

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bugvi 5 mg/ml infuusiokuiva-aine, dispersiota varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 100 mg paklitakselia albumiiniin sidottuna nanopartikkelivalmistemuotona.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi millilitra dispersiota sisältää 5 mg paklitakselia albumiiniin sidottuna nanopartikkelivalmistemuotona.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine, dispersiota varten.

Käyttökuntoon saatetun dispersion pH on 6–7,5 ja osmolaalisuus 300–360 mOsm/kg.

Jauheen väri vaihtelee valkoisesta keltaiseen.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Bugvi ainoana lääkkeenä on tarkoitettu metastaatitisen rintasyövän hoitoon aikuisilla potilailla, joiden metastaatitisen sairauden ensilinjan hoito on epäonnistunut, ja joille vakiintunut antrasykliiniä sisältävä hoito ei ole indisoitu (ks. kohta 4.4).

Bugvi yhdistelmänä gemsitabiinin kanssa on tarkoitettu ensilinjan hoidoksi aikuisille potilaille, joilla on metastaatitinen haiman adenokarsinoma.

Bugvi yhdistelmänä karboplatiinin kanssa on tarkoitettu ensilinjan hoidoksi ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastaville aikuisille potilaille, joille mahdollisesti kuratiivinen leikkaus ja/tai sädehoito eivät sovi.

4.2 Annostus ja antotapa

Bugvi tulee antaa potilaalle ainoastaan pätevän onkologin valvonnassa sytotoksisten aineiden antamiseen erikoistuneessa yksikössä. Sitä ei saa korvata muilla paklitakselin valmistemuodoilla, eikä sitä saa käyttää yhdessä muiden paklitakselivalmistemuotojen kanssa.

Annostus

Rintasyöpä

Suosittelua Bugvi-annos on 260 mg/m² laskimoon 30 minuutin aikana joka kolmas viikko.

Annostuksen sovittaminen rintasyövän hoidon aikana

Jos potilaalla on ollut voimakas neutropenia (neutrofiilit < 500 solua/mm³ vähintään viikon ajan) tai voimakas sensorinen neuropatia Bugvi-hoidon aikana, hänen annostaan on pienennettävä siten, että se on seuraavilla hoitajaksoilla 220 mg/m². Voimakkaan neutropenian tai voimakkaan sensorisen neuropatian uusiutumisen jälkeen annosta on pienennettävä lisää siten, että se on 180 mg/m². Bugvi-

valmistetta ei tule antaa, ennen kuin neutrofiilimäärä on palautunut lukemaan > 1 500 solua/mm³. Asteen 3 sensorisessa neuropatiassa hoito keskeytetään, kunnes neuropatia on lieventynyt asteeseen 1 tai 2, minkä jälkeen kaikkien seuraavien hoitajaksojen annosta pienennetään.

Haiman adenokarsinooma

Bugvi-valmisteen suositeltu annos yhdistelmänä gemsitabiinin kanssa on 125 mg/m² laskimoon 30 minuutin kestoisena infuusiona kunkin 28 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivinä 1, 8 ja 15. Samanaikaisesti annettavan gemsitabiinin suositeltu annos on 1 000 mg/m² laskimoon 30 minuutin aikana välittömästi Bugvi-valmisteen annon päätyttyä kunkin 28 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivinä 1, 8 ja 15.

Annostuksen sovittaminen haiman adenokarsinooman hoidon aikana

Taulukko 1. Annoksen pienentäminen haiman adenokarsinoomaa sairastaville potilaille

| Annostaso | Bugvi-annos (mg/m ²) | Gemsitabiiniannos (mg/m ²) |
|--|----------------------------------|--|
| Täysi annos | 125 | 1 000 |
| 1. annostason pienentäminen | 100 | 800 |
| 2. annostason pienentäminen | 75 | 600 |
| Jos annosta täytyy tämän lisäksi pienentää | Lopeta hoito | Lopeta hoito |

Taulukko 2. Annoksen muuttaminen neutropenian ja/tai trombosytopenian yhteydessä hoitosyklin alussa tai sen kuluessa haiman adenokarsinoomaa sairastaville potilaille

| Hoitosyklin päivä | Absoluuttinen neutrofiilimäärä (solua/mm ³) | | Verihiutalemäärä (solua/mm ³) | Bugvi-annos | Gemsitabiiniannos |
|--|---|-----|---|--|-------------------|
| Päivä 1 | < 1 500 | TAI | < 100 000 | Myöhennä annoksia, kunnes määrät ovat normalisoituneet | |
| Päivä 8 | ≥ 500, mutta < 1 000 | TAI | ≥ 50 000, mutta < 75 000 | Pienennä annoksia 1 annostason verran | |
| | < 500 | TAI | < 50 000 | Älä anna annoksia | |
| Päivä 15: Jos päivän 8 annokset annettiin ilman muutosta: | | | | | |
| Päivä 15 | ≥ 500, mutta < 1 000 | TAI | ≥ 50 000, mutta < 75 000 | Hoida päivän 8 annostasolla ja jatka sen jälkeen veren valkosolujen kasvutekijöillä TAI Pienennä annoksia 1 annostasolla päivän 8 annoksista | |
| | < 500 | TAI | < 50 000 | Älä anna annoksia | |
| Päivä 15: Jos päivän 8 annoksia pienennettiin: | | | | | |
| Päivä 15 | ≥ 1 000 | JA | ≥ 75 000 | Palaapäivän 1 annostasoihin ja jatka sen jälkeen veren valkosolujen kasvutekijöillä TAI Hoida samansuuruisilla annoksilla kuin päivänä 8 | |
| | ≥ 500, mutta < 1 000 | TAI | ≥ 50 000, mutta < 75 000 | Hoida päivän 8 annostasolla ja jatka sen jälkeen veren valkosolujen kasvutekijöillä TAI Pienennä annoksia 1 annostasolla päivän 8 annoksista | |
| | < 500 | TAI | < 50 000 | Älä anna annoksia | |
| Päivä 15: Jos päivän 8 annoksia ei annettu: | | | | | |
| Päivä 15 | ≥ 1 000 | JA | ≥ 75 000 | Palaapäivän 1 annostasoihin ja jatka sen jälkeen veren valkosolujen kasvutekijöillä TAI | |

| | | | | |
|--|-------------------------------|-----|------------------------------------|--|
| | | | | Pienennä annoksia 1 annostasolla päivän 1 annoksista |
| | ≥ 500 , mutta $< 1\ 000$ | TAI | $\geq 50\ 000$, mutta $< 75\ 000$ | Pienennä annosta 1 annostasolla ja jatka sen jälkeen veren valkosolujen kasvutekijöillä TAI Pienennä annoksia 2 annostasolla päivän 1 annoksista |
| | < 500 | TAI | $< 50\ 000$ | Älä anna annoksia |

Taulukko 3. Haiman adenokarsinoomaa sairastavien potilaiden annosmuutokset muiden haattavaikutusten yhteydessä

| Haittavaikutus | Bugvi-annos | Gemsitabiiniannos |
|---|---|--------------------------|
| Kuumeinen neutropenia: aste 3 tai 4 | Älä anna annoksia ennen kuin kuume häviää ja absoluuttinen neutrofiilimäärä $\geq 1\ 500$; jatka hoitoa sitten seuraavaksi pienemmällä annostasolla ^a | |
| Perifeerinen neuropatia: aste 3 tai 4 | Älä anna annosta ennen kuin neuropatia korjaantuu \leq asteeseen 1; jatka hoitoa sitten seuraavaksi pienemmällä annostasolla ^a | Hoida samalla annoksella |
| Ihotoksisuus: aste 2 tai 3 | Pienennä seuraavaksi pienempään annostasoon ^a ; lopeta hoito, jos haattavaikutus pitkittyy | |
| Gastrointestinaalinen toksisuus: asteen 3 mukosiitti tai ripuli | Älä anna annoksia ennen kuin toksisuus korjautuu \leq asteeseen 1; jatka hoitoa sitten seuraavaksi pienemmällä annostasolla ^a | |

^a Ks. annoksen pienentäminen taulukosta 1

Ei-pienisolainen keuhkosityöpä

Suosittelu Bugvi-annos on 100 mg/m^2 laskimoon 30 minuutin kestoisena infuusiona kunkin 21 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivinä 1, 8 ja 15. Suositeltu karboplatiiniannos on $\text{AUC} = 6\text{ mg}\cdot\text{min/ml}$ kunkin 21 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivänä 1 siten, että anto aloitetaan heti Bugvi-valmisteen annon päätyttyä.

Annostuksen sovittaminen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidon aikana

Bugvi-valmistetta ei saa antaa hoitosyklin päivänä 1 ennen kuin absoluuttinen neutrofiilimäärä on ≥ 1500 solua/ mm^3 ja trombosyyttimäärä $\geq 100\ 000$ solua/ mm^3 . Kunkin seuraavan viikoittaisen Bugvi-annoksen yhteydessä potilaan absoluuttisen neutrofiilimäärän on oltava ≥ 500 solua/ mm^3 ja trombosyyttimäärän $> 50\ 000$ solua/ mm^3 tai muussa tapauksessa annoksen antoa pitää myöhentää, kunnes määrät ovat korjautuneet. Määrien korjaututtua antoa jatketaan seuraavalla viikolla taulukon 4 kriteerien mukaisesti. Seuraavaa annosta saa pienentää vain, jos taulukon 4 kriteerit täyttyvät.

Taulukko 4: Ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavien potilaiden annoksen pienentäminen hematologisen toksisuuden yhteydessä

| Hematologinen toksisuus | Esiintymiskerta | Bugvi-annos (mg/m^2) ¹ | Karboplatiini annos ($\text{AUC mg}\cdot\text{min/ml}$) ¹ |
|--|-----------------|--|--|
| Pienin ANC-arvo $< 500/\text{mm}^3$ ja neutropeeninen kuume $> 38\text{ }^\circ\text{C}$ TAI Seuraavan hoitosyklin siirtäminen myöhempään ajankohtaan pitkittyvän neutropenian vuoksi ² (pienin ANC-arvo $< 1\ 500/\text{mm}^3$) TAI Pienin ANC-arvo $< 500/\text{mm}^3 > 1$ viikon ajan | Ensimmäinen | 75 | 4,5 |
| | Toinen | 50 | 3,0 |
| | Kolmas | Lopeta hoito | |
| Pienin trombosyyttimäärä $< 50\ 000/\text{mm}^3$ | Ensimmäinen | 75 | 4,5 |
| | Toinen | Lopeta hoito | |

¹ Pienennä Bugvi- ja karboplatiiniannosta samanaikaisesti 21 vuorokauden mittaisen hoitosyklin päivänä 1. Pienennä sen jälkeen Bugvi-annosta 21 vuorokauden mittaisen hoitosyklin päivänä 8 tai 15, ja pienennä karboplatiiniannosta sitä seuraavan hoitosyklin aikana.

² Enintään 7 vuorokautta seuraavan hoitosyklin aikataulun mukaisen päivän 1 annoksen jälkeen.

Asteen 2 tai 3 ihotoksisuuden, asteen 3 ripulin tai asteen 3 mukosiitin ilmaantuessa hoito keskeytetään, kunnes toksisuus on lieventynyt asteeseen ≤ 1 , minkä jälkeen hoito aloitetaan uudelleen taulukon 5 ohjeiden mukaisesti. Asteen ≥ 3 perifeerisen neuropatian yhteydessä hoito keskeytetään, kunnes neuropatia on lieventynyt asteeseen ≤ 1 . Hoitoa voidaan jatkaa seuraavissa hoitosykleissä seuraavaksi pienemmällä annostasolla taulukon 5 ohjeiden mukaisesti. Minkä tahansa muun asteen 3 tai 4 ei-hematologisen toksisuuden yhteydessä hoito keskeytetään, kunnes toksisuus on lieventynyt asteeseen ≤ 2 , minkä jälkeen hoito aloitetaan uudelleen taulukon 5 ohjeiden mukaisesti.

Taulukko 5: Ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavien potilaiden annoksen pienentäminen ei-hematologisen toksisuuden yhteydessä

| Ei-hematologinen toksisuus | Esiintymiskerta | Bugvi-annos (mg/m ²) ¹ | Karboplatiini annos (AUC mg•min/ml) ¹ |
|--|-----------------|---|--|
| Asteen 2 tai 3 ihotoksisuus | Ensimmäinen | 75 | 4,5 |
| Asteen 3 ripuli | Toinen | 50 | 3,0 |
| Asteen 3 mukosiitti | Kolmas | Lopeta hoito | |
| Asteen ≥ 3 perifeerinen neuropatia | | | |
| Mikä tahansa muu asteen 3 tai 4 ei-hematologinen toksisuus | | | |
| Asteen 4 ihotoksisuus, ripuli tai mukosiitti | Ensimmäinen | Lopeta hoito | |

¹ Pienennä Bugvi- ja karboplatiiniannosta samanaikaisesti 21 vuorokauden mittaisen hoitosyklin päivänä 1. Pienennä sen jälkeen Bugvi-annosta 21 vuorokauden mittaisen hoitosyklin päivänä 8 tai 15, ja pienennä karboplatiiniannosta sitä seuraavan hoitosyklin aikana.

Erityispotilasryhmät

Maksan vajaatoiminta

Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden (kokonaisbilirubiinipitoisuus $> 1 - \leq 1,5 \times \text{ULN}$ ja aspartaattiaminotransferaasipitoisuus [ASAT] $\leq 10 \times \text{ULN}$) annosta ei tarvitse käyttöaiheesta riippumatta muuttaa. Hoida samansuuruisilla annoksilla kuin potilaat, joiden maksan toiminta on normaali.

Metastaattista rintasyöpää sairastaville potilaille ja ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastaville potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiinipitoisuus $> 1,5 - \leq 5 \times \text{ULN}$ ja ASAT-arvo $\leq 10 \times \text{ULN}$), suositellaan annoksen pienentämistä 20 %. Jos potilas sietää hoidon vähintään kahden hoitosyklin ajan, pienennetty annos voidaan suurentaa vähitellen annokseen, jota annetaan potilaille, joiden maksan toiminta on normaali (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Metastaattista haiman adenokarsinoomaa sairastavista potilaista, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta, ei ole riittävästi tietoa annostussuositusten antamiseksi (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Potilaista, joiden kokonaisbilirubiinipitoisuus on $> 5 \times \text{ULN}$ tai ASAT-arvo $> 10 \times \text{ULN}$, ei ole riittävästi tietoa annostussuositusten antamiseksi käyttöaiheesta riippumatta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Bugvi-valmisteen aloitusannosta ei tarvitse säätää, jos potilaalla on lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa (laskennallinen kreatiniinipuhdistuma $\geq 30 - < 90 \text{ ml/min}$). Saatavana on riittämättömästi tietoa, jotta voitaisiin suositella Bugvi-annoksen säätöä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai loppuvaiheen munuaissairautta sairastaville potilaille (laskennallinen kreatiniinipuhdistuma $< 30 \text{ ml/min}$) (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät

Vähintään 65-vuotiaille potilaille ei suositella muuta kuin kaikille potilaille yleensäkin suositeltua annoksen pienentämistä.

Paklitakselin albumiiniin sidottua nanopartikkelivalmistemuotoa satunnaistetussa tutkimuksessa rintasyövän hoitoon monoterapiana saaneista 229 potilaasta 13 % oli vähintään 65-vuotiaita ja < 2 % oli vähintään 75-vuotiaita. Vähintään 65-vuotiailla paklitakselin albumiiniin sidottua nanopartikkelivalmistemuotoa saaneilla potilailla ei esiintynyt toksisuutta huomattavasti useammin kuin muilla. Tämän jälkeen analysoitiin 981 paklitakselin albumiiniin sidottua nanopartikkelivalmistemuotoa metastasoituneen rintasyövän hoitoon monoterapiana saaneen potilaan tiedot; näistä potilaista 15 % oli \geq 65-vuotiaita ja 2 % oli \geq 75-vuotiaita. Analyysi osoitti, että \geq 65-vuotiailla potilailla nenäverenvuodon, ripulin, elimistön kuivumistilan, väsymyksen ja perifeerisen ödeeman esiintyvyys oli suurempi.

Niistä haiman adenokarsinoomaa sairastavista, satunnaistettuun tutkimukseen osallistuneista 421 potilaasta, jotka saivat paklitakselin albumiiniin sidottua nanopartikkelivalmistemuotoa yhdistelmänä gemsitabiinin kanssa, 41 % oli vähintään 65-vuotiaita ja 10 % oli vähintään 75-vuotiaita. Vähintään 75-vuotiailla paklitakselin albumiiniin sidottua nanopartikkelivalmistemuotoa ja gemsitabiinia saaneilla potilailla vakavat haittavaikutukset ja hoidon lopettamiseen johtaneet haittavaikutukset olivat yleisempiä (ks. kohta 4.4). Vähintään 75-vuotiaat haiman adenokarsinoomaa sairastavat potilaat on tutkittava huolellisesti ennen kuin hoitoa harkitaan (ks. kohta 4.4).

Niistä satunnaistettuun tutkimukseen osallistuneista ei-pienisoluisista keuhkosityöpää sairastavista 514 potilaasta, jotka saivat paklitakselin albumiiniin sidottua nanopartikkelivalmistemuotoa yhdistelmänä karboplatiinin kanssa, 31 % oli vähintään 65-vuotiaita ja 3,5 % oli vähintään 75-vuotiaita. Myelosuppressiotapahtumat, perifeeriset neuropatiatapahtumat ja artralgia olivat yleisempiä vähintään 65-vuotiailla potilailla kuin alle 65-vuotiailla potilailla. Paklitakselin albumiiniin sidotun nanopartikkelivalmistemuodon/karboplatiinin käytöstä vähintään 75-vuotiaiden potilaiden hoitoon on vähän kokemusta.

Farmakokineettinen/farmakodynaaminen mallinnus 125 sellaisen potilaan tiedoista, joilla oli pitkälle edenneitä kiinteitä kasvaimia, osoittaa, että \geq 65-vuotiaille potilaille saattaa kehittyä herkemmin neutropenia ensimmäisen hoitosyklin kuluessa.

Pediatriset potilaat

Paklitakselin albumiiniin sidotun nanopartikkelivalmistemuodon turvallisuutta ja tehoa 0–17 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta. Ei ole asianmukaista käyttää Bugvi-valmistetta pediatrisille potilaille metastaattisen rintasyövän, haiman adenokarsinooman tai ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon.

