

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Apexelsin 5 mg/ml pulver til infusionsvæske, dispersion.

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert hætteglas indeholder 100 mg paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler.

Efter rekonstitution indeholder 1 ml dispersion 5 mg paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til infusionvæske, dispersion.

Den rekonstituerede dispersion har en pH-værdi på 6,0-7,5 og en osmolalitet på 300-360 mOsm/kg. Produktet er hvid til gul frysetørret masse eller pulver.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Apexelsin-monoterapi er indiceret til behandling af metastaserende brystkræft hos voksne patienter ved progression efter førstelinjebehandling, hvor standardbehandling med antracyklinholdigt regime ikke er indiceret (se pkt. 4.4).

Apexelsin i kombination med gemcitabin er indiceret til førstelinjebehandling af voksne patienter med metastatisk adenokarcinom i pancreas.

Apexelsin i kombination med carboplatin er indiceret til førstelinjebehandling af ikke-småcellet lungecancer hos voksne patienter, der ikke er kandidater til potentielt kurativ kirurgi og/eller strålebehandling.

### **4.2 Dosering og administration**

Apexelsin bør kun anvendes under supervision af en erfaren onkolog på afdelinger specialiseret i anvendelse af cytotoxiske lægemidler. Det bør ikke erstattes eller erstattes af andre paclitaxelformuleringer.

#### Dosering

##### Brystkræft

Den anbefalede dosis Apexelsin er 260 mg/m<sup>2</sup> administreret intravenøst over 30 minutter hver 3. uge.

##### *Doseringsjustering under behandlingen af brystkræft*

Patienter, der udvikler svær neutropeni (neutrofiltælling på < 500 celler/mm<sup>3</sup> i en uge eller længere) eller svær sensorisk neuropati under behandling med Apexelsin, bør have doseringen reduceret til 220 mg/m<sup>2</sup> i efterfølgende behandlingsserier. Hvis svær neutropeni eller svær sensorisk neuropati alligevel forekommer, bør der foretages yderligere dosisreduktion til 180 mg/m<sup>2</sup>. Apexelsin bør ikke administreres, før neutrofiltallet atter er > 1 500 celler/mm<sup>3</sup>. Ved grad 3 sensorisk neuropati holdes

pause i behandlingen, indtil neuropatien er faldet til grad 1 eller 2, hvorefter dosis reduceres i alle efterfølgende behandlinger.

#### Adenokarcinom i pancreas

Den anbefalede dosis af Apexelsin i kombination med gemcitabin er 125 mg/m<sup>2</sup> administreret intravenøst i løbet af 30 minutter på Dag 1, 8 og 15 i hver 28-dages cyklus. Den anbefalede samtidige dosis af gemcitabin er 1 000 mg/m<sup>2</sup> administreret intravenøst i løbet af 30 minutter, umiddelbart efter administrationen af Apexelsin er gennemført på Dag 1, 8 og 15 i hver 28-dages cyklus.

#### *Dosisjustering i løbet af behandlingen af adenokarcinom i pancreas*

**Tabel 1: Reduktion i dosisniveau for patienter med adenokarcinom i pancreas**

Dosisniveau	Apexelsin-dosis (mg/m <sup>2</sup> )	Gemcitabin-dosis (mg/m <sup>2</sup> )
Fuld dosis	125	1 000
1. reduktion af dosisniveau	100	800
2. reduktion af dosisniveau	75	600
Hvis yderligere dosisreduktioner er nødvendige	Seponer behandlingen	Seponer behandlingen

**Tabel 2: Dosismodifikationer for neutropeni og/eller trombocytopeni ved cyklusstart eller i løbet af en cyklus for patienter med adenokarcinom i pancreas**

Cyklusdag	ANC-tal (celler/mm <sup>3</sup> )		Trombocytal (celler/mm <sup>3</sup> )	Apexelsin-dosis	Gemcitabin-dosis
Dag 1	< 1 500	ELLER	< 100 000	Udsæt dosis indtil bedring	
Dag 8	≥ 500 men < 1 000	ELLER	≥ 50 000 men < 75 000	Reducer dosis med 1 dosisniveau	
	< 500	ELLER	< 50 000	Afbryd dosis	
Dag 15: Hvis Dag 8 doser blev givet uden modifikation:					
Dag 15	≥ 500 men < 1 000	ELLER	≥ 50 000 men < 75 000	Behandl med Dag 8 dosisniveau og følg op med vækstfaktorer for WBC ELLER Reducer dosis 1 dosisniveau fra Dag 8 dosis	
	< 500	ELLER	< 50 000	Afbryd dosis	
Dag 15: Hvis Dag 8 doser blev reduceret:					
Dag 15	≥ 1 000	OG	≥ 75 000	Vend tilbage til Dag 1 dosisniveau og følg op med vækstfaktorer for WBC ELLER Behandl med den samme dosis som for Dag 8	
	≥ 500 men < 1 000	ELLER	≥ 50 000 men < 75 000	Behand med Dag 8 dosisniveau og følg op med vækstfaktorer for WBC ELLER Reducer dosis 1 dosisniveau fra Dag 8 dosis	
	< 500	ELLER	< 50 000	Afbryd doser	

Cyklusdag	ANC-tal (celler/mm <sup>3</sup> )		Trombocytal (celler/mm <sup>3</sup> )	Apexelsin-dosis	Gemcitabin-dosis
<b>Dag 15: Hvis Dag 8 doser blev afbrudt:</b>					
<b>Dag 15</b>	$\geq 1\ 000$	OG	$\geq 75\ 000$	Vend tilbage til Dag 1 dosisniveau og følg op med vækstfaktorer for WBC ELLER Reducer dosis 1 dosisniveau fra Dag 1 dosis	
	$\geq 500$ men $< 1\ 000$	ELLER	$\geq 50\ 000$ men $< 75\ 000$	Reducer 1 dosisniveau og følg op med vækstfaktorer for WBC ELLER Reducer dosis med 2 dosisniveauer fra Dag 1 dosis	
	$< 500$	ELLER	$< 50\ 000$	Afbryd dosis	

Forkortelser: ANC = Absolut neutrofil (ANC = *Absolute Neutrophil Count*); WBC = hvide blodlegemer (WBC = *white blood cell*).

**Tabel 3: Dosismodifikationer ved andre bivirkninger hos patienter med adenokarcinom i pancreas**

Bivirkning (ADR)	Apexelsin-dosis	Gemcitabin-dosis
<b>Febril neutropeni:</b> Grad 3 eller 4	Afbryd dosis, indtil feberen går væk, og ANC $\geq 1\ 500$ , genoptag med det næste lavere dosisniveau <sup>a</sup>	
<b>Perifer neuropati:</b> Grad 3 eller 4	Afbryd dosis indtil bedring til $\leq$ grad 1, genoptag med det næste lavere dosisniveau <sup>a</sup>	Behandl med samme dosis
<b>Kutan toksicitet:</b> Grad 2 eller 3	Reducer til det næste lavere dosisniveau <sup>a</sup> ; seponer behandlingen, hvis bivirkningen varer ved	
<b>Gastrointestinal toksicitet:</b> Grad 3 mukositis eller diarré	Afbryd dosis indtil bedring til $\leq$ grad 1, genoptag med det næste lavere dosisniveau <sup>a</sup>	

a. Se Tabel 1 for reduktioner af dosisniveauer.

#### Ikke-småcellet lungecancer:

Den anbefalede dosis af Apexelsin er 100 mg/m<sup>2</sup> administreret som intravenøs infusion i løbet af 30 minutter på Dag 1, 8 og 15 i hver 21-dages cyklus. Den anbefalede dosis af carboplatin er AUC = 6 mg•min/ml kun på Dag 1 i hver 21-dages cyklus umiddelbart efter, administrationen af Apexelsin er gennemført.

#### Dosisjusteringer i løbet af behandling af ikke-småcellet lungecancer:

Apexelsin bør ikke administreres på Dag 1 i en cyklus, før det absolutte neutrofil (ANC) er  $\geq 1.500$  celler/mm<sup>3</sup>, og trombocytallet er  $\geq 100\ 000$  celler/mm<sup>3</sup>. Ved hver efterfølgende ugentlige dosis af Apexelsin skal patienterne have ANC  $\geq 500$  celler/mm<sup>3</sup> og trombocytter  $> 50\ 000$  celler/mm<sup>3</sup>, eller dosis skal afbrydes, indtil tallene forbedres. Når tallene er forbedret, skal doseringen genoptages den følgende uge i henhold til kriterierne i Tabel 4. Reducer kun den efterfølgende dosis, hvis kriterierne i Tabel 4 er opfyldt.

**Tabel 4: Dosisreduktioner ved hæmatologisk toksicitet hos patienter med ikke-småcellet lungecancer**

Hæmatologisk toksicitet	Forekomst	Apexelsin-dosis (mg/m <sup>2</sup> ) <sup>1</sup>	Carboplatin-dosis (AUC mg•min/ml) <sup>1</sup>
Nadir-ANC < 500/mm <sup>3</sup> med neutropenisk feber > 38 °C	Første	75	4,5
ELLER Udsættelse af næste cyklus på grund af vedvarende neutropeni <sup>2</sup> (nadir-ANC < 1 500/mm <sup>3</sup> )	Anden	50	3,0
ELLER Nadir-ANC < 500/mm <sup>3</sup> i > 1 uge	Tredje	Seponer behandlingen	
Nadir-trombocytter < 50 000/mm <sup>3</sup>	Første	75	4,5
	Anden	Seponer behandlingen	

<sup>1</sup> På Dag 1 i 21-dages cyklussen reduceres dosis af Apexelsin og carboplatin på samme tid. På Dag 8 eller 15 i 21-dages cyklussen reduceres dosis af Apexelsin. Reducer dosis af carboplatin i den efterfølgende cyklus.

<sup>2</sup> Maksimalt 7 dage efter planlagte Dag 1-dosis i næste cyklus.

Ved grad 2 eller 3 kutan toksicitet, grad 3 diarré eller grad 3 mukositis skal behandlingen afbrydes, indtil toksiciteten forbedres til ≤ grad 1, dernæst genstartes behandlingen i henhold til retningslinjerne i Tabel 5. Ved ≥ grad 3 perifer neuropati afbrydes behandlingen indtil bedring til ≤ grad 1. Behandlingen kan genoptages med det næste lavere dosisniveau i efterfølgende cyklusser i henhold til retningslinjerne i Tabel 5. Ved alle grad 2 eller 3 ikke-hæmatologiske toksiciteter afbrydes behandlingen, indtil toksiciteten forbedres til ≤ grad 2, dernæst genstartes behandlingen i henhold til retningslinjerne i Tabel 5.

**Tabel 5: Dosisreduktioner ved ikke-hæmatologiske toksiciteter hos patienter med ikke-småcellet lungecancer**

<b>Ikke-hæmatologisk toksicitet</b>	<b>Forekomst</b>	<b>Apexelsin-dosis (mg/m<sup>2</sup>)<sup>1</sup></b>	<b>Carboplatin-dosis (AUC mg•min/ml)<sup>1</sup></b>
rad 2 eller 3 kutan toksicitet.	Første	75	4,5
Grad 3 diarré	Anden	50	3,0
Grad 3 mukositis			
≥ Grad 3 perifer neuropati	Tredje	Seponer behandlingen	
Alle andre grad 3 eller 4 ikke-hæmatologiske toksiciteter			
Grad 4 kutan toksicitet, diarré eller mukositis	Første	Seponer behandlingen	

<sup>1</sup> På Dag 1 i 21-dages cyklussen reduceres dosis af Apexelsin og carboplatin på samme tid. På Dag 8 eller 15 i 21-dages cyklussen reduceres dosis af Apexelsin. Reducer dosis af carboplatin i den efterfølgende cyklus.

### Specielle populationer

#### *Nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat leverfunktion (totalbilirubin > 1 til ≤ 1,5 × øvre normalværdi og aspartataminotransferase [ASAT] ≤ 10 × øvre normalværdi) uanset indikation. De behandles med samme doser som patienter med normal leverfunktion.

For patienter med metastatisk brystkræft og for patienter med ikke-småcellet lungecancer med moderat til svært nedsat leverfunktion (totalbilirubin > 1,5 til ≤ 5 × øvre normalværdi og ASAT ≤ 10 × øvre normalværdi) anbefales 20 % dosisreduktion. Den reducerede dosis kan øges trinvis til den anvendte dosis hos patienter med normal leverfunktion, hvis patienten tolererer behandlingen i mindst to cyklusser (se pkt. 4.4 og 5.2).

Data er utilstrækkelige til at give doseringsanbefalinger hos patienter med metastatisk adenokarcinom i pancreas med moderat til svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Uanset indikation er data utilstrækkelige til at give doseringsanbefalinger hos patienter med totalbilirubin  $> 5 \times$  øvre normalværdi eller ASAT  $> 10 \times$  øvre normalværdi (se pkt. 4.4 og 5.2).

#### *Nedsat nyrefunktion*

Justering af startdosis af Apexelsin er ikke nødvendig for patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (estimeret kreatininclearance  $\geq 30$  til  $< 90$  ml/min). Data er utilstrækkelige til at anbefale justering af Apexelsin-dosis til patienter med svært nedsat nyrefunktion eller nyresygdom i slutstadiet (estimeret kreatininclearance  $< 30$  ml/min) (se pkt. 5.2).

#### *Ældre*

For patienter 65 år og ældre anbefales ingen yderligere doseringsreduktioner end dem, der gælder for alle patienter.

I et randomiseret studie, hvor 229 patienter fik humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler som monoterapi for brystkræft, var 13 % mindst 65 år, og  $< 2$  % var 75 år og ældre. Der var ingen bivirkninger, der forekom med markant højere frekvens hos patienter på 65 år eller derover, som fik humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler. En efterfølgende analyse hos 981 patienter, der fik monoterapi med humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler for metastatisk brystkræft, hvoraf 15 % var  $\geq 65$  år, og 2 % var  $\geq 75$  år, viste en højere forekomst af epistaxis, diarré, dehydrering, træthed og perifert ødem hos patienter  $\geq 65$  år.

