

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 antracyklin 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 administreringssätt

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 ≥15 000; återuppta behandlingen på nästa lägre dosnivå ^a	
Perifer neuropati: grad 3 eller 4	Avbryt behandlingen tills en återgång till ≤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: mukosit eller diarré av grad 3	Avbryt behandlingen tills en återgång till ≤grad 1 har uppnåtts; återuppta behandlingen på nästa lägre dosnivå ^a	

^a Se tabell 1 för reducering 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 ≥1 500 celler/mm³ och trombocyntantalet är ≥100 000 celler/mm³. För varje efterföljande veckodos av Bugvi måste patienterna ha ett ANC på ≥500 celler/mm³ och ett trombocyntal på 50 000 celler/mm³ annars ska dosen inte ges förrän cellantalerna normaliserats. När cellantalerna 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 mukosit av grad 3 avbryts behandlingen tills toxiciteten förbättras till ≤grad 1, och därefter återupptas behandlingen enligt riktlinjerna i tabell 5. Vid perifer neuropati av ≥grad 3 avbryts behandlingen tills återgång till ≤grad 1 har uppnåtts.

Behandlingen kan återupptas på nästa lägre dosnivå i efterföljande cykler enligt riktlinjerna i tabell 5. Vid annan icke-hematologisk toxicitet av grad 3 eller 4 avbryts behandlingen tills toxiciteten förbättras till $\leq$ 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 $\geq$ 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 $\leq 1,5$ 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 μ m filter. Efter administrering rekommenderas att den intravenösa infarten spolas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning för att säkerställa att hela dosen administreras. Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Amning (se avsnitt 4.6).
- Patienter som har ett neutrofilantal på $< 1\,500$ 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/mm³ och antalet trombocyter återgått till en nivå på $>100\,000$ celler/mm³ (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 uppnåtts, 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 $>5 \times ULN$ eller ASAT/ALAT $>10 \times ULN$. Bugvi rekommenderas inte heller till patienter med metastaserande adenocarcinom i pankreas som har måttligt till allvarligt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin $>1,5 \times ULN$ och AST $\leq 10 \times ULN$) (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 hjärtanamnes. 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 bröstmjolk. 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 hanråttor (se avsnitt 5.3). Enligt fynd hos djur kan fertiliteten hos män och kvinnor försämrats. Manliga patienter bör rådfråga om konservering av sperma före behandlingen på grund av risken för bestående infertilitet till följd av behandling med 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 luftvägarna, candidainfektion, sinusit	Sepsis, lunginflammation, oral candidainfektion	Lunginflammation, bronkit, infektion i övre 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			

	Monoterapi (N=789)	Kombinationsterapi med gemcitabin (N=421)	Kombinationsterapi med karboplatin (N=514)
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, darningar, sensorisk förlust	Förlamning i 7:e kranialnerven	
Ingen känd frekvens	Multipla förlamningar i kranialnerverna ¹		
Ögon			
Vanliga	Dimsyn, ökat tårflöde, ögontorrhet, keratokonjunktivit, 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, rinoré	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			

	Monoterapi (N=789)	Kombinationsterapi med gemcitabin (N=421)	Kombinationsterapi med karboplatin (N=514)
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/missfärgning, 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 erytrodysestesi syndrom ^{1, 4} , sklerodermi ¹		
Muskuloskeletala systemet och bindväv			
Mycket vanliga	Artralgi, myalgi	Artralgi, myalgi, smärta i extremiteterna	Artralgi, myalgi
Vanliga	Ryggvärk, smärta i extremiteterna, värk i skelettet, muskelspasmer, 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, muskelspasmer, muskuloskeletal smärta, flanksmärta, obehag i armar och ben, muskelsvaghet		
Njurar och urinvägar			
Vanliga		Akut njursvikt	