Antotapa

Anna käyttökuuntoon saatettu Bugvi-dispersio laskimoon infuusiovälineiden avulla käyttämällä 15 μ m -suodatinta. Laskimokatetri suositellaan huuhtelemaan annon jälkeen 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektio-liuoksella, millä varmistetaan, että potilas on saanut koko annoksen. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Imetys (ks. kohta 4.6).
- Potilaat, joiden lähtötason neutrofiilimäärä on alle $< 1\,500$ solua/mm³.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Bugvi on paklitakselin albumiiniin sidottu nanopartikkelivalmistemuoto, jonka farmakologiset ominaisuudet voivat erota olennaisesti paklitakselin muista valmistemuodoista (ks. kohdat 5.1 ja 5.2). Sitä ei saa korvata muilla paklitakselin muodoilla, eikä sitä saa käyttää yhdessä muiden paklitakselimuotojen kanssa.

Yliherkkyys

Harvoin ilmenneitä vaikea-asteisia yliherkkyysoireita, mukaan lukien hyvin harvoin ilmenneitä kuolemaan johtaneita anafylaktisia reaktioita, on raportoitu. Jos yliherkkyysoireita ilmaantuu, valmisteen käyttö tulee lopettaa välittömästi ja aloittaa oireiden mukainen hoito. Tällaista potilasta ei saa enää hoitaa paklitakselilla.

Hematologia

Luuydinsuppressiota (pääasiassa neutropeniaa) esiintyy usein käytettäessä paklitakselin albumiiniin sidottua nanopartikkelivalmistemuotoa. Neutropenia on annoksesta riippuvainen ja annosta rajoittava toksisuus. Bugvi-hoidon aikana verenkuvaa on seurattava tiheään. Potilaita ei tule hoitaa uusilla Bugvi-hoitojaksoilla, ennen kuin neutrofiilit ovat palautuneet tasolle $> 1\,500$ solua/mm³ ja verihiutaaleet tasolle $> 100\,000$ solua/mm³ (ks. kohta 4.2).

Neuropatia

Sensorista neuropatiaa esiintyy usein käytettäessä paklitakselin albumiiniin sidottua nanopartikkelivalmistemuotoa, joskin vakavien oireiden kehittyminen on epätavallista. Asteen 1 tai 2 sensorinen neuropatia ei yleensä vaadi annostuksen pienentämistä. Jos potilaalle kehittyy asteen 3 sensorinen neuropatia käytettäessä Bugvi-valmistetta monoterapiana, hoitoa on siirrettävä, kunnes tauti on lieventynyt asteeseen 1 tai 2. Tämän jälkeen suositellaan annettavaksi pienennetty annos kaikilla seuraavilla Bugvi-jaksoilla (ks. kohta 4.2). Jos Bugvi-valmisteen ja gemsitabiinin yhdistelmäkäytössä kehittyy asteen 3 tai sitä korkeamman asteen perifeerinen neuropatia, älä anna Bugvi-valmistetta, mutta jatka gemsitabiinihoitoa samalla annoksella. Jatka Bugvi-hoitoa pienemmällä annoksella, kun perifeerinen neuropatia korjautuu asteeseen 0 tai 1 (ks. kohta 4.2). Jos Bugvi-valmisteen ja karboplatiinin yhdistelmäkäytössä kehittyy asteen 3 tai sitä korkeamman asteen perifeerinen neuropatia, hoitoa on siirrettävä, kunnes perifeerinen neuropatia on lieventynyt asteeseen 0 tai 1, minkä jälkeen kaikkina seuraavina Bugvi- ja karboplatiinijaksoina annetaan pienennetty annos (ks. kohta 4.2).

Sepsis

Sepsistä raportoitiin 5 %:lla sekä neutropeniaa sairastavista että sairastamattomista potilaista, jotka saivat paklitakselin albumiiniin sidottua nanopartikkelivalmistemuotoa yhdistelmänä gemsitabiinin kanssa. Perussairautena sairastettavasta haimasyövästä aiheutuneet komplikaatiot, erityisesti sappitietukos tai sappitiestentti, tunnistettiin merkittäviksi edistäviksi tekijöiksi. Jos potilaalle ilmaantuu kuumetta (neutrofiilimäärästä riippumatta), aloita hoito laajakirjoisilla antibiooteilla. Älä anna kuumeisen neutropenian yhteydessä Bugvi-valmistetta ja gemsitabiinia ennen kuin kuume häviää ja absoluuttinen neutrofiilimäärä on $\geq 1\,500$ solua/mm³. Jatka hoitoa sitten pienemmällä annostasolla (ks. kohta 4.2).

Pneumoniitti

Pneumoniittia esiintyi 1 %:lla potilaista, kun paklitakselin albumiiniin sidottua nanopartikkelivalmistemuotoa käytettiin monoterapiana, ja 4 %:lla potilaista, kun paklitakselin albumiiniin sidottua nanopartikkelivalmistemuotoa käytettiin yhdistelmänä gemsitabiinin kanssa. Tarkkaile kaikkia potilaita huolellisesti pneumoniitin oireiden ja löydösten havaitsemiseksi. Kun on varmistettu, että taudin syy ei ole infektio ja taudiksi varmistuu pneumoniitti, lopeta Bugvi- ja gemsitabiinihoito pysyvästi ja aloita asianmukainen hoito sekä tukitoimenpiteet välittömästi (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Koska paklitakselin toksisuus voi lisääntyä maksan vajaatoiminnan yhteydessä, tulee Bugvi annostella varovaisesti maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Maksan vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla saattaa olla lisääntynyt toksisten vaikutusten vaara, erityisesti myelosuppressiosta aiheutuva. Tällaisia potilaita tulee tarkkailla tiiviisti vaikean myelosuppression kehittymisen varalta.

Bugvi-valmistetta ei suositella potilaille, joiden kokonaisbilirubiinipitoisuus on > 5 x ULN tai ASAT-arvo on > 10 x ULN. Bugvi-valmistetta ei myöskään suositella metastatista haiman adenokarsinooman hoitoon, jos potilaalla on kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa (kokonaisbilirubiinipitoisuus $> 1,5$ x ULN ja ASAT-arvo ≤ 10 x ULN) (ks. kohta 5.2).

Kardiotoksisuus

Kongestiivista sydämen vajaatoimintaa ja vasemman kammion toimintahäiriötä on harvinaisissa tapauksissa raportoitu paklitakselin albumiiniin sidottua nanopartikkelivalmistemuotoa saavilla potilailla. Useimmat näistä potilaista ovat aiemmin altistuneet kardiotoksisille lääkevalmisteille, kuten antrasykliineille, tai heillä on taustalla sydänsairaus. Siksi lääkärin tulee seurata Bugvi-valmistetta käyttäviä potilaita tarkasti sydänsairauksien osalta.

Keskushermoston metastaasit

Paklitakselin albumiiniin sidotun nanopartikkelivalmistemuodon tehoa ja turvallisuutta keskushermoston metastaaseista kärsivillä potilailla ei ole tutkittu. Keskushermoston metastaaseja ei yleensä pystytä hallitsemaan hyvin systeemisellä solunsalpaajahoidolla.

Ruoansulatuselimistön oireet

Jos potilaalla esiintyy pahoinvointia, oksentelua ja ripulia Bugvi-valmisteen ottamisen jälkeen, häntä voi hoitaa normaaleilla pahoinvointi- ja ripulilääkkeillä.

Silmät

Rakkulaista makulaturvotusta on ilmoitettu esiintyneen paklitakselin albumiiniin sidottua nanopartikkelivalmistemuotoa saaneilla potilailla. Potilaalle on tehtävä nopeasti täydellinen oftalmologinen tutkimus, jos hänen näkönsä heikkenee. Jos rakkulainen makulaturvotus diagnosoidaan, Bugvi-hoito on lopetettava ja asianmukainen hoito aloitettava (ks. kohta 4.8).

Vähintään 75-vuotiaat potilaat

Vähintään 75-vuotiailla potilailla ei ole osoitettu hyötyä paklitakselin albumiiniin sidotun nanopartikkelivalmistemuodon ja gemsitabiinin yhdistelmähoidosta verrattuna gemsitabiinimonoterapiaan. Paklitakselia albumiiniin sidottuna nanopartikkelivalmistemuotona ja gemsitabiinia saaneilla hyvin iäkkäillä (vähintään 75-vuotiailla) potilailla vakavien ja hoidon lopettamiseen johtaneiden haittavaikutusten esiintyvyys oli suurempi. Tällaisia haittavaikutuksia olivat esim. hematologinen toksisuus, perifeerinen neuropatia, ruokahalun väheneminen ja elimistön kuivumistila. Bugvi-valmisteen ja gemsitabiinin yhdistelmähoidon siedettävyyttä vähintään 75-vuotiailla haiman adenokarsinoomaa sairastavilla potilailla on arvioitava huolellisesti. Erityistä huomiota on kiinnitettävä suorituskykyyn, muihin samanaikaisiin sairauksiin ja lisääntyneeseen infektioriskiin (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Muu

Vaikka tietoja on saatavissa vähän, haiman adenokarsinoomaa sairastavien potilaiden ei ole osoitettu selvästi hyötynneen kokonaiseloonjäännin pidentymisen suhteen, jos CA 19-9 -arvot olivat normaalit ennen paklitakselin albumiiniin sidotun nanopartikkelivalmistemuodon ja gemsitabiinihoidon aloittamista (ks. kohta 5.1).

Erlotinibia ei saa käyttää samanaikaisesti paklitakselin ja gemsitabiinin yhdistelmähoidon aikana (ks. kohta 4.5).

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per millilitra käyttövalmiiksi saatettua liuosta eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Paklitakseli metaboloituu osittain sytokromin P450 isoentsyymien CYP2C8 ja CYP3A4 katalysoimana (ks. kohta 5.2). Tämän vuoksi, ja koska farmakokineettisiä lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty, on noudatettava varovaisuutta annettaessa paklitakselia samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään estävän joko CYP2C8- tai CYP3A4-isoentsyymejä (esimerkiksi ketokonatsoli ja muut antifungaaliset imidatsolit, erytromysiini, fluoksetiini, gemfibrotsiili, klopidogreeli, simetidiini, ritonaviiri, sakvinaaviiri, indinaviiri ja nelfinaviiri), koska suurempi paklitakseli-altistus voi lisätä paklitakselin toksisuutta. Paklitakselin antamista samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään indusoivan joko CYP2C8- tai

CYP3A4-isoentsyymejä (esimerkiksi rifampisiini, karbamatsepiini, fenytoiini, efavirenci, nevirapiini), ei suositella, koska hoidon teho voi vaarantua pienemmän paklitakseli-altistuksen vuoksi.

Paklitakselilla ja gempitabiinilla ei ole yhteistä metaboliareittiä. Paklitakselin puhdistuman määrittää pääasiassa CYP2C8- ja CYP3A4-välitteinen metabolia, jota seuraa erittyminen sapen mukana, kun taas gempitabiini inaktivoituu sytidiinideaminaasin vaikutuksesta, mitä seuraa erittyminen virtsaan. Paklitakselin albumiiniin sidotun nanopartikkelivalmistemuodon ja gempitabiinin farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu ihmisellä.

Paklitakselin albumiiniin sidotulla nanopartikkelivalmistemuodolla ja karboplatiinilla tehtiin farmakokineettinen tutkimus ei-pienisoluisista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla. Paklitakselin albumiiniin sidotun nanopartikkelivalmistemuodon ja karboplatiinin välillä ei esiintynyt kliinisesti oleellisia farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.

Bugvi on tarkoitettu monoterapiana rintasyövän hoitoon, yhdistelmänä gempitabiinin kanssa haiman adenokarsinooman hoitoon tai yhdistelmänä karboplatiinin kanssa ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon (ks. kohta 4.1). Bugvi-valmistetta ei pidä käyttää yhdessä muiden syöpälääkkeiden kanssa.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ehkäisy miehille ja naisille

Hedelmällisessä iässä olevien naisten tulee käyttää tehokasta ehkäisyä paklitakselihoitoon aikana ja kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Paklitakselilla hoidettavia miespotilaita neuvotaan käyttämään tehokasta ehkäisyä ja välttämään lapsen siittämistä hoidon aikana ja kuusi kuukautta sen jälkeen.

Raskaus

Paklitakselin käytöstä ihmisen raskauden aikana on vain vähän tietoa. Paklitakselin epäillään aiheuttavan vakavia synnynnäisiä vaurioita, jos sitä käytetään raskauden aikana. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Hedelmällisessä iässä olevien naisten on tehtävä raskaustesti ennen paklitakselihoitoon aloittamista. Raskaana olevien tai riittämätöntä ehkäisyä käyttävien naisten ei pidä käyttää paklitakseliä, ellei äidin kliininen tilanne edellytä paklitakselihoitoa.

Imetys

Paklitakseli ja/tai sen metaboliitit erittyivät imettävien rottien maitoon (ks. kohta 5.3). Ei tiedetä, erittyykö paklitakseli ihmisillä äidinmaitoon. Paklitakseli on vasta-aiheista imetyksen aikana rintalapsille aiheutuvien mahdollisten vakavien haittavaikutusten takia. Imetys on lopetettava hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Paklitakseli albumiiniin sidottuna nanopartikkelivalmistemuotona aiheutti koiraspuolisissa rotissa hedelmättömyyttä (ks. kohta 5.3). Eläimillä tehtyjen löydösten perusteella miesten ja naisten hedelmällisyys saattaa heikentyä. Miespuolisten potilaiden tulisi kysyä neuvoa sperman tallettamisesta ennen hoitoa, koska paklitakselihoito voi aiheuttaa pysyvää hedelmättömyyttä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Paklitakselilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Paklitakseli saattaa aiheuttaa haittavaikutuksia, kuten väsymystä (hyvin yleistä) ja huimausta (yleistä), mikä saattaa vaikuttaa ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita. Potilaita tulee neuvoa pidättäytymään autonajosta ja koneiden käytöstä, jos he kokevat väsymystä tai huimausta.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät kliinisesti merkitsevät paklitakselin albumiiniin sidotun nanopartikkelivalmistemuodon käyttöön liittyvät haittavaikutukset ovat olleet neutropenia, perifeerinen neuropatia, artralgia/myalgia ja maha-suolikanavan häiriöt.

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 6 luetellaan haittavaikutukset, jotka liittyvät paklitakselin albumiiniin sidotun nanopartikkelivalmistemuodon käyttöön monoterapiana millä tahansa annoksella mihin tahansa käyttöaiheeseen kliinisten tutkimusten aikana (N = 789), paklitakselin käyttöön yhdistelmänä gemsitabiinin kanssa haiman adenokarsinooman hoitoon faasin III kliinisessä tutkimuksessa (N = 421), paklitakselin albumiiniin sidotun nanopartikkelivalmistemuodon käyttöön yhdistelmänä karboplatiinin kanssa ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon faasin III kliinisessä tutkimuksessa (N = 514) ja markkinoille tulon jälkeiseen käyttöön.

Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 6. Haittavaikutukset, jotka on raportoitu käytettäessä paklitakselia

| | Monoterapia (N = 789) | Yhdistelmähoito gemsitabiinin kanssa (N = 421) | Yhdistelmähoito karboplatiinin kanssa (N = 514) |
|---|---|---|---|
| Infektiot | | | |
| Yleinen | Infektio, virtsatieinfektio, follikuliitti, ylähengitystieinfektio, kandidiaasi, sinuiitti | Sepsis, keuhkokuume, suusammas | Keuhkokuume, keuhkoputkitulehdus, ylähengitystieinfektio, virtsatieinfektio |
| Melko harvinainen | Sepsis ¹ , neutropeeninen sepsis ¹ , keuhkokuume, suusammas, nasofaryngiitti, selluliitti, yskänrokko, virusinfektio, vyöruusu, sieninfektio, katetriin liittyvä infektio, injektioaikan infektio | | Sepsis, suusammas |
| Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyppit) | | | |
| Melko harvinainen | Tuumorinekroosi, metastaasikipu | | |
| Veri ja imukudos | | | |
| Hyvin yleinen | Luuydinsuppressio, neutropenia, trombosytopenia, anemia, leukopenia, lymfopenia | Neutropenia, trombosytopenia, anemia | Neutropenia ³ , trombosytopenia ³ , anemia ³ , leukopenia ³ |
| Yleinen | Kuumeinen neutropenia | Pansytopenia | Kuumeinen neutropenia, lymfopenia |
| Melko harvinainen | | Tromboottinen trombosytopeeninen purppura | Pansytopenia |
| Harvinainen | Pansytopenia | | |
| Immuunijärjestelmä | | | |
| Melko harvinainen | Yliherkkyys | | Lääkeyliherkkyys, yliherkkyys |
| Harvinainen | Vaikea yliherkkyys ¹ | | |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | | | |
| Hyvin yleinen | Anoreksia | Kuivumistila, vähentynyt ruokahalu, hypokalemia | Vähentynyt ruokahalu |
| Yleinen | Kuivumistila, vähentynyt ruokahalu, hypokalemia | | Kuivumistila |
| Melko harvinainen | Hypofosfatemia, nesteretentio, hypoalbuminemia, polydipsia, | | |

| | | | |
|-------------------------------|--|---|--------------------------------------|
| | hyperglykemia, hypokalsemia, hypoglykemia, hyponatremia | | |
| Tuntematon | Tuumorilyysioireyhtymä ¹ | | |
| Psyykkiset häiriöt | | | |
| Hyvin yleinen | | Depressio, unettomuus | |
| Yleinen | Depressio, unettomuus, ahdistuneisuus | Ahdistuneisuus | Unettomuus |
| Melko harvinainen | Rauhattomuus | | |
| Hermosto | | | |
| Hyvin yleinen | Perifeerinen neuropatia, neuropatia, hypestesia, parestesia | Perifeerinen neuropatia, huimaus, päänsärky, makuhäiriö | Perifeerinen neuropatia |
| Yleinen | Perifeerinen sensorinen neuropatia, huimaus, perifeerinen motorinen neuropatia, ataksia, päänsärky, sensorinen häiriö, uneliaisuus, makuhäiriö | | Huimaus, päänsärky, makuhäiriö |
| Melko harvinainen | Polyneuropatia, arefleksia, pyörtyminen, asentohuimaus, dyskinesia, hyporefleksia, neuralgia, neuropaattinen kipu, vapina, tunnottomuus | Kasvohermohalvaus | |
| Tuntematon | Aivohermohalvaus useita ¹ | | |
| Silmät | | | |
| Yleinen | Hämärtynyt näkö, lisääntynyt lakrimaatio, kuivasilmäisyys, kyynelvajauksesta johtuva sarveis- ja sidekalvontulehdus, madaroosi | Lisääntynyt lakrimaatio | Hämärtynyt näkö |
| Melko harvinainen | Näöntarkkuuden heikkeneminen, epänormaali näkö, silmä-ärsytys, silmäkipu, sidekalvotulehdus, näköhäiriöt, silmän kutina, sarveiskalvotulehdus | Rakkulainen makulaturvotus | |
| Harvinainen | Rakkulainen makulaturvotus ¹ | | |
| Kuulo ja tasapainoelin | | | |
| Yleinen | Huimaus | | |
| Melko harvinainen | Tinnitus, korvakipu | | |
| Sydän | | | |
| Yleinen | Rytmihäiriö, takykardia, supraventrikulaarinen takykardia | Kongesttiivinen sydämen vajaatoiminta, takykardia | |
| Harvinainen | Sydänpysähdys, kongesttiivinen sydämen vajaatoiminta, vasemman kammion toimintahäiriö, eteiskammiokatkos ¹ , bradykardia | | |
| Verisuonisto | | | |
| Yleinen | Korkea verenpaine, imunesteturvotus, punastuminen, kuumat aallot | Matala verenpaine, korkea verenpaine | Matala verenpaine, korkea verenpaine |
| Melko harvinainen | Matala verenpaine, ortostaattinen matala verenpaine, perifeerinen kylmyys | Punastuminen | Punastuminen |
| Harvinainen | Tromboosi | | |

| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | | | |
|---|--|--|--|
| Hyvin yleinen | | Hengenahdistus, nenäverenvuoto, yskä | Hengenahdistus |
| Yleinen | Interstitiaalinen pneumoniitti ² , hengenahdistus, nenäverenvuoto, nielun ja kurkunpään kipu, yskä, nuha, nenän vuotaminen | Pneumoniitti, nenän tukkoisuus | Veriyssä, nenäverenvuoto, yskä |
| Melko harvinainen | Keuhkoveritulppa, keuhkotromboembolia, pleuraeffuusio, rasitushengenhahdistus, sivuonteloiden limakalvoturvotus, hiljentyneet hengityssänet, limainen yskä, allerginen nuha, käheys, nenän tukkoisuus, nenän kuivuuus, hengityksen vinkuminen | Kurkun kuivuuus, nenän kuivuuus | Pneumoniitti |
| Tuntematon | Äänihuulipareesi ¹ | | |
| Ruoansulatuselimistö | | | |
| Hyvin yleinen | Ripuli, oksentelu, huonovointisuus, ummetus, stomatiitti | Ripuli, oksentelu, huonovointisuus, ummetus, vatsakipu, ylävatsan kipu | Ripuli, oksentelu, huonovointisuus, ummetus |
| Yleinen | Gastroesofageaalinen refluksisairaus, dyspepsia, vatsakipu, vatsan pingottuminen, ylävatsakipu, oraalinen hypestesia | Suolitukos, koliitti, stomatiitti, suun kuivuuus | Stomatiitti, dyspepsia, dysfagia, vatsakipu |
| Melko harvinainen | Peräsuoliverenvuoto, dysfagia, ilmavaivat, kielikipu, suun kuivuuus, ikenien kipu, löysä uloste, esofagiitti, alavatsan kipu, suuhaavat, suukipu | | |
| Maksa ja sappi | | | |
| Yleinen | | Kolangiitti | Hyperbilirubinemia |
| Melko harvinainen | Hepatomegalia | | |
| Iho ja ihonalainen kudus | | | |
| Hyvin yleinen | Karvakato, ihottuma | Karvakato, ihottuma | Karvakato, ihottuma |
| Yleinen | Kutina, kuivaihoisuus, kynsimuutokset, eryteema, kynsien värjäntyminen, ihon hyperpigmentaatio, kynsien irtoaminen, kynsien muutokset | Kutina, kuivaihoisuus, kynsimuutokset | Kutina, kynsimuutokset |
| Melko harvinainen | Valoherkkyysreaktiot, urtikaria, ihokipu, yleinen kutina, kutiava ihottuma, ihohäiriöt, pigmentaatiohäiriö, hyperhidroosi, onykomadeesi, erytematoottinen ihottuma, yleisihottuma, dermatiitti, yöhikoilu, makulopapulaarinen ihottuma, valkopälvisyys, hypotrikoosi, kynsipedin arkuus, kynsimuutokset, makulaarinen ihottuma, näppyläinen ihottuma, iholeesio, kasvojen turvotus | | Ihon hilseily, allerginen dermatiitti, urtikaria |

| | | | |
|--|---|--|--|
| Hyvin harvinainen | Stevens–Johnsonin oireyhtymä ¹ , toksinen epidermaalinen nekrolyysi ¹ | | |
| Tunteeton | Käsi-jalkaoireyhtymä ^{1, 4} , skleroderma ¹ | | |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | | | |
| Hyvin yleinen | Artralgia, myalgia | Artralgia, myalgia, raajakipu | Artralgia, myalgia |
| Yleinen | Selkäkipu, raajakipu, luukipu, lihaskouristukset, jäsenkipu | Lihashaikkous, luukipu | Selkäkipu, raajakipu, muskuloskeetaalinen kipu |
| Melko harvinainen | Rintakehäkipu, lihashaikkous, niskakipu, nivuskipu, lihaskouristukset, muskuloskeetaalinen kipu, kylkikipu, raajavaivat, lihashaikkous | | |
| Munuaiset ja virtsatie | | | |
| Yleinen | | Akuutti munuaisten vajaatoiminta | |
| Melko harvinainen | Hematuria, dysuria, pollakisuria, nokturia, runsas virtsaisuus, virtsankarkailu | Hemolyyttisüreeminen oireyhtymä | |
| Sukupuolielimet ja rinnat | | | |
| Melko harvinainen | Rintakipu | | |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | | | |
| Hyvin yleinen | Väsymys, astenia, pyreksia | Väsymys, astenia, pyreksia, perifeerinen ödeema, vilunväreet | Väsymys, astenia, perifeerinen ödeema |
| Yleinen | Huonovointisuus, letargia, heikkous, perifeerinen ödeema, limakalvotulehdus, kipu, vilunväreet, ödeema, alentunut suorituskyky, rintakipu, influenssan tapainen sairaus, hyperpyreksia | Injektiopaikan reaktiot | Pyreksia, rintakipu |
| Melko harvinainen | Rintavaivat, kävelyhäiriöt, turvotus, injektiopaikan reaktiot | | Limakalvotulehdus, infuusiopaikan ekstravasatio, infuusiopaikan tulehdus, infuusiopaikan ihottuma |
| Harvinainen | Ekstravasatio | | |
| Tutkimukset | | | |
| Hyvin yleinen | | Painon lasku, lisääntynyt alaniiniaminotransferaasi | |
| Yleinen | Painon lasku, lisääntynyt alaniiniaminotransferaasi, lisääntynyt aspartaattiaminotransferaasi, alentunut hematokriitti, alentunut veren punasolumäärä, kehon lämpötilan nousu, lisääntynyt gammaglutamyyliaminiotransferaasi, lisääntynyt veren alkaliinifosfataasi | Lisääntynyt aspartaattiaminotransferaasi, kohonnut veren bilirubiiniarvo, kohonnut veren kreatiniini | Painon lasku, lisääntynyt alaniiniaminotransferaasi, lisääntynyt aspartaattiaminotransferaasi, lisääntynyt veren alkaliinifosfataasi |
| Melko harvinainen | Kohonnut verenpaine, painonnousu, kohonnut veren laktaattidehydrogenaasi, kohonnut veren kreatiniinitaso, kohonnut | | |

| | | | |
|--|--|--|--|
| | veren glukoositaso, kohonnut veren fosforitaso, laskenut veren kaliumtaso, kohonnut bilirubiiniarvo | | |
| Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot | | | |
| Melko harvinainen | Ruhjevamma | | |
| Harvinainen | Säteilyreaktion uusiutuminen (radiation recall), säteilypneumoniitti | | |

¹ Kuten paklitakselin albumiiniin sidotun nanopartikkelivalmistemuodon markkinoille tulon jälkeisen seurannan aikana on raportoitu.

² Pneumoniitin esiintymistiheys on laskettu 1 310 potilaan yhdistetyistä tiedoista kliinisissä tutkimuksissa, joissa potilaille annettiin paklitakselin albumiiniin sidottua nanopartikkelivalmistemuotoa monoterapiana rintasyövän hoitoon ja muihin käyttöaiheisiin.

³ Perustuu laboratorioarviointeihin: myelosuppression enimmäisaste (hoidettu väestö).

⁴ Joillain potilailla, jotka ovat aiemmin altistuneet kapesitabiinille.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Tämä kohta sisältää yleisimmät ja kliinisesti merkitykselliset paklitakselin albumiiniin sidottuun nanopartikkelivalmistemuotoon liittyvät haittavaikutukset.

Haittavaikutuksia arvioitiin 229:llä metastaattista rintasyöpää sairastavalla potilaalla, joille annettiin keskeisessä faasin III kliinisessä tutkimuksessa 260 mg/m² paklitakselin albumiiniin sidottua nanopartikkelivalmistemuotoa kolmen viikon välein (monoterapia paklitakselin albumiiniin sidotulla nanopartikkelivalmistemuodolla).

Haittavaikutuksia arvioitiin 421:llä metastaattista haimasyöpää sairastavalla potilaalla, jotka saivat paklitakselin albumiiniin sidottua nanopartikkelivalmistemuotoa yhdistelmänä gemsitabiinin kanssa (125 mg/m² paklitakselin albumiiniin sidottua nanopartikkelivalmistemuotoa yhdistelmänä gemsitabiiniannosten 1 000 mg/m² kanssa kunkin 28 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivinä 1, 8 ja 15) ja 402 potilaalla, jotka saivat gemsitabiinia monoterapiana ensilinjan systeemisenä hoitona metastaattiseen haiman adenokarsinomaan (paklitakseli/gemsitabiini).

Haittavaikutuksia arvioitiin 514:llä ei-pienisoluisista keuhkosityöpää sairastavalla potilaalla, joita hoidettiin paklitakselin albumiiniin sidotulla nanopartikkelivalmistemuodolla yhdistelmänä karboplatiinin kanssa (100 mg/m² paklitakseliä kunkin 21 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivinä 1, 8 ja 15 yhdistelmänä kunkin hoitosyklin päivänä 1 annetun karboplatiinin kanssa) faasin III satunnaistetussa, kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa (paklitakseli albumiiniin sidottuna nanopartikkelivalmistemuotona/karboplatiini). Potilaiden raportoimaa taksaanin aiheuttamaa toksisuutta arvioitiin käyttämällä taksaaneja koskevan FACT-kyselyn (Functional Assessment of Cancer Therapy - Taxane) neljää ala-asteikkoa. Toistuvien mittausten analyysissä paklitakselin albumiiniin sidotun nanopartikkelivalmistemuodon ja karboplatiinin tulokset olivat paremmat kolmessa ala-asteikossa neljästä (perifeerinen neuropatia, käsien/jalkojen kipu ja kuulo) ($p \leq 0,002$). Neljännessä asteikossa (ödeema) hoitoryhmien välillä ei ollut eroa.

Infektiot

Paklitakselin albumiiniin sidottu nanopartikkelivalmistemuoto/gemsitabiini

Sepsistä raportoitiin 5 %:lla sekä neutropeniaa sairastavista että sairastamattomista potilaista, jotka saivat paklitakselin albumiiniin sidottua nanopartikkelivalmistemuotoa yhdistelmänä gemsitabiinin kanssa haiman adenokarsinomaan koskevan tutkimuksen aikana. 22 tapauksesta, joissa sepsistä raportoitiin paklitakselin albumiiniin sidotun nanopartikkelivalmistemuodon ja gemsitabiinin yhdistelmällä hoidetuilla potilailla, 5 johti kuolemaan. Perussairautena sairastettavasta haimasyövästä aiheutuneet komplikaatiot, erityisesti sappitietukos tai sappitiestentti, tunnistettiin merkittäviksi edistäviksi tekijöiksi. Jos potilaalle ilmaantuu kuumetta (neutrofiilimäärästä riippumatta), aloita hoito laajakirjoisilla antibiooteilla. Älä anna kuumaisen neutropenian yhteydessä Bugvi-valmistetta ja gemsitabiinia ennen kuin kuume häviää ja absoluuttinen neutrofiilimäärä on $\geq 1\,500$ solua/mm³. Jatka hoitoa sitten pienemmällä annostasolla (ks. kohta 4.2).

Veri ja imukudos

Monoterapia paklitakselin albumiiniin sidotulla nanopartikkelivalmistemuodolla – metastaattinen rintasyöpä

Neutropenia oli merkittävin hematologinen häirtävaikutus potilailla, joilla oli metastaattinen rintasyöpä (raportoitu 79 %:lla potilaista). Se oli nopeasti korjaantuva ja annoksesta riippuvainen. Leukopeniaa raportoitiin 71 %:lla potilaista. Asteen 4 neutropeniaa (< 500 solua/mm³) esiintyi 9 %:lla potilaista, joita oli hoidettu paklitakselin albumiiniin sidotulla nanopartikkelivalmistemuodolla. Kuumeista neutropeniaa esiintyi neljällä paklitakselin albumiiniin sidottua nanopartikkelivalmistemuotoa käyttäneellä potilaalla. Anemiaa (Hb < 10 g/dl) havaittiin 46 %:lla paklitakselin albumiiniin sidottua nanopartikkelivalmistemuotoa käyttäneistä potilaista, ja anemia oli kolmessa tapauksessa vaikea (Hb < 8 g/dl). Lymfopeniaa esiintyi 45 %:lla potilaista.

Paklitakselin albumiiniin sidottu nanopartikkelivalmistemuoto/gemsitabiini

Taulukossa 7 on esitetty laboratoriotutkimuksissa havaittujen hematologisten poikkeavuuksien esiintyvyys ja vaikeusaste potilailla, joita hoidettiin paklitakselin albumiiniin sidotun nanopartikkelivalmistemuodon ja gemsitabiinin yhdistelmällä tai pelkästään gemsitabiinilla.

Taulukko 7. Laboratoriotutkimuksissa havaitut hematologiset poikkeavuudet haiman adenokarsinoomaa koskevassa tutkimuksessa

| | Paklitakselin albumiiniin sidottu nanopartikkelivalmistemuoto (125 mg/m ²)/gemsitabiini | | Gemsitabiini | |
|--------------------------------|---|--------------|--------------|--------------|
| | Aste 1–4 (%) | Aste 3–4 (%) | Aste 1–4 (%) | Aste 3–4 (%) |
| Anemia ^{a,b} | 97 | 13 | 96 | 12 |
| Neutropenia ^{a,b} | 73 | 38 | 58 | 27 |
| Trombosytopenia ^{b,c} | 74 | 13 | 70 | 9 |

a. 405 potilasta, jotka arvioitiin paklitakselin albumiiniin sidottua nanopartikkelivalmistemuotoa/gemsitabiinihoitoa saaneessa ryhmässä

b. 388 potilasta, jotka arvioitiin gemsitabiinihoitoa saaneessa ryhmässä

c. 404 potilasta, jotka arvioitiin paklitakselin albumiiniin sidottua nanopartikkelivalmistemuotoa/gemsitabiinihoitoa saaneessa ryhmässä

Paklitakselin albumiiniin sidottu nanopartikkelivalmistemuoto/karboplatiini

Anemiaa ja trombosytopeniaa raportoitiin yleisemmin paklitakseli- (albumiiniin sidottuna nanopartikkelivalmistemuotona) ja karboplatiiniiryhmässä kuin paklitakseli- ja karboplatiiniiryhmässä (54 % vs. 28 % ja 45 % vs. 27 %).

Hermosto

Monoterapia paklitakselin albumiiniin sidotulla nanopartikkelivalmistemuodolla – metastaattinen rintasyöpä

Neurotoksisuuden esiintymistiheys ja vaikeusaste olivat paklitakselin albumiiniin sidottua nanopartikkelivalmistemuotoa saaneilla potilailla yleensä annoksesta riippuvia. Perifeerinen neuropatia (useimmiten asteen 1 tai 2 sensorinen neuropatia) havaittiin 68 %:lla potilaista, joita oli hoidettu paklitakselin albumiiniin sidotulla nanopartikkelivalmistemuodolla, ja näistä 10 %:lla oli asteen 3 neuropatiaa. Yhtään asteen 4 neuropatiatapausta ei ollut.

Paklitakselin albumiiniin sidottu nanopartikkelivalmistemuoto/gemsitabiini

Hoitoa paklitakselin albumiiniin sidottua nanopartikkelivalmistemuotoa yhdistelmänä gemsitabiinin kanssa saaneilla potilailla mediaaniaika asteen 3 perifeerisen neuropatian ensimmäiseen ilmaantumiseen oli 140 vuorokautta. Mediaaniaika siihen, että tila parani vähintään 1 asteen, oli 21 vuorokautta, ja mediaaniaika siihen, että tila parani asteen 3 perifeerisestä neuropatiasta asteeseen 0 tai 1, oli 29 vuorokautta. Niistä potilaista, joiden hoito keskeytettiin perifeerisen neuropatian vuoksi, 44 % (31/70 potilasta) kykeni jatkamaan hoitoa paklitakselilla pienemmällä annoksella. Yhdelläkään paklitakselin albumiiniin sidottua nanopartikkelivalmistemuotoa yhdistelmänä gemsitabiinin kanssa saaneella potilaalla ei ollut asteen 4 perifeeristä neuropatiaa.

Paklitakselin albumiiniin sidottu nanopartikkelivalmistemuoto/karboplatiini

Paklitaxselin albumiiniin sidottua nanopartikkelivalmistemuotoa yhdistelmänä karboplatiinin kanssa saaneilla ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavilla potilailla ajan mediaani hoitoon liittyvän asteen 3 perifeerisen neuropatian ensimmäiseen ilmaantumiskertaan oli 121 vuorokautta. Ajan mediaani siihen, että hoitoon liittyvä asteen 3 perifeerinen neuropatia parani asteeseen 1, oli 38 vuorokautta. Yhdelläkään paklitaxselin albumiiniin sidottua nanopartikkelivalmistemuotoa yhdistelmänä karboplatiinin kanssa saaneista potilaista ei esiintynyt asteen 4 perifeeristä neuropatiaa.

Silmät

Rakkulaisesta makulaturvotuksesta johtuvaa näöntarkkuuden heikkenemistä on raportoitu markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa harvoin paklitaxselihoidon (paklitaxseli albumiiniin sidottuna nanopartikkelivalmistemuotona) aikana (ks. kohta 4.4).

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Paklitaxselin albumiiniin sidottu nanopartikkelivalmistemuoto/gemsitabiini

Pneumoniittia on raportoitu 4 %:lla potilaista, kun paklitaxselin albumiiniin sidottua nanopartikkelivalmistemuotoa käytettiin yhdistelmänä gemsitabiinin kanssa. Niistä 17 pneumoniittitapauksesta, jotka ilmoitettiin paklitaxselin albumiiniin sidottua nanopartikkelivalmistemuotoa yhdistelmänä gemsitabiinin kanssa saaneilla potilailla, kaksi johti potilaan kuolemaan. Potilaita on tarkkailtava huolellisesti pneumoniitin oireiden ja löydösten havaitsemiseksi. Kun on varmistettu, että taudin syy ei ole infektio ja taudiksi varmistuu pneumoniitti, lopeta Bugvi- ja gemsitabiinihoito pysyvästi ja aloita asianmukainen hoito sekä tukitoimenpiteet välittömästi (ks. kohta 4.2).