Ud af de 421 patienter med adenokarcinom i pancreas i det randomiserede studie, hvor humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler blev givet i kombination med gemcitabin, var 41 % 65 år og ældre, og 10 % var 75 år og ældre. Hos patienter på 75 år og ældre, der fik humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler og gemcitabin, var der en højere forekomst af alvorlige bivirkninger og bivirkninger, der førte til seponering af behandlingen (se pkt. 4.4). Patienter med adenokarcinom i pancreas i alderen 75 år og ældre bør vurderes nøje, før behandling overvejes (se pkt. 4.4).

Ud af de 514 patienter med ikke-småcellet lungecancer i det randomiserede studie, som fik humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler i kombination med carboplatin, var 31 % 65 år eller ældre, og 3,5 % var 75 år eller ældre.

Hændelser med myelosuppression, perifer neuropati og artralgi var hyppigere hos patienter i alderen 65 år eller ældre sammenlignet med patienter under 65 år. Der er begrænset erfaring med anvendelse af humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler/carboplatin hos patienter 75 år og derover.

Farmakokinetisk/farmakodynamisk modellering af data fra 125 patienter med fremskredne solide tumorer indikerer, at patienter  $\geq 65$  år kan være mere følsomme for udvikling af neutropeni i løbet af den første behandlingscyklus.

#### *Pædiatrisk population*

Humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartiklers sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering. Det er ikke relevant at anvende humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler hos den pædiatriske population til indikationerne metastaserende brystkræft, adenokarcinom i pancreas eller ikke-småcellet lungecancer.

#### Administration

Apexelsin er til intravenøs anvendelse. den rekonstituerede Apexelsin-dispersion skal administreres intravenøst via et infusionssæt med et indsat 15  $\mu$ m filter. Efter administration anbefales det, at den intravenøse slange skylles med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske for at sikre administration af hele dosis.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

### 4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1. Amning (se pkt. 4.6).

Patienter med *baseline*-neutrofilantal under 1 500 celler/mm<sup>3</sup>.

### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Apexelsin er en albuminbundet nanopartikelformulering af paclitaxel, som kan have væsentligt forskellige farmakologiske egenskaber sammenlignet med andre formuleringer af paclitaxel (se pkt. 5.1 og 5.2). Det bør ikke erstattes eller erstattes med andre paclitaxelformuleringer.

#### Overfølsomhed

Der er rapporteret om sjældne tilfælde af overfølsomhedsreaktioner, herunder meget sjældne forekomster af anafylaktiske reaktioner med letalt udfald. Hvis der forekommer en overfølsomhedsreaktion, bør behandlingen straks afbrydes, symptomatisk behandling bør påbegyndes, og patienten bør ikke udsættes for paclitaxel igen.

#### Hæmatologi

Knoglemarvssuppression (primært neutropeni) forekommer hyppigt ved behandling med humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler. Neutropenien er dosisafhængig, og den er en dosisbegrænsende toksicitet. Hyppig blodtælling er nødvendig under behandling med Apexelsin. Patienter bør ikke genoptage behandlingen med efterfølgende serier af Apexelsin, før neutrofilantallet atter er > 1 500 celler/mm<sup>3</sup>, og trombocytallet atter er > 100 000 celler/mm<sup>3</sup> (se pkt. 4.2).

#### Neuropati

Sensorisk neuropati forekommer hyppigt ved behandling med humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler, selvom udvikling af svære symptomer er mindre almindeligt. Forekomsten af grad 1 eller 2 sensorisk neuropati kræver i almindelighed ikke dosisreduktion. Når Apexelsin anvendes som monoterapi, og hvis der udvikles grad 3 sensorisk neuropati, anbefales det at stoppe behandlingen indtil stigning til grad 1 eller 2, hvorefter dosis reduceres i alle efterfølgende Apexelsin-behandlingsserier (se pkt. 4.2). Ved kombination af Apexelsin og gemcitabin skal Apexelsin afbrydes, hvis der udvikles perifer neuropati af grad 3 eller derover. Fortsæt behandlingen med gemcitabin i samme dosis. Genoptag Apexelsin med reduceret dosis, når perifer neuropati forbedres til grad 0 eller 1 (se pkt. 4.2). Hvis der udvikles perifer neuropati af grad 3 eller højere ved kombinationsbehandling med Apexelsin og carboplatin, bør behandlingen afbrydes indtil bedring til grad 0 eller 1, og dosis reduceres ved alle efterfølgende behandlingsforløb med Apexelsin og carboplatin (se pkt. 4.2).

#### Sepsis

Sepsis blev rapporteret med en hyppighed på 5 % hos patienter med eller uden neutropeni, som fik Apexelsin i kombination med gemcitabin. Komplikationer, der skyldes den underliggende pancreascancer, især galdevejsobstruktion eller tilstedeværelse af galdevejsstent, blev identificeret som signifikante bidragende faktorer. Hvis en patient bliver febril (uanset neutrofilantal), skal behandling med bredspektrede antibiotika påbegyndes. Ved febril neutropeni skal Apexelsin og gemcitabin afbrydes, indtil feberen går væk, og ANC ≥ 1 500 celler/mm<sup>3</sup>, hvorefter behandlingen genoptages med reducerede dosisniveauer (se pkt. 4.2).

#### Pneumonitis

Pneumonitis opstod hos 1 % af patienterne, når humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler blev anvendt til monoterapi, og hos 4 % af patienterne, når Apexelsin blev anvendt i kombination med gemcitabin. Alle patienterne skal overvåges nøje for tegn og symptomer på pneumonitis. Efter infektiøs ætiologi er udelukket og pneumonitis diagnosticeret, seponeres Apexelsin og gemcitabin permanent, og passende behandling og støttebehandling påbegyndes straks (se pkt. 4.2).

### Nedsat leverfunktion

Da paclitaxels toksicitet kan øges ved nedsat leverfunktion, skal Apexelsin gives med forsigtighed til patienter med nedsat leverfunktion. Patienter med nedsat leverfunktion har muligvis en øget risiko for toksicitet, især i form af myelosuppression. Sådanne patienter bør overvåges nøje for udvikling af svær myelosuppression.

Apexelsin anbefales ikke hos patienter, der har totalbilirubin  $> 5 \times$  øvre normalværdi eller ASAT  $> 10 \times$  øvre normalværdi. Desuden anbefales Apexelsin ikke hos patienter med metastatisk adenokarcinom i pancreas, der har moderat til svært nedsat leverfunktion (totalbilirubin  $> 1,5 \times$  øvre normalværdi og ASAT  $\leq 10 \times$  ULN (se pkt. 5.2).

### Kardiotoksicitet

Der er i sjældne tilfælde observeret kongestiv hjerteinsufficiens og nedsat venstre ventrikelfunktion hos patienter i behandling med humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler. De fleste havde tidligere været eksponeret for kardiotoksiske lægemidler såsom antracykliner eller havde en underliggende hjertesygdom. Patienter, der får Apexelsin, bør derfor kontrolleres nøje for udvikling af hjertesymptomer.

### Metastaser i centralnervesystemet

Effekten og sikkerheden ved behandling med humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler hos patienter med metastaser i centralnervesystemet (CNS) er ikke blevet fastslået. CNS-metastaser er generelt ikke velkontrollerede med systemisk kemoterapi.

### Gastrointestinale symptomer

Hvis patienterne oplever kvalme, opkastning og diarré efter administration af Apexelsin, kan de behandles med de almindeligt anvendte antiemetika og obstiperende midler.

### Øjne

Cystoidt makulødem (CMO) er blevet rapporteret hos patienter behandlet med Apexelsin. Patienter med nedsat syn bør omgående gennemgå en fuldstændig oftalmologisk undersøgelse. I tilfælde af CMO-diagnose bør behandling med Apexelsin seponeres og passende behandling initieres (se pkt. 4.8).

### Patienter 75 år og ældre

Hos patienter på 75 år og ældre blev der ikke demonstreret en fordel af kombinationsbehandling med Apexelsin og gemcitabin sammenlignet med monoterapi med gemcitabin. Hos meget ældre patienter ( $\geq 75$  år), som fik Apexelsin and gemcitabin, var der en højere forekomst af alvorlige bivirkninger, der førte til seponering af behandlingen, herunder hæmatologiske toksiciteter, perifer neuropati, nedsat appetit og dehydrering. Patienter i alderen 75 år og ældre med adenokarcinom i pancreas bør nøje vurderes for deres evne til at tolerere Apexelsin i kombination med gemcitabin med særlig opmærksomhed på præstationsstatus, komorbiditeter og øget infektionsrisiko (se pkt. 4.2 og 4.8).

### Andet

Selvom data er begrænsede, er der ikke påvist nogen tydelig fordel med hensyn til langvarig samlet overlevelse hos patienter med adenokarcinom i pancreas med normale CA-19-9-niveauer før behandling med Apexelsin og gemcitabin (se pkt. 5.1).

Erlotinib bør ikke administreres sammen med Apexelsin plus gemcitabin (se pkt. 4.5).

### Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Metabolismen af paclitaxel katalyseres delvist af CYP-isoenzymene CYP2C8 og CYP3A4 (se pkt. 5.2). Da der ikke foreligger et farmakokinetisk lægemiddelinteraktionsstudie, bør der udvises



forsigtighed, når paclitaxel indgives samtidigt med lægemidler, der vides at hæmme enten CYP2C8 eller CYP3A4 (f.eks. ketoconazol og andre imidazol-antimykotika, erythromycin, fluoxetin, gemfibrozil, clopidogrel, cimetidin, ritonavir, saquinavir, indinavir og nelfinavir), da paclitaxels toksicitet kan øges på grund af højere eksponering for paclitaxel. Det anbefales ikke at indgive paclitaxel samtidigt med lægemidler, der vides at inducere enten CYP2C8 eller CYP3A4 (f.eks. rifampicin, carbamazepin, phenytoin, efavirenz, nevirapin), da virkningen kan blive kompromitteret på grund af lavere eksponering for paclitaxel.

Paclitaxel og gemcitabin har ikke fælles metaboliseringsvej. Paclitaxel-clearance bestemmes primært af CYP2C8- og CYP3A4-medieret metabolisme efterfulgt af biliær udskillelse, mens gemcitabin inaktiveres af cytidindeaminase efterfulgt af renal udskillelse. Farmakokinetiske interaktioner mellem Apexelsin og gemcitabin er ikke blevet evalueret hos mennesker.

Der blev udført et farmakokinetisk studie med humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler og carboplatin hos patienter med ikke-småcellet lungecancer. Der var ingen klinisk relevante farmakokinetiske interaktioner mellem humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler og carboplatin.

Apexelsin er indiceret som monoterapi ved brystkræft, i kombination med gemcitabin ved adenokarcinom i pancreas og i kombination med carboplatin ved ikke-småcellet lungecancer (se pkt. 4.1). Apexelsin bør ikke anvendes sammen med andre kræftlægemidler.

#### Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

#### Kontraception til mænd og kvinder

Kvinder i den fertile alder bør anvende sikker kontraception under behandlingen og i en måned efter behandlingen med Apexelsin. Mandlige patienter behandlet med Apexelsin anbefales at anvende sikker kontraception samt at undgå at gøre kvinder gravide under og i seks måneder efter behandlingen.

#### Fertilitet

Humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler forårsagede infertilitet hos hanrotter (se pkt. 5.3). Baseret på resultater fra dyr kan fertiliteten hos mænd og kvinder blive kompromitteret. Mandlige patienter bør søge rådgivning om opbevaring af sæd forud for behandling på grund af risikoen for permanent sterilitet som følge af behandling med Apexelsin.

#### Graviditet

Der er meget utilstrækkelige data fra anvendelse af paclitaxel under graviditeten hos mennesker. Paclitaxel er under mistanke for at medføre alvorlige medfødte misdannelser, når det anvendes under graviditeten. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Fertile kvinder skal have foretaget en graviditetstest, inden behandling med Apexelsin indledes. Apexelsin bør ikke anvendes under graviditeten eller til fertile kvinder, der ikke anvender sikker kontraception, medmindre moderens kliniske tilstand kræver behandling med paclitaxel.

#### Amning

Paclitaxel og/eller dets metabolitter blev udskilt i mælken hos diegivende rotter (se pkt. 5.3). Det er ukendt, om paclitaxel udskilles i human mælk. På grund af potentielle, alvorlige bivirkninger hos ammede spædbørn er Apexelsin kontraindiceret under amning. Amning skal ophøre under hele behandlingen.

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Apexelsin påvirker i mindre eller moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Apexelsin kan muligvis forårsage bivirkninger såsom træthed (meget almindeligt) og svimmelhed

(almindeligt), der kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter bør frarådes at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis de føler sig trætte eller svimle.

#### 4.8 Bivirkninger

##### Oversigt over sikkerhedsprofilen

De hyppigste klinisk signifikante bivirkninger forbundet med anvendelse af humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler har været neutropeni, perifer neuropati, artralgi/myalgi og gastrointestinale symptomer.

##### Tabel over bivirkninger

Tabel 6 angiver bivirkninger forbundet med humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler som monoterapi i forskellige doseringer til forskellige indikationer i kliniske forsøg (N = 789), Humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler i kombination med gemcitabin til pankreatisk adenocarcinom fra det kliniske fase III-forsøg (N = 421), humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler i kombination med carboplatin til småcellet lungekræft fra det kliniske fase III-forsøg (N = 514) og fra brug efter markedsføring.

Hyppigheder er defineret som: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1\,000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10\,000$  til  $< 1/1\,000$ ), meget sjælden ( $< 1/10\,000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne anført efter faldende alvorlighed.