	Monoterapi (N=789)	Kombinationsterapi med gemcitabin (N=421)	Kombinationsterapi med karboplatin (N=514)
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, perifer ödem, frossbrytningar	Trötthet, asteni, perifer ödem
Vanliga	Olustkänsla, letargi, svaghet, perifer 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 kroppstemperatur, ökad gammaglutamyltransferas, ökad alkalinfosfat i blodet	Ökad aspartataminotransferas, ökad halt av bilirubin i blodet, ökad blodkreatinin	Viktminskning, ökad alaninaminotransferas, ökad aspartataminotransferas, ökad alkalinfosfat i blodet
Mindre vanliga	Ökat blodtryck, viktökning, ökad laktatdehydrogenas i blodet, ökad blodkreatinin, ökad blodsockerhalt, 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), strålningspneumoni		

1. Rapporterades 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 ($p \leq 0,002$). 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 $\geq 1\,500$ 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, bröstkorg 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 sätts ut permanent och lämplig behandling och understödjande 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 hårfall, ≥ 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.

Pediatrik population

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

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

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, mukositet och perifer neuropati.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

Bugvi innehåller nanopartiklar av humant serumalbumin-paklitaxel med en storlek på cirka 130 nm, där paklitaxel förekommer i ett icke-kristallint, amorph 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. Svarsfrekvensen för alla patienter var 39,5 % (95 % CI: 24,9 % - 54,2 %) respektive 47,6 % (95 % CI: 35,3 % - 60,0 %). Medeltiden för sjukdomsprogression var 5,3 månader (175 mg/m²; 95 % CI: 4,6 – 6,2 månader) och 6,1 månader (300 mg/m²; 95 % CI: 4,2 – 9,8 månader).

Randomiserad jämförande studie

Denna multicenter-prövning utfördes på patienter med metastaserande bröstcancer som behandlades var tredje vecka med paklitaxel i monoterapi, antingen som paklitaxel i lösning 175 mg/m² givet som en tre timmars infusion med förmedicinering för att förhindra överkänslighet (N = 225), eller som 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)	Lösningssbaserad 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-kvadrattest

^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 bindvävssjukdomar 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: Effektförhållande från randomiserad studie på patienter med adenocarcinom i pankreas (intent-to-treat-population)

	Paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar (125 mg/m ²)/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} /p _G (95 % CI)	3,19 (2,178; 4,662)	
P-värde (chitvå-test)	<0,0001	

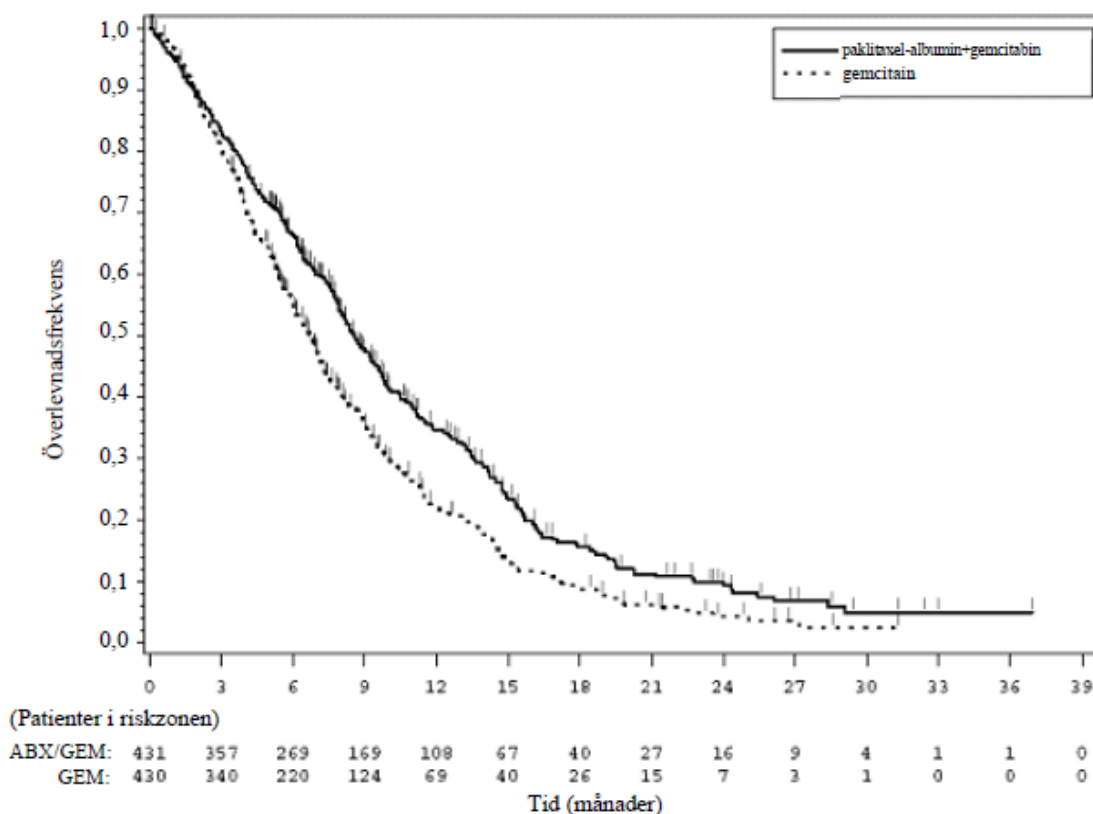
CI = konfidensintervall, HR_{A+G/G} = riskkvot för paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar+gemcitabin/gemcitabin, p_{A+G}/p_G=responsfrekvenskvot för paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar+gemcitabin/gemcitabin