Ruoansulatuselimistö

Monoterapia paklitaxselin albumiiniin sidotulla nanopartikkelivalmistemuodolla – metastaattinen rintasyöpä

Pahoinvointia esiintyi 29 %:lla ja ripulia 25 %:lla potilaista.

Iho ja ihonalainen kudus

Monoterapia paklitaxselin albumiiniin sidotulla nanopartikkelivalmistemuodolla – metastaattinen rintasyöpä

Alopesiaa havaittiin > 80 %:lla potilaista, joita oli hoidettu paklitaxselin albumiiniin sidotulla nanopartikkelivalmistemuodolla. Suurin osa alopesiatapauksista esiintyi alle yhden kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta paklitaxselin albumiiniin sidotulla nanopartikkelivalmistemuodolla. Suurimmalla osalla potilaista, joilla alopesiaa esiintyy, on odotettavissa merkittävää, yli 50 %:n, hiustenlähtöä.

Luusto, lihakset ja sidekudos

Monoterapia paklitaxselin albumiiniin sidotulla nanopartikkelivalmistemuodolla – metastaattinen rintasyöpä

Nivelkipua esiintyi 32 %:lla potilaista, joita oli hoidettu paklitaxselin albumiiniin sidotulla nanopartikkelivalmistemuodolla, ja 6 %:lla tapauksista nivelkipu oli vaikea-asteista. Lihaskipua esiintyi 24 %:lla potilaista, joita oli hoidettu paklitaxselin albumiiniin sidotulla nanopartikkelivalmistemuodolla, ja 7 %:ssa tapauksista lihaskipu oli vaikea-asteista. Oireet olivat yleensä ohimeneviä. Tyypillisesti niitä esiintyi kolmena päivänä paklitaxselihoidon (paklitaxseli albumiiniin sidottuna nanopartikkelivalmistemuotona) jälkeen, ja ne hävisivät viikon sisällä.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Monoterapia paklitaxselin albumiiniin sidotulla nanopartikkelivalmistemuodolla – metastaattinen rintasyöpä

Asteniaa/väsymystä raportoitiin 40 %:lla potilaista.

Pediatriiset potilaat

Tutkimus koostui 106 potilaasta, joista 104 oli pediatria potilaita (ikä 6 kk – 17 vuotta) (ks. kohta 5.1). Kaikilla potilailla havaittiin vähintään yksi haittavaikutus. Yleisimpiä ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat neutropenia, anemia, leukopenia ja pyreksia. Useammalla kuin kahdella potilaalla ilmoitettuja vakavia haittavaikutuksia olivat pyreksia, selkäkipu, perifeerinen ödeema ja

oksentelu. Paklitakselin albumiiniin sidotulla nanopartikkelivalmistemuodolla hoidetuilla potilailla ei havaittu uusia turvallisuuteen liittyviä signaaleja tässä kooltaan rajallisessa pediatrien potilaiden ryhmässä. Lääkkeen turvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin aikuisväestöllä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Paklitakselin yliannostukseen ei tunneta vasta-ainetta. Yliannostustapauksessa potilasta tulee tarkkailla tiiviisti. Hoito tulee kohdistaa eniten odotettavissa oleviin toksisiin vaikutuksiin eli luuydinsuppressioon, mukosyyttiin ja perifeeriseen neuropatiaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset lääkeaineet, kasvi-alkaloidit ja muut luonnontuotteet, taksaanit, ATC-koodi: L01CD01

Vaikutusmekanismi

Paklitakseli on antimikrotubulusaine, joka edistää mikrotubulusten yhdistymistä tubuliinidimeereistä ja stabiloi mikrotubuluksia estämällä depolymerisaatiota. Tämä stabiloituminen estää mikrotubulusverkoston normaalin dynaamisen uudelleenjärjestymisen, mikä on olennaista solujen elintärkeissä interfaasi- ja mitoositoiminoissa. Lisäksi paklitakseli aiheuttaa epänormaalien mikrotubulusryhmien tai ”-kimppujen” muodostumista koko solusyklin ajan ja useiden mikrotubulushaarojen syntymistä mitoosin aikana.

Bugvi sisältää ihmisseerumin albumiini-paklitakseli-nanopartikkeleita kooltaan noin 130 nm, joissa paklitakseli esiintyy kiteytymättömässä, rakenteettomassa muodossa. Annettaessa laskimoon nanopartikkelit hajoavat nopeasti liukeneviksi albumiiniin sidotuiksi paklitakselyhdisteiksi kooltaan noin 10 nm. Albumiinin tiedetään toimivan välittäjänä plasmaosien endoteelisessa kaveolaarisessa transsytoosissa, ja *in vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että paklitakselin albumiiniin sidotun nanopartikkelivalmistemuodon sisältämä albumiini lisää paklitakselin kulkeutumista endoteelisolujen läpi. On oletettu, että tässä lisääntyneessä kaveolaarisessa transendoteelikulkeutumisessa välittäjänä on gp-60-albumiini-reseptori ja että paklitakselin lisääntynyt kerääntyminen tuumorin alueella johtuu albumiiniin sidotusta SPARC-proteiinista (secreted protein acidic rich in cysteine).

Kliininen teho ja turvallisuus

Rintasyöpä

Kahdessa yhden hoitoryhmän avoimessa tutkimuksessa kerätyt tiedot 106 potilaasta sekä satunnaistetussa faasin III vertailevassa tutkimuksessa saadut tiedot 454 potilaasta tukevat paklitakselin albumiiniin sidotun nanopartikkelivalmistemuodon käyttöä metastaattisessa rintasyöpässä. Tämä tutkimustieto esitetään seuraavassa:

Yhden hoitohaaran avoimet tutkimukset

Yhdessä tutkimuksessa paklitakselin albumiiniin sidottua nanopartikkelivalmistemuotoa annettiin 175 mg/m² suuruisena annoksena 30 minuutin infuusiona 43 potilaalle, joilla oli metastaattinen rintasyöpä. Toisessa tutkimuksessa käytettiin 300 mg/m² annostusta 30 minuutin infuusiona 63 potilaalle, jotka sairastivat metastaattista rintasyöpää. Potilaita hoidettiin ilman steroidiesilääkitystä tai suunniteltua G-CSF-tukea. Hoitajaksojen väli oli kolme viikkoa. Vasteluvut olivat kaikilla potilailla 39,5 % (95 % CI: 24,9 % – 54,2 %) ensimmäisessä ryhmässä ja 47,6 % (95 % CI: 35,3 % – 60,0 %) toisessa ryhmässä. Taudin etenemisajan mediaani oli 5,3 kuukautta (175 mg/m²; 95 % CI: 4,6–6,2 kuukautta) ja 6,1 kuukautta (300 mg/m²; 95 % CI: 4,2–9,8 kuukautta).

Satunnaistettu vertaileva tutkimus

Tämä monikeskustutkimus toteutettiin potilailla, joilla oli metastaattinen rintasyöpä ja joille annettiin joka kolmas viikko paklitakselia ainoana lääkkeenä, joko liuotinpohjaisena paklitakselinä 175 mg/m² annoksella kolmen tunnin infuusiona, jolloin annettiin esilääkitystä yliherkkyysoireiden estoon (N = 225), tai paklitakselin albumiiniin sidottua nanopartikkelivalmistemuotoa 260 mg/m² annoksena 30 minuutin infuusiona ilman esilääkitystä (N = 229).

Potilaista 64 %:lla oli tutkimuksen alkaessa heikentynyt suorituskyky (ECOG 1 tai 2); 79 %:lla oli viskeraalisia metastaaseja ja 76 %:lla oli > 3 metastaasin esiintymispaikkaa. Potilaista 14 % ei ollut saanut aikaisemmin solunsalpaajahoidoa, 27 % oli saanut solunsalpaajahoidoa vain liitännäishoitona, 40 % vain metastaasien yhteydessä ja 19 % sekä metastaaseihin että liitännäishoitona. Potilaista 59 % sai tutkimuslääkettä toisen linjan hoitona tai myöhemmin kuin toisen linjan hoitona. Potilaista 77 % oli saanut aikaisemmin antrasykliinejä.

Kokonaisvaste (ORR) ja aika taudin etenemiseen sekä aika ilman taudin etenemistä potilailla (PFS), jotka saivat myöhempää kuin ensilinjan hoitoa, esitetään seuraavassa.

Taulukko 8. Kokonaisvaste, taudin etenemiseen kuluneen ajan mediaani ja aika ilman taudin etenemistä tutkijan arvioimana

| Tehomuuttuja | Paklitakselin albumiiniin sidottu nanopartikkelivalmistemuoto (260 mg/m ²) | Liuotinpohjainen paklitakseli (175 mg/m ²) | p-arvo |
|--|--|--|--------------------|
| <i>Vasteluku [95 % CI] (%)</i> | | | |
| Myöhempi kuin ensilinjan hoito | 26,5 [18,98; 34,05] (n = 132) | 13,2 [7,54; 18,93] (n = 136) | 0,006 ^a |
| <i>* Taudin etenemiseen kuluneen ajan mediaani [95 % CI] (viikkoina)</i> | | | |
| Myöhempi kuin ensilinjan hoito | 20,9 [15,7; 25,9] (n = 131) | 16,1 [15,0; 19,3] (n = 135) | 0,011 ^b |
| <i>* Ilman taudin etenemistä kuluneen ajan mediaani [95 % luottamusväli] (viikkoina)</i> | | | |
| Myöhempi kuin ensilinjan hoito | 20,6 [15,6; 25,9] (n = 131) | 16,1 [15,0; 18,3] (n = 135) | 0,010 ^b |
| <i>* Eloönjääminen [95 % CI] (viikkoina)</i> | | | |
| Myöhempi kuin ensilinjan hoito | 56,4 [45,1; 76,9] (n = 131) | 46,7 [39,0; 55,3] (n = 136) | 0,020 ^b |

* Tämä tieto perustuu kliinisen tutkimuksen raporttiin: CA012-0. Liite päivätty lopullisena (23.3.2005)

^a Khi-neliötesti

^b Log-rank-testi

Kaksisataakaksikymmentäyhdeksän potilasta, jotka saivat hoitoa paklitakselin albumiiniin sidotulla nanopartikkelivalmistemuodolla satunnaistetussa, vertailevassa kliinisessä kokeessa, arvioitiin turvallisuuden osalta. Paklitakselin neurotoksisuus arvioitiin yhden asteen parantumisen perusteella potilailla, joilla ilmeni 3. asteen perifeeristä neuropatiaa hoidon aikana. Perifeerisen neuropatian luonnollista normalisoitumista lähtötasolle paklitakselin albumiiniin sidotun nanopartikkelivalmistemuodon kumulatiivisen toksisuuden vuoksi > 6 hoitokuurin jälkeen ei arvioitu ja on edelleen selvittämättä.

Haiman adenokarsinoma

Monikansallinen, satunnaistettu, avoin monikeskustutkimus, johon osallistui 861 potilasta, tehtiin paklitakselin albumiiniin sidotun nanopartikkelivalmistemuodon/gemsitabiinin yhdistelmäkäytön

vertaamiseksi gemsitabiinimonoterapiaan ensilinjan hoitona potilaille, joilla oli metastaatinen haiman adenokarsinooma. Paklitakselin albumiiniin sidottua nanopartikkelivalmistemuotoa annettiin potilaille (N = 431) 30–40 minuutin kestoisena infuusiona laskimoon annoksella 125 mg/m², jonka jälkeen annettiin gemsitabiinia 30–40 minuutin kestoisena infuusiona laskimoon annoksella 1 000 mg/m² kunkin 28 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivinä 1, 8 ja 15. Vertailuryhmässä potilaille (N = 430) annettiin gemsitabiinimonoterapiaa suositun annoksen ja hoito-ohjelman mukaisesti. Hoitoa annettiin niin kauan kunnes sairaus eteni tai kehittyi haittaavaa toksisuutta. Niistä haiman adenokarsinoomaa sairastavista 431 potilaasta, jotka satunnaistettiin saamaan paklitakselin albumiiniin sidottua nanopartikkelivalmistemuotoa yhdistelmähoitona gemsitabiinin kanssa, suurin osa (93 %) oli valkoihoisia, 4 % oli mustaihoisia ja 2 % oli aasialaisia. Kuudellatoista prosentilla (16 %) Karnofskyn suorituskykyasteet (KPS) olivat 100; 42 %:lla KPS oli 90, 35 %:lla KPS oli 80, 7 %:lla KPS oli 70 ja alle 1 %:lla potilaista KPS oli alle 70. Tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, joilla oli suuri kardiovaskulaarinen riski, aikaisempi perifeerinen valtimosairaus ja/tai sidekudossairauksia ja/tai interstitiaalinen keuhkosairaus.

Potilaiden hoitoajan mediaani oli paklitakseli- (albumiiniin sidottuna nanopartikkelivalmistemuotona) /gemsitabiiniryhmässä 3,9 kuukautta ja gemsitabiiniryhmässä 2,8 kuukautta. Paklitakseli- (albumiiniin sidottuna nanopartikkelivalmistemuotona) /gemsitabiiniryhmän potilaista 32 % verrattuna 15 %:iin gemsitabiiniryhmän potilaista sai hoitoa vähintään 6 kuukauden ajan. Hoitoa saaneessa potilasjoukossa gemsitabiinin suhteellisen annosintensiteetin mediaani oli paklitakseli- (albumiiniin sidottuna nanopartikkelivalmistemuotona) /gemsitabiiniryhmässä 75 % ja gemsitabiiniryhmässä 85 %. Paklitakselin albumiiniin sidotun nanopartikkelivalmistemuodon suhteellisen annosintensiteetin mediaani oli 81 %. Gemsitabiinin suurempi kumulatiivinen mediaaniannos annettiin paklitakseli- (albumiiniin sidottuna nanopartikkelivalmistemuotona) /gemsitabiiniryhmässä (11 400 mg/m²) verrattuna gemsitabiiniryhmään (9 000 mg/m²).

Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaiseloonjäänti (OS). Tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat olivat aika ilman taudin etenemistä (PFS) ja kokonaisvaste (ORR), joista kumpikin arvioitiin riippumattoman, keskitetyn, sokkoutetun radiologisen tarkistuksen avulla käyttämällä RECIST-ohjeistoa (versio 1.0).

Taulukko 9. Tehon tulokset haiman adenokarsinoomaa sairastavilla potilailla tehdystä satunnaistetusta tutkimuksesta (hoitoaikeen mukainen (ITT) potilasjoukko)

| | Paklitakselin albumiiniin sidottu nanopartikkelivalmistemuoto (125 mg/m ²)/gemsitabiini (N = 431) | Gemsitabiini (N = 430) |
|---|---|------------------------|
| Kokonaiseloonjäänti | | |
| Kuolleiden lukumäärä (%) | 333 (77) | 359 (83) |
| Kokonaiseloonjääntiänsä mediaani kuukausina (95 % CI) | 8,5 (7,89; 9,53) | 6,7 (6,01; 7,23) |
| Riskisuhde (HR) _{A+G/G} (95 % CI) ^a | 0,72 (0,617; 0,835) | |
| P-arvo ^b | < 0,0001 | |
| Eloonjääntiluku % (95 % CI) | | |
| 1 vuoden kuluttua | 35 % (29,7; 39,5) | 22 % (18,1; 26,7) |
| 2 vuoden kuluttua | 9 % (6,2; 13,1) | 4 % (2,3; 7,2) |
| Kokonaiseloonjääntiänsä 75. persentiili (kk) | 14,8 | 11,4 |
| Aika ilman taudin etenemistä (PFS) | | |
| Kuolema tai taudin eteneminen, n (%) | 277 (64) | 265 (62) |
| Mediaaniaika ilman taudin etenemistä kuukausina (95 % CI) | 5,5 (4,47; 5,95) | 3,7 (3,61; 4,04) |
| Riskisuhde (HR) _{A+G/G} (95 % CI) ^a | 0,69 (0,581; 0,821) | |
| P-arvo ^b | < 0,0001 | |
| Kokonaisvaste | | |
| Varmistettu täydellinen tai osittainen kokonaisvaste, n (%) | 99 (23) | 31 (7) |
| 95 % CI | 19,1; 27,2 | 5,0; 10,1 |

| | |
|-------------------------|---------------------|
| p_{A+G}/p_G (95 % CI) | 3,19 (2,178; 4,662) |
| P-arvo (khi-neliötesti) | < 0,0001 |

CI = luottamusväli, $HR_{A+G/G}$ = Paklitakselin albumiiniin sidotun nanopartikkelivalmistemuodon

+gemsitabiinin/gemsitabiinin riskisuhde, p_{A+G}/p_G = Paklitakselin albumiiniin sidotun nanopartikkelivalmistemuodon

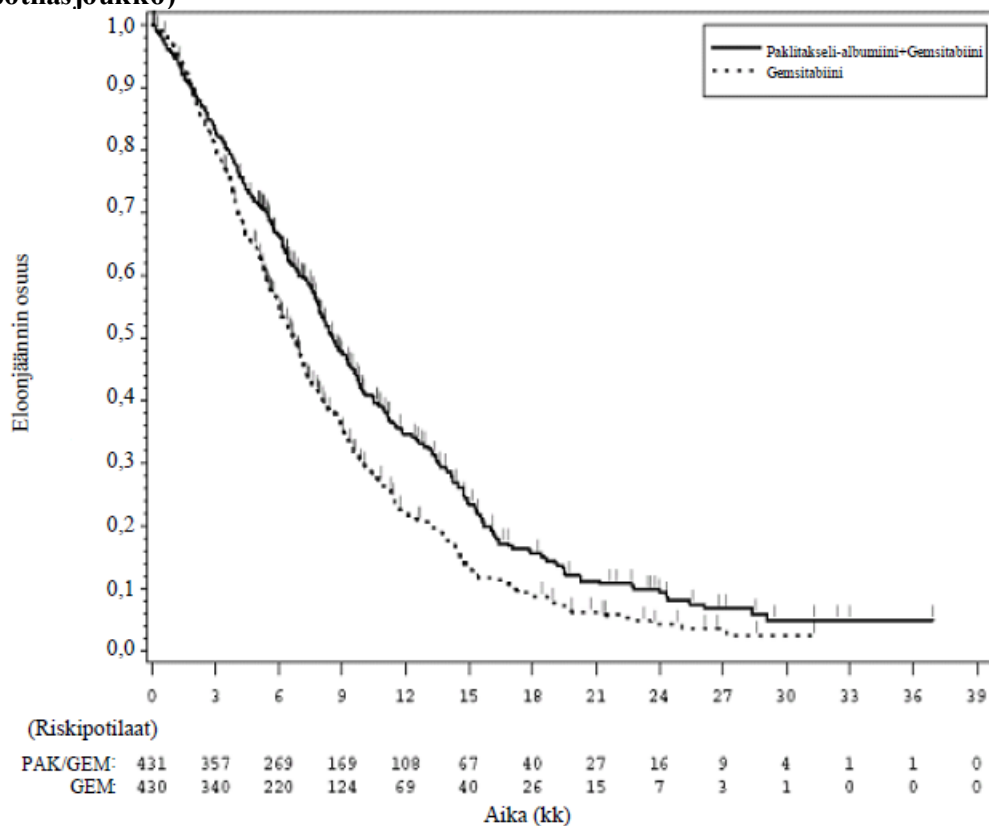
+gemsitabiinin/gemsitabiinin vasteluvun suhde

^a ositettu Coxin suhteellisen riskin malli

^b ositettu log-rank-testi, ositettu maantieteellisen alueen (Pohjois-Amerikka vs. muut), KPS:n (70–80 vs. 90–100) ja maksametastaasien esiintymisen (kyllä vs. ei) suhteen

Kokonaiseloönjäännissä todettiin tilastollisesti merkitsevää paranemista paklitakselin albumiiniin sidottua nanopartikkelivalmistemuotoa ja gemsitabiinin yhdistelmää saaneilla verrattuna pelkästään gemsitabiinia saaneisiin, kun kokonaiseloönjäännin mediaani piteni 1,8 kuukaudella, kuoleman kokonaisriski väheni 28 %, 1 vuoden eloönjääntiluku parani 59 % ja 2 vuoden eloönjääntiluku parani 125 %.