**Tabel 6: Bivirkninger rapporteret med Apexelsin**

	<b>Monoterapi (N = 789)</b>	<b>Kombinations- behandling med gemcitabin (N = 421)</b>	<b>Kombinations- behandling med carboplatin (N = 514)</b>
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>			
<i>Almindelig:</i>	Infektion, urinvejsinfektion, follikulit, infektion i øvre luftveje, candidiasis, sinusit	Sepsis, pneumoni, oral candidiasis	Pneumoni, bronkitis, infektion i øvre luftveje, urinvejsinfektion
<i>Ikke almindelig:</i>	Sepsis <sup>1</sup> , neutropenisk sepsis <sup>1</sup> , pneumoni, oral candidiasis, nasofaryngit, cellulitis, herpes simplex, virusinfektion, herpes zoster, svampeinfektion, kateterrelateret infektion, infektion på injektionsstedet		Sepsis, oral candidiasis
<b>Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)</b>			
<i>Ikke almindelig:</i>	Tumornekrose, metastatiske smerter		
<b>Blod og lymfesystem</b>			
<i>Meget almindelig:</i>	Knoglemarvssuppression, neutropeni, trombocytopeni, anæmi, leukopeni, lymfopeni	Neutropeni, trombocytopeni, anæmi	Neutropeni <sup>3</sup> , trombocytopeni <sup>3</sup> , anæmi <sup>3</sup> , leukopeni <sup>3</sup>
<i>Almindelig:</i>	Febril neutropeni	Pancytopeni	Febril neutropeni, lymfopeni
<i>Ikke almindelig:</i>		Trombotisk trombocytopenisk purpura	Pancytopeni
<i>Sjælden:</i>	Pancytopeni		
<b>Immunsystemet</b>			
<i>Ikke almindelig:</i>	Overfølsomhed		Overfølsomhed for lægemiddel, overfølsomhed
<i>Sjælden:</i>	Svær overfølsomhed <sup>1</sup>		

	Monoterapi (N = 789)	Kombinations- behandling med gemcitabin (N = 421)	Kombinations- behandling med carboplatin (N = 514)
<b>Metabolisme og ernæring</b>			
<i>Meget almindelig:</i>	Anoreksi	Dehydrering, nedsat appetit, hypokaliæmi	Nedsat appetit
<i>Almindelig:</i>	Dehydrering, nedsat appetit, hypokaliæmi		Dehydrering
<i>Ikke almindelig:</i>	Hypofosfatæmi, væskeretention, hypoalbuminæmi, polydipsi, hyperglykæmi, hypokalcæmi, hypoglykæmi, hyponatriæmi		
<i>Ikke kendt:</i>	Tumorlysesyndrom <sup>1</sup>		
<b>Psykiske forstyrrelser</b>			
<i>Meget almindelig:</i>		Depression, søvnløshed	
<i>Almindelig:</i>	Depression, søvnløshed, angst	Angst	Søvnløshed
<i>Ikke almindelig:</i>	Rastløshed		
<b>Nervesystemet</b>			
<i>Meget almindelig:</i>	Perifer neuropati, neuropati, hypoæstesi, paræstesi	Perifer neuropati, svimmelhed, hovedpine, dysgeusi	Perifer neuropati
<i>Almindelig:</i>	Perifer sensorisk neuropati, svimmelhed, perifer motorisk neuropati, ataksi, hovedpine, sensorisk forstyrrelse, døsigthed, dysgeusi		Svimmelhed, hovedpine, dysgeusi,
<i>Ikke almindelig:</i>	Polyneuropati, arefleksi, synkope, postural svimmelhed, dyskinesi, hyporefleksi, neuralgi, neuropatiske smerter, tremor, hyposensibilitet	lammelse af 7. nerve	
<i>Ikke kendt:</i>	Kranienerveparese multiple <sup>1</sup>		
<b>Øjne</b>			
<i>Almindelig:</i>	Sløret syn, øget tåreflåd, tørre øjne, keratoconjunctivitis sicca, madarose	Øget tåreflåd	sløret syn
<i>Ikke almindelig:</i>	Nedsat synsskarphe, unormalt syn, øjenirritation, øjensmerter, konjunktivit, synsforstyrrelser, kløe i øjet, keratit	Cystoidt macula ødem	
<i>Sjælden:</i>	Cystoidt macula ødem <sup>1</sup>		
<b>Øre og labyrint</b>			
<i>Almindelig:</i>	Vertigo		
<i>Ikke almindelig:</i>	Tinnitus, øresmerter		

	Monoterapi (N = 789)	Kombinations- behandling med gemcitabin (N = 421)	Kombinations- behandling med carboplatin (N = 514)
<b>Hjerte</b>			
<i>Almindelig:</i>	Arhytmi, takykardi, supraventrikulær takykardi	Kongestiv hjerteinsufficiens, takykardi	
<i>Sjælden:</i>	Hjertestop, kongestiv hjerteinsufficiens, nedsat venstre ventrikelfunktion, atrioventrikulært blok <sup>1</sup> , bradykardi		
<b>Vaskulære sygdomme</b>			
<i>Almindelig:</i>	Hypertension, lymfødem, rødmen, hedeture	Hypotension, hypertension	Hypotension, hypertension
<i>Ikke almindelig:</i>	Hypotension, ortostatisk hypotension, perifer kuldefornemmelse	Rødmen	Rødmen
<i>Sjælden:</i>	Trombose		
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>			
<i>Meget almindelig:</i>		Dyspnø, epistakse, hoste	Dyspnø
<i>Almindelig:</i>	Interstitiel pneumonitis <sup>2</sup> , dyspnø, epistakse, faryngolaryngeale smerter, hoste, rinit, rinoré	Pneumonitis, nasal tilstopning	Hæmoptyse, epistakse, hoste
<i>Ikke almindelig:</i>	Lungeemboli, pulmonal tromboembolisme, pleural effusion, dyspnø ved anstrengelse, tilstopning af bihuler, nedsat respirationslyd, produktiv hoste, allergisk rinit, hæshed, nasal tilstopning, nasal tørhed, hvæsende vejrtrækning	Tør hals, nasal tørhed	Pneumonitis
<i>Ikke kendt:</i>	Parese af stemmebånd <sup>1</sup>		
<b>Mave-tarm-kanalen</b>			
<i>Meget almindelig:</i>	Diarré, opkastning, kvalme, forstoppelse, stomatit	Diarré, opkastning, kvalme, forstoppelse, mavesmerter, øvre mavesmerter	Diarré, opkastning, kvalme, forstoppelse
<i>Almindelig:</i>	Gastroøsofageal reflukssygdom, dyspepsi, mavesmerter, oppustethed, øvre mavesmerter, oral hypoæstesi	Tarmobstruktion, kolit, stomatit, mundtørhed	Stomatit, dyspepsi, dysfagi, mavesmerter
<i>Ikke almindelig:</i>	Rektalblødning, dysfagi, flatulens, glossodyn, mundtørhed, gingivalsmerter, løs afføring, øsofagit, nedre abdominalsmerter, mundsår, orale smerter		
<b>Lever og galdeveje</b>			
<i>Almindelig:</i>		Kolangit	Hyperbilirubinæmi
<i>Ikke almindelig:</i>	Hepatomegali		

	Monoterapi (N = 789)	Kombinations- behandling med gemcitabin (N = 421)	Kombinations- behandling med carboplatin (N = 514)
<b>Hud og subkutane væv</b>			
<i>Meget almindelig:</i>	Alopeci, udslæt	Alopeci, udslæt	Alopeci, udslæt
<i>Almindelig:</i>	Pruritus, tør hud, neglelidelser, erytem, misfarvning/pigmentering af negle, hyperpigmentering af hud, onykolyse, negleændringer	Pruritus, tør hud, neglelidelser	Pruritus, neglelidelser
<i>Ikke almindelig:</i>	Fotosensitivitets reaktion, urticaria, hudsmerte, generaliseret kløe, kløende udslæt, hudlidelse, pigmenteringsforstyrrelser, hyperhidrose, onykomadese, erytematøst udslæt, generaliseret udslæt, dermatit, nattesved, makulopapuløst udslæt, vitiligo, hypotrikose, ømhed i neglelejet, ubehag ved neglene, makuløst udslæt, papuløst udslæt, hudlæsion, opsvulmet ansigt		Hudafskalning, allergisk dermatit, urticaria
<i>Meget sjælden:</i>	Stevens-Johnson syndrom <sup>1</sup> , toksisk epidermal nekrolyse <sup>1</sup>		
<i>Ikke kendt:</i>	Palmar-plantar erytrodysæstesi syndrom <sup>1, 4</sup> , sklerodermi <sup>1</sup>		
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>			
<i>Meget almindelig:</i>	Artralgi, myalgi	Artralgi, myalgi, ekstremitetssmerter	Artralgi, myalgi
<i>Almindelig:</i>	Rygsmerte, ekstremitetssmerter, knoglesmerter, muskelkramper, smerter i lemmerne	Muskelsvaghed, knoglesmerter	Rygsmerte, ekstremitetssmerter, smerter i bevægeapparat
<i>Ikke almindelig:</i>	Smerter i brystvæggen, muskelsvaghed, halssmerter, lyskesmerter, muskelspasmer, flankesmerter, ubehag i lemmerne, muskelsvaghed		
<b>Nyrer og urinveje</b>			
<i>Almindelig:</i>		Akut nyresvigt	
<i>Ikke almindelig:</i>	Hæmaturi, dysuri, pollakisuri, nokturi, polyuri, urininkontinens	Hæmolytisk uræmisk syndrom	
<b>Det reproduktive system og mammae</b>			
<i>Ikke almindelig:</i>	Brystsmerte		

	Monoterapi (N = 789)	Kombinations- behandling med gemcitabin (N = 421)	Kombinations- behandling med carboplatin (N = 514)
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>			
<i>Meget almindelig:</i>	Træthed, asteni, pyreksi	Træthed, asteni, pyreksi, perifert ødem, kulderystelser	Træthed, asteni, perifert ødem
<i>Almindelig</i>	Utilpashed, letargi, svaghed, perifert ødem, slimhindeinflammation, smerter, stivhed, ødem, nedsat performance-status, bryst smerter, influenzalignende sygdom, hyperpyreksi	Reaktion på infusionsstedet	Pyreksi, bryst smerter
<i>Ikke almindelig:</i>	Ubehag i brystet, unormal gang, hævelser, reaktion på injektionsstedet		Slimhindeinflammation, ekstravasation på infusionsstedet, inflammation på infusionsstedet, udslæt på infusionsstedet
<i>Sjælden:</i>	Ekstravasation		
<b>Undersøgelser</b>			
<i>Meget almindelig:</i>		Nedsat vægt, forhøjet alaninaminotransferase (ALAT)	
<i>Almindelig:</i>	Nedsat vægt, forhøjet alaninaminotransferase (ALAT), forhøjet aspartataminotransferase (ASAT), nedsat hæmatokrit, nedsat antal røde blodlegemer, øget legemstemperatur, forhøjet gamma-glutamyltransferase, forhøjet alkalisk fosfatase i blodet	Forhøjet aspartataminotransferase (ASAT), forhøjet bilirubin i blodet, forhøjet kreatinin i blodet	Nedsat vægt, forhøjet alaninaminotransferase (ALAT), forhøjet aspartataminotransferase (ASAT), forhøjet alkalisk fosfatase i blodet
<i>Ikke almindelig:</i>	Forhøjet blodtryk, øget vægt, forhøjet laktatdehydrogenase (LD) i blodet, forhøjet kreatinin i blodet, forhøjet blodsukker, forhøjet fosfat i blodet, nedsat kalium i blodet, forhøjet bilirubin		
<b>Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer</b>			
<i>Ikke almindelig:</i>	Kontusion		
<i>Sjælden:</i>	<i>Radiation recall</i> -fænomen, pneumonitis ved strålebehandling		

<sup>1</sup> Indberettet i forbindelse med overvågning efter markedsføring af humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler.

<sup>2</sup> Hyppigheden af pneumonitis er beregnet på grundlag af poolede data hos 1 310 patienter i kliniske studier, der fik humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler som monoterapi for brystkræft og for andre indikationer.

<sup>3</sup> Baseret på laboratorieundersøgelser: maksimal grad af myelosuppression (behandlet population).

<sup>4</sup> Hos nogle patienter tidligere eksponeret for capecitabin.

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Dette afsnit indeholder de hyppigste og klinisk mest relevante bivirkninger relateret til humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler.

Bivirkninger blev vurderet hos 229 patienter med metastatisk brystkræft, som blev behandlet med 260 mg/m<sup>2</sup> humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler én gang hver 3. uge i det pivotale kliniske fase III-studie (monoterapi med humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler).

Bivirkninger blev vurderet hos 421 patienter med metastatisk pancreascancer, som blev behandlet med humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler i kombination med gemcitabin (125 mg/m<sup>2</sup> humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler i kombination med gemcitabin ved en dosis på 1 000 mg/m<sup>2</sup> givet på dag 1, 8 og 15 i hver cyklus på 28 dage) og hos 402 patienter, behandlet med gemcitabin-monoterapi, der fik systemisk førstelinje behandling mod metastatisk adenokarcinom i pancreas (humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler/gemcitabin).

Bivirkninger blev vurderet hos 514 patienter med småcellet lungecancer, som blev behandlet med humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler i kombination med carboplatin (100 mg/m<sup>2</sup> humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler givet på dag 1, 8 og 15 i hver cyklus på 21 dage i kombination med carboplatin givet på dag 1 i hver cyklus) i det randomiserede, kontrollerede kliniske fase III-studie (humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler/carboplatin). Patientrapporteret taxantoksicitet blev vurderet ved hjælp af de 4 delskalaer i taxanspørgeskemaet *Functional Assessment of Cancer Therapy* (FACT). Ved anvendelse af gentagen måleanalyse var 3 ud af de 4 delskalaer (perifer neuropati, smerter i hænder/fødder samt hørelse) bedre for humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler og carboplatin ( $p \leq 0,002$ ). For den sidste delskala (ødem) var der ingen forskel mellem behandlingsarmene.

#### Infektioner og parasitære sygdomme

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

Sepsis rapporteret med en hyppighed på 5 % hos patienter med eller uden neutropeni, som fik humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler i kombination med gemcitabin i løbet af et studie hos patienter med adenokarcinom i pancreas. Af de 22 tilfælde af sepsis, der blev rapporteret hos patienter i behandling med humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler i kombination med gemcitabin, havde 5 dødelig udgang. Komplikationer, der skyldes den underliggende pancreascancer, især galdevejsobstruktion eller tilstedeværelsen af en galdevejsstent, blev identificeret som signifikante bidragende faktorer. Hvis en patient bliver febril (uanset neutrofil), skal behandling med bredspektrede antibiotika påbegyndes. Ved febril neutropeni skal humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler og gemcitabin afbrydes, indtil feberen går væk, og ANC  $\geq 1\,500$  celler/mm<sup>3</sup>, hvorefter behandlingen genoptages med reducerede dosisniveauer (se pkt. 4.2).

