda läkemedlet i injektionsflaskan och i infusionspåsen är 24 timmar vid kylförvaring och skyddat från ljus. Det kan följas av förvaring i infusionspåsen i 4 timmar vid högst 25 °C.

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

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är paklitaxel.
Varje injektionsflaska innehåller 100 mg paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar.
Efter rekonstituering innehåller varje ml dispersion 5 mg paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar.
- Övriga innehållsämnen är human albuminlösning (innehållande natriumkaprylat och N-acetyl-L-tryptofan), se avsnitt 2 "Apexelsin innehåller natrium".

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Apexelsin är en vit till gul frystorkad kaka eller pulver till infusionsvätska, dispersion. Apexelsin tillhandahålls i injektionsflaska av glas som innehåller 100 mg paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar.

Varje förpackning innehåller 1 injektionsflaska.

Innehavare av godkännande för försäljning

WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Teleportboulevard 130,
Amsterdam, 1043 EJ,
Nederländerna

Tillverkare

SciencePharma Sp. z o.o.
Chełmska 30/34
00-725 Warszawa
Polen

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Tél/Tel: +31 202255118

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025

България

Zentiva, k.s.
Тел: + 359 24417136

Luxembourg/Luxemburg

WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Tél/Tel: +31 202255118

Česká republika
Zentiva, k.s.
Tel: +420 267241111

Magyarország
WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Tel: +31 202255118

Danmark
FrostPharma AB
Tlf: + 46 8243660

Malta
WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Tel: +31 202255118

Deutschland
WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Tel.: +49 88569039983

Nederland
WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Tel: +31 320798100

Eesti
Zentiva, k.s.
Tel: +372 5270308

Norge
FrostPharma AB
Tlf: + 46 8243660

Ελλάδα
WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Τηλ: +31 202255118

Österreich
IHCS Arzneimittel Vertriebs GmbH
Tel: +43 171728861

España
Zentiva, Spain S.L.U.
Tel: +34 671365828

Polska
Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00

France
Zentiva France
Tél: +33 800089219

Portugal
WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Tel: +351 300505995

Hrvatska
WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Tel: +385 17757005

România
WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Tel: +31 202255118

Ireland
Caragen Limited
Tel: +353 15688566

Slovenija
WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Tel: +385 17757005

Ísland
FrostPharma AB
Sími: +46 82436 60

Slovenská republika
WhiteOak Pharmaceutical B.V.
Tel: +42 123325144

Italia
Istituto Gentili s.r.l.
Tel: +39 0289132700

Suomi/Finland
FrostPharma AB
Puh/Tel: + 46 8243660

Κύπρος
C.A.Papaellinas Ltd
Τηλ : +357 22741741

Sverige
FrostPharma AB
Tel: + 46 8243660

Latvija
Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939

Denna bipacksedel ändrades senast

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

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Anvisningar för beredning, hantering och avfallshantering

Försiktighetsåtgärder vid beredning och administrering

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

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

Beredning och administrering av produkten

Apexelsin ska ges under överinseende av en kvalificerad onkolog vid en avdelning som är specialiserad på cytostatikabehandling.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Stabilitet

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

Hållbarhet för rekonstituerad infusionsvätska i injektionsflaska

Kemisk och fysikalisk stabilitet har för den färdigberedda dispersionen visats i 24 timmar vid 2 °C-8 °C i originalförpackningen, skyddat från ljus.

Hållbarhet för rekonstituerad infusionsvätska i infusionspåse

Kemisk och fysikalisk stabilitet har för den färdigberedda dispersionen visats i 24 timmar vid 2 °C-8 °C, följt av 4 timmar vid 25 °C, skyddat från ljus.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska den färdigberedda dispersionen användas omedelbart efter beredning och påfyllning av infusionspåsar, om inte metoden för beredning och påfyllning av infusionspåsen utesluter risken för mikrobiell kontaminering.

Om den inte används omedelbart, så ligger ansvaret för hållbarhetstider och förvaring för användning på användaren.

Den totala kombinerade förvaringstiden för det färdigberedda läkemedlet i injektionsflaskan och i infusionspåsen är 24 timmar vid kylförvaring och skyddat från ljus. Det kan följas av förvaring i infusionspåsen i 4 timmar vid högst 25 °C.