Kuvio 1. Kokonaiseloönjäännin Kaplan–Meier-käyrä (hoitoaikkeen mukainen (ITT) potilasjoukko)



Hoidon vaikutus kokonaiseloönjääntiin oli parempi paklitakseli- (albumiiniin sidottuna nanopartikkelivalmistemuotona) /gemsitabiiniryhmässä useimmissa ennalta määritellyissä alaryhmissä (mukaan lukien sukupuoli, Karnofskyn suorituskykyasteet (KPS), maantieteellinen alue, haimasyövän ensisijainen sijainti, syövän levinneisyys diagnoosivaiheessa, maksametastaasien esiintyminen, peritoneaalisen karsinomatoosin esiintyminen, aiemmin tehty Whipplen leikkaus, sappitiestentti lähtötilanteessa, keuhkometastaasien esiintyminen ja metastaasipaikkojen lukumäärä). Paklitakseli- (albumiiniin sidottuna nanopartikkelivalmistemuotona) /gemsitabiini- ja gemsitabiiniryhmien vähintään 75-vuotiaiden potilaiden eloönjäännin riskisuhde (HR) oli 1,08 (95 % CI 0,653; 1,797). Potilailla, joiden CA19-9-merkkiainepitoisuus seerumissa oli lähtötilanteessa normaali, eloönjäännin riskisuhde oli 1,07 (95 % CI 0,692; 1,661). Paklitakseli- (albumiiniin sidottuna nanopartikkelivalmistemuotona) /gemsitabiiniryhmän ajassa ilman taudin etenemistä (PFS) todettiin tilastollisesti merkitsevä paraneminen pelkkää gemsitabiinia saaneeseen ryhmään verrattuna, kun PFS:n mediaani piteni 1,8 kuukautta.

Ei-pienisoluihin keuhkosyöpä

Satunnaistettu, avoin monikeskustutkimus tehtiin 1 052 levinneisyysasteen IIIb/IV ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavalla potilaalla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet solunsalpaajahoidoa. Tutkimuksessa verrattiin paklitakselin albumiiniin sidotun nanopartikkelivalmistemuodon ja karboplatiinin yhdistelmää liuotinpohjaisen paklitakselin ja karboplatiinin yhdistelmään ensilinjan hoitona pitkälle edennyttä ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavilla potilailla. Yli 99 %:lla potilaista ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) -asteikon mukainen suorituskyky oli 0 tai 1. Tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, joilla oli ennestään asteen ≥ 2 neuropatia tai tärkeisiin elinjärjestelmiin liittyviä vakavia lääketieteellisiä riskitekijöitä. Paklitakselin albumiiniin sidottua nanopartikkelivalmistemuotoa annettiin potilaille (N = 521) 30 minuutin kestoisena infuusiona laskimoon annoksena 100 mg/m² kunkin 21 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivinä 1, 8 ja 15 ilman steroidiesilääkitystä ja ilman profylaktista hoitoa granulosityttöryhmiä stimuloivilla kasvutekijöillä. Karboplatiinia annettiin laskimoon annoksena AUC = 6 mg•min/ml välittömästi paklitakselin albumiiniin sidotun nanopartikkelivalmistemuodon annon päätyttyä kunkin 21 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivänä 1. Liuotinpohjaisista paklitakseliä annettiin potilaille (N = 531) 200 mg/m²:n annoksena 3 tunnin kestoisena infuusiona laskimoon yhdessä tavanomaisen esilääkityksen kanssa, minkä jälkeen heille annettiin välittömästi karboplatiinia laskimoon annoksena AUC = 6 mg•min/ml. Jokaista lääkettä annettiin kunkin 21 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivänä 1. Kummassakin tutkimusryhmässä annettiin hoitoa niin kauan kunnes sairaus eteni tai kehittyi haittaavaa toksisuutta. Potilaiden saamien hoitosyklien mediaani oli kummassakin tutkimusryhmässä 6 sykliä.

Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaisvaste, joka määriteltiin niiden potilaiden prosentiosuutena, jotka saavuttivat objektiivisen, varmistetun täydellisen vasteen tai osittaisen vasteen, joka perustui riippumattomaan, keskitettyyn, sokkoutettuun RECIST-ohjeiston (versio 1.0) mukaisesti tehtyyn radiologiseen arvioon. Kokonaisvaste oli paklitakseli- (albumiiniin sidottuna nanopartikkelivalmistemuotona) /karboplatiiniin ryhmän potilailla merkitsevästi parempi verrattuna vertailuryhmän potilaisiin: 33 % vs. 25 %, p = 0,005 (Taulukko 10). Kokonaisvasteessa oli merkitsevä ero paklitakseli- (albumiiniin sidottuna nanopartikkelivalmistemuotona) /karboplatiiniin ryhmän ja verrokkiryhmän potilaiden välillä, kun potilailla oli histologiaaltaan levyepiteeliperäinen ei-pienisoluinen keuhkosyöpä (N = 450, 41 % vs. 24 %, p < 0,001), mutta tällaista eroa ei ollut nähtävissä ajassa ilman taudin etenemistä (PFS) eikä kokonaiseloonjäännissä (OS). Kokonaisvasteessa ei ollut eroa hoitoryhmien välillä, kun potilaiden tauti ei ollut histologiaaltaan levyepiteeliperäinen (N = 602, 26 % vs. 25 %, p = 0,808).

Taulukko 10: Kokonaisvaste ei-pienisoluista keuhkosyöpää koskevassa satunnaistetussa tutkimuksessa (hoitoaikeen mukainen (ITT) potilasjoukko)

| Tehomuuttuja | Paklitakselin albumiiniin sidottu nanopartikkelivalmistemuoto (100 mg/m ² /viikko) +karboplatiini (N = 521) | Liuotinpohjainen paklitakseli (200 mg/m ² joka 3. viikko) +karboplatiini (N = 531) |
|---|--|---|
| Kokonaisvaste (riippumaton arvio) | | |
| Varmistettu täydellinen tai osittainen kokonaisvaste, 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-arvo ^a | 0,005 | |

CI = luottamusväli, HR_{A/T} = Paklitakselin albumiiniin sidotun nanopartikkelivalmistemuodon/karboplatiinin ja liuotinpohjaisen paklitakselin/karboplatiinin riskisuhde, p_A/p_T = Paklitakselin albumiiniin sidotun nanopartikkelivalmistemuodon/karboplatiinin ja liuotinpohjaisen paklitakselin/karboplatiinin vastelukujen suhde.

^a P-arvo perustuu khi-neliötestiin.

Ajassa ilman taudin etenemistä (PFS) (sokkoutettu radiologin arvio) ja kokonaiseloonjäännissä (OS) ei ollut näiden kahden hoitoryhmän välillä tilastollisesti merkitsevää eroa. Ajassa ilman taudin etenemistä ja kokonaiseloonjäännistä tehtiin vertailukelpoisuusanalyysi (non-inferiority-analyysi), jossa ennalta määritetty vertailukelpoisuusmarginaali oli 15 %. Vertailukelpoisuuskriteeri täyttyi sekä ajan ilman taudin etenemistä että kokonaiseloonjäännin osalta; näihin liittyvien riskisuhdeiden 95 %:n luottamusvälin yläraja oli alle 1,176 (Taulukko 11).

Taulukko 11: Vertailukelpoisuusanalyysit (non-inferiority) ajasta ennen taudin etenemistä ja kokonaiseloonjäännistä ei-pienisoluista keuhkosyöpää koskevassa satunnais tetussa tutkimuksessa (hoitoaikeen mukainen (ITT) potilasjoukko)

| Tehomuuttuja | Paklitakselin albumiiniin sidottu nanopartikkelivalmistemuoto (100 mg/m²/viikko) +karboplatiini (N = 521) | Liutinpohjainen paklitakseli (200 mg/m² joka 3. viikko) +karboplatiini (N = 531) |
|---|---|--|
| Aika ilman taudin etenemistä^a (riippumaton arvio) | | |
| Kuolema tai taudin eteneminen, n (%) | 429 (82 %) | 442 (83 %) |
| Ajan ilman taudin etenemistä mediaani (95 % CI) (kuukautta) | 6,8 (5,7; 7,7) | 6,5 (5,7; 6,9) |
| HR _{A/T} (95 %n CI) | 0,949 (0,830; 1,086) | |
| Kokonaiseloonjäänti | | |
| Kuolleiden lukumäärä, n (%) | 360 (69 %) | 384 (72 %) |
| Kokonaiseloonjäännin mediaani (95 % CI) (kuukautta) | 12,1 (10,8, 12,9) | 11,2 (10,3, 12,6) |
| Riskisuhde HR _{A/T} (95,1 % CI) | 0,922 (0,797, 1,066) | |

CI = luottamusväli, HR_{A/T} = Paklitakselin albumiiniin sidotun nanopartikkelivalmistemuodon/karboplatiinin ja liutinpohjaisen paklitakselin/karboplatiinin riskisuhde, p_A/p_T = Paklitakselin albumiiniin sidotun nanopartikkelivalmistemuodon/karboplatiinin ja liutinpohjaisen paklitakselin/karboplatiinin vastelukujen suhde.

^a Ajan ilman taudin etenemistä käyttöä päätetapahtumana koskevien Euroopan lääkeviraston metodologisten ohjeiden mukaisesti puuttuvia havaintoja tai myöhemmin annetun uuden hoidon aloittamista ei käytetty sensurointiin.

Pediatriset potilaat

Turvallisuutta ja tehoa pediatrien potilaiden hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohta 4.2).

Tutkimuksessa ABI-007-PST-001, joka oli faasin 1/2 avoin monikeskustutkimus, arvioitiin viikottaisen paklitakseliannoksen (paklitakseli albumiiniin sidottuna nanopartikkelivalmistemuotona) turvallisuutta, siedettävyyttä ja alustavaa tehokkuutta pediatriisilla potilailla, joilla oli uusiutuneita tai vaikeahoitoisia kiinteitä kasvaimia. Tutkimuksessa oli yhteensä 106 potilaista, joiden ikä oli 6 kk – 24 vuotta.

Faasin 1 tutkimusosiossa, johon osallistui yhteensä 64 potilasta, joiden ikä oli 6 kk – 17 vuotta, suurimmaksi siedetyksi annokseksi (MTD) määritettiin 240 mg/m² annettuna 30 minuutin infuusiona laskimoon kunkin 28 vuorokautta kestävänsä hoitosyklin päivinä 1, 8 ja 15.

Faasin 2 tutkimusosiossa oli yhteensä 42 potilasta, ja faasissa käytettiin Simonin kaksivaiheista minimax-mallia. Potilaat olivat iältään 6 kk – 24 vuotta, ja heillä oli uusiutunut tai vaikeahoitoinen Ewingin sarkooma, neuroblastooma tai rabdomyosarkooma, ja antituumorivaikutusta arvioitiin kokonaisvastemäärällä (ORR). 42 potilaasta 1 oli alle 2-vuotias, 27 oli ≥ 2 – < 12-vuotiaita, 12 oli ≥ 12 – < 18-vuotiaita ja 2 aikuispotilasta olivat ≥ 18–24-vuotiaita.

Potilaiden hoidon mediaani oli 2 MTD-sykliä. Faasin 1 tehokkuusarviointiin soveltuvista 41 potilaasta yhdellä rabdomyosarkoomaryhmän potilaista (N = 14) todettiin osittainen vaste (PR), jolloin kokonaisvasteeksi saatiin 7,1 % (95 % CI: 0,2; 33,9). Vahvistettua täydellistä vastetta (CR) tai osittaista vastetta ei todettu Ewingin sarkoomaa sairastavassa ryhmässä (N = 13) eikä neuroblastoomaryhmässä (N = 14). Mikään tutkimuksen haaroista ei jatkunut 2. vaiheeseen, sillä tutkimussuunnitelman vaatimusta siitä, että vähintään 2 potilaalla olisi havaittu vahvistettava vaste, ei saavutettu.

Kokonaiselossaolon mediaanitulokset, 1 vuoden seurantajakso mukaan lukien, olivat Ewingin sarkoomaryhmässä 32,1 viikkoa (95 % CI: 21,4, 72,9), neuroblastoomaryhmässä 32,0 viikkoa (95 % CI: 12, ei määritetty) ja rabdomyosarkoomaryhmässä 19,6 viikkoa (95 % CI: 4, 25,7).

Paklitakselin albumiiniin sidotun nanopartikkelivalmistemuodon yleinen turvallisuusprofiili pediatriisilla potilailla vastasi paklitakselin albumiiniin sidotun nanopartikkelivalmistemuodon tiedossa

olevaa turvallisuusprofiilia aikuisilla (ks. kohta 4.8). Näiden tulosten perusteella todettiin, että paklitaxelin albumiiniin sidotulla nanopartikkelivalmistemuodolla ei monoterapiana ole merkittävää kliinistä tai elossaolohyötyä, joka oikeuttaisi jatkotutkimuksiin pediatriisilla potilailla.

5.2 Farmakokineetiikka

Kliinisissä tutkimuksissa määritettiin kokonaispaklitaxelin farmakokineetiikka 30 ja 180 minuutin paklitaxelin albumiiniin sidotun nanopartikkelivalmistemuodon infuusion jälkeen annostasojen ollessa 80–375 mg/m². Altistus paklitaxelille (AUC) kasvoi lineaarisesti 2 653:sta arvoon 16 736 ng/h/ml annostuksen kasvaessa 80:stä 300:aan mg/m².

Tutkimuksessa paklitaxelin farmakokineettisiä ominaisuuksia verrattiin niiden edenneestä, kiinteästä tuumorista kärsivien potilaiden, joille oli annettu paklitaxelin albumiiniin sidottua nanopartikkelivalmistemuotoa laskimoon 260 mg/m² annoksena 30 minuutin ajan ja niiden potilaiden, jotka olivat saaneet 175 mg/m² liuotinpohjaista paklitaxelia kolmen tunnin infuusiona. Paklitaxelin puhdistuma plasmasta oli tilamalleista riippumattoman farmakokineettisen analyysin perusteella paklitaxelin albumiiniin sidottua nanopartikkelivalmistemuotoa käytettäessä suurempi (43 %) kuin liuotinpohjaista paklitaxelipistosta seurannut puhdistuma plasmasta, ja myös jakautumistilavuus oli paklitaxelin albumiiniin sidotulla nanopartikkelivalmistemuodolla suurempi (53 %). Terminaalissa puoliintumisajassa ei ollut eroja.

Tutkimuksessa, jossa 12 potilaalle annettiin toistuvasti paklitaxeliannoksia (paklitaxeli albumiiniin sidottuna nanopartikkelivalmistemuotona) 260 mg/m² laskimoon, AUC:n potilaskohtainen vaihtelu oli 19 % (vaihteluväli = 3,21 % – 37,70 %). Paklitaxelin kerääntymisestä ei ollut todisteita monihoito-ohjelmia käytettäessä.

Jakautuminen

Jos potilaalla on kiinteitä tuumoreita, paklitaxeli jakautuu paklitaxelin albumiiniin sidotun nanopartikkelivalmistemuodon annon jälkeen tasaisesti verisoluihin ja plasmassa ja sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin (94 %).

Paklitaxelin sitoutumista proteiiniin paklitaxelin albumiiniin sidotun nanopartikkelivalmistemuodon antamisen jälkeen on arvioitu ultrafiltraation avulla potilaskohtaisessa vertailevassa tutkimuksessa. Vapaan paklitaxelin fraktio oli merkittävästi suurempi paklitaxelin albumiiniin sidotulla nanopartikkelivalmistemuodolla (6,2 %) kuin liuotinpohjaisella paklitaxelilla (2,3 %). Tämä johti paklitaxelin albumiiniin sidottua nanopartikkelivalmistemuotoa käytettäessä merkittävästi suurempaan altistumiseen sitoutumattomaan paklitaxeliin verrattuna liuotinpohjaiseen paklitaxeliin, vaikka niiden kokonaisaltistus on toisiinsa verrattavissa. Tämä johtuu mahdollisesti siitä, että paklitaxeli ei ole Cremofor EL'in miselleihin sitoutuneena kuten liuotinpohjainen paklitaxeli. Julkaistun kirjallisuuden perusteella *in vitro* -tutkimukset ihmisserumin proteiineihin sitoutumisesta osoittavat, että (käytettäessä paklitaxelia pitoisuuksina 0,1–50 µg/ml) simetidiini, ranitidiini, deksametasoni tai difenhydramiini eivät vaikuttaneet paklitaxelin proteiinin sitoutumiseen.