^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 förspecifierade undergrupperna (inklusive kön, KPS, geografisk region, pankreascancers primära lokalisering, stadium vid diagnos, förekomst av levermetastaser, förekomst av peritoneal carcinomatosis, tidigare Whipple-operation, förekomst av biliär stent vid baslinjen, förekomst av lungmetastaser och antal 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/m² dag 1, 8 och 15 i varje 21-dagarscykel utan förmedicinering med steroid och utan profylax med granulocyt-kolonistimulerande faktor. Med början omedelbart efter avslutad administrering av paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar, administrerades karboplatin i en dos på AUC = 6 mg $\times$ min/ml intravenöst endast dag 1 i varje 21-dagarscykel. Lösningsbaserad paklitaxel administrerades till patienterna (n=531) i en dos på 200 mg/m² som en intravenös infusion under 3 timmar med normal förmedicinering, omedelbart följt av karboplatin administrerat intravenöst med en

dos på AUC = 6 mg×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 förspecifierad gräns för non-inferiority på 15 %. Kriteriet för non-inferiority uppfylldes för både PFS och OS där den övre gränsen för konfidensintervallet på 95 % för de associerade riskkvoterna var mindre än 1,176 (tabell 11).

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

Randomiserad provning på icke smittande karcinomer (intent to treat population)		
Effektparameter	Paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar (100 mg/m ² /vecka) + karboplatin (N=521)	Lösningsbaserad paklitaxel (200 mg/m ² var 3:e vecka) + karboplatin (N=531)
Progressionsfri överlevnad ¹ ^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 uteslutning.

Pediatriisk population

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

I studie ABI-007-PST-001, en fas 1/2, öppen multicenter- dositreringsstudie, för att bedöma säkerhet, tolerabilitet och preliminär effekt av paklitaxel i form av albuminbundna nanopartiklar som ges varje vecka hos pediatriiska 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 pediatriiska 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 överlevnadsfördel som motiverar en vidareutveckling i den pediatriiska 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 upprepade 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 paklitaxelexponeringen i plasma inte påverkas av åldern.

Pediatrik population

Farmakokinetiken för paklitaxel efter 30 minuters intravenös administrering vid dosnivåer på 120 mg/m² till 270 mg/m² fastställdes hos 64 patienter (2 till ≤ 18 år) i fas 1 av en fas 1/2-studie med recidiverande och refraktära pediatrika solida tumörer. Efter dosökning från 120 till 270 mg/m², varierad paklitaxels genomsnittliga AUC_(0-inf) från 8 867 till 14 361 ng*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/m² till 240 mg/m², med lägre dosnormaliserad AUC_∞ vid dosnivån 270 mg/m². Vid MTD på 240 mg/m² var genomsnittlig CL 19,1 l/tim och den genomsnittliga terminala halveringstiden var 13,5 timmar.

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

Andra individbaserade faktorer

Populationsfarmakokinetiska analyser för 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

62593

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2024-05-24

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-05-24