#### Blod og lymfesystem

##### *Humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler som monoterapi-metastatisk brystkræft*

Hos patienter med metastatisk brystkræft var neutropeni den hyppigste vigtige hæmatologiske toksicitet (rapporteret hos 79 % af patienterne), den var hurtigt reversibel og dosisafhængig; leukopeni blev rapporteret hos 71 % af patienterne. Grad 4 neutropeni ( $< 500$  celler/mm<sup>3</sup>) forekom hos 9 % af de patienter, der blev behandlet med humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler. Febril neutropeni forekom hos fire patienter, som fik humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler. Anæmi (Hb  $< 6,2$  µmol/l (10 g/dl)) blev observeret hos 46 % af patienterne, der fik humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler, og var udtalt (Hb  $< 5$  µmol/l (8 g/dl)) i tre tilfælde. Lymfopeni blev observeret hos 45 % af patienterne.

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

Tabel 7 angiver hyppigheder og sværhedsgrader af hæmatologiske, laboratoriedetekterede anomalier hos patienter behandlet med humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler i kombination med gemcitabin eller med gemcitabin.

**Tabel 7: Hæmatologiske laboratoriedetekterede anomalier i studiet af adenokarcinom i pancreas**

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

<sup>a</sup> 405 patienter vurderet i gruppen behandlet med humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler/gemcitabin.

<sup>b</sup> 388 patienter vurderet i gruppen behandlet med gemcitabin.

<sup>c</sup> 404 patienter vurderet i gruppen behandlet med humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler/gemcitabin.

#### *Humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler/carboplatin*

Anæmi og trombocytopeni blev hyppigere rapporteret i humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler og carboplatin-armen end i Taxol og carboplatin-armen (hhv. 54 % *versus* 28 % og 45 % *versus* 27 %).

#### Nervesystemet

##### *Humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler som monoterapi-metastatisk brystkræft*

Generelt var hyppigheden og sværhedsgraden af neurotoksicitet dosisafhængig hos patienter, der fik humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler. Perifer neuropati (hovedsagelig grad 1 eller 2 sensorisk neuropati) blev observeret hos 68 % af patienterne, der fik humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler; heraf var 10 % grad 3, og ingen var grad 4.

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

Hos patienter i behandling med humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler i kombination med gemcitabin var mediantiden til første forekomst af grad 3 perifer neuropati 140 dage. Mediantiden til stigning med mindst 1 grad var 21 dage, og mediantiden til stigning fra grad 3 perifer neuropati til grad 0 eller 1 var 29 dage. Ud af de patienter, der fik behandlingen afbrudt på grund af perifer neuropati, var 44 % (31/70 patienter) i stand til at genoptage humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler med en reduceret dosis. Ingen patienter i behandling med humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler i kombination med gemcitabin havde grad 4 perifer neuropati.

##### *Humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler/carboplatin*

Hos patienter med ikke-småcellet lungecancer i behandling med humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler og carboplatin var mediantiden til første forekomst af behandlingsrelateret grad 3 perifer neuropati 121 dage, og mediantiden til forbedring af behandlingsrelateret grad 3 perifer neuropati til grad 1 var 38 dage. Ingen patienter i behandling med humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler og carboplatin oplevede grad 4 perifer neuropati.

#### Øjne

Der har i forbindelse med overvågning efter markedsføring været sjældne rapporter om nedsat synsskarphed på grund af cystoidt makulaødem under behandling med humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler (se pkt. 4.4).

#### Luftveje, thorax og mediastinum

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

Pneumonitis er blevet rapporteret med en hyppighed på 4 % under anvendelse af humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler i kombination med gemcitabin. Ud af de 17 tilfælde af pneumonitis, som blev rapporteret hos patienter i behandling med humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler i kombination med gemcitabin, havde 2 dødelig udgang. Overvåg patienterne nøje for tegn og symptomer på pneumonitis. Efter infektiøs ætiologi er udelukket og pneumonitis diagnosticeret, seponeres humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler og gemcitabin permanent, og passende behandling og støttebehandling påbegyndes straks (se pkt. 4.2).



#### Mave-tarm-kanalen

*Humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler som monoterapi-metastatisk brystkræft*  
Kvalme forekom hos 29 % af patienterne og diarré hos 25 % af patienterne.

#### Hud og subkutane væv

*Humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler som monoterapi-metastatisk brystkræft*  
Alopeci blev observeret hos flere end 80 % af patienterne, som blev behandlet med humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler. De fleste tilfælde af alopeci forekom inden for en måned efter behandlingsstart med humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler. Omfattende hårtab  $\geq 50$  % forventes hos de fleste patienter, der oplever alopeci.

#### Knogler, led, muskler og bindevæv

*Humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler som monoterapi-metastatisk brystkræft*  
Artralgi forekom hos 32 % af patienterne, der fik humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler, og var svær i 6 % af tilfældene. Myalgi forekom hos 24 % af patienterne, som fik humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler, og var svær i 7 % af tilfældene. Symptomerne var sædvanligvis forbigående, de opstod typisk tre dage efter administration af humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler og forsvandt inden for en uge.

#### Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

*Humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler som monoterapi-metastatisk brystkræft*  
Asteni/træthed blev rapporteret af 40 % af patienterne.

#### Pædiatrisk population

Studiet bestod af 106 patienter, hvoraf 104 var pædiatriske patienter i alderen fra 6 måneder til under 18 år (se pkt. 5.1). Hver patient oplevede mindst 1 bivirkning. De hyppigst rapporterede bivirkninger var neutropeni, anæmi, leukopeni og pyrex. Alvorlige bivirkninger rapporteret hos flere end 2 patienter var pyrex, rygsmerter, perifert ødem og opkastning. Der blev ikke identificeret nye sikkerhedssignaler hos det begrænsede antal pædiatriske patienter, der blev behandlet med humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler, og sikkerhedsprofilen svarede til den voksne population.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i \*\*Appendiks V\*\*](#).

### **4.9 Overdosering**

Der er ingen kendt modgift mod overdosis af paclitaxel. I tilfælde af en overdosering skal patienten overvåges nøje. Behandlingen bør rettes mod den forventelige alvorlige toksicitet i form af knoglemarvssuppression, mukositis og perifer neuropati.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler, plantealkaloider og andre naturprodukter, taxaner, ATC-kode: L01CD01

#### Virkningsmekanisme

Paclitaxel er et antimikrotubulusstof, der fremmer samlingen af mikrotubulus fra tubulindimerer og stabiliserer mikrotubulus ved at forhindre depolymerisering. Denne stabilitet resulterer i hæmningen af den normale dynamiske reorganisering af netværket af mikrotubuli, der er afgørende for nødvendige cellefunktioner under interfase og mitose. Derudover inducerer paclitaxel dannelse af abnorme rækker

eller "bundter" af mikrotubuli igennem hele cellecycklus og multiple "stråler" af mikrotubuli ved centrosomet under mitosen.

Apexelsin indeholder nanopartikler med en størrelse på ca. 130 nm, der består af humant serumalbumin, hvor paclitaxel findes i en ikke-krystallinsk, amorf tilstand. Under intravenøs administration dissocierer nanopartiklerne hurtigt til opløselige, albuminbundne paclitaxel-komplekser med en størrelse på ca. 10 nm. Albumin vides at formidle caveolae-endoteltranscytose af plasmabestanddele, og *in vitro*-studier har vist, at tilstedeværelsen af albumin i Apexelsin øger transporten af paclitaxel gennem endotelceller. Der er fremsat hypotese om, at denne øgede transendoteliale caveolae-transport formidles af gp-60 albuminreceptoren, og at der er øget akkumulering af paclitaxel i tumorområdet på grund af det albuminbindende protein *Secreted Protein Acidic Rich in Cysteine* (SPARC).

### Klinisk virkning og sikkerhed

#### Brystkræft

Data fra 106 patienter, der indgik i to enkeltarmede, ublindede studier og fra 454 patienter, der blev behandlet i et randomiseret fase III sammenligningsstudie understøtter brugen af humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler ved metastaserende brystkræft. Disse oplysninger vises nedenfor.

#### *Enkeltarmede, ublindede studier*

I ét studie blev humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler indgivet som en 30-minutters infusion i en dosis på 175 mg/m<sup>2</sup> til 43 patienter med metastaserende brystkræft. Det andet studie anvendte en dosis på 300 mg/m<sup>2</sup> som en 30 minutters infusion hos 63 patienter med metastaserende brystkræft. Patienterne blev behandlet uden præmedicinering med steroider eller planlagt G-CSF støtte. Behandlingsserierne blev givet med 3 ugers intervaller. Responsraterne hos alle patienter var henholdsvis 39,5 % (95 % CI: 24,9 %-54,2 %) og 47,6 % (95 % CI: 35,3 %-60,0 %). Den mediane tid til sygdomsprogression var 5,3 måneder (175 mg/m<sup>2</sup>; 95 % CI: 4,6-6,2 måneder) og 6,1 måneder (300 mg/m<sup>2</sup>; 95 % CI: 4,2-9,8 måneder).

#### *Randomiseret sammenligningsstudie*

Dette multicenterstudie blev gennemført hos patienter med metastaserende brystkræft, der blev behandlet hver 3. uge med paclitaxel som enkeltstof, enten som solvensbaseret paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> givet som en 3-timers infusion med præmedicinering for at forhindre overfølsomhedsreaktioner (N = 225), eller som humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler 260 mg/m<sup>2</sup> givet som en 30 minutters infusion uden præmedicinering (N = 229).

64 % af patienterne havde nedsat performance-status (ECOG 1 eller 2) ved indgang i studiet; 79 % havde viscerale metastaser; og 76 % havde > 3 metastaselokalisationer. 14 % af patienterne havde ikke tidligere fået kemoterapi; 27 % havde alene fået kemoterapi som adjuverende behandling, 40 % alene som behandling for metastaserende sygdom og 19 % havde fået både adjuverende behandling og behandling for metastaserende sygdom. 59 % fik studiemedicinen som anden linje behandling eller senere behandling. 77 % af patienterne havde tidligere været eksponeret for antracykliner.

Den samlede responsrate, tid til sygdomsprogression, progressionsfri overlevelse og samlet overlevelse for patienter, der fik > førstelinjebehandling, er vist nedenfor.

**Tabel 8: Resultater for samlet responsrate, mediantid til sygdomsprogression og progressionsfri og samlet overlevelse, baseret på investigators vurderinger.**

Effektvariabler	humant serumalbumin paclitaxel nanopartikler (260 mg/m <sup>2</sup> )	Solvensbaseret paclitaxel (175 mg/m <sup>2</sup> )	p-værdi
<i>Responsrate [95 % CI] (%)</i>			
> Førstelinjebehandling	26,5 [18,98; 34,05] (n = 132)	13,2 [7,54; 18,93] (n = 136)	0,006 <sup>a</sup>
<i>*Mediantid til sygdomsprogression [95 % CI] (uger)</i>			
> Førstelinjebehandling	20,9 [15,7; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 19,3] (n = 135)	0,011 <sup>b</sup>
<i>*Median progressionsfri overlevelse [95 % CI] (uger)</i>			
> Førstelinjebehandling	20,6 [15,6; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 18,3] (n = 135)	0,010 <sup>b</sup>
<i>*Samlet overlevelse [95 % CI] (uger)</i>			
> Førstelinjebehandling	56,4 [45,1; 76,9] (n = 131)	46,7 [39,0; 55,3] (n = 136)	0,020 <sup>b</sup>

\*Disse data er baseret på den kliniske studierapport: CA012-0 Addendum dateret Endelig udgave (23. marts 2005).

<sup>a</sup> Chi<sup>2</sup>-test.

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

229 patienter, der blev behandlet med humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler i det randomiserede, kontrollerede kliniske studier, blev evalueret med hensyn til sikkerhed. Neurotoksicitet forårsaget af paclitaxel blev evalueret, indtil der var opnået en stigning svarende til én grad hos patienter, der oplevede grad 3 perifer neuropati på et hvilket som helst givet tidspunkt under behandlingen. Det naturlige forløb af perifer neuropati, forårsaget af kumulativ toksicitet af humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler efter mere end 6 behandlinger, indtil neuropatien vendte tilbage til *baseline*, blev ikke evalueret og forbliver ukendt.

#### Adenokarcinom i pancreas

Der blev udført et multicenter, multinationalt, randomiseret, åbent studie hos 861 patienter for at sammenligne humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler/gemcitabin med gemcitabin-monoterapi som førstelinjebehandling hos patienter med metastatisk adenokarcinom i pancreas. Humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler blev administreret til patienter (N = 431) som intravenøs infusion i løbet af 30-40 minutter ved en dosis på 125 mg/m<sup>2</sup>, efterfulgt af gemcitabin som intravenøs infusion i løbet af 30-40 minutter ved en dosis på 1 000 mg/m<sup>2</sup>, givet på Dag 1, 8 og 15 i hver 28-dages cyklus. I den sammenlignende behandlingsarm blev gemcitabin monoterapi administreret til patienter (N = 430) i henhold til den anbefalede dosis og regime. Behandlingen blev administreret indtil sygdomsprogression eller udvikling af uacceptabel toksicitet. Ud af de 431 patienter med adenokarcinom i pancreas, der blev randomiseret til humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler i kombination med gemcitabin, var hovedparten (93 %) hvide, 4 % var sorte og 2 % var asiatiske. 16 % havde en *Karnofsky Performance Status* (KPS) på 100, 42 % havde en KPS på 90, 35 % havde en KPS på 80, 7 % havde en KPS på 70 og < 1 % af patienterne havde en KPS på under 70. Patienter med en høj kardiovaskular risiko eller en anamnese med perifer arteriesygdom og/eller bindevævssygdom og/eller interstitiel lungesygdom blev ekskluderet fra studiet.