Kokonaisjakautumistilavuus on populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella noin 1 741 litraa. Suuri jakautumistilavuus osoittaa, että paklitaxeli jakautuu laajasti ekstravaskulaarisesti ja/tai sitoutuu voimakkaasti kudoksiin.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Julkaistun kirjallisuuden perusteella ihmisen maksan mikrosomeilla ja kudoksiin tehdyt *in vitro* -tutkimukset osoittavat, että paklitaxeli metaboloituu pääasiassa 6 α -hydroksipaklitaxeliksi ja vähäisemmin kahdeksi muuksi metaboliitiksi, 3'-*p*-hydroksipaklitaxeliksi ja 6 α -3'-*p*-dihydroksipaklitaxeliksi. 6 α -hydroksipaklitaxeli muodostuu CYP2C8-isoentsyymillä, 3'-*p*-hydroksipaklitaxeli CYP3A4-isoentsyymillä ja 6 α -3'-*p*-dihydroksipaklitaxeli sekä CYP3A4- että CYP2C8-isoentsyymien katalysoimana.

Metastaattista rintasyöpää sairastaville potilaille 30 minuutin kestoisena infuusiona annoksena 260 mg/m² annetusta paklitaxelin albumiiniin sidotun nanopartikkelivalmistemuodon kokonaisannoksesta keskimäärin 4 % erittyi muuttumattomana vaikuttavana aineena kumulatiivisesti

virtsaan; tästä alle 1 % oli metaboliitteja, 6 α -hydroksipaklitakselia ja 3'-*p*-hydroksipaklitakselia. Tämä viittaa laajaan, muuta reittiä kuin munuaisten kautta tapahtuvaan puhdistumaan. Paklitakseli eliminoituu pääasiassa maksametabolian ja sappierityksen kautta.

Paklitakselin keskimääräinen puhdistuma plasmasta vaihtelee kliinisellä annosvälillä 80–300 mg/m² välillä 13–30 l/h/m², ja terminaalisen puoliintumisajan vaihteluväli on keskimäärin 13–27 tuntia.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta paklitakselin albumiiniin sidotun nanopartikkelivalmistemuodon populaatiofarmakokinetiikkaan tutkittiin potilailla, joilla oli pitkälle edenneitä kiinteitä tuumoreita. Tässä analyysissä oli mukana potilaita, joiden maksan toiminta oli normaali (n = 130) tai joilla oli ennestään lievää (n = 8), kohtalaista (n = 7) tai vaikeaa (n = 5) maksan vajaatoimintaa (NCI Organ Dysfunction Working Group -luokituksen perusteella). Tulosten mukaan lievä maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiinipitoisuus > 1 – ≤ 1,5 x ULN) ei vaikuta kliinisesti merkityksellisesti paklitakselin farmakokinetiikkaan. Jos potilaan maksan vajaatoiminta on kohtalaista (kokonaisbilirubiinipitoisuus > 1,5 – ≤ 3 x ULN) tai vaikea-asteista (kokonaisbilirubiinipitoisuus > 3 – ≤ 5 x ULN), paklitakselin suurin eliminaationopeus hidastuu noin 22 % – 26 %, ja paklitakselin keskimääräinen AUC suurenee noin 20 % verrattuna potilaisiin, joiden maksan toiminta on normaali. Maksan vajaatoiminta ei vaikuta paklitakselin keskimääräiseen C_{max}-arvoon. Paklitakselin eliminaatio korreloi lisäksi käänteisesti kokonaisbilirubiinipitoisuuden kanssa ja positiivisesti seerumin albumiinipitoisuuden kanssa.

Farmakokineettinen/farmakodynaaminen mallinnus osoittaa, ettei maksan toiminnan (lähtötilanteen albumiini- tai kokonaisbilirubiinipitoisuuden perusteella) ja neutropenian välillä ole korrelaatiota paklitakselialtistuksen (paklitakseli albumiiniin sidottuna nanopartikkelivalmistemuotona) säätämisen jälkeen.

Potilaista, joiden kokonaisbilirubiinipitoisuus on > 5 x ULN tai joilla on metastaattinen haiman adenokarsinoma, ei ole saatavissa farmakokineettisiä tietoja (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä oli mukana potilaita, joiden munuaisten toiminta oli normaali (n = 65), sekä potilaita, joilla oli ennestään lievää (n = 61), kohtalaista (n = 23) tai vaikeaa (n = 1) munuaisten vajaatoimintaa (FDA:n kriteeriluonnoksen 2010 perusteella). Lievällä tai kohtalaisella munuaisten vajaatoiminnalla (kreatiniinipuhdistuma ≥ 30 – < 90 ml/min) ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta paklitakselin suurimpaan eliminaationopeuteen tai systeemiseen altistukseen (AUC ja C_{max}). Farmakokineettiset tiedot vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista ovat riittämättömät eikä potilaista, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus, ole tietoja saatavissa.

Ikäkkäät

Paklitakselin albumiiniin sidotun nanopartikkelivalmistemuodon populaatiofarmakokineettisessä analyysissä oli mukana iältään 24–85-vuotiaita potilaita, ja analyysi osoitti, ettei ikä vaikuta merkittävästi paklitakselin suurimpaan eliminaationopeuteen eikä systeemiseen altistukseen (AUC ja C_{max}).

Farmakokineettinen/farmakodynaaminen mallinnus 125 sellaisen potilaan tiedoista, joilla oli pitkälle edenneitä kiinteitä kasvaimia, osoittaa, että ≥ 65-vuotiaille potilaille saattaa kehittyä herkemmin neutropenia ensimmäisen hoitosyklin kuluessa, mutta ikä ei vaikuta plasman paklitakselialtistukseen.

Pediatriset potilaat

Paklitakselin farmakokinetiikkaa 30 minuuttia kestäväen laskimonsisäisen annon jälkeen (annostasolla 120 mg/m² – 270 mg/m²) selvitettiin 64 potilaalla (ikä 2 – ≤ 18 vuotta) faasin 1/2 tutkimuksen 1. vaiheessa uusiutuneiden tai vaikeahoitoisten pediatristen kiinteiden kasvainten hoidossa. Kun annos suurennettiin tasolta 120 mg/m² tasolle 270 mg/m², paklitakselin keskimääräinen AUC_(0-inf) vaihteli välillä 8 867–14 361 ng*h/ml ja keskimääräinen C_{max} vaihteli välillä 3 488–8 078 ng/ml.

Annoksen mukaan normalisoidut lääkemaalitusten huippuarvot olivat vertailukelpoisia koko tutkitulla annosalueella. Annoksen mukaan normalisoidut kokonaisaltistusarvot olivat kuitenkin

vertailukelpoisia vain annoksilla 120 mg/m² – 240 mg/m²; annoksen mukaan normalisoitu AUC_∞ oli pienempi annostasolla 270 mg/m². Suurimmalla siedetyllä annoksella 240 mg/m² keskimääräinen puhdistuma oli 19,1 l/h ja keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika oli 13,5 tuntia.

Lasten ja nuorten potilaiden altistus paklitakselille suureni annosten suurentuessa, ja viikoittaiset lääkealtistukset olivat suurempia kuin aikuispotilailla.

Muita olennaisia tekijöitä

Paklitakselin albumiiniin sidotun nanopartikkelivalmistemuodon populaatiofarmakokineettiset analyysit osoittavat, että sukupuoli, rotu (aasialainen vs. valkoihoinen) ja kiinteiden tuumorien tyyppi eivät vaikuta kliinisesti merkityksellisesti paklitakselin systeemiseen altistukseen (AUC ja C_{max}). Potilailla, jotka painoivat 50 kg, paklitakselin AUC oli noin 25 % pienempi kuin potilailla, jotka painoivat 75 kg. Tämän löydöksen kliininen merkitys on epäselvä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Paklitakselin mahdollisia karsinogeenisiä ominaisuuksia ei ole tutkittu. Julkaistun kirjallisuuden perusteella paklitakseli on kuitenkin kliinisinä annoksina farmakodynaamisen toimintamekanisminsa perusteella mahdollisesti karsinogeeninen ja genotoksinen aine. Paklitakselin on osoitettu olevan klastogeeninen *in vitro* (kromosomipoikkeamat ihmisen lymfosyyteissä) ja *in vivo* -testeissä (hiirien mikrotumatutkimus). Paklitakselin on osoitettu olevan genotoksinen *in vivo* (hiirien mikrotumatutkimus) mutta tämä ei aiheuttanut mutageenisyyttä Ames-testissä tai kiinanhamsterin munasarja-/hypoksantiini-guaaniini fosforibosyyli transferaasi (CHO/HGPRT) geenimutaatioanalyyseissä.

Paklitakselilla oli yhteys alhaiseen hedelmällisyyteen uros- ja naarasrotilla, kun sitä annettiin ennen parittelua ja sen aikana, ja sikiötoksisuuteen rotissa, kun annokset olivat pienempiä kuin ihmisten hoitoon käytettävät annokset. Eläintutkimukset paklitakselin albumiiniin sidotulla nanopartikkelivalmistemuodolla osoittivat kliinisesti relevanteilla altistusmäärillä olevan palautumattomia toksisia vaikutuksia urosten sukuelimiin.

Paklitakseli ja/tai sen metaboliitit erittyivät imettävien rottien maitoon. Kun rotille annettiin radiomerkittyä paklitakseliä laskimoon 9. ja 10. päivänä synnytyksen jälkeen, maidossa todettiin radioaktiivisuutta suurempina pitoisuuksina kuin plasmassa ja pitoisuudet pienenevät yhtä nopeasti kuin plasmassa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ihmisen albumiini (sisältää natriumkaprylaattia ja N-asetyyli-L-tryptofaania).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

Avaamattomat injektiopullot

3 vuotta.

Käyttökuntoon saatetun dispersion säilyvyys injektiopullossa

Käytön aikaisen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia 2 °C:n – 8 °C:n lämpötilassa säilytettynä alkuperäisessä ulkopakkauksessa suojassa valolta.

Käyttökuntoon saatetun dispersion säilyvyys infuusionestepussissa

Käytön aikaisen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia 2 °C:n – 8 °C:n lämpötilassa ja sen jälkeen 4 tuntia 25 °C:n lämpötilassa säilytettynä suojassa valolta.

Mikrobiologisista syistä valmiste tulisi kuitenkin käyttää välittömästi käyttökuntoon saattamisen ja infuusiopussien täytön jälkeen, ellei käyttökuntoon saattamista ja infuusiopussien täyttöä ole tehty siten, ettei mikrobikontaminaation vaaraa ole.

Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytön aikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen kokonaissäilytysaika injektiopullossa ja infuusiopussissa jääkaapissa säilytettynä ja valolta suojattuna on 24 tuntia. Tämän jälkeen lääkevalmistetta voidaan säilyttää infuusiopussissa 4 tunnin ajan alle 25 °C:n lämpötilassa.

6.4 Säilytys

Avaamattomat injektiopullot

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle. Pakastimessa tai jääkaapissa säilyttäminen eivät vaikuta haitallisesti valmisteeseen säilyvyyteen. Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttökuntoon saatettu dispersio

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

50 ml:n injektiopullo (tyypin 1 lasi), jossa on korkki (bromobutyylikuminen) ja alumiininen ”flip-off” -sinetti, ja joka sisältää 100 mg paklitakselia albumiiniin sidottuna nanopartikkelivalmistemuotona.

Pakkauskoko yksi injektiopullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmistelua ja antoa koskevat varotoimet

Paklitakseli on sytotoksinen syöpälääkevalmiste, ja kuten muitakin mahdollisesti toksisia yhdisteitä, myös tätä valmistetta on käsiteltävä varoen. Käsineiden, suojalasiin ja suojavaatetuksen käyttäminen on suositeltavaa. Jos dispersio joutuu kosketukseen ihon kanssa, iho tulee pestä heti perusteellisesti saippualla ja vedellä. Jos dispersiota pääsee limakalvoille, limakalvot tulee huuhtoa perusteellisesti vedellä. Vain sytotoksisten aineiden käsittelyyn asianmukaisesti koulutettu henkilö saa valmistaa ja antaa paklitakselia. Raskaana olevan henkilökunnan ei tule käsitellä paklitakselia.

Koska ekstravasaation mahdollisuus on olemassa, infuusiopaikan huolellista tarkkailua lääkevalmisteen annon aikana suositellaan mahdollisen infiltraation varalta. Paklitakseli-infuusion rajoittaminen ohjeiden mukaisesti 30 minuuttiin vähentää infuusioon liittyvien reaktioiden todennäköisyyttä.

Valmisteen käyttökuntoon saattaminen ja anto

Bugvi toimitetaan steriilinä kylmäkuivattuna jauheena, joka saatetaan käyttökuntoon ennen käyttöä. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi millilitra dispersiota sisältää 5 mg paklitakselia albumiiniin sidottuna nanopartikkelivalmistemuotona.

100 mg:n injektiopullo: Ruiskuta Bugvi-injektiopulloon steriilillä ruiskulla hitaasti, vähintään yhden minuutin ajan, 20 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infusionestettä.

Suuntaa liuos injektiopullon sisäseinämään. Liuosta ei saa suunnata suoraan jauheeseen, koska se aiheuttaa vaahtoamista.

Kun kaikki liuos on lisätty injektiopulloon, anna injektiopullon seistä vähintään 5 minuuttia, jotta kiinteä aine kostuu kunnolla. Kieputa ja/tai kääntele injektiopulloa sen jälkeen varovasti ja hitaasti vähintään 2 minuutin ajan, kunnes jauhe on sekoittunut täysin. Vaahdon muodostumista on vältettävä. Jos liuoksessa on vaahtoa tai kokkareita, seisota sitä vähintään 15 minuuttia, kunnes vaahto häviää.

Käyttökuntoon saatetun dispersion tulee olla maidonvalkoista ja homogeenista, eikä siinä saa erottua saostumaa. Käyttökuntoon saatetussa dispersiossa saattaa olla hieman sakkaa. Jos näkyvissä on saostumaa tai sakkaa, käännä injektiopullo varovasti ylösalaisin, jotta koko seos dispersoituu uudelleen ennen käyttöä.

Tarkista, onko injektiopullossa olevassa dispersiossa hiukkasia. Jos injektiopullossa näkyy hiukkasia, älä anna käyttökuntoon saatettua dispersiota.

Potilaan tarvitsema 5 mg/ml -dispersion tarkka kokonaistilavuus tulee laskea ja tarvittava määrä käyttökuntoon saatettua Bugvi-valmistetta tulee injisoida tyhjiin, steriiliin PVC- tai ei-PVC-tyyppiseen infuusionestepussiin.

Silikoniöljyä liukastimena sisältävien lääketieteellisten laitteiden (ruiskujen ja infuusionestepussien) käyttäminen Bugvi-valmisteen käyttökuntoon saattamiseen ja antamiseen saattaa johtaa proteiinimaisten ainesosien muodostumiseen. Anna Bugvi infuusiovälineiden avulla käyttämällä 15 µm -suodatinta, jotta vältät tällaisten ainesosien antamisen. 15 µm:n suodattimen käyttäminen poistaa nämä ainesosat, mutta ei muuta käyttökuntoon saatetun valmisteen fysikaalisia tai kemiallisia ominaisuuksia.

Jos suodattimen huokoskoko on alle 15 µm, suodatin saattaa tukkeutua.

Bugvi-infuusion valmistukseen tai antamiseen ei tarvita välttämättä erityistä di(2-etyyliheksyyli)fta laattia (DEHP) sisältämätöntä astiaa tai annosteluvälineitä.

Laskimokatetri suositellaan huuhtelemaan annon jälkeen 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuoksella, millä varmistetaan, että potilas on saanut koko annoksen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

39997

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.5.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bugvi 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. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till infusionsvätska, dispersion.

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

Pulvret är vitgult.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

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

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

Bröstcancer

Den rekommenderade dosen av Bugvi 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 <500 celler/mm³ under en vecka eller längre) eller allvarlig sensorisk neuropati under Bugvi-behandlingen, bör dosen minskas till 220 mg/m² under efterföljande kurer. Efter återfall av allvarlig neutropeni eller allvarlig sensorisk neuropati bör dosen minskas ytterligare till 180 mg/m². Bugvi ska inte administreras förrän neutrofilantalet återgått till >1 500 celler/mm³. För grad 3 sensorisk neuropati bör behandlingen

avbrytas tills en återgång till grad 1 eller 2 har uppnåtts, följt av en dosreducering för alla efterföljande kurer.

Adenocarcinom i pankreas

Den rekommenderade dosen av Bugvi 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 Bugvi 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 Bugvi (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) (celler/mm ³) | | Trombocytantal (celler/mm ³) | Dos av Bugvi | Dos av gemcitabin |
|--|--|-------|--|--|-------------------|
| Dag 1 | <1 500 | ELLER | <100 000 | Skjut upp behandlingen fram till återhämtning | |
| Dag 8 | ≥500 men <1 000 | ELLER | ≥50 000 men <75 000 | Reducera dosen en dosnivå | |
| | <500 | ELLER | <50 000 | Avbryt behandlingen | |
| Dag 15: Om dosen dag 8 gavs utan justering: | | | | | |
| Dag 15 | ≥500 men <1 000 | ELLER | ≥50 000 men <75 000 | Behandla med dosnivå för dag 8 följt av tillväxtfaktorer för vita blodkroppar ELLER reducera dosen en dosnivå från dag 8-dosen | |
| | <500 | ELLER | <50 000 | Avbryt behandlingen | |
| Dag 15: Om dosen dag 8 reducerades: | | | | | |
| Dag 15 | ≥1 000 | OCH | ≥75 000 | Återgå till dosnivå för dag 1 följt av tillväxtfaktorer för vita blodkroppar ELLER behandla med samma doser som dag 8 | |
| | ≥500 men <1 000 | ELLER | ≥50 000 men <75 000 | Behandla med dosnivå för dag 8 följt av tillväxtfaktorer för vita blodkroppar ELLER reducera dosen en dosnivå från dag 8-dosen | |
| | <500 | ELLER | <50 000 | Avbryt behandlingen | |
| Dag 15: Om behandlingen avbröts dag 8: | | | | | |
| Dag 15 | ≥1 000 | OCH | ≥75 000 | Återgå till dosnivå för dag 1 följt av tillväxtfaktorer för vita blodkroppar ELLER reducera dosen en dosnivå från dag 1-dosen | |
| | ≥500 men <1 000 | ELLER | ≥50 000 men <75 000 | Reducera en dosnivå följt av tillväxtfaktorer för vita blodkroppar | |

| | | | | |
|--|------|-------|---------|---|
| | | | | ELLER reducera dosen två dosnivåer från dag 1-dosen |
| | <500 | ELLER | <50 000 | Avbryt behandlingen |

Förkortningar: absolut neutrofilantal (*ANC = Absolute Neutrophil Count*)

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

| Läkemedelsbiverkning | Dos av Bugvi | Dos av gemcitabin |
|--|---|------------------------|
| Febril neutropeni: grad 3 eller 4 | Avbryt behandlingen tills patienten är feberfri och ANC $\geq 15\ 000$; 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: mukositet eller diarré av grad 3 | Avbryt behandlingen tills en återgång till \leq grad 1 har uppnåtts; återuppta behandlingen på nästa lägre dosnivå ^a | |

^a Se tabell 1 för reduktion av dosnivå

Icke-småcellig lungcancer

Den rekommenderade dosen av Bugvi är 100 mg/m² intravenöst under 30 minuter dag 1, 8 och 15 i varje 21-dagarscykel. Den rekommenderade dosen av karboplatin är AUC = 6 mg×min/ml endast dag 1 i varje 21-dagarscykel, med början omedelbart efter avslutad administrering av Bugvi.

Dosjusteringar under behandling av icke-småcellig lungcancer

Bugvi ska inte administreras dag 1 i en cykel förrän absoluta neutrofilantalet (ANC) är $\geq 1\ 500$ celler/mm³ och trombocytantalet är $\geq 100\ 000$ celler/mm³. För varje efterföljande veckodos av Bugvi måste patienterna ha ett ANC på ≥ 500 celler/mm³ och ett trombocytantal på 50 000 celler/mm³ 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 Bugvi (mg/m ²) ¹ | Dos av karboplatin (AUC mg×min/ml) ¹ |
|---|-----------|--|---|
| Lägsta ANC <500/mm ³ med neutropen feber >38 °C ELLER Fördröjning av nästa cykel på grund av ihållande neutropeni ² (lägsta <1 500/mm ³) ELLER Lägsta ANC <500/mm ³ i >1 vecka | Första | 75 | 4,5 |
| | Andra | 50 | 3,0 |
| | Tredje | Avbryt behandlingen | |
| Lägsta trombocyttnivå <50 000/mm ³ | Första | 75 | 4,5 |
| | Andra | Avbryt behandlingen | |

¹ På dag 1 i 21-dagarscykeln reduceras dosen av Bugvi och karboplatin samtidigt. På dag 8 eller 15 i 21-dagarscykeln reduceras dosen av Bugvi; reduceras dosen av karboplatin i den efterföljande cykeln.

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

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

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

¹ På dag 1 i 21-dagarscykeln reduceras dosen av Bugvi och karboplatin samtidigt. På dag 8 eller 15 i 21-dagarscykeln reduceras dosen av Bugvi; 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 Bugvi för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion (uppskattat kreatininclearance ≥30 till <90 ml/min). Det saknas tillräckliga data för att rekommendera doseringsändringar av Bugvi 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 paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar 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 paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar. En efterföljande analys av 981 patienter som fick paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar 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 paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar 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 paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar 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 paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar 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 paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar/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.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar 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 Bugvi i den pediatrika populationen för indikationerna metastaserande bröstcancer eller adenocarcinom i pankreas eller icke-småcellig lungcancer.

Administreringssätt

Administrera rekonstituerad Bugvi-dispersion intravenöst med hjälp av ett infusionsset med ett 15 μm filter. Efter administrering rekommenderas att den intravenösa infarten spolras 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 $< 1\ 500$ celler/ mm^3 före behandlingsstart.

4.4 Varningar och försiktighet

Bugvi 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 paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar. Neutropeni är dosberoende och utgör en dosbegränsande toxicitet. Antalet blodceller bör kontrolleras frekvent under Bugvibehandlingen. Patienter bör inte ges en ny behandlingsomgång med Bugvi förrän antalet neutrofiler återgått till en nivå på $> 1\ 500$ celler/ mm^3 och antalet trombocyter återgått till en nivå på $> 100\ 000$ celler/ mm^3 (se avsnitt 4.2).

Neuropati

Sensorisk neuropati förekommer ofta vid paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar-behandling, men utveckling av allvarliga symtom är mindre vanligt. Uppkomst av sensorisk neuropati av grad 1 eller 2 kräver oftast ingen dosminskning. Om Bugvi används som monoterapi och sensorisk neuropati av grad 3 utvecklas, bör behandlingen avbrytas tills en återgång till grad 1 eller 2 har

uppnått, och dosen bör minskas för alla efterföljande kurer av Bugvi (se avsnitt 4.2). Om perifer neuropati av grad 3 eller högre utvecklas under kombinationsbehandling med Bugvi och gemcitabin, bör behandlingen med Bugvi avbrytas och behandlingen med gemcitabin fortsättas med samma dos. Bugvibehandlingen 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 Bugvi och karboplatin ska behandlingen avbrytas tills förbättring till grad 0 eller 1 uppnås, följt av en dosreducering för alla efterföljande behandlingar med Bugvi och karboplatin (se avsnitt 4.2).

Sepsis

Sepsis har rapporterats med en frekvens på 5 % hos patienter med eller utan neutropeni som fick paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar 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 Bugvi och gemcitabin avbrytas tills patienten är feberfri och ANC $\geq 1\ 500$ celler/mm³, varefter behandlingen återupptas med reducerade dosnivåer (se avsnitt 4.2).

Pneumonit

Pneumonit förekom hos 1 % av patienterna när paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar användes som monoterapi och hos 4 % av patienterna när paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar 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 Bugvi och gemcitabin sättas ut permanent och lämplig behandling och understödande åtgärder omgående vidtas (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

På grund av att paklitaxels toxicitet kan ökas vid nedsatt leverfunktion bör administreringen av Bugvi 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.

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

Kardiotoxicitet

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

CNS-metastaser

Effekt och säkerhet för paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar 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 Bugvi, kan de behandlas med vanliga antiemetika och förstoppande läkemedel.

Ögonpåverkan

Cystiskt makulaödem (CMO) har rapporterats hos patienter som behandlats med paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar. Patienter med nedsatt syn ska snarast genomgå en noggrann oftalmologisk undersökning. I fall där CMO diagnosticerats ska behandling med Bugvi 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 paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar och gemcitabin jämfört med gemcitabin som monoterapi påvisats. Hos äldre äldre (≥ 75 år) som fick paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar 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 Bugvi 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 paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar och gemcitabin (se avsnitt 5.1).

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

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ml rekonstituerad lösning, 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 iaktas när paklitaxel administreras med andra läkemedel som är kända för att hämma antingen CYP2C8 eller CYP3A4 (t.ex. ketokonazol och andra imidazol-antimykotika, erytromycin, fluoxetin, gemfibrozil, klopidogrel, cimetidin, ritonavir, saquinavir, indinavir och nelfinavir) på grund av att paklitaxels toxicitet kan ökas till följd av högre paklitaxelexponering. Administrering av paklitaxel med andra läkemedel som är kända för att inducera antingen CYP2C8 eller CYP3A4 (t.ex. rifampicin, karbamazepin, fenytoin, efavirenz, nevirapin) rekommenderas ej eftersom effekten kan försämrats till följd av lägre paklitaxelexponering.

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

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

Bugvi 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). Bugvi ska inte användas i kombination med andra cytostatika.

Pediatrik 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 paklitaxel. Män som behandlas med paklitaxel 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. Data från djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Fertila kvinnor ska ha gjort ett graviditetstest innan de påbörjar behandling med paklitaxel. Paklitaxel bör inte användas under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder effektivt preventivmedel, såvida inte det kliniska tillståndet hos modern kräver behandling med paklitaxel.

Amning

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

Fertilitet

Paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar ledde till infertilitet hos hanrättor (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 paklitaxel.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Paklitaxel har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. paklitaxel kan orsaka biverkningar såsom trötthet (mycket vanligt) och yrsel (vanligt), som kan påverka förmågan att köra och använda maskiner. Patienter bör rådhas 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 paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar har varit neutropeni, perifer neuropati, artralgi/myalgi och biverkningar från magtarmkanalen.

Sammanfattning i tabellform av biverkningar

Tabell 6 listar de biverkningar som associerats med paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar i monoterapi vid olika doser och indikationer under kliniska prövningar (N = 789), paklitaxel i kombination med gemcitabin för adenocarcinom i pankreas från den kliniska fas III-prövningen (N = 421), paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar 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 paklitaxel

| | Monoterapi (N = 789) | Kombinationsterapi med gemcitabin (N = 421) | Kombinationsterapi med karboplatin (N = 514) |
|--------------------------------------|--|--|---|
| Infektioner och infestationer | | | |
| Vanliga | Infektion, urinvägsinfektion, fOLLIKULIT, infektion i övre | Sepsis, lunginflammation, oral candidainfektion | Lunginflammation, bronkit, infektion i övre |

| | | | |
|--|--|---|---|
| | luftvägarna, candidainfektion, sinusit | | luftvägarna, urinvägsinfektion |
| Mindre vanliga | 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 (samt cystor och polyper) | | | |
| Mindre vanliga | Tumörnekros, metastatisk smärta | | |
| Blodet och lymfsystemet | | | |
| Mycket vanliga | Benmärgssuppression, neutropeni, trombocytopeni, anemi, leukopeni, lymfopeni | Neutropeni, trombocytopeni, anemi | Neutropeni ³ , trombocytopeni ³ , anemi ³ , leukopeni ³ |
| Vanliga | Febril neutropeni | Pancytopeni | Febril neutropeni, lymfopeni |
| Mindre vanliga | | Trombotisk trombocytopen purpura | Pancytopeni |
| Sällsynta | Pancytopeni | | |
| Immunsystemet | | | |
| Mindre vanliga | Överkänslighet | | Läkemedelsöverkänslighet, överkänslighet |
| Sällsynta | Allvarlig överkänslighet ¹ | | |
| Metabolism och nutrition | | | |
| Mycket vanliga | Anorexi | Uttorkning, minskad aptit, hypokalemi | Minskad aptit |
| Vanliga | Uttorkning, minskad aptit, hypokalemi | | Uttorkning |
| Mindre vanliga | Hypofosfatemi, vätskeretention, hypoalbuminemi, polydipsi, hyperglykemi, hypokalcemi, hypoglykemi, hyponatremi | | |
| Ingen känd frekvens | Tumörlys-syndrom ¹ | | |
| Psykiska störningar | | | |
| Mycket vanliga | | Depression, sömnlöshet | |
| Vanliga | Depression, sömnlöshet, ångest | Ångest | Sömnlöshet |
| Mindre vanliga | Rastlöshet | | |
| Centrala och perifera nervsystemet | | | |
| Mycket vanliga | Perifer neuropati, neuropati, hypoestesi, parestesi | Perifer neuropati, yrsel, huvudvärk, dysgeusi | Perifer neuropati |
| Vanliga | Perifer sensorisk neuropati, yrsel, perifer motorisk neuropati, ataxi, huvudvärk, sensoriska störningar, somnolens, dysgeusi | | Yrsel, huvudvärk, dysgeusi |
| Mindre vanliga | Polyneuropati, areflexi, synkope, postural yrsel, dyskinesi, hyporeflexi, neuralgi, neuropatisk smärta, darminfar, sensorisk förlust | Förlamning i 7:e kranialnerven | |
| Ingen känd frekvens | Multipla förlamningar i kranialnerverna ¹ | | |
| Ögon | | | |
| Vanliga | Dimsyn, ökat tårflöde, ögontorrhet, keratokonjunktivitis sicca, madarosis | Ökat tårflöde | Dimsyn |

| | | | |
|--|---|--|--|
| Mindre vanliga | Minskad synskärpa, onormal syn, ögonirritation, ögonsmärta, konjunktivit, synrubbningar, klåda i ögonen, keratit | Cystoid makulaödem | |
| Sällsynta | Cystoid makulaödem ¹ | | |
| Öron och balansorgan | | | |
| Vanliga | Vertigo | | |
| Mindre vanliga | Tinnitus, öronvärk | | |
| Hjärtat | | | |
| Vanliga | Arytmi, takykardi, supraventrikulär takykardi | Kronisk hjärtsvikt, takykardi | |
| Sällsynta | Hjärtstillestånd, kronisk hjärtsvikt, vänsterkammardysfunktion, atrioventrikulärt block ¹ , bradykardi | | |
| Blodkärl | | | |
| Vanliga | Hypertoni, lymfödem, rodnad, blodvallning | Hypotoni, hypertoni | Hypotoni, hypertoni |
| Mindre vanliga | Hypotoni, ortostatisk hypotoni, kalla händer och fötter | Rodnad | Rodnad |
| Sällsynta | Trombos | | |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | | | |
| Mycket vanliga | | Dyspné, epistaxis, hosta | Dyspné |
| Vanliga | Interstitiell pneumonit ² , dyspné, epistaxis, faryngolaryngeal smärta, hosta, rinit, rinorré | Pneumonit, nästäppa | Hemoptysis, epistaxis, hosta |
| Mindre vanliga | Lungemboli, lungtromboemboli, pleural effusion, andnöd vid ansträngning, täppt bihåla, minskade andningsljud, produktiv hosta, allergisk rinit, heshet, nästäppa, nästorrhet, väsande andning | Halstorrhet, nästorrhet | Pneumonit |
| Ingen känd frekvens | Stämbandsförlamning ¹ | | |
| Magtarmkanalen | | | |
| Mycket vanliga: | Diarré, kräkningar, illamående, förstoppning, stomatit | Diarré, kräkningar, illamående, förstoppning, buksmärta, smärta i övre buken | Diarré, kräkningar, illamående, förstoppning |
| Vanliga: | Gastroesofageal refluxsjukdom, dyspepsi, buksmärta, utspänd buk, smärta i övre buken, oral hypoestesi | Tarmobstruktion, kolit, stomatit, muntorrhet | Stomatit, dyspepsi, dysfagi, buksmärta |
| Mindre vanliga: | Rektal hemorragi, dysfagi, flatulens, glossodyn, muntorrhet, smärta i tandköttet, lös avföring, esofagit, smärta i nedre buken, munsår, oral smärta | | |
| Lever och gallvägar | | | |
| Vanliga | | Kolangit | Hyperbilirubinemi |
| Mindre vanliga | Hepatomegali | | |
| Hud och subkutan vävnad | | | |
| Mycket vanliga | Alopeci, utslag | Alopeci, utslag | Alopeci, utslag |
| Vanliga | Pruritus, torr hud, nagelproblem, erytem, nagelpigmentering/ missfärg ning, hyperpigmentering av huden, onykolys, nagelförändringar | Pruritus, torr hud, nagelproblem | Pruritus, nagelproblem |

| | | | |
|--|--|---|---|
| Mindre vanliga | Ljuskänslighet, urtikaria, hudsmärta, generaliserad pruritus, utslag med klåda, hudrubbningar, pigmenteringsstörningar, hyperhidros, nagelavlossning, erytematösa utslag, allmänna utslag, dermatit, nattsvett, makulopalpulösa utslag, vitiligo, hypotrikos, ömma naglar, nagelbesvär, makulära utslag, papulösa utslag, hudlesion, svullet ansikte | | Hudfjällning, allergisk dermatit, urtikaria |
| Mycket sällsynta | Stevens-Johnsons syndrom ¹ , toxisk epidermal nekrolys ¹ | | |
| Ingen känd frekvens | Palmar-plantar erytrodysese syndrom ^{1,4} , sklerodemi ¹ | | |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | | | |
| Mycket vanliga | Artralgi, myalgi | Artralgi, myalgi, smärta i extremiteterna | Artralgi, myalgi |
| Vanliga | Ryggvärk, smärta i extremiteterna, värk i skelettet, muskelkramp, smärta i armar och ben | Muskelsvaghet, värk i skelettet | Ryggvärk, smärta i extremiteterna, muskuloskeletal smärta |
| Mindre vanliga | Smärta i bröstväggen, muskulär svaghet, nacksmärta, smärta i lumsken, muskelpasmer, muskuloskeletal smärta, flanksmärta, obehag i armar och ben, muskelsvaghet | | |
| Njurar och urinvägar | | | |
| Vanliga | | Akut njursvikt | |
| Mindre vanliga | Hematuri, dysuri, pollakiuri, nokturi, polyuri, urininkontinens | Hemolytiskt uremiskt syndrom | |
| Reproduktionsorgan och bröstkörtel | | | |
| Mindre vanliga | Smärta i bröstet | | |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | | | |
| Mycket vanliga | Trötthet, asteni, pyrexia | Trötthet, asteni, pyrexia, perifera ödem, frossbrytningar | Trötthet, asteni, perifera ödem |
| Vanliga | Olustkänsla, letargi, svaghet, perifera ödem, slemhinneinflammation, smärta, frossa, ödem, minskad prestationsförmåga, bröstsmärta, influensaliknande sjukdom, hyperpyrexia | Reaktion på injektionsstället | Pyrexia, bröstsmärta |
| Mindre vanliga | Obehag i bröstet, onormal gång, svullnad, reaktion på injektionsstället | | Slemhinneinflammation, extravasation vid infusionsstället, inflammation vid infusionsstället, utslag vid infusionsstället |
| Sällsynta | Extravasation | | |
| Undersökningar | | | |
| Mycket vanliga | | Viktminskning, ökad alaninaminotransferas | |
| Vanliga | Viktminskning, ökad alaninaminotransferas, ökad aspartataminotransferas, minskad hematokrit, minskat antal röda blodkroppar, ökad | Ökad aspartataminotransferas, ökad halt av bilirubin i blodet, ökad blodkreatinin | Viktminskning, ökad alaninaminotransferas, ökad aspartataminotransferas, |

| | | | |
|---|--|--|-------------------------------|
| | kroppstemperatur, ökad gammaglutamyltransferas, ökad alkalinfosfatas i blodet | | ökad alkalinfosfatas i blodet |
| Mindre vanliga | Ökat blodtryck, viktökning, ökad laktatdehydrogenas i blodet, ökad blodkreatinin, ökad blodsöckerhalt, ökad fosforhalt i blodet, minskad kaliumhalt i blodet, ökad halt av bilirubin | | |
| Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer | | | |
| Mindre vanliga | Blåmärke | | |
| Sällsynta | Återuppträdande av lokal strålningsreaktion (radiation recall fenomenon), strålningspneumonit | | |

- 1 Rapporteras under uppföljning av paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar efter godkännande.
- 2 Pneumonitfrekvensen har beräknats utifrån sammanslagna data för 1 310 patienter i kliniska prövningar som fick paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar 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 paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar.

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

Biverkningar utvärderades hos 421 patienter med metastaserande pankreascancer som behandlades med paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar i kombination med gemcitabin (125 mg/m² paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar 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 (paklitaxel/gemcitabin).

Biverkningar utvärderades hos 514 patienter med icke-småcellig lungcancer som behandlades med paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar i kombination med karboplatin (100mg/m² paklitaxel som 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 (paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar /karboplatin). Patientrapporterad taxantoxicitet bedömdes med hjälp av de 4 delskalorna i frågeformuläret FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy)-Taxane. Vid användning av upprepad mätanalys gynnade 3 av de 4 delskalorna (perifer neuropati, smärta i händer/fötter och hörsel) paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar och karboplatin (p ≤ 0,002). För den andra delskalan (ödem) fanns det ingen skillnad mellan behandlingsarmarna.