Den mediane behandlingsvarighed for patienterne var 3,9 måneder i humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler/gemcitabin-armen, og 2,8 måneder i gemcitabin-armen. 32 % af patienterne i humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler/gemcitabin-armen, sammenlignet med 15 % af patienterne i gemcitabin-armen fik behandling i 6 måneder eller mere. For den behandlede population var den mediane relative dosisintensitet for gemcitabin 75 % i humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler/gemcitabin-armen og 85 % i gemcitabin-armen. Den mediane relative dosisintensitet for humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler var 81 %. En højere median kumulativ dosis af gemcitabin blev givet i humant

serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler/gemcitabin-armen (11 400 mg/m<sup>2</sup>) sammenlignet med gemcitabin-armen (9 000 mg/m<sup>2</sup>).

Det primære virkningsendepunkt var samlet overlevelse (*overall survival*, OS). De vigtigste sekundære endepunkter var progressionsfri overlevelse (*progression-free survival*, PFS) og samlet responsrate (*overall response rate*, ORR), begge vurderet ved en uafhængig, central, blindet radiologisk gennemgang ved at bruge retningslinjer fra RECIST (version 1.0).

**Tabel 9: Virkningsresultater fra randomiseret studie hos patienter med adenokarcinom i pancreas (intent-to-treat-population)**

pancreas (intent to treat population)		
	Humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler (125 mg/m <sup>2</sup> )/gemcitabin (N = 431)	Gemcitabin (N = 430)
Samlet overlevelse		
Antal dødsfald (%)	333 (77)	359 (83)
Median samlet overlevelse, måneder (95 % CI)	8,5 (7,89; 9,53)	6,7 (6,01; 7,23)
HR <sub>A+G/G</sub> (95 % CI) <sup>a</sup>	0,72 (0,617; 0,835)	
P-værdi <sup>b</sup>	< 0,0001	
Overlevelseshastighed % (95 % CI) efter		
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. percentil samlet overlevelse (måneder)	14,8	11,4
Progressionsfri overlevelse		
Død eller progression, n (%)	277 (64)	265 (62)
Median progressionsfri overlevelse, måneder (95 % CI)	5,5 (4,47; 5,95)	3,7 (3,61; 4,04)
HR <sub>A+G/G</sub> (95 % CI) <sup>a</sup>	0,69 (0,581; 0,821)	
P-værdi <sup>b</sup>	< 0,0001	
Samlet responsrate:		
Bekræftet fuldstændigt eller delvist samlet respons, n (%)	99 (23)	31 (7)
95 % CI	19,1; 27,2	5,0; 10,1
p <sub>A+G/pG</sub> (95 % CI)	3,19 (2,178; 4,662)	
P-værdi (chi <sup>2</sup> -test)	< 0,0001	

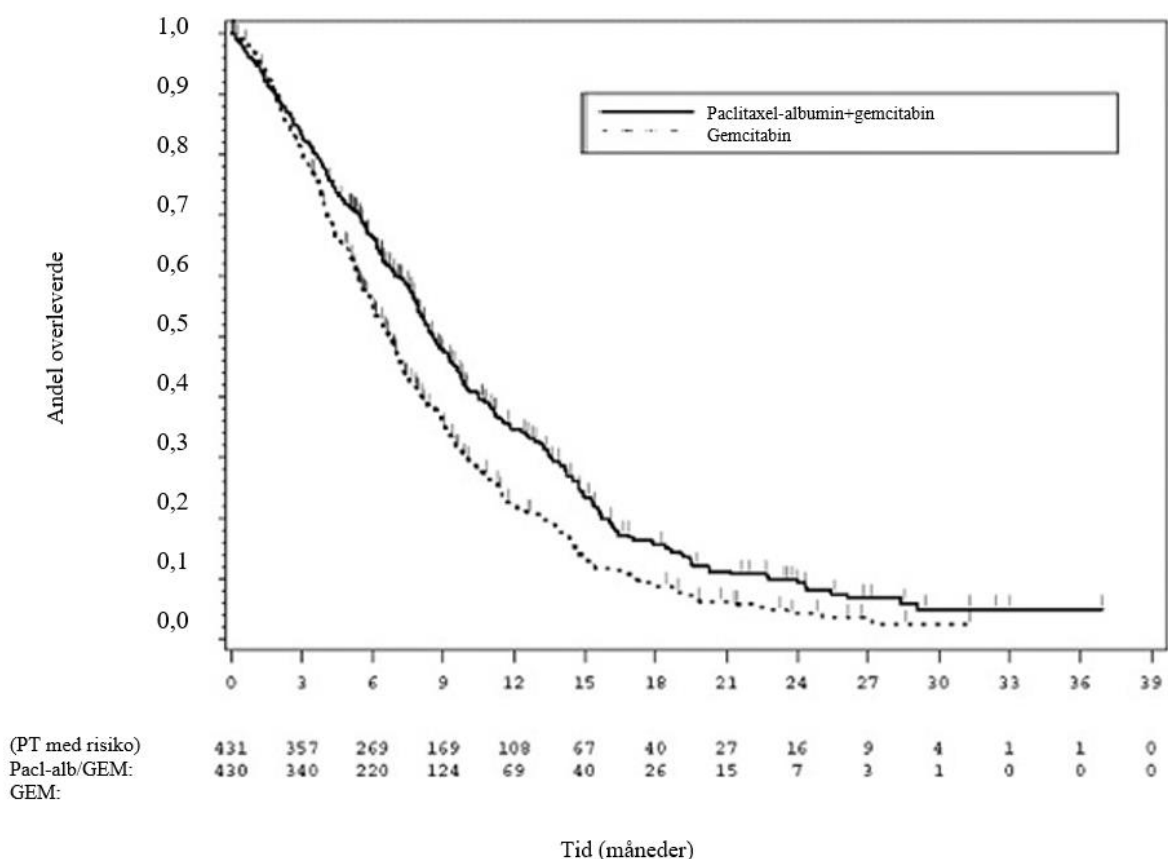
CI = konfidensinterval, HR<sub>A+G/G</sub> = *hazard* ratio for humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler+gemcitabin/gemcitabin, p<sub>A+G/pG</sub> = responsrate -forhold af humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler+gemcitabin/gemcitabin.

<sup>a</sup> stratificeret Cox proportionel *hazard*-model.

<sup>b</sup> stratificeret log-rank-test, stratificeret ved geografisk region (Nordamerika *versus* andre), KPS (70 til 80 *versus* 90 til 100) og tilstedeværelse af levermetastase (ja *versus* nej).

Der var en statistisk signifikant stigning i OS hos patienter, der blev behandlet med humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler/gemcitabin *versus* gemcitabin alene, med 1,8 måneders stigning i median OS, 28 % samlet reduktion i risiko for død, 59 % forbedring i 1-års overlevelse og 125 % forbedring i 2-års overlevelseshastigheder.

**Figur 1: Kaplan-Meier-kurve af samlet overlevelse (*intent-to-treat-population*)**



Behandlingens virkning på OS favoriserede humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler/gemcitabin-armen i flertallet af de præspecificerede undergrupper (herunder køn, KPS, geografisk region, primær lokalitet af pancreascancer, stadie ved diagnosticering, tilstedeværelse af levermetastaser, tilstedeværelse af peritoneal karcinomatose, tidligere Whipple-procedure, tilstedeværelse af galdevejssten ved *baseline*, tilstedeværelse af lungemetastaser og antallet af metastasesteder). For patienter  $\geq 75$  år i humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler/gemcitabin- og gemcitabin-armene var *hazard ratio* (HR) for overlevelse 1,08 (95 % CI 0,653; 1,797). Hos patienter med normale CA-19-9 -niveauer ved *baseline* var HR for overlevelse 1,07 (95 % CI 0,692; 1,661).

Der var en statistisk signifikant forbedring i PFS med 1,8 måneders forbedring i median PFS hos patienter, der blev behandlet med humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler/gemcitabin *versus* gemcitabin alene.

#### *Ikke-småcellet lungecancer*

Et randomiseret, åbent multicenterstudie blev udført hos 1 052 kemoterapi-naïve patienter med Stadie IIIb/IV ikke-småcellet lungecancer. Studiet sammenlignede humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler i kombination med carboplatin med solvensbaseret paclitaxel i kombination med carboplatin som førstelinjebehandling hos patienter med fremskreden ikke-småcellet lungecancer. Over 99 % af patienterne havde en ECOG- (Eastern Cooperative Oncology Group) præstationsstatus på 0 eller 1. Patienter med eksisterende neuropati af grad  $\geq 2$  eller alvorlige medicinske risikofaktorer, der involverede nogle af de vigtige organsystemer, blev ekskluderet. Humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler blev administreret til patienter (N = 521) som intravenøs infusion i løbet af 30 minutter med en dosis på 100 mg/m<sup>2</sup> på Dag 1, 8 og 15 af i hver 21-dages cyklus uden præmedicinering med steroid og uden profylakse med granulocyt kolonistimulerende vækstfaktor (G-CSF). Umiddelbart efter afsluttet administration af humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler blev carboplatin administreret intravenøst med en dosis på AUC = 6 mg•min/ml på Dag 1 i hver 21-dages cyklus. Solvensbaseret paclitaxel blev administreret til

patienter (N = 531) med en dosis på 200 mg/m<sup>2</sup> som intravenøs infusion i løbet af 3 timer med standard-præmedicinering, umiddelbart efterfulgt af intravenøst administreret carboplatin med en dosis på AUC = 6 mg•min/ml. Hvert lægemiddel blev administreret på Dag 1 i hver 21-dages cyklus. I begge studiearme blev behandlingen administreret indtil sygdomsprogression eller udvikling af uacceptabel toksicitet. Det mediane antal behandlingscykluser var 6 i begge studiearme.

Det primære virkningsendepunkt var samlet responsrate, defineret som den procentdel patienter, som opnåede et objektivt bekræftet fuldstændigt respons eller et partielt respons, baseret på en uafhængig, central, blindet radiologisk gennemgang ved at bruge retningslinjer fra RECIST (version 1.0). Patienter i humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler/carboplatin-armen havde en signifikant højere samlet responsrate sammenlignet med patienter i kontrolarmen: 33 % *versus* 25 %, p = 0,005 (Tabel 10). Der var en signifikant forskel i den samlede responsrate til fordel for humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler/carboplatin-armen sammenlignet med kontrolarmen hos patienter med ikke-småcellet lungecancer med pladecellehistologi (N = 450, 41 % *versus* 24 %, p < 0,001), denne forskel førte imidlertid ikke til en forskel i PFS eller OS. Der var ingen forskel i samlet responsrate mellem de 2 behandlingsarme for patienter med ikke-pladecellehistologi (N = 602, 26 % *versus* 25 %, p = 0,808).

**Tabel 10: Samlet responsrate i et randomiseret studie af ikke-småcellet lungecancer (intent-to- treat-population)**

<b>Virkningsparameter</b>	<b>Humant serumalbumin paclitaxel nanopartikler(100 mg/m<sup>2</sup>/uge) + carboplatin (N = 521)</b>	<b>Solvensbaseret paclitaxel (200 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uge) + carboplatin (N = 531)</b>
<b>Samlet responsrate (uafhængig gennemgang)</b>		
Bekræftet fuldstændigt eller delvist samlet respons, n (%)	170 (33 %)	132 (25 %)
95 % CI (%)	28,6; 36,7	21,2; 28,5
p <sub>A</sub> /p <sub>T</sub> (95,1 % CI)	1,313 (1,082; 1,593)	
P-værdi <sup>a</sup>	0,005	

CI = konfidensinterval, HR<sub>A/T</sub> = *Hazard* ratio af humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler/carboplatin i forhold til solvensbaseret paclitaxel/carboplatin, p<sub>A</sub>/p<sub>T</sub> = responsrate for humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler/carboplatin i forhold til solvensbaseret paclitaxel/carboplatin.

<sup>a</sup> P-værdien er baseret på en chi<sup>2</sup>-test.

Der var ingen statistisk signifikant forskel i progressionsfri overlevelse (ved en blindet radiologisk vurdering) og samlet overlevelse mellem de to behandlingsarme. Der blev udført en efterfølgende non-inferioritetsanalyse for PFS og OS med en præspecificeret non-inferioritetsmargin på 15 %. Non-inferioritetskriteriet blev opfyldt for både PFS og OS med den øvre grænse af 95 % konfidensintervallet for de tilhørende *hazard* ratioer på under 1,176 (Tabel 11).

**Tabel 11: Non-inferioritetsanalyser for progressionsfri overlevelse og samlet overlevelse i et randomiseret studie af ikke-småcellet lungecancer (intent-to-treat-population)**

Randomiseret studie af ikke-blandet lungecancer (intent-to-treat population)		
Virkningsparameter	Humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler (100 mg/m <sup>2</sup> /uge) + carboplatin (N = 521)	Solvensbaseret paclitaxel (200 mg/m <sup>2</sup> hver 3. uge) + carboplatin (N = 531)
Progressionsfri overlevelse <sup>a</sup> (uafhængig gennemgang)		
Død eller progression, n (%)	429 (82 %)	442 (83 %)
Median PFS (95 % CI) (måneder)	6,8 (5,7; 7,7)	6,5 (5,7; 6,9)
HRA/T (95 % CI)	0,949 (0,830; 1,086)	
Samlet overlevelse		
Antal dødsfald, n (%)	360 (69 %)	384 (72 %)
Median OS (95 % CI) (måneder)	12,1 (10,8; 12,9)	11,2 (10,3; 12,6)
HR <sub>A/T</sub> (95,1 % CI)	0,922 (0,797; 1,066)	

CI = konfidensinterval, HR<sub>A/T</sub> = Hazard ratio af humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler/carboplatin til solvensbaseret paclitaxel/carboplatin, p<sub>A/PT</sub> = responsrate for humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler/carboplatin i forhold til solvensbaseret paclitaxel/carboplatin.

<sup>a</sup> I henhold til metodologiske overvejelser fra EMA for PFS-ende punkt blev manglende observationer eller påbegyndelse af efterfølgende nye behandlinger ikke anvendt til censurering.

#### Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter er ikke klarlagt (se pkt. 4.2).

Studie ABI-007-PST-001, et åbent fase 1/2-multicenterstudie til at bestemme dosis, vurdere sikkerhed, tolerabilitet og foreløbig effekt af ugentlig humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler hos pædiatriske patienter med tilbagevendende eller refraktære solide tumorer, der inkluderede i alt 106 patienter i alderen  $\geq 6$  måneder til  $\leq 24$  år.

Fase 1-delen af studiet inkluderede i alt 64 patienter i alderen fra 6 måneder til under 18 år, og fastslog den maksimalt tolererede dosis (MTD) til 240 mg/m<sup>2</sup> administreret som intravenøs infusion over 30 minutter på dag 1, 8 og 15 i hver 28 dages cyklus.

I alt 42 patienter deltog i fase 2-delen, der benyttede et Simon to-trins minimax-design. Patienterne var i alderen fra 6 måneder til 24 år og havde tilbagevendende eller refraktær Ewings sarkom, euroblastom eller rhabdomyosarkom. Studiet evaluerede antitumoraktivitet vurderet ved den samlede responsrate (ORR). Af de 42 patienter var 1 patient  $< 2$ , 27 var i alderen  $\geq 2$  til  $< 12$ , 12 var i alderen  $\geq 12$  til  $< 18$ , og 2 voksne patienter var i alderen  $\geq 18$  til 24 år.

Patienterne blev behandlet i en median på 2 cyklusser ved MTD. Fra de 41 patienter, der er egnede til evaluering af effekt i trin 1, havde 1 patient i rhabdomyosarkom-gruppen (N = 14) en bekræftet partiel respons (PR), hvilket resulterede i en ORR på 7,1 % (95 % CI: 0,2, 33,9). Ingen bekræftet komplet respons (CR) eller PR blev observeret i hverken Ewings sarkom-gruppen (N = 13) eller neuroblastom-gruppen (N = 14). Ingen af studiearmene fortsatte ind i trin 2, fordi det protokoldefinerede krav på  $\geq 2$  patienter for at opnå en bekræftet respons ikke var opfyldt.

De samlede mediane overlevelsesresultater, inklusive den 1-årige opfølgingsperiode, var 32,1 uger (95 % CI: 21,4, 72,9), 32,0 uger (95 % CI: 12, ikke etableret) og 19,6 uger (95 % CI: 4, 25,7) for henholdsvis Ewings sarkom, neuroblastom og rhabdomyosarkom.

Den samlede sikkerhedsprofil for humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler hos pædiatriske patienter var i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler hos voksne (se pkt. 4.8). Baseret på disse resultater blev det konkluderet, at humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler som monoterapi ikke har meningsfuld klinisk aktivitet eller overlevelsesfordel, som berettiger videreudvikling i den pædiatriske population.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetikken af total-paclitaxel efter 30- og 180-minutters infusioner af humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler ved doseringsniveauer på 80 til 375 mg/m<sup>2</sup> blev bestemt i kliniske studier. Eksponeringen for paclitaxel (AUC) øgedes lineært fra 2 653 til 16 736 ng·t/ml efter dosering fra 80 til 300 mg/m<sup>2</sup>.

I et studie af patienter med fremskredne, solide tumorer blev de farmakokinetiske karakteristika af paclitaxel efter intravenøs indgift af 260 mg/m<sup>2</sup> humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler over 30 minutter sammenlignet med karakteristikaene efter 175 mg/m<sup>2</sup> af den solvensbaserede paclitaxelindsprøjtning givet over tre timer. Baseret på en non-kompartmental farmakokinetisk analyse var plasmaclearance af paclitaxel med humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler større (43 %) end clearance efter en solvensbaseret paclitaxelindsprøjtning, og fordelingsvolumenen var også højere (53 %). Der var ingen forskelle i terminal halveringstid.

I et studie med 12 patienter, der fik gentagne doser humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler på 260 mg/m<sup>2</sup> i.v., var den intraindividuelle variabilitet i AUC 19 % (interval 3,21-37,70 %). Der var ikke evidens for akkumulering af paclitaxel ved flere behandlingsforløb.

### Fordeling

Efter administration af humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler til patienter med solide tumorer fordeles paclitaxel ligeligt i blodceller og plasma, og det er bundet til plasmaproteiner i høj grad (94 %).

Paclitaxels proteinbinding efter administration af humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler blev vurderet ved ultrafiltrering i et intraindividuel sammenligningsstudie. Fraktionen af frit paclitaxel var signifikant højere med humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler (6,2 %) end med solvensbaseret paclitaxel (2,3 %). Dette medførte signifikant højere eksponering for ubundet paclitaxel med humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler sammenlignet med solvensbaseret paclitaxel, selvom den totale eksponering er sammenlignelig. Dette skyldes formentlig, at paclitaxel ikke fanges i polyethoxyleret ricinusolie (Cremophor EL) miceller, sådan som det er tilfældet med solvensbaseret paclitaxel. Baseret på den offentliggjorte litteratur indikerer *in vitro*-studier af binding til humane serumproteiner (med paclitaxelkoncentrationer fra 0,1 til 50 µM), hvilket indikerer, at proteinbindingen af paclitaxel ikke bliver påvirket af cimetidin, ranitidin, dexamethason eller diphenhydramin.

Baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse er det totale fordelingsvolumen ca. 1 741 l. Det store fordelingsvolumen indikerer omfattende ekstravaskulær fordeling og/eller vævsbinding af paclitaxel.

### Biotransformation og elimination

Baseret på den offentliggjorte litteratur viser *in vitro*-studier med humane levermikrosomer og vævssnit, at paclitaxel primært bliver metaboliseret til 6α-hydroxypaclitaxel og til to mindre metabolitter, 3'-p-hydroxypaclitaxel og 6α-3'-p-dihydroxypaclitaxel. Dannelsen af disse hydroxylerede metabolitter katalyseres af CYP2C8-, CYP3A4- og af henholdsvis både CYP2C8- og CYP3A4-isoenzymer.

Efter 30-minutters infusion af humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler 260 mg/m<sup>2</sup> til patienter med metastatisk brystkræft udgjorde den gennemsnitlige kumulative udskillelse af uomdannet aktivt stof i urinen 4 % af den totale administrerede dosis med under 1 % som metabolitterne 6α-hydroxypaclitaxel og 3'-p-hydroxypaclitaxel, hvilket indikerer omfattende ikke-renal clearance. Paclitaxel elimineres primært via levermetabolisering og galdeudskillelse.

Ved det kliniske dosisinterval på 80 til 300 mg/m<sup>2</sup> var den gennemsnitlige plasmaclearance af paclitaxel i intervallet fra 13 til 30 l/t/m<sup>2</sup>, og den gennemsnitlige terminale halveringstid var i intervallet fra 13 til 27 timer.



### Nedsat leverfunktion

Virkningen af nedsat leverfunktion på populationsfarmakokinetikken af humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler blev undersøgt hos patienter med fremskredne solide tumorer. Denne analyse omfattede patienter med normal leverfunktion ( $n = 130$ ) og let ( $n = 8$ ), moderat ( $n = 7$ ) eller svært ( $n = 5$ ) nedsat leverfunktion (i henhold til kriterierne fra *NCI Organ Dysfunction Working Group*). Resultaterne viser, at let nedsat leverfunktion (totalbilirubin  $> 1$  til  $\leq 1,5 \times$  øvre normalværdi) ikke har nogen klinisk vigtig virkning på paclitaxels farmakokinetik. Patienter med moderat (total bilirubin  $> 1,5$  til  $\leq 3 \times$  øvre normalværdi) eller svært (totalbilirubin  $> 3$  til  $\leq 5 \times$  øvre normalværdi) nedsat leverfunktion har en 22 % til 26 % reduktion i paclitaxels maksimale eliminationshastighed og en ca. 20 % forhøjet gennemsnitlig paclitaxel-AUC, sammenlignet med patienter med normal leverfunktion. Nedsat leverfunktion har ingen virkning på den gennemsnitlige paclitaxel- $C_{\max}$ . Desuden viser eliminationen af paclitaxel en invers korrelation med totalbilirubin og en positiv korrelation med serumalbumin.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske modeller indikerer, at der ikke er nogen korrelation mellem leverfunktion (indikeret ved niveauet af baseline-albumin eller totalbilirubin) og neutropeni efter justering for eksponering for humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler.

Der foreligger ingen farmakokinetiske data for patienter med totalbilirubin  $> 5 \times$  øvre normalværdi eller for patienter med metastatisk adenokarcinom i pancreas (se pkt. 4.2).

### Nedsat nyrefunktion

En populationsfarmakokinetisk analyse omfattede patienter med normal nyrefunktion ( $n = 65$ ) og let ( $n = 61$ ), moderat ( $n = 23$ ) eller svært ( $n = 1$ ) nedsat nyrefunktion (i henhold til udkastet til kriterierne for FDA-retningslinjerne 2010). Let til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance  $\geq 30$  til  $< 90$  ml/min) har ingen klinisk vigtig virkning på paclitaxels maksimale eliminationshastighed og systemiske eksponering (AUC og  $C_{\max}$ ).

Farmakokinetiske data er utilstrækkelige for patienter med svært nedsat nyrefunktion, og de er ikke tilgængelige for patienter med nyresygdom i slutstadiet.

### Ældre

En populationsfarmakokinetisk analyse af humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler inkluderede patienter i aldersintervallet fra 24 til 85 år og viser, at alder ikke har en signifikant indflydelse på paclitaxels maksimale eliminationshastighed og systemiske eksponering (AUC og  $C_{\max}$ ).

Farmakokinetisk/farmakodynamisk modellering ved brug af data fra 125 patienter med fremskredne solide tumorer indikerer, at patienter  $\geq 65$  år kan være mere følsomme for udvikling af neutropeni i løbet af den første behandlingscyklus, selvom eksponeringen for paclitaxel i plasma ikke påvirkes af alder.

### Pædiatrisk population

Farmakokinetikken for paclitaxel efter 30 minutters intravenøs administration ved dosisniveauer på  $120 \text{ mg/m}^2$  til  $270 \text{ mg/m}^2$  blev fastlagt hos 64 patienter ( $2$  til  $\leq 18$  år) i fase 1 af et fase 1/2-studie med tilbagevendende eller refraktære pædiatriske solide tumorer. Efter dosisøgning fra  $120$  til  $270 \text{ mg/m}^2$  spændte paclitaxels gennemsnitlige  $AUC_{(0-\text{inf})}$  og  $C_{\max}$  fra henholdsvis  $8\,867$  til  $14\,361 \text{ ng}\cdot\text{t/ml}$  og fra  $3\,488$  til  $8\,078 \text{ ng/ml}$ .

De dosis-normaliserede maksimale lægemiddeleksponeringsværdier var sammenlignelige på tværs af det undersøgte dosisinterval. De dosis-normaliserede samlede lægemiddeleksponeringsværdier var imidlertid kun sammenlignelige på tværs af  $120 \text{ mg/m}^2$  til  $240 \text{ mg/m}^2$ ; med lavere dosis-normaliseret  $AUC_{\infty}$  ved  $270 \text{ mg/m}^2$  dosisniveauet. Ved MTD på  $240 \text{ mg/m}^2$  var gennemsnitlig CL  $19,1 \text{ l/t}$ , og den gennemsnitlige terminale halveringstid var  $13,5$  timer.

Hos børn og unge patienter steg eksponeringen for paclitaxel med højere dosering, og ugentlige lægemiddeleksponeringer var højere end hos voksne patienter.

### Andre intrinsiske faktorer

Populationsfarmakokinetiske analyser af humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler indikerer, at køn, race (asiatisk *versus* hvid) og typen af solide tumorer ikke har en klinisk vigtig virkning på paclitaxels systemiske eksponering (AUC og  $C_{max}$ ). Patienter, der vejer 50 kg, havde en paclitaxel-AUC, der var ca. 25 % lavere end for patienter, der vejede 75 kg. Den kliniske relevans af dette fund er ikke kendt.

## **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Paclitaxels karcinogenicitet er ikke blevet undersøgt. Paclitaxel er imidlertid – baseret på den offentliggjorte litteratur – et potentielt karcinogent og genotoksisk middel i kliniske doser, baseret på den farmakodynamiske virkningsmekanisme. Paclitaxel har vist sig at være clastogent *in vitro* (kromosomafvigelser i humane lymfocytter) og *in vivo* (mikronucleustest hos mus). Paclitaxel har vist sig at være genotoksisk *in vivo* (mikronucleustest hos mus), men inducerede ikke mutagenicitet ved Ames-test eller ved kinesisk hamster ovarie/hypoxanthin-guaninfosforibosyltransferase (CHO/HGPRT) genmutationsbestemmelse.

Paclitaxel blev, ved doser under den terapeutiske dosis for mennesker, forbundet med lav fertilitet ved administration før og under parring hos han- og hunrotter og føtal toksicitet hos rotter. Dyrestudier med humant serumalbumin-paclitaxel-nanopartikler viste irreversible, toksiske virkninger på de mandlige forplantningsorganer ved klinisk relevante eksponeringsniveauer.

Paclitaxel og/eller dets metabolitter blev udskilt i mælken hos diegivende rotter. Efter intravenøs administration af radioaktivt mærket paclitaxel til rotter på dag 9 til 10 postpartum, var koncentrationen af radioaktivitet i mælk højere end i plasma og faldt i takt med plasmakoncentrationen.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpestoffer**

Humant albumin-opløsning (indeholdende natriumcaprylat og N-acetyl-L-tryptophan).

### **6.2 Uforlideligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

### **6.3 Opbevaringstid**

#### Uåbnede hætteglas

3 år

#### Stabilitet for den rekonstituerede dispersion i hætteglasset

Kemisk og fysisk stabilitet under brug er blevet påvist i 24 timer ved temperaturer på 2 °C-8 °C i den originale emballage, beskyttet mod lys.

#### Stabilitet af den rekonstituerede dispersion i infusionsposen

Kemisk og fysisk stabilitet under brug er blevet påvist i 24 timer ved temperaturer på 2 °C-8 °C efterfulgt af 4 timer ved 25 °C, beskyttet mod lys.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet dog anvendes straks efter rekonstitution og fyldning af infusionsposerne, medmindre metoden til rekonstitution og fyldning af infusionsposerne udelukker risiko for mikrobiel kontaminering.

Hvis produktet ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -betingelser under anvendelse brugerens ansvar.

Den samlede opbevaringstid for det rekonstituerede lægemiddel i hætteglasset og i infusionsposen, når det opbevares i køleskab og er beskyttet mod lys, er 24 timer. Det rekonstituerede lægemiddel kan efterfølgende opbevares i infusionsposen i 4 timer ved temperaturer under 25 °C.

#### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

##### Uåbnede hætteglas

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys. Hverken frost eller nedkøling påvirker præparatets stabilitet negativt. Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperatur for dette lægemiddel.

##### Rekonstitueret dispersion

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

#### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Hætteglas 50 ml (type 1-glas) med en 20 mm prop (brombutylgummi) og en 20 mm hætte (aluminium) med flip-off-låg, indeholdende 100 mg paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler.

Pakningsstørrelse: Et hætteglas.

#### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

##### Forholdsregler ved klargøring og administration

Paclitaxel er et cytotoxisk lægemiddel mod cancer, og som ved andre potentielt toksiske forbindelser, skal der udvises forsigtighed ved håndtering af Apexelsin. Anvendelse af handsker, beskyttelsesbriller og beskyttende beklædning anbefales. Hvis dispersionen kommer i kontakt med huden, skal huden straks vaskes grundigt med vand og sæbe. Hvis den kommer i kontakt med slimhinder, skal der skylles grundigt med vand. Apexelsin bør kun klargøres og administreres af personale, der har modtaget passende træning i håndteringen af cytotoxiske midler. Gravide kvinder bør ikke håndtere Apexelsin.

Da der er risiko for ekstravasation, tilrådes det at overvåge infusionsstedet nøje for mulige infiltrationer under administrationen af lægemidlet. Hvis infusionstiden af Apexelsin følger anvisningerne og begrænses til 30 minutter, reduceres risikoen for infusionsrelaterede reaktioner.

##### Rekonstitution og administration af lægemidlet

Apexelsin leveres som et sterilt, frysetørret pulver til rekonstitution inden brug. Efter rekonstitution indeholder hver ml dispersion 5 mg paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler.

Ved brug af en steril sprøjte injiceres 20 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning, langsomt (i løbet af mindst et minut) ind i et hætteglas med Apexelsin.

Infusionsvæsken bør sprøjtes mod indersiden af hætteglasset. Infusionsvæsken bør ikke sprøjtes direkte på pulveret, da dette kan resultere i skumdannelse.

Når tilsætningen er fuldført, skal hætteglasset have lov til at stå i mindst 5 minutter for at sikre ordentlig gennemvædning af det faste stof. Derefter bør hætteglasset forsigtigt og langsomt hvirvles og/eller vendes på hovedet i mindst to minutter, indtil alt pulver er fuldstændigt dispergeret. Dannelse af skum skal undgås. Hvis der forekommer skumdannelse eller sammenklumpning, skal dispersionen stå i mindst 15 minutter, indtil skummet lægger sig.

Den rekonstituerede dispersion skal være mælkeagtig og homogen uden synligt bundfald. En vis bundfældning af den rekonstituerede dispersion kan forekomme. Hvis der er synligt bundfald eller bundfældning, skal hætteglasset forsigtigt vendes på hovedet igen for at sikre fuldstændig redispersion før brug.

Inspicer dispersionen i hætteglasset for indhold af partikler. Administrer ikke den rekonstituerede dispersion, hvis der ses partikler i hætteglasset.

Det nøjagtige, totale volumen af 5 mg/ml dispersion, der kræves til patienten, beregnes, og den korrekte mængde rekonstitueret Apexelsin injiceres i en tom, steril (PVC- eller ikke-PVC-type) infusionspose.

Anvendelse af medicinsk udstyr med siliconeolie som smøremiddel (f.eks. kanyler og intravenøse (i.v.) infusionsposer) til at rekonstituere og administrere Apexelsin kan føre til dannelse af proteinholdige tråde. Administrer Apexelsin via et infusionsæt med et indsat 15 µm filter for at undgå administration af disse tråde. Trådene fjernes med et 15 µm filter, og de fysiske eller kemiske egenskaber af det rekonstituerede præparat ændres ikke herved.

Hvis filtre med en porestørrelse mindre end 15 µm anvendes, kan det medføre, at filteret tilstoppes.

Det er ikke nødvendigt at anvende specielle di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP)-frie infusionsbeholdere eller administrationssæt til at klargøre eller indgive Apexelsin-infusioner.

Efter administration anbefales det, at den intravenøse slange skylles med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske for at sikre administration af hele dosis.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/24/1835/001

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 24. juli 2024

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagents hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A.    FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B.    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE  
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C.    ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D.    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER  
OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

#### **A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

#### **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

#### **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

#### **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETTERING**



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Apexelsin 5 mg/ml pulver til infusionsvæske, dispersion  
paclitaxel

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert hætteglas indeholder 100 mg paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler.

Efter rekonstitution indeholder hver ml dispersion 5 mg paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesoffer: Humant albumin (indeholdende natriumcaprylat og N-acetyl-L-tryptophan).

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til infusionsvæske, dispersion.

1 hætteglas

100 mg/20 ml

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Intravenøs anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Apexelsin kan kun erstatte eller erstattes med andre paclitaxelformuleringer, der er formuleret som albuminbundne nanopartikler.

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**Uåbnede hætteglas:** Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution, se indlægssedlen.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/24/1835/001

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

<Fritaget fra krav om brailleskrift>.

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

<Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator>.

<b>18.      ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b>
---

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE****HætteglasHÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Apexelsin 5 mg/ml pulver til infusionsvæske, dispersion  
paclitaxel

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert hætteglas indeholder 100 mg paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler.

Efter rekonstitution indeholder hver ml dispersion 5 mg Paclitaxel

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesoffer: Humant albumin (indeholdende natriumcaprylat og N-acetyl-L-tryptophan).

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til infusionsvæske, dispersion.

1 hætteglas

100 mg/20 ml

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

i.v.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Apexelsin bør ikke erstatte eller erstattes med andre paclitaxelformuleringer.

<b>8. UDLØBSDATO</b>
----------------------

EXP

<b>9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER</b>
--

Uåbnede hætteglas: Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

<b>10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF</b>
---

Bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

<b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN</b>
--

WhiteOak Pharmaceutical B.V.

<b>12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)</b>
---

EU/1/24/1835/001

<b>13. BATCHNUMMER</b>
------------------------

Lot

<b>14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING</b>
--

<b>15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN</b>
---

<b>16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT</b>
--

<b>17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE</b>
---

<b>18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b>
--

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## **Indlægsseddel: Information til patienten**

### **Apexelsin 5 mg/ml pulver til infusionsvæske, dispersion paclitaxel**

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

#### **Oversigt over indlægssedlen:**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Apexelsin
3. Sådan får du Apexelsin
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

##### **Virkning**

Apexelsin indeholder paclitaxel som aktivt stof. Paclitaxel er bundet til det humane protein albumin i form af bittesmå partikler, der kaldes nanopartikler. Paclitaxel hører til en gruppe lægemidler, der kaldes "taxaner", og anvendes til at behandle kræft.

- Paclitaxel er den del af lægemidlet, der påvirker kræften. Det virker ved at forhindre, at kræftcellerne deler sig – dette betyder, at de dør.
- Albumin er den del af lægemidlet, der hjælper paclitaxel med at blive opløst i blodet og med at krydse blodkarrenes vægge og nå ind i tumoren. Dette betyder, at andre kemikalier, der kan forårsage bivirkninger, som kan være livstruende, ikke er nødvendige. Sådanne bivirkninger forekommer meget mindre hyppigt med Apexelsin.

##### **Anvendelse**

Apexelsin anvendes til behandling af de følgende kræfttyper:

##### **• Brystkræft**

- Brystkræft, som har spredt sig til andre dele af kroppen (dette kaldes "metastatisk" brystkræft).
- Apexelsin anvendes til metastatisk brystkræft, når mindst en anden behandlingsmetode er blevet forsøgt, men ikke har hjulpet, og behandling med en gruppe lægemidler, der kaldes "antracykliner", ikke er egnet til dig.
- Personer med metastatisk brystkræft, der fik paclitaxel bundet til det menneskelige protein albumin, efter en anden behandlingsmetode ikke havde hjulpet, havde større sandsynlighed for at opleve en reduktion i tumorstørrelse og levede længere end personer, der fik en anden behandling.

##### **• Kræft i bugspytkirtlen**

- Apexelsin anvendes sammen med et lægemiddel, der kaldes gemcitabin, hvis du har metastatisk kræft i bugspytkirtlen. Personer med metastatisk kræft i bugspytkirtlen (kræft i bugspytkirtlen, der har spredt sig til andre dele af kroppen), som fik paclitaxel bundet til det menneskelige protein albumin sammen med gemcitabin i et klinisk studie, levede længere end personer, der kun fik gemcitabin.

- **Lungekræft**

- Apexelsin anvendes sammen med et lægemiddel, der kaldes carboplatin, hvis du har den mest almindelige type lungekræft, der kaldes "ikke-småcellet lungekræft".
- Apexelsin anvendes til ikke-småcellet lungekræft, hvis operation eller strålebehandling ikke er egnet til at behandle sygdommen.

## **2. Det skal du vide, før du begynder at få Apexelsin**

### **Du må ikke få Apexelsin**

hvis du er allergisk (overfølsom) over for paclitaxel eller et af de øvrige indholdsstoffer i Apexelsin (angivet i punkt 6)

- hvis du ammer
- hvis du har et nedsat antal hvide blodlegemer (neutrofil tal ved baseline  $< 1\,500$  celler/mm<sup>3</sup> – din læge kan fortælle dig om dette).

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen eller sygeplejersken, før du får Apexelsin

- hvis du har dårlig nyrefunktion
- hvis du har svære leverproblemer
- hvis du har problemer med hjertet.

Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får nogen af disse tilstande, mens du behandles med Apexelsin. Det er muligt, at lægen standser behandlingen eller nedsætter din dosis:

- hvis du får unormale blå mærker, blødning, eller infektionstegn såsom ondt i halsen eller feber
- hvis du oplever følelsesløshed, en stikkende, prikkende fornemmelse, følsomhed over for berøring eller muskelsvaghed
- hvis du får vejrtrækningsbesvær, f.eks. stakåndethed eller tør hoste.

### **Børn og unge**

Dette lægemiddel er kun til voksne og må ikke gives til børn og unge under 18 år.

### **Brug af andre lægemidler sammen med Apexelsin**

Fortæl det altid til lægen, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Dette gælder også lægemidler, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler. Det skyldes, at Apexelsin kan påvirke virkningen af andre lægemidler, og andre lægemidler kan påvirke virkningen af Apexelsin.

Vær forsigtig og tal med din læge, hvis du får Apexelsin samtidig med nogle af følgende:

- lægemidler til behandling af infektioner (såsom antibiotika som erythromycin, rifampicin osv. Spørg lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet, hvis du ikke er sikker på, om det lægemiddel, du tager, er et antibiotikum), herunder også lægemidler til behandling af svampeinfektioner (f.eks. ketoconazol)
- lægemidler, der anvendes mod humørsvingninger. De kaldes også antidepressive lægemidler (f.eks. fluoxetin)
- lægemidler, der anvendes mod krampeanfald (epilepsi) (f.eks. carbamazepin, phenytoin)
- lægemidler, der anvendes til at sænke niveauet af lipider (fedt) i blodet (f.eks. gemfibrozil)
- lægemidler, der anvendes mod halsbrand eller mavesår (f.eks. cimetidin)
- lægemidler, der anvendes mod hiv og aids (f.eks. ritonavir, sequinavir, indinavir, nelfinavir, efavirenz, nevirapin)
- et lægemiddel, der kaldes clopidogrel og anvendes til at forebygge blodpropper.

### **Graviditet, amning og frugtbarhed**

Paclitaxel kan medføre alvorlige misdannelser, og du bør derfor ikke bruge det, hvis du er gravid. Din læge vil sørge for en graviditetstest, inden behandlingen med dette lægemiddel påbegyndes.



Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker prævention under og i op til en måned efter at have fået behandling med Apexelsin.

Du må ikke amme, mens du tager dette lægemiddel, da det er ukendt, om det aktive stof paclitaxel udskilles i mælken.

Mænd anbefales at anvende sikker prævention samt at undgå at gøre kvinder gravide under og i op til seks måneder efter behandlingen, og de bør søge rådgivning om opbevaring af sæd forud for behandlingen på grund af risikoen for permanent sterilitet efter behandling med dette lægemiddel.

Spørg din læge til råds, før du bruger dette lægemiddel.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Nogle personer kan føle sig trætte eller svimle, efter de har fået dette lægemiddel. Du må ikke køre bil eller betjene værktøj eller maskiner, hvis dette sker for dig.

Hvis du får andre lægemidler som en del af din behandling, skal du spørge din læge til råds vedrørende kørsel og betjening af maskiner.

### **Apexelsin indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **3. Sådan får du Apexelsin**

En læge eller en sygeplejerske vil give dig dette lægemiddel i en vene fra et intravenøst drop.

Den dosis, du får, er baseret på din legemsoverflade og resultaterne af blodprøverne.

- Den anbefalede dosis for brystkræft er 260 mg/m<sup>2</sup> legemsoverflade, givet i løbet af 30 minutter.
- Den anbefalede dosis for fremskreden kræft i bugspytkirtlen er 125 mg/m<sup>2</sup> legemsoverflade, givet i løbet af 30 minutter.
- Den anbefalede dosis ved ikke-småcellet lungekræft er 100 mg/m<sup>2</sup> legemsoverflade, givet i løbet af 30 minutter.