Infektioner och infestationer

Paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar /gemcitabin

Sepsis rapporterades i en frekvens av 5 % hos patienter med eller utan neutropeni som fick paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar i kombination med gemcitabin under genomförandet av en prövning av adenocarcinom i pankreas. Hos patienter som behandlades med paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar i kombination med gemcitabin rapporterades 22 fall av sepsis varav 5 hade en 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 Bugvi och gemcitabin avbrytas tills patienten är

feberfri och ANC ≥ 1500 celler/mm³, varefter behandlingen återupptas med en reducerad dosnivå (se avsnitt 4.2)

Blodet och lymfsystemet

Paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar 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 (<500 celler/mm³) uppkom hos 9 % av patienterna som behandlades med paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar. Febril neutropeni förekom hos fyra patienter som behandlades med paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar. Anemi (Hb <10 g/dl) observerades hos 46 % av patienterna som fick paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar och var allvarlig (Hb <8 g/dl) i tre fall. Lymfopeni observerades hos 45 % av patienterna.

Paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar /gemcitabin

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

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

| | paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar (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 med paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar/gemcitabin

^b 388 patienter utvärderades i behandlingsgruppen med gemcitabin

^c 404 patienter utvärderades i behandlingsgruppen med paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar/gemcitabin

Paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar/karboplatin

Anemi och trombocytopeni rapporterades oftare i gruppen med paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar och karboplatin än i gruppen med paklitaxel och karboplatin (54 % mot 28 % respektive 45 % mot 27 %).

Centrala och perifera nervsystemet

Paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar som monoterapi-metastatisk bröstcancer

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

Paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar/gemcitabin

För patienter som behandlades med paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar 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 paklitaxel i reducerad dos. Inga patienter som behandlades med paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar i kombination med gemcitabin hade perifer neuropati av grad 4.

Paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar /karboplatin

För patienter med icke-småcellig lungcancer som behandlades med paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar 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 paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar 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 paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar (se avsnitt 4.4).

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar /gemcitabin

Pneumonit rapporterades i en frekvens av 4 % med användning av paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar i kombination med gemcitabin. Av de 17 fallen av pneumonit som rapporterades hos patienter som behandlades med paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar 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 Bugvi och gemcitabin sättas ut permanent och lämplig behandling och understödande åtgärder omgående vidtas (se avsnitt 4.2).

Magtarmkanalen

Paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar som monoterapi-metastatisk bröstcancer

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

Hud och subkutan vävnad

Paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar som monoterapi-metastatisk bröstcancer

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

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar som monoterapi-metastatisk bröstcancer

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

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar som monoterapi-metastatisk bröstcancer

Asteni/trötthet rapporterades hos 40 % av patienterna.

Pediatrisk 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 paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar 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 till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: 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 celleykeln och multipla stjärnformiga buntar av mikrotubuli under mitosen.

Bugvi innehåller nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel med en storlek på cirka 130 nm, där paklitaxel förekommer i ett icke-kristallint, amorft 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 paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar förbättrar transporten av paklitaxel över endotelceller. Det antas att den här förbättrade transendoteliala transporten via kaveoler förmedlas av gp 60-albuminreceptorn och att det sker en förstärkt ackumulering av paklitaxel i tumörområdet på grund av det albuminbindande proteinet SPARC (Secreted Protein Acidic Rich in Cysteine).

Klinisk effekt och säkerhet

Bröstcancer

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

Enarmade, öppna studier

I en studie administrerades paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar 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. Kurer administrerades med 3 veckors-intervall. Svansfrekvensen för alla patienter var 39,5 % (95 % CI: 24,9 % – 54,2 %) respektive 47,6 % (95 % CI: 35,3 % – 60,0 %). Medeltiden för sjukdomsprogression var 5,3 månader (175 mg/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 paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar 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. Femtionio procent fick studieläkemedel som andra linjens terapi eller senare. Sjuttiosju procent av patienterna hade tidigare exponerats för antracykliner.

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

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

| Effektvariabel | Paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar (260 mg/m ²) | Lösningsbaserad paklitaxel (175 mg/m ²) | p-värde |
|---|---|---|--------------------|
| <i>Responsgrad [95 % CI] (%)</i> | | | |
| > 1: a linjens terapi | 26,5 [18,98; 34,05] (n = 132) | 13,2 [7,54; 18,93] (n = 136) | 0,006 ^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-kvadrat-test

^b Logrank-test

Tvåhundra-tjugonio patienter som behandlats med paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar 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 paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar efter >6 behandlingsomgångar, har inte utvärderats.

Adenocarcinom i pankreas

En öppen multinationell, randomiserad multicenterstudie utfördes på 861 patienter för att jämföra paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar /gemcitabin med gemcitabin som monoterapi som första linjens behandling hos patienter med metastaserande adenocarcinom i pankreas. Paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar 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 paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar 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 paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar/gemcitabin och 2,8 månader i gruppen med gemcitabin. 32 % av patienterna i gruppen med paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar /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 paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar /gemcitabin och 85 % i gemcitabingruppen. Medianvärdet för relativ dosstyrka för paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar var 81 %. En högre kumulativ mediandos av gemcitabin gavs i gruppen paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar /gemcitabin (11 400 mg/m²) jämfört med 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: Effekresultat från randomiserad studie på patienter med adenocarcinom i pankreas (intent-to-treat-population)

| | Paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar (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 | |

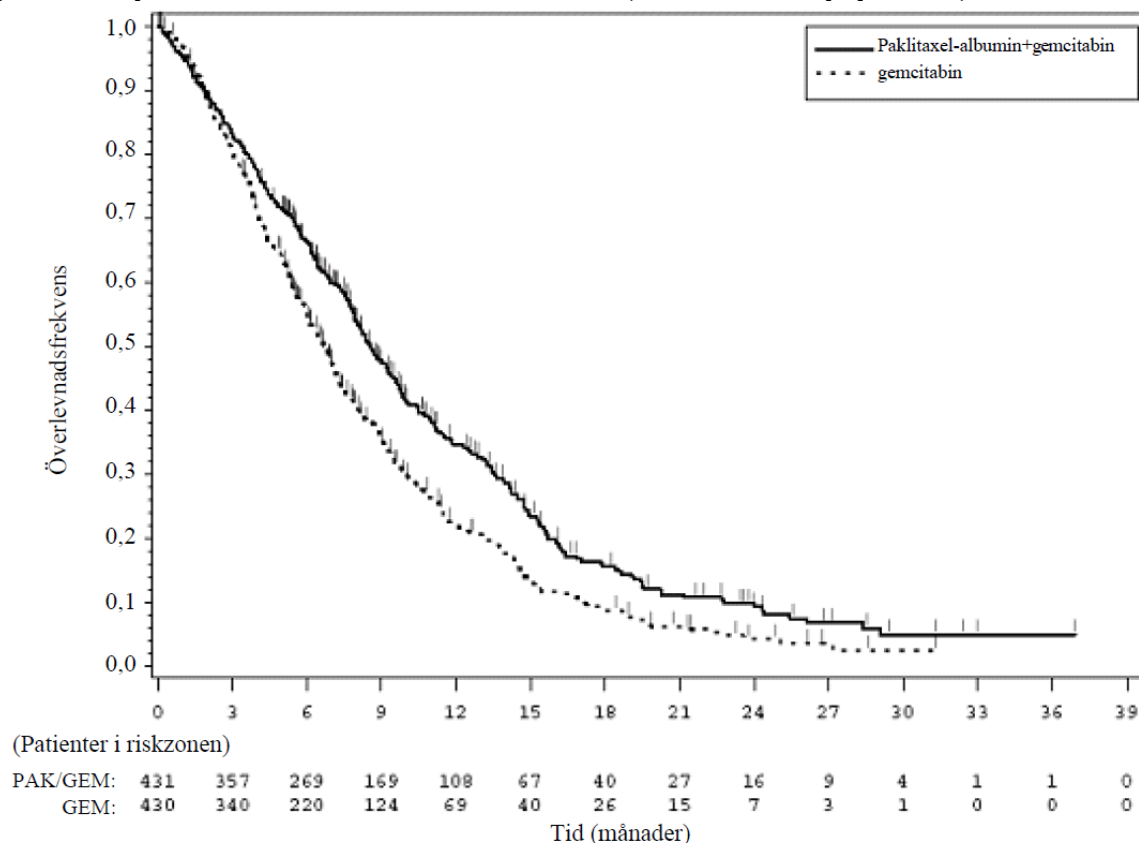
CI = konfidensintervall, HR_{A+G/G} = riskkvot för paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar+gemcitabin/gemcitabin, p_{A+G/pG}=responsfrekvenskvot för paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar+gemcitabin/gemcitabin

^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 paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar/gemcitabin jämfört med enbart gemcitabin, med en ökning på 1,8 månader av total medianöverlevnad, 28 % total minskning av risk för dödsfall, 59 % förbättring av frekvenserna för 1-årsöverlevnad och 125 % förbättring av frekvenserna för 2-årsöverlevnad.

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



Behandlingseffekterna på total överlevnad gynnade behandlingsgruppen med paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar/gemcitabin i majoriteten av de förspecificerade undergrupperna (inklusive kön, KPS, geografisk region, pankreascancers primära lokalisering, stadium vid diagnos, förekomst av levermetastaser, förekomst av peritoneal carcinomatosis, tidigare Whipple-operation, förekomst av biliär stent vid baslinjen, förekomst av lungmetastaser och antal metastaslokaliseringar). För patienter i åldern ≥ 75 år i grupperna paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar/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 paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar /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 paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar i kombination med karboplatin med lösningsbaserad paklitaxel som första linjens behandling hos patienter med framskriden icke-småcellig lungcancer. Mer än 99 % av patienterna hade en prestationsstatus enligt ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) på 0 eller 1. Patienter med befintlig neuropati av grad ≥ 2 eller allvarliga medicinska riskfaktorer som involverade något av de viktigaste organsystemen exkluderades. Paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar administrerades till patienterna ($n = 521$) som en intravenös infusion under 30 minuter i en dos på 100 mg/m^2 dag 1, 8 och 15 i varje 21-dagarscykel utan förmedicinering med steroid och utan profylax med granulocyt-kolonistimulerande faktor. Med början omedelbart efter avslutad administrering av paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar, administrerades karboplatin i en dos på $\text{AUC} = 6 \text{ mg} \times \text{min/ml}$ intravenöst endast dag 1 i varje 21-dagarscykel. Lösningsbaserad paklitaxel administrerades till patienterna ($n = 531$) i en dos på 200 mg/m^2 som en intravenös infusion under 3 timmar med normal förmedicinering, omedelbart följt av karboplatin administrerat intravenöst med en dos på $\text{AUC} = 6 \text{ mg} \times \text{min/ml}$. Varje läkemedel administrerades dag 1 i varje 21-dagarscykel. I båda studiegrupperna administrerades behandling tills sjukdomsprogression eller utveckling av oacceptabel toxicitet inträffade. Patienterna fick i mediantal 6 behandlingscykler i båda studiegrupperna.

Det primära effektmåttet var total responsfrekvens definierad som procentandel patienter som uppnådde en objektivt bekräftad fullständig respons eller partiell respons utvärderat genom en oberoende, central, blindad radiologisk granskning enligt RECIST (version 1.0). Patienter i gruppen med paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar/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 paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar/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 | Paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar (100 mg/m ² /vecka) +karboplatin (N=521) | Lösningbaserad 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 paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar/karboplatin och lösningbaserad paklitaxel/karboplatin; p_A/p_T = responsfrekvenskvot mellan paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar/karboplatin och lösningbaserad 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-analys av progressionsfri överlevnad och total överlevnad i randomiserad prövning på icke-småcellig lungcancer (intent-to-treat population)

| Effektparameter | Paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar (100 mg/m ² /vecka) +karboplatin (N=521) | Lösningbaserad 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) |
| $HR_{A/T}$ (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) |
| $HR_{A/T}$ (95,1 % CI) | 0,922 (0,797; 1,066) | |

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

^a Enligt europeiska läkemedelsmyndighetens metodologiska överväganden för PFS-effektmått, användes inte saknade observationer eller initiering av efterföljande ny terapi för utslutning.

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 paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar 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 gamla och den maximalt tolererade dosen (MTD) fastställdes till 240 mg/m² administrerad som en 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 refraktära Ewings sarkom, neuroblastom eller rhabdomyosarkom för utvärdering av antitumöraktivitet baserat på den totala svarsfrekvensen (Overall Response Rate, ORR). Av de 42 patienterna var 1 patient < 2 , 27 i åldern ≥ 2 till < 12 , 12 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 rhabdomyosarkom-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 rhabdomyosarkom.

Paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar övergripande säkerhetsprofil hos pediatrika patienter överensstämde med den kända säkerhetsprofilen av paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar hos vuxna (se avsnitt 4.8). Baserat på dessa resultat drogs slutsatsen att paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar som monoterapi inte har en meningsfull klinisk aktivitet eller överlevnads fördel som motiverar en vidareutveckling i den pediatrika populationen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för paklitaxel efter 30- och 180-minuters infusioner av paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar 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 paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar 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 paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar än efter en lösningsbaserad paklitaxelinjektion och även distributionsvolym var större (53 %). Det fanns inga skillnader i terminal halveringstid. I en studie med upprepad dosering, där 12 patienter fick paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar 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 paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar 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 paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar evaluerades med ultrafiltrering i en studie jämförande en och samma patient. Fraktionen av fritt paklitaxel var signifikant högre med paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar (6,2 %) än med vätskebaserat paklitaxel (2,3 %). Detta ledde till signifikant högre exponering för obundet paklitaxel med paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar jämfört med vätskebaserat paklitaxel, även om den totala exponeringen var jämförbar. Detta beror troligen på att paklitaxel inte stängs in i Cremophor EL-miceller som med vätskebaserat paklitaxel. Enligt publicerad litteratur visar *in vitro*-studier av bindning till humana serumproteiner, (med paklitaxel i koncentrationer på 0,1 till 50 µg/ml) att förekomsten av cimetidin, ranitidin, dexametason eller difenhydramin inte påverkade proteinbindningsgraden för paklitaxel.

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

Metabolism och eliminering

Enligt publicerad litteratur visar *in vitro*-studier med humana levermikrosomer och vävnadsskivor att paklitaxel huvudsakligen metaboliseras till 6 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 paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar 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 genomsnittligt 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 paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar studerades hos patienter med avancerade solida tumörer. Denna analys inkluderade patienter med normal leverfunktion (n = 130) och befintlig lindrigt (n = 8), måttligt (n = 7) eller allvarligt (n = 5) nedsatt leverfunktion (enligt kriterier för NCI Organ Dysfunction Working Group). Resultaten visar att lindrigt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin >1 till ≤1,5 x ULN) inte har någon kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för paklitaxel. Patienter med måttligt (totalt bilirubin >1,5 till ≤3 x ULN) eller allvarligt (totalt bilirubin >3 till ≤5 x ULN) nedsatt leverfunktion har en minskning på 22–26 % av den maximala eliminationshastigheten för paklitaxel och en ökning på cirka 20 % av medelvärdet av AUC för paklitaxel jämfört med patienter med normal leverfunktion. Nedsatt leverfunktion har ingen effekt på genomsnittligt C_{max} för paklitaxel. Eliminationen av paklitaxel visar även en negativ korrelation med totalt bilirubin och en positiv korrelation med serumalbumin.

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

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

Nedsatt njurfunktion

Populationsfarmakokinetisk analys inkluderade patienter med normal njurfunktion (n = 65) och befintlig lindrigt (n = 61), måttligt (n = 23) eller allvarligt (n = 1) nedsatt njurfunktion (enligt utkast till riktlinjer för kriterier för FDA 2010). Lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≥ 30 till < 90 ml/min) har ingen kliniskt relevant effekt på den maximala eliminationshastigheten och den systemiska exponeringen (AUC och C_{\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 paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar inkluderade patienter i åldern 24 till 85 år och visar att ålder inte har någon signifikant påverkan på den maximala eliminationshastigheten och den systemiska exponeringen (AUC och C_{\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 paklitaxeexponeringen i plasma inte påverkas av åldern.

Pediatrik population

Farmakokinetiken för paklitaxel efter 30 minuters intravenös administrering vid dosnivåer på 120 mg/m^2 till 270 mg/m^2 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/m^2 , varierad paklitaxels genomsnittliga $AUC_{(0-in)}$ från $8\,867$ till $14\,361 \text{ ng}\cdot\text{tim/ml}$ och C_{\max} från 3488 till 8078 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/m^2 till 240 mg/m^2 , med lägre dosnormaliserad AUC_{∞} vid dosnivån 270 mg/m^2 . Vid MTD på 240 mg/m^2 var genomsnittlig CL $19,1 \text{ l/tim}$ 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 paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar 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 genotoxiskt vid kliniska doser, baserat på dess farmakodynamiska verkningsmekanism. Paklitaxel har påvisats vara klastogent *in vitro* (kromosomförändringar i humanlymfocyter) och *in vivo* (mikrokärntest på möss). Paklitaxel har påvisats vara genotoxisk *in vivo* (mikrokärntest på möss), 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 paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar visade icke-reversibla toxiska effekter på de manliga reproduktionsorganen vid kliniskt relevanta exponeringsnivåer.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Human albumin (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

Oöppnade 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 med en propp (brombutylgummi), med en aluminium ”flip-off” försegling, 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 paklitaxel. Användning av handskar,

skyddsglasögon och skyddskläder rekommenderas. Om huden kommer i kontakt med dispersionen, skall huden omedelbart sköljas av och tvättas grundligt med tvål och vatten. Om slemhinnor kommer i kontakt med dispersionen, ska slemhinnorna spolas ordentligt med vatten. Paklitaxel ska endast beredas och administreras av personal som är utbildad i hantering av cytotoxiska ämnen. Gravid personal ska inte hantera paklitaxel.

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

Beredning och administrering av produkten

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

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

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

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

Den rekonstituerade 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 Bugvi 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 Bugvi kan leda till att det bildas proteinhaltiga trådar. Administrera Bugvi 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 Bugvi.

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

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

39997

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

16.5.2024