### **Hvor tit skal jeg have Apexelsin?**

- Til behandling af metastatisk brystkræft gives Apexelsin sædvanligvis én gang hver tredje uge (på dag 1 i en 21-dages cyklus).
- Til behandling af fremskreden kræft i bugspytkirtlen gives Apexelsin på dag 1, 8 og 15 i hver 28-dages behandlingscyklus. Gemcitabin gives umiddelbart efter Apexelsin.
- Til behandling af ikke-småcellet lungekræft gives Apexelsin én gang ugentligt (dvs. på dag 1, 8 og 15 i hver 21-dages cyklus), hvor carboplatin gives en gang hver tredje uge (dvs. kun på dag 1 i hver 21-dages cyklus), umiddelbart efter Apexelsin-dosis er blevet givet.

Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

**Meget almindelige:** kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer

- Hårtab (de fleste tilfælde af hårtab forekom inden for en måned efter behandlingsstart med paclitaxel. Når hårtab forekommer, er det omfattende (over 50 %) hos de fleste patienter)
- Udslæt
- Unormalt fald i antallet af nogle typer hvide blodlegemer (neutrofiler, lymfocytter eller leukocytter) i blodet

- Mangel på røde blodlegemer
- Nedsat antal blodplader i blodet
- Virkning på perifere nerver (smerter, følelsesløshed, prikkende fornemmelse)
- Smerter i et eller flere led
- Smerter i muskler
- Kvalme, diarré, forstoppelse, ømhed i munden, appetitløshed
- Opkastninger
- Svaghed og træthed, feber
- Dehydrering, smagsforstyrrelser, vægttab
- Lavt kaliumniveau i blodet
- Depression, søvnproblemer
- Hovedpine
- Kulderystelser
- Åndedrætsbesvær
- Svimmelhed
- Hævede slimhinder og bløddede
- Forhøjede prøver for leverfunktionen
- Smerter i arme og ben
- Hoste
- Mavesmerter
- Næseblod

**Almindelige:** kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- Kløe, tør hud, neglelidelser
- Infektion, feber med nedsat antal af en type hvide blodlegemer (neutrofiler) i blodet, blussen, trøske (svampeinfektion), svær infektion i blodet, som kan være forårsaget af et nedsat antal hvide blodlegemer
- Nedsat antal af alle blodlegemer
- Bryst- eller halssmerter
- Fordøjelsesbesvær, maveubehag
- Tilstoppet næse
- Smerter i ryggen, knoglesmerter
- Nedsat muskelkoordinering eller læsebesvær, øget eller mindre tåreflåd, tab af øjenvipper
- Ændringer i hjerterefrekvens eller -rytme, hjerterinsufficiens
- Nedsat eller forhøjet blodtryk
- Rødme eller hævelse på indstikstedet
- Angst
- Lungeinfektion
- Urinvejsinfektion
- Tarmobstruktion, tyktarmsbetændelse, betændelse i galdeveje
- Akut nyresvigt
- Forhøjet bilirubin i blodet
- Ophostning af blod
- Tør mund, synkebesvær
- Muskelsvaghed
- Sløret syn

**Ikke almindelige:** kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer

- Øget vægt, øget mælkesyredehydrogenase i blodet, nedsat nyrefunktion, øget blodsukker, øget fosfor i blodet
- Svage eller manglende reflekser, ufrivillige bevægelser, smerter langs en nerve, besvimelse, svimmelhed, når du rejser dig, rysten, lammelse af ansigtsnerven
- Irriterede øjne, smertefulde øjne, røde øjne, kløende øjne, dobbeltsyn, reduceret syn eller det at se blinkende lys, sløret syn på grund af hævelse af nethinden (cystoid makulaødem)

- Ørepine, tinnitus
- Slimfyldt hoste, åndenød ved almindelig gang eller trappegang, løbende næse eller tør næse, nedsatte vejtrækningslyde, vand i lungerne, stemmetab, blodprop i lungen, tør hals
- Luft i maven, mavekramper, smertefulde eller ømme gummer, rektal blødning
- Smertefuld vandladning, hyppig vandladning, blod i urinen, blæresvækkelse
- Fingerneglssmerte, fingerneglsubehag, tab af fingernegle, udslæt, hudsmerte, rød hud fra sollys, hudskjolder, flere svedeture, natlige svedeture, hvide områder på huden, sår, opsvulmet ansigt
- Nedsat fosfor i blodet, væskeansamling, lavt albumin i blodet, øget tørst, nedsat kalcium i blodet, nedsat blodsukker, nedsat natrium i blodet
- Smerte og hævelse i næse, hudinfektioner, infektion som følge af det intravenøse kateter
- Blå mærker
- Smerter på tumorstedet, tumordød
- Nedsat blodtryk når du rejser dig op, kolde hænder og fødder
- Gangbesvær, hævelse
- Allergisk reaktion
- Nedsat leverfunktion, øget leverstørrelse
- Smerte i brystet
- Rastløshed
- Små blødninger i huden på grund af blodpropper
- En sygdom, der omfatter ødelæggelse af røde blodlegemer og akut nyresvigt

**Sjældne:** kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer

- Hudreaktion over for andre stoffer eller lungebetændelse efter strålebehandling
- Blodprop
- Meget langsom puls, hjerteanfald
- Udsivning af lægemiddel fra blodåren
- Forstyrrelse i hjertets rytme på grund af hæmmet impulsledning mellem hjertets kamre (atrioventrikulært blok)

**Meget sjældne:** kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer

- Svær vævsirritation og udslæt på hud og slimhinder (Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse)

**Ikke kendt:** (hyppigheden kan ikke beregnes ud fra tilgængelige data)

- Hård hud/fortykkelse af huden (sklerodermi)

### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og hætteglasset efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Uåbnede hætteglas: Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Efter den første rekonstitution bør dispersionen anvendes med det samme. Hvis ikke den anvendes med det samme, kan dispersionen opbevares i et køleskab (ved temperaturer på 2 °C-8 °C) i op til 24 timer i hætteglasset, hvis det opbevares i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Den rekonstituerede dispersion i det intravenøse drop kan opbevares i køleskab (2 °C-8 °C) i op til 24 timer, beskyttet mod lys.

Den samlede opbevaringstid for det rekonstituerede lægemiddel i hætteglasset og i infusionsposen, når det opbevares i køleskab og er beskyttet mod lys, er 24 timer. Det rekonstituerede lægemiddel kan efterfølgende opbevares i infusionsposen i 4 timer ved temperaturer under 25 °C.

Lægen eller apotekspersonalet har ansvaret for at bortskaffe al ubrugt Apexelsin på korrekt vis.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Apexelsin indeholder:**

- Aktivt stof: paclitaxel.  
Hvert hætteglas indeholder 100 mg paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler. Efter rekonstitution indeholder hver ml dispersion 5 mg paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler.
- Øvrige indholdsstoffer: Humant albuminopløsning (indeholder natriumcaprylat og N-acetyl-L-tryptophan), se punkt 2 ”Apexelsin indeholder natrium”.

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Apexelsin er hvid til gul frysetørret masse eller pulver til infusionsvæske, dispersion. Apexelsin fås i et hætteglas, der indeholder 100 mg paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler.

Hver pakning indeholder 1 hætteglas.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

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

### **Fremstiller**

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

Zentiva, k.s.  
Tel: +370 52152025

#### **България**

Zentiva, k.s.  
Тел: + 359 24417136

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

Zentiva, k.s.  
Tel: +420 267241111

#### **Magyarország**

WhiteOak Pharmaceutical B.V.  
Tel: +31 202255118

#### **Danmark**

FrostPharma AB  
Tlf: + 46 8243660

#### **Malta**

WhiteOak Pharmaceutical B.V.  
Tel: +31 202255118

**Deutschland**

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

**Eesti**

Zentiva, k.s.  
Tel: +372 5270308

**Ελλάδα**

WhiteOak Pharmaceutical B.V.  
Τηλ: +31 202255118

**España**

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

**France**

Zentiva France  
Tél: +33 800089219

**Hrvatska**

WhiteOak Pharmaceutical B.V.  
Tel: +385 17757005

**Ireland**

Caragen Limited  
Tel: +353 15688566

**Ísland**

FrostPharma AB  
Sími: +46 82436 60

**Italia**

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

**Κύπρος**

C.A.Papaellinas Ltd  
Τηλ: +357 22741741

**Latvija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +371 67893939

**Nederland**

WhiteOak Pharmaceutical B.V.  
Tel: +31 320798100

**Norge**

FrostPharma AB  
Tlf: + 46 8243660

**Österreich**

IHCS Arzneimittel Vertriebs GmbH  
Tel: +43 171728861

**Polska**

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

**Portugal**

WhiteOak Pharmaceutical B.V.  
Tel: +351 300505995

**România**

WhiteOak Pharmaceutical B.V.  
Tel: +31 202255118

**Slovenija**

WhiteOak Pharmaceutical B.V.  
Tel: +385 17757005

**Slovenská republika**

WhiteOak Pharmaceutical B.V.  
Tel: +42 123325144

**Suomi/Finland**

FrostPharma AB  
Puh/Tel: + 46 8243660

**Sverige**

FrostPharma AB  
Tel: + 46 8243660

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

## **Brugsanvisning, håndtering og bortskaffelse**

### **Forholdsregler ved klargøring og administration**

Paclitaxel er et cytotoxisk anticancerlægemiddel og, som ved andre potentielt toksiske forbindelser, bør der udvises forsigtighed ved håndtering af Apexelsin. Handsker, beskyttelsesbriller og beskyttelsesbeklædning bør anvendes. Hvis Apexelsin-dispersionen kommer i kontakt med huden, skal du straks vaske huden grundigt med vand og sæbe. Hvis Apexelsin kommer i kontakt med slimhinder, skal du skylle grundigt med vand. Apexelsin bør kun klargøres og administreres af personale, der har modtaget passende indføring i håndteringen af cytotoxiske midler. Personale, der er gravide, bør ikke håndtere Apexelsin.

Da der er risiko for ekstravasation, tilrådes det at overvåge infusionsstedet nøje for mulige infiltrationer under administration af lægemidlet. Hvis infusionstiden af Apexelsin følger anvisningerne og begrænses til 30 minutter, reduceres risikoen for infusionsrelaterede reaktioner.

### **Rekonstitution af produktet og administration**

Apexelsin bør gives under overvågning af en kvalificeret onkolog på afdelinger, der er specialiseret i administration af cytotoxiske midler.

Apexelsin leveres som et sterilt, frysetørret pulver til rekonstitution inden brug. Efter rekonstitution indeholder hver ml dispersion 5 mg paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler. Administrer den rekonstituerede Apexelsin-dispersion intravenøst via et infusionssæt med et indsat 15 µm filter.

Ved brug af en steril sprøjte injiceres 20 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning, langsomt (i løbet af mindst et minut) ind i et hætteglas med 100 mg Apexelsin.

Infusionsvæsken bør sprøjtes mod indersiden af hætteglasset. Infusionsvæsken bør ikke sprøjtes direkte på pulveret, da dette kan resultere i skumdannelse.

Når tilsætningen er fuldført, skal hætteglasset have lov til at stå i mindst 5 minutter for at sikre ordentlig gennemvædning af det faste stof. Derefter bør hætteglasset forsigtigt og langsomt hvirvles og/eller vendes på hovedet i mindst to minutter, indtil alt pulver er fuldstændigt dispergeret. Dannelse af skum bør undgås. Hvis der forekommer skumdannelse eller sammenklumpning, skal dispersionen stå i mindst 15 minutter, indtil skummet lægger sig.

Den rekonstituerede dispersion skal være mælkeagtig og homogen uden synligt bundfald. En vis bundfældning af den rekonstituerede dispersion kan forekomme. Hvis der er synligt bundfald eller bundfældning, skal hætteglasset forsigtigt vendes på hovedet igen for at sikre fuldstændig redispersion før brug.

Inspicér dispersionen i hætteglasset for indhold af partikler. Administrer ikke den rekonstituerede dispersion, hvis der ses partikler i hætteglasset.

Det nøjagtige, totale volumen af 5 mg/ml dispersion, der kræves til patienten, beregnes, og den korrekte mængde rekonstitueret Apexelsin injiceres i en tom, steril (PVC- eller ikke-PVC-type) infusionspose.

Anvendelse af medicinsk udstyr med siliconeolie som smøremiddel (f.eks. kanyler og intravenøse (i.v.) infusionsposer) til at rekonstituere og administrere Apexelsin kan føre til dannelse af proteinholdige tråde. Administrer Apexelsin via et infusionssæt med et indsat 15 µm filter for at undgå administration af disse tråde. Trådene fjernes med et 15 µm filter, og de fysiske eller kemiske egenskaber af det rekonstituerede præparat ændres ikke herved.

Hvis filtre med en porestørrelse mindre end 15 µm anvendes, kan det medføre, at filteret tilstoppes.

Det er ikke nødvendigt at anvende specielle DEHP-frie infusionsbeholdere eller administrationssæt til at klargøre eller indgive Apexelsin-infusioner.

Efter administration anbefales det, at den intravenøse slange skylles med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske for at sikre administration af hele dosis.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

### **Stabilitet**

Uåbnede hætteglas med Apexelsin er stabile indtil den dato, der er angivet på emballagen, så længe hætteglasset opbevares i den ydre karton for at beskytte mod lys. Hverken frost eller nedkøling påvirker præparatets stabilitet negativt. Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperatur for dette lægemiddel.

### **Stabilitet af den rekonstituerede dispersion i hætteglasset**

Kemisk og fysisk stabilitet under brug er blevet påvist i 24 timer ved 2 °C-8 °C i den originale emballage, beskyttet mod lys.

### **Stabilitet af den rekonstituerede dispersion i infusionsposen**

Kemisk og fysisk stabilitet under brug er blevet påvist i 24 timer ved 2 °C-8 °C efterfulgt af 4 timer ved 25 °C, beskyttet mod lys.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet dog anvendes straks efter rekonstitution og fyldning af infusionsposerne, medmindre metoden til rekonstitution og fyldning af infusionsposerne udelukker risiko for mikrobiel kontaminering.

Hvis produktet ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -betingelser under anvendelse brugerens ansvar.

Den samlede opbevaringstid for det rekonstituerede lægemiddel i hætteglasset og i infusionsposen, når det opbevares i køleskab og er beskyttet mod lys, er 24 timer. Det rekonstituerede lægemiddel kan efterfølgende opbevares i infusionsposen i 4 timer ved temperaturer under 25 